



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMENSTRÜEL ASTIM PREVALANSI VE DEĞERLENDİRİLMESİ,
ASTIMLI KADINLAR İLE SAĞLIKLI KADINLARIN PREMENSTRÜEL
SEMPTOMLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Dilek ÇETİNER BAHÇETEPE

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2012



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMENSTRÜEL ASTIM PREVALANSI VE DEĞERLENDİRİLMESİ,
ASTIMLI KADINLAR İLE SAĞLIKLI KADINLARIN PREMENSTRÜEL
SEMPTOMLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Dilek ÇETİNER BAHÇETEPE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Dane EDİGER

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	ii-iii
Summary (İngilizce özet).....	iv-v
Giriş.....	1-26
Gereç Yöntem.....	27-30
Bulgular.....	31-44
Tartışma ve Sonuç.....	45-52
Kaynaklar.....	53-59
Teşekkür.....	60
Özgeçmiş.....	61

ÖZET

Premenstrüel sendrom (PMS), menstrüel siklusun luteal fazında ortaya çıkan, fiziksel, psikolojik sıkıntı ve önemli davranış değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Premenstrüel Astım (PMA) ise aynı dönemde astım semptomlarında ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşmeyle giden klinik bir durumdur. Yapılan çalışmalarda PMA'lı kadınlarda PMS insidansı kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın amacı; astımlı kadınlarda PMA prevalansını belirlemek ve bu hastaların premenstrüel semptomlarının dağılım ve şiddetini sağlıklı kadınlarla karşılaştırmaktır.

Çalışmamıza 18–49 yaş arasında 30 astımlı kadın ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kadın alınmıştır. Hastalara astım ve menstrüel siklus ilişkisini gösteren soruları içeren anket formu dolduruldu ve 12 hafta boyunca günde 2 kez, astım semptom skoru ve PEF [Peak Ekspiratuvar Flow (tepe akım hızı)] düzeyleri ölçüldü. Her iki gruba PMS' i değerlendiren anket uygulandı. Premenstrüel dönemde hastaların % 33,3'ü astım semptomlarında artış tanımlarken, bu dönemde semptom skorunda artış olan %26,6 hasta vardı. PEF değerlerine göre, luteal faz ortalama PEF değeri, folliküler faza göre %20 düşük bulunan 5 hasta (%16,6) objektif olarak PMA tanısı aldı. Astımlı ve sağlıklı kadınlarda premenstrüel semptomlar açısından fark saptanmadı. PMS şiddeti, bu dönemde astım semptomları artan hastalarda, artmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. PMA tanısı alanlarda depresif semptomlar ve su tutulumu diğer astımlılara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Sonuç olarak, astımlı kadınların anamnezinde premenstrüel döneme ait semptomlara yer verilmesinin önemi ve PMA tanısı alanlarda astım tedavisi düzenlenirken bu durumun göz önünde tutulmasının gerekli olduğu anlaşılmaktadır. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu ve elde edilecek sonuçların PMA tanı ve tedavisine yaklaşımda yol gösterici olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: astım, premenstrüel astım, premenstrüel sendrom,
PEF

SUMMARY

The prevalence and evaluation of premenstrual asthma, comparing premenstrual symptoms with asthmatic and healthy women.

Premenstrual syndrome (PMS) is described as a physical and psychological distress with important behavioral changes occurring in the luteal phase of the menstrual cycle. Premenstrual asthma (PMA) within the same period, is a clinical situation leading to worsening of asthma symptoms and lung functions. Studies showed that the incidence of PMS, in women diagnosed with PMA, is significantly higher than the control group. The purpose of our study is to determine the prevalence of PMA in women with asthma and to compare the distribution and severity of the premenstrual symptoms of this patients with healthy women.

In our study between the ages of 18-49 years, 30 asthmatic women and 30 healthy women, as a control group were included. Patients were asked to fill out a questionnaire including questions about the relationship of asthma and the menstrual cycle. Asthma symptom scores and PEF [peak expiratory flow (peak expiratory flow rate)] levels of the patients were measured twice a day for 12 weeks. To evaluate PMS, a questionnaire was administered to both groups. In premenstrual period, 33.3% of the patients define an increase in asthma symptoms whereas 26.6% of patients which is an increase in symptom score. During this period, only 16,6 % (5) of patients were diagnosed as PMA having 20% lower PEF levels in luteal phase than in follicular phase. There was no difference between healthy and asthmatic women about premenstrual symptoms. PMS severity of the patients whose asthmatic symptoms worsens in this period was significantly higher than patients whose asthma symptoms do not change. The patients with PMA were found to be having significantly higher depressive symptoms and water retention than other asthmatic patients.

As a result, this study showed the importance of questioning the asthmatic women about their symptoms in premenstrual period and also it showed that patients, who are diagnosed as PMA, may need rearrangement of their asthma therapy in this period. We believe that large studies are needed, from which we can obtain more extensive results in order to diagnose and treat PMA.

Key words: asthma, premenstrual asthma, premenstrual syndrome, PEF

GİRİŞ

Astım

Tanım ve Tarihçe

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler başta olmak üzere pek çok hücreyel elemanın rol oynadığı, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon havayollarında aşırı duyarlılığa yol açarak ataklar halinde gelen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissine neden olur. Bu semptomlar genellikle gece veya sabaha karşı ortaya çıkar. Havayolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle tedaviyle veya spontan düzelmektedir (1, 2).

Astım kelimesi Yunanca'da " zorlu üfleme" kökünden türetilmiştir. İlk ayrıntılı bilgiler Galen ve Aretaeus tarafından ortaya konmuştur. Sir John Floyer 1698 yılında ilk astım kitabını yazmış olup, 1769 yılında John Millar çocuklarda astımı tanımlamıştır. Salter tarafından 1864 yılında astım, extrensek ve intrensek olarak ikiye ayrılmıştır (3). Son 20 yılda astımın patofizyoloji, immünoloji ve farmakolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hastalık hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir (1, 2). Hastalığın prevalansı dünyanın çeşitli ülkelerinde değişiklik göstermekle birlikte, çocuklarda %5–15, erişkinlerde %5–10 oranında seyretmektedir (1, 4).

Astım prevalans çalışmalarında sıklıkla anket yöntemi kullanılmaktadır. Bunlardan çocuklar için geliştirilen yöntem ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies In Childhood) , erişkin yaş grupları için geliştirilen ise ECRHS (European CommunityRespiratory Health Survey) protokolü olarak bilinmektedir (5, 6).

Yirmiiki ülkede, 48 merkezde, 20–44 yaş arası grupta yapılan ECRHS çalışmasının sonuçlarına göre periyodik astım prevalansı %4,1 ile en

düşük Hindistan'da, %32 ile en yüksek İrlanda'da bulunmuştur (7). Ülkemizde çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları sonucu astım prevalansı, çocuklarda %1,9-%27, erişkinlerde %1,2–9,4 arasında değişmektedir (2).

Astım her iki cinste ve her yaş grubunda görülmekle beraber puberte öncesinde erkeklerde, puberte sonrasında ise muhtemelen menstrüasyonun başlamasıyla birlikte kadınlarda daha sık görülmektedir (8).

Astımdan dolayı dünyada, yılda yaklaşık 250000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Hastalığın morbiditesi; yaşam kalitesi, sağlık hizmeti, astım ciddiyeti, ilaç kullanımı, tedavi maliyeti, prevalans ve insidans gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (2, 9).

Risk Faktörleri

Astımda risk faktörleri, kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak yatkın olan bireylerde astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere başlıca iki grupta toplanmaktadır (1). Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (10).

1. Kişisel Faktörler

1.A. Genetik

Astımın ailesel geçiş gösterdiği bilinmekte, genetiğin büyük oranda rol oynadığı tahmin edilmektedir. Genel olarak astım %1–10 oranında görülürken, anne babadan birisinin astımlı olması durumunda, çocukta astım görülme sıklığı %20–30 'a, her ikisinin de astımlı olması durumunda ise %60-70'e çıkmaktadır (2, 11). Ailede astımlı birinin olması astım riskini 3–4 kat artırır.

Astımın patogenezinde birçok gen rol oynamaktadır (10, 12). Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır: Allerjene spesifik antikor üretimi (Ig E yapısında), havayolu aşırı cevaplılığında etkili olan genler, inflamatuvar mediatörlerin sentezini etkileyen genler, Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (2, 13).

İnsan genomunda birçok bölgenin astım ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Astıma genetik yatkınlığı belirleyen en önemli genler CD14, beta–2

adrenoreseptörler ile TNF-alfa, IL-4R ve IL-12 gibi sitokinleri kodlayan genlerdir (14).

1.B. Obezite

Obezite ve astım arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik veriler ilk bildirildiğinde, asıl ilişkinin egzersiz ve astım ya da diyet ve astım arasında olduğu düşünülmüştür (15). Ancak, bu ilişkiyi açıklayabilecek farklı mekanizmalar söz konusudur. Ortak genetik predispozisyon ya da “*in utero*” faktörler gibi ortak bir etyoloji var olabilir (16, 17). Obezite komorbiditesi olarak gastroözofageal reflü ya da uykuda solunum bozukluğu astımı etkileyebilir. Obeziteye bağlı mekanik faktörler de hava yolu obstrüksiyonunu kötüleştirme potansiyeline sahiptir. Leptin gibi belli mediatörlerin havayolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması söz konusu olabilir (1, 15). Hepsinin ötesinde, inflamatuvar herhangi bir stimulus yokluğunda, obezitenin pek çok sitokin, kemokin ve solubl sitokin reseptörlerinin serum düzeylerinde artışla karakterize olduğu ve kilo kaybıyla bu düzeylerin azaldığı bilinmektedir. Obezite durumunda bunların ekspresyonlarının artışı ile astımlılarda hava yolu inflamasyonu ve obstrüksiyonu artış gösterebilir (15).

1.C.Cinsiyet

Cinsiyet farklılığı astımın doğal oluşumunda ve seyirinde önemli bir faktör olabilmektedir. Erkek cinsiyet çocukluk çağı astımı için önemli bir risk faktörüdür. Ondört yaş öncesi erkek çocuklarda astım prevalansı, kız çocukların 2 katıdır (2, 18). Bu, kısmen erkek çocuklardaki artmış atopi prevalansına, erkek çocukların havayollarının kızlara göre daha dar, dolayısıyla havayolu obstrüksiyonuna karşı daha duyarlı olmasına bağlanmaktadır (19). Puberte sonrasında ise muhtemelen menstrüasyonun başlamasıyla birlikte fark kapanmakta, erişkin dönemde astım kadınlarda daha sık görülmektedir (18, 19). Astımın hormonal faktörlerden etkilenebildiği uzun yıllardır bilinmektedir. Premenstrüel dönemde astmatik yakınmalar şiddetlenmekte ve hamilelik esnasında hastalık aktivitesi değişmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda astım hem daha sık hem de daha ağır seyreder (20). Acil başvurusu, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı kadınlarda daha siktir. Astımlı kadınların erkeklere göre; daha fazla semptomatik

olduğu, daha çok hastaneye başvurdukları, daha fazla oral steroid kullandıkları, morbidite ve mortalite oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (21). Yapılan çalışmalarda astımın ağırlığı ile cinsiyet arasında bir ilişki olduğunu ve ayrıca 30 yaş üstünde olan kadınların erkeklere göre hastanede yatış sürelerinin de daha fazla olduğu gösterilmiştir (22, 23). Postmenopozal dönemde yaşa ayarlanmış astım prevalansı premenopozal döneme göre düşüktür. Menopozal dönemde kullanılan hormon replasman tedavisinin yeni tanı almış astım sıklığını artırdığı, varolan astımlılarda ise atakları arttırdığı gözlemlenmiştir (24, 25).

2.Çevresel Faktörler

Astımın ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel faktörler, aynı zamanda hastalık semptomlarının artmasına da yol açmaktadır.

2.A. Allerjenler

Astımda etyolojik olarak önemli olan allerjenler inhalen allerjenlerdir ve havadaki partiküllerin solunması yolu ile reaksiyona neden olurlar. İnhalen allerjenler iç ve dış ortam allerjenleri olarak iki grupta incelenir (Tablo–1) (26).

Tablo–1: İnhalen allerjenler.

İç ortam allerjenleri	Ev tozu akarları, hamamböceđi Mantarlar Evcil hayvanlar (kedi, köpek)
Dış ortam allerjenleri	Polenler Mantarlar

Yenidođan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile aspergillusun 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (1, 27). Yapılan çalışmalarda, ülkemizde hastaların ev içi allerjenler arasında en yüksek oranda ev tozu akarlarına karşı duyarlılıkları olduğu gösterilmiştir (28–31). Bu duyarlılık, Samsun, İzmir ve Adana gibi kıyı şehirlerimizde daha da sıktır (32). Ev dışı allerjenler arasında polenler başı çekmektedir. Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet

dönemine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (2, 33).

2.B. Enfeksiyonlar

Allerjik hastalıkların gelişiminde enfeksiyonların rolü oldukça karışıktır. Bebeklik çağında geçirilen respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüs enfeksiyonları epitelyum harabiyeti yaparak ve Th2 yanıtını artırarak atopi ve astımın ortaya çıkmasında rol oynayabilirler (34). Diğer yandan bazı çalışmalar erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (28,29). Gebelikte ve erken çocukluk döneminde immünite Th2 ağırlıklıdır. Erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonlar, Th2 cevabını Th1'e çevirir; bu da astım ve allerji gelişimin baskılayıcı olabilir (35). Hijyen hipotezi adı verilen bu hipotezin doğruluğu araştırılmaya devam edilmektedir (1, 2, 34, 36).

2.C. Sigara

Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde sigaraya maruz kalınması, astım riskini arttırmaktadır (1). Sigara, persistan havayolu inflamasyonuna yol açar (37). Bunun yanında sigara, bronş hiperreaktivitesi riskini arttırmakta, solunum fonksiyonlarını bozmakta, total IgE'yi yükseltmekte ve astımlı hastaların ağırlık derecesini arttırarak tedaviye yanıtı azaltmaktadır (37, 38).

2.D. Mesleksel Faktörler

Üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1, 2, 39, 40). Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücreli) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç vardır (2, 41).

Astıma yol açan mesleki etkenler 3 grupta toplanmaktadır:

1-Yüksek molekül ağırlıklı etkenler: Ig E yapımını uyaran hayvansal ve bitkisel kaynaklı alerjenlerdir. En önemlileri un, enzimler, böcekler ve hayvanlardır

2-Düşük molekül ağırlıklı etkenler: Başta izosiyanat ve metaller olmak üzere yüksek derecede reaktif maddelerdir.

3-İrritan etkenler: İmmünojen olarak bilinen ve havayolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi irritanlardır (2).

2. E. Hava Kirliliği

Astım prevalansındaki artışla, hava kirliliğindeki artış arasında ilişki olduğuna dair çok sayıda kanıt olmasına rağmen altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Çeşitli çalışmalar, hava kirlleticilerinin neden olduğu epitel hasarı ve azalmış mukosilyer klirensin inhalasyonla alınan alerjenlerin havayolu mukozasına daha kolay penetre olabileceklerini, dolayısıyla immün sistem hücreleriyle etkileşime girebileceklerini ileri sürmüşlerdir (26).

3.F. Diyet ve Beslenme

Beslenme alışkanlığındaki değişiklikler de astım ve alerjik hastalıkların artan prevalansından sorumlu tutulmaktadır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada yüksek oranda balık tüketen çocuklarda bronşial hiperreaktivitenin ve astım prevalansının düşük olduğu gösterilmiştir (42, 43). Hazır gıdalarla beslenme, düşük antioksidan alımı, diyetle düşük C ve E vitamini, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi alımı, yetersiz n-3 poliansatüre yağ asidi alımının astım riskinde artış ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (2, 44, 45).

Patogenez

Astımın klinik bulguları, havayollarında meydana gelen üç temel patofizyolojik olayın sonucunda ortaya çıkar (2, 11):

1-Havayolları inflamasyonu

2-Artmış havayolu duyarlılığı

3-Geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu

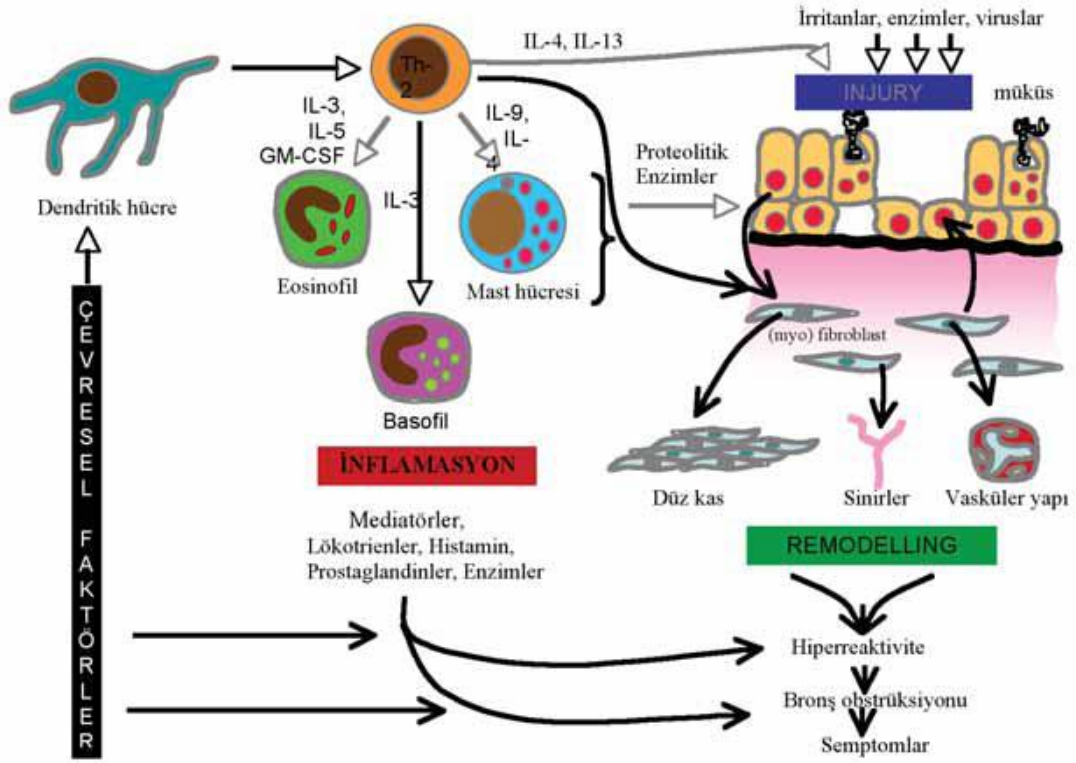
Havayolu mukoza ve submukozasının inflamasyonu, astım patogenezinde rol oynayan temel patolojidir. Astımdaki havayolu inflamasyonunun karakteristik özellikleri; lökosit infiltrasyonu, epitelyal hasar,

bazal membran kalınlaşması, ödem, mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve bronşial düz kaslarda hipertrofidir (11). İnflamasyon bütün havayollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir (2).

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatuvar hücrelerdir. Ayrıca epitel, düz kas hücreleri, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (2, 46-48). Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri bilinmektedir. Bu mediatörler; kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (2, 49-53).

Astımdaki geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu birkaç patolojik oluşum arasındaki etkileşimin sonucu meydana gelir. Havayolu lümeni ödem, lökosit infiltrasyonu, düz kasların hipertrofisi ve kontraksiyonu sonucu daralır, artmış mukus üretimi havayollarında tıkanıklığa yol açar ve mukosilyer aktivite bozulur. Havayolu çapındaki daralma hava akımında zorlanma ile sonuçlanır ve havayolu direnci artar (54).

Astımda hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır (55, 56). Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında relatif olarak geri dönüşümsüz darlıkla sonuçlanabilir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda havayolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur (2, 57, 58) (Şekil 1).



Şekil-1: Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling).

Bronş aşırı duyarlılığı

Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması, birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, henüz tam olarak bilinmemektedir (2, 59, 60).

Astımda Tanı ve Sınıflama

Astım tanısının temeli anamneze dayanmaktadır. Diğer yöntemler tanıya yardımcı olarak veya ayırıcı tanıda kullanılırlar.

Anamnez

Nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüsde baskı hissi, öksürük şikâyetleri olabilir. Aralarda rahat dönemlerin olduğu ataklarla seyreder. Astım bazen kendini sadece öksürükle gösterebilir. Öksürüğü inatçı olması ve gece uykudan uyandırması tipiktir. Soğuk algınlığı nedeniyle ortaya çıkan öksürükler üç haftadan daha uzun sürerse ve hasta “her soğuk algınlığının göğsüne indiğini” söylese astımdan şüphelenilmelidir. Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, allerjenler, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (2, 60). Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir (61).

Fizik Muayene

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir ve bu durum astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren ekspiryum uzaması, hışıltı ve ronküslerdir. Ronküs astım için en tipik bulgu olmasına rağmen ciddi astım ataklarında duyulmayabilir. Ağır atak sırasında sessiz akciğer, hiperinflasyon, siyanoz, taşikardi, konuşmada güçlük, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler, uykulu olma hali olabilir (2, 62).

Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir (2).

Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü (Spirometre)

Solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun geridönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular. Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını dışlatmaz (2, 63). Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için spirometre ile ölçülen 1. saniye zorlu ekspiratuvar akım (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve PEFmetre ile ölçülen zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçümleri kullanılır. FEV1, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre

belirlenir. Hastanın değerlerinin beklenen değere oranının %80 ve üzerinde olması normal kabul edilir. Hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygun test FEV1/FVC oranının kullanılmasıdır (1, 2). Bu oranın erişkinde %75, çocuklarda %85' den düşük bulunması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Geridönüşümlü terimi genellikle FEV1 (veya PEF) değerinde kısa (hızlı) etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder (2, 64). Değişkenlik kavramı ise zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri kastetmektedir.

Geridönüşümlülük Testi

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan [4 puf salbutamol(400 mikrogram) veya 4 puf terbutalin (1000 mikrogram)] 15–20 dakika sonra FEV1'de bazal değere göre >%12 veya >200 ml, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının geridönüşümlü olduğunu gösterir (1, 2, 61, 65).

Bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2–3 hafta oral kortikosteroid (20–40 mg/gün prednizolon) veya 6–8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç geridönüşümlülük varlığı olarak değerlendirilir (1, 2).

PEF [Peak Ekspiratuvar Flow (tepe akım hızı)]

PEF metreler ucuz, taşınabilir ve hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Hastanın tedaviye uyumunu artırabilir. Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce (yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda) ; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra (yani değerler en yüksek durumdayken) ölçülür (1, 2). Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir (Şekil-2). Değişkenliğin %20' nin üzerinde artmış olması astım lehine kabul edilir (2, 60). Bir diğer yol ise, bir hafta içerisinde ölçülen en düşük sabah prebronkodilatör PEF değerinin

hastanın en iyi PEF değerine bölünmesi ile elde edilir (Min%Max). Sonuncu yöntem hava yolu değişkenliğini gösterebilecek en iyi PEF parametresi olarak kabul edilir, çünkü günde bir kez ölçüm yeterlidir, hesaplanması basittir ve hava yolu duyarlılığı ile daha iyi korelasyon gösterir (1, 2).

$$\text{PEF Değişkenliği: } \frac{\text{En yüksek PEF değeri} - \text{En düşük PEF değeri}}{\frac{1}{2} \times (\text{En yüksek PEF değeri} + \text{En düşük PEF değeri})} \times 100$$

Şekil-2: Günlük PEF değişkenliği formülü.

Nonspesifik Bronş Provokasyonu

Bu test tanı koymak amacıyla rutin olarak yapılmamalıdır. Spirometrik ölçümlerle FEV1, FVC normalse, PEF takibi de yapılmıyorsa, anamnez kuşkuluyorsa, objektif tanı için histamin veya metakolinle nonspesifik bronkoprovokasyon testleri uygulanabilir. (11, 66). Test sonucu genellikle FEV1'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmayı provoke eden doz (veya konsantrasyon) olarak ifade edilir. Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir (1, 2, 61, 65).

İnflamatuvar Belirteçler

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için balgamda total hücre sayıları, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir (1, 2, 61, 67). Ayrıca ekshale nitrikoksit (FeNO) ve karbon monoksit düzeyi ölçümlerinin de astımda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (1, 2, 61).

Allerjik Değerlendirme

Erişkin astım hastalarında atopi oranı %50 olup astım ile başta allerjik rinit olmak üzere diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle astımlı kişilerde gerektiğinde ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Anamnezinde allerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prik testidir. Bu testi

yapmanın amacı, atopik astımlıları ayırmak ve eğer hastanın bulunduğu ortamda kendisini etkileyen bir allerjen varsa ondan uzaklaşmasını sağlamaktır. Spesifik IgE ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Serum Total IgE ölçümünün atopi tanısında kişisel bazda hiçbir değeri yoktur (1, 2).

Akciğer Grafisi

Astımda akciğer grafisi genellikle normaldir ancak ataklar sırasında hiperinflasyon, segmental veya subsegmental infiltratlar, atelektaziler olabilir. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez (2, 11).

Astım Sınıflaması

Astım; semptomlar ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanmıştır. Ancak ağırlık değerlendirmesiyle ilgili sorunlar nedeni ile bu sınıflama artık önerilmemektedir. Ağırlık değerlendirmesiyle ilgili sorunlar aşağıdaki şekilde maddeler halinde özetlenebilir (1, 2, 15):

1. Ağırlık değişkendir, zaman içinde değişebilir
2. Semptomlar her zaman ağırlıkla korele değildir.
3. Semptomlar ve fonksiyonlar arasındaki korelasyon zayıftır.
4. Ağırlık tedavi yanıtını öngörmede yetersizdir.
5. Ağırlık için kullanılan parametrelerin tedaviye yanıtı farklı sürelerde gelişmektedir.
6. Her ağırlık derecesinde kontrol sağlanabilir ancak kontrol sağlamak için gerekli doz değişir.

Bu nedenle hastayı o anki semptom ve fonksiyonlarıyla değerlendirmenin hastalığın değişken doğasına aykırı olduğu sonucuna varıldı. Bugün artık önerilen, astımın son 4 haftadaki kontrol düzeyine göre sınıflama yaklaşımıdır. Kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında değil olarak sınıflama yapılır (1, 2) (Tablo–2). Bu kontrolü saptamada çeşitli anketler kullanılır: Asthma Kontrol Testi (AKT), Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ),

Asthma Control Scoring System (ACSS). AKT ve ACQ klinik kullanımda en çok kullanılan 2 kısa ankettir (Şekil-3) (68).

Tablo- 2: Astım Kontrol Değerlendirmesi

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında(Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez ya da yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 ya da daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin Kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/ Uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatici ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez	Haftada 2 kezden fazla ya da yok	
Solunum fonksiyonları(PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da bilinen en iyi kişisel değerin ($< \%80$ 'i)	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	

Astım Kontrol Testi™™ (AKT)

1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi? Puan

Tamamen 1 Çoğunlukla 2 Bazen 3 Nadiren 4 Hiçbir zaman 5

2. Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?

Günde bir kezden fazla 1 Günde bir kez 2 Haftada 3-6 kez 3 Haftada 1 veya 2 kez 4 Hiçbir zaman 5

3. Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz kaç kez gece veya sabah sizi normal kalkış saatinizden önce uyandırdı?

Haftada en az 4 gece 1 Haftada 2-3 gece 2 Haftada bir kez 3 Bir veya iki kez 4 Hiçbir zaman 5

4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?

Günde 3 kez veya daha sık 1 Günde 1 veya 2 kez 2 Haftada 2 veya 3 kez 3 Haftada 1 kez veya daha az 4 Hiçbir zaman 5

5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Hiç kontrol altında değil 1 Zayıf düzeyde 2 Bir dereceye kadar 3 İyi düzeyde 4 Tamamen kontrol altında 5

Hasta Toplam Puanı

Şekil-3: Astım kontrol testi.

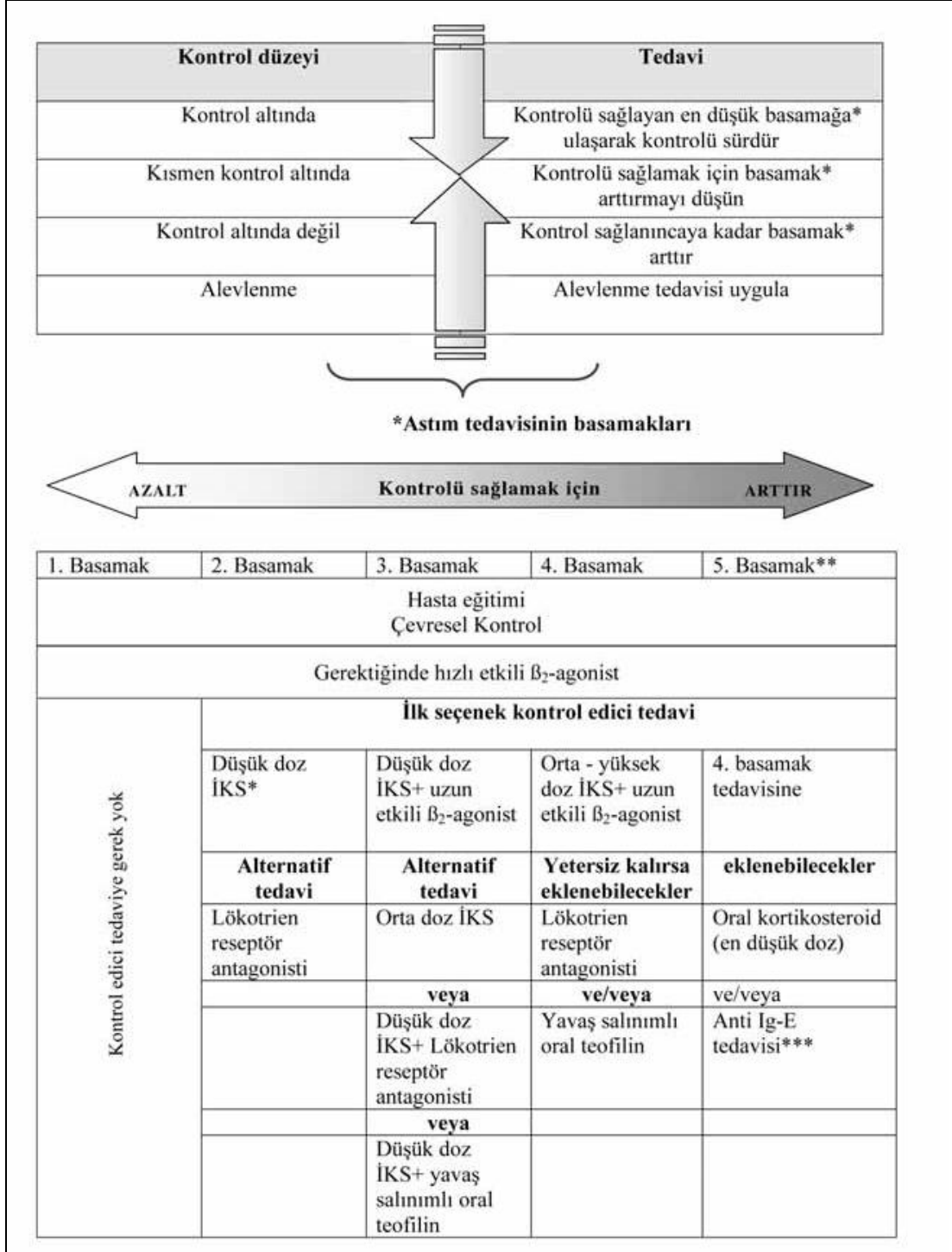
Astım Tedavisi

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, antiinflamatuvar etkileri ile uzun süreli tedavide kullanılan kontrol edici ilaçlar ve hızlı etkileri ile bronkokonstriksiyonu düzeltten rahatlatıcı ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. (Tablo–3) (1, 2).

Tablo–3: Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Kontrol edici ilaçlar	Rahatlatıcı ilaçlar
İnhale ve sistemik glikokortikoidler	Hızlı etkili inhale β2-agonistler
Lökotrien antagonistleri	İnhale antikolinerjikler
İnhale β2-agonistler	Kısa etkili teofilin
Yavaş salınan teofilin	Hızlı etkili oral β2-agonistler
Kromonlar	
Anti-IgE	

Güncel tedavi yaklaşımı GINA klavuzuna göre, astım kontrolü odaklı olan astım tedavi anlayışıdır. Tedavi yaklaşımı, kontrol sağlanabilmesi için tedavi yoğunluğunun (dozlar ve/veya ilaç sayısı) arttırılabildiğini yansıtan beş basamak şeklinde düzenlenmiştir. Tüm basamaklarda gerektiğinde kullanılmak üzere rahatlatıcı (kurtarıcı) bir ilaç verilmelidir. 2. basamaktan 5. basamağa kadar, kontrol edici çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Mevcut tedavi ile kontrol sağlanmazsa, kontrol sağlanana kadar tedavi basamaklı olarak arttırılır. Kontrol en az 3 ay süre ile sağlanırsa, bunu sürdürüldüğü en alt tedavi basamağını ve tedavi dozunu saptamak üzere, tedavi basamaklı olarak azaltılabilir (Şekil-4) (1, 2).



Şekil-4: Kontrole dayalı tedavi yaklaşımı.

*İKS: İnhaler kortikosteroidler **Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna göndermeyi düşün

*** Sadece tüm kontrol edici tedavilere rağmen astımı kontrol altına alınamayan atopik olduğu kanıtlanmış olgulara uzman merkezlerce uygulanması önerilmektedir

Astım Fenotipleri

Astım çeşitli klinik fenotiplerle seyredebilir (69). Önceleri ekstresek (allerjik) ve intrensek (allerjik olmayan) astım şeklinde başlayan fenotipik yaklaşıma zamanla erken- geç başlangıçlı astım, öksürükle seyreden astım, egzersiz astımı, noktürnal astım, aspirine duyarlı astım, premenstrüel astım, steroide dirençli/bağımlı astım, brittle astım, meslek astımı gibi fenotipler eklenmiştir (Tablo-4) (70).

Tablo-4: Farklı kategorilere göre astımın fenotipik sınıflaması (70).

Klinik ve fizyolojik özelliklerine göre astım fenotipleri	
1. Şiddetine göre astım	4. Tedaviye direncine göre astım
2. Atak eğilimine göre astım	5. Başlama yaşına göre astım
3. Kronik hava yolu obstrüksiyonuna göre astım	
Tetikleyici faktörlere göre astım fenotipleri	
1. Aspirine duyarlı astım	4. Premenstrüel astım
2. Allerjik astım	5. Egzersizle tetiklenen astım
3. Mesleksel astım	
İnflamatuvar özelliklerine göre fenotipler	
1. Eozinofilik astım	
2. Nötrofilik astım	
3. Pauci-granülositik astım	

Premenstrüel Astım (PMA)

Cinsiyet farklılığı astımın doğal oluşumunda ve seyrinde önemli bir faktördür. Ondört yaş öncesi erkek çocuklarda astım prevalansı, kız çocukların 2 katıdır (2, 18). Puberte sonrasında ise muhtemelen menstrüasyonun başlamasıyla birlikte fark kapanmakta, erişkin dönemde astım, kadınlarda daha sık görülmektedir (18, 19). Acil başvuruları da kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazladır. Kadınların astım alevlenmeleri

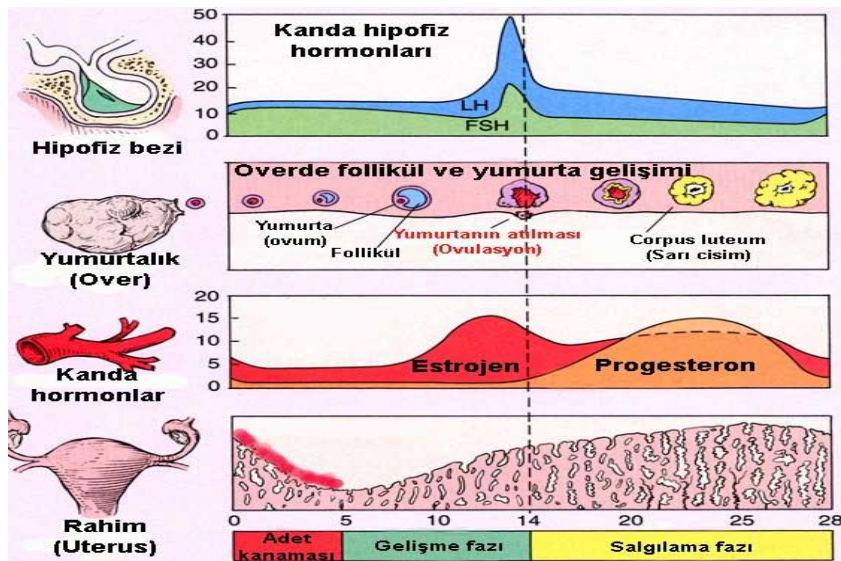
nedeni ile acile ve hastaneye başvurularının %46' sını perimenstrüel dönemde olmaktadır (71, 72).

Menstrüel Siklus

Menstrüel dönem, kadının genitoüriner sistem içerisinde meydana gelen değişimlerle kendini gösterir. Menstrüel siklus yumurtalık oluşumundaki değişikliğe bağlı olarak folliküler faz ve luteal faz olmak üzere iki döneme ayrılır. Bu iki faz ovülasyon ile birbirinden ayrılır.

Folliküler faz menstrüel kanamanın ilk günü ile başlar ve süresi kadından kadına değişmekle birlikte ortalama 14 gündür. Luteal faz ise sabit olup 14 gün sürmektedir. Folliküler fazda folliküler stimulan hormon (FSH) konsantrasyonu oldukça yüksektir ve luteinizan hormon (LH), estradiol, progesteron hormonları düşük seviyededir. LH piki ile östrojen artışı ve ovülasyon meydana gelir. Luteal fazda LH'da ani düşüşle birlikte estradiol düzeyi çok hızlı bir şekilde düşer ve progesteron artar. Luteal fazın sonunda (24-28.günler) eğer gebelik oluşmadıysa progesteron salgılanması durur ve menstrüel kanama başlar (Şekil-5) (73).

Hormonların aylık değişimi uterus üzerinde belli değişiklikleri meydana getirirken, tam olarak aydınlatılmayan mekanizmalarla astımın da seyrini ve ağırlığını etkilemektedir (74).



Şekil-5: Menstrüel siklus

PMA Tanımı ve Tanısı

Premenstrüel Astım (PMA) menstrüel siklusun luteal fazında astım semptomlarında ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşmeyle giden klinik bir durumdur. Menstrüel siklus ile astım ilişkisi ilk kez 1931'de Frank tarafından vurgulandı. Daha sonra Claude ve Allemany tarafından premenstrüel astım terimi ortaya konmuştur (75).

Literatüre bakıldığında PMA tanısı için 3 farklı yöntem vardır:

1-Subjektif olarak PMA: Hastaya premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış olup olmadığı sorularak 'evet' cevabı verenlerin PMA kabul edilmesi (71, 72, 76–80),

2- Yarı-objektif olarak PMA: Günlük astım semptomlarını ve/ veya ilaç kullanımında artışı sayısal olarak skorlayıp luteal fazda folliküler faza göre artışın olduğu gösterilen hastaların PMA kabul edilmesi (81–84),

3- Objektif olarak PMA: Günlük ölçülen PEF değerlerinde folliküler faz ortalaması ile karşılaştırıldığında luteal fazda %20'den fazla düşüş olan hastaların PMA kabul edilmesi (85–87).

Literatür verilerine göre astımlı kadın hastaların %8–40' ında premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış saptanmıştır (71, 72, 76–78, 80). Agarwall ve Shah, çalışmalarında astım tanılı kadınların %96' sında perimenstrüel belirtilerin olduğunu ve bu belirtiler arasında %52 weezing, %43 nefes darlığı, %39 öksürük, %13 balgamda artış olduğunu saptamışlardır (77). Premenstrüel astıma bağlı tekrarlayan hastaneye yatışlar, solunum yetmezliği ve iki kız kardeşte puberteye girdikleri ilk dönemlerde premenstrüel astıma bağlı ani ölüm rapor edilmiştir (88).

PMA tanısında yarı-objektif olarak belirlenmiş PMA prevalans çalışmaları vardır. Bu kriteri ilk kez tanımlayan Elliason olmuştur ve 57 hastanın alındığı çalışmasında prevalansı %33 olarak bildirmiştir (81). Daha sonraki çalışmalarda Chandler %36, Ensom %54 prevalans bildirmişlerdir. Detaylı semptom skorları ve kurtarıcı ilaç kullanımı sadece birkaç çalışmada bildirilmiştir (22, 71, 89, 90).

PEF takiplerinde folliküler faz ortalaması ile karşılaştırıldığında luteal fazda (premenstrüel dönemde) en az 2 gün boyunca %20'den fazla olan değişiklikler premenstrüel astım tanısı koydurur (87). Spirometrinin PMA tanısında yararı yoktur. Yapılan çalışmalarda PMA semptomuna bakılmaksızın hastalara luteal ve folliküler fazda olmak üzere sadece 2 zaman noktasında FEV1 ölçümü de yapılmış, ancak PMA tanısında yarar sağlamamıştır (23, 71, 89–91). Shames ve ark, PMA'lı hastalarda PMA olmayanlara göre daha düşük FEV1 saptamışlar, ancak siklik değişiklik saptamamışlardır (71, 23). Maksimal egzersiz yanıtı, dakika ventilasyonu, solunum kas dayanıklılığı ve difüzyon kapasitesi gibi solunumsal parametreler de incelenmiş ve menstrüel sıklustan etkilendikleri gözlenmiştir (71).

Menstrüel siklus dönemlerinde hava yolu duyarlılığı açısından çelişkili sonuçlar vardır. Premenstrüel dönemde bronşiyal hiperreaktivitede anlamlı bir artış olmadığını saptayan yayınların yanısıra (89, 90, 92) anlamlı bir artış olduğunu gösteren yayınlar da (71, 92, 93) vardır.

PMA Patofizyolojisi

Menstrüasyona bağlı astım semptomlarındaki kötüleşmenin mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Psikolojik, prostaglandin aracılı, immün sistem ve seks hormonlarına bağlı mekanizmaların etkili olabileceğine dair yayınlar vardır (75, 92).

Kadın seks hormonları

Kadın seks hormonlarının, sitokinler dahil birçok inflamatuvar hücre üzerinde etkileri vardır. Lökositlerin, nötrofillerin, eozinofillerin, monositlerin ve lenfositlerin luteal fazda arttığı kabul edilir. Periferik kanda TH–1/TH2 dengesinde TH–2 yönünde sapma, lenfositlerde artış nedeni ile IL–4 ve IFN-gama düzeyinde artış olmaktadır (71, 94, 95). Bu durum, inflamatuvar hücreler üzerinde östrojen ve progesteron reseptörleri olduğunu düşündürmüştü ve üst solunum yollarındaki mast hücrelerinde bu reseptörler gösterilmiştir. Ancak diğer periferik kan hücrelerinde saptanamamıştır (71, 96). Premenstrüel

dönemde progesteronun azalması mast hücre degranülasyonu kolaylaştırabilir. Endometriumun fonksiyonel tabakasında, menstrüasyondan hemen önce ve menstrüel kanama sırasında mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonu olduğu ortaya konmuştur (97).

Östrojen, B lenfositlerin farklılaşmasında artış, antikor üretimi, T lenfositlerin sayısında ve supresör etkisinde azalmadan sorumlu tutulmakta iken progesteron etkisine ait fazla belge yoktur (98, 99).

Progesteron uterus düz kasları üzerinde gevşetici etkiye sahiptir ve doğum sırasında hızla düşmesi ile uterus kasılmaya başlar. Bu hormonun bronşial düz kaslar üzerinde de aynı etkiyi yaparak bronkodilatasyona neden olduğu düşünülmektedir. Menstrüel siklus sırasında ovulasyondan hemen sonra yükselen progesteronun, luteal faz sonunda hızla düşmesi ile koruyucu etkisi kalkarak astım alevlenmeleri tetiklenebilir (100, 101). İn vitro koşullarda hamilelik sırasında progesteronun anne lenfositleri üzerinde baskılayıcı etkisi gösterilmiştir. İn vitro hayvan modelinde ise progesteron dahil cinsiyet hormonları bronşial düz kaslarda izopronalin ile aktive edilen gevşemeyi sağlamıştır (99, 102, 103).

Progesteron, kısmi bir glukokortikoid agonisti olarak hareket edebilir ve bazofillerden histamin salınımını baskılar (102–104). Progesteron reseptörleri, glukokortikoid reseptörleri gibi direkt olarak nükleer faktörün transkripsiyon faktörü ile (NF-KB) ilişkiye girmektedir. NF-KB astımda inflamasyonu kontrol eden önemli faktörlerdendir ve progesteron düzeyinde olan düşmeler astımda inflamasyonun artmasına neden olmaktadır (100, 105, 106).

Ayrıca in vitro olarak kadın seks hormonları katekolaminlerin bronkodilatör etkisini artırır. Ekzojen progesteron, sağlıklı kadınlarda folliküler fazda lenfosit β 2 adrenoreseptör upregülasyonuna neden olur (105).

Prostaglandinler

Prostaglandinlerin (PG) bronkodilatör (PG E₂) ve bronkokonstrüktör (PGD₂ ve F_{2a}) olarak astımda rolleri vardır. PGF₂ alfa'nın metaboliti olan 13–14-di OH–15 keto PGF₂ alfa ovulasyon öncesinde ve kanama öncesinde olmak üzere 2 kez pik yapar. Menstrüel siklus sırasında alevlenen astım

semptomları bu PGF2 alfa düzeyinde meydana gelen oynamalar yüzünden olabilir (107).

Psikojenik faktörler

Menstrüel siklus sırasında meydana gelen emosyonel duyarlılık otonom sinir sisteminin çalışmasını kötü yönde etkileyerek, bronş duvarında hidarsyonu artırmakta ve sekresyon artışı ile bronkokonstrüksiyon meydana gelmektedir (76, 100).

Beta–2 adrenoseptörler

Premenstrüel dönemde β_2 adrenoseptör sayısında normal kadınlarda artış olurken PMA' lı kadınlarda azalma olmaktadır ve bu yüzden bu hastalarda inhale beta agonistlere karşı duyarsızlık oluşmaktadır (100, 106).

Sisteinil Lökotrienler

Menstrüel siklus sırasında bronkokonstriktör etkili LT-C4 düzeylerinin de değişikliğe uğramasının PMA etyopatogenezinde yeri olduğu düşünülmektedir (85, 108, 109). PMA' lı kadınlarda siklus ortası ile karşılaştırıldığında, PEF in düşük seviyede olduğu premenstrüel haftada serum LT-C4 düzeyi anlamlı derecede artar. Bu durum PMA olmayan astımlı kadınlarda saptanmamıştır. Nakasato ve ark, PMA'lı 5 hasta ve olmayan 5 hastayı 3 menstrüel siklus süresince PEF, semptom skoru, histamin, sitokinler (IL–1 β , IL–4, IL–5, IL–6 VE GM-CSF), LTC4, LTB4 ve PAF ile izlemişlerdir ve LTC4 düzeyi menstruasyon sırasında anlamlı düzeyde yüksek bulunurken diğerlerinde fark bulunmamıştır. LTC4'ün PMA etyopatogenezinde önemli yeri olduğunu ve antilökotrienler ile tedavinin yarar sağlayacağını göstermişlerdir (85).

Sitokinler

Agarwal ve ark, astımlı hastalarda Th1- Th2 sitokin dengesizliğinin etkili olabileceğini düşünerek, düzenli menstrüel siklusu olan 14 sağlıklı kadını incelemişlerdir. Premenstrüel dönemde (mensten 3 gün önce) ve siklus ortası (mensin 13–16. günleri) dönemde periferik kan mononükleer hücreler hazırlanmıştır ve hazırlanan bu süpernatantlar tip 1 (IFN-gamma) ve tip 2 (IL- 10) sitokinler yönünden analiz edilmiştir. Mononükleer hücreler

premenstrüel dönemde siklus ortası dönemden anlamlı olarak daha düşük miktarda tip 1 sitokin üretirken daha fazla miktarda tip 2 sitokin üretmişlerdir. Premenstrüel dönemdeki IFN-gamma, IL-10 oranındaki düşüklük oral kontraseptif ilaç kullanmayan kadınlarda görülürken, oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda görülmemiştir. Bu sonuçlar, premenstrüel dönemde tip 2 lehine bozulan tip 1/tip 2 sitokin dengesizliğinin, oral kontraseptiflerle normal değerlere gelebileceğini göstermiştir. (98)

Premenstrüel dönemde ağırlaşan semptomların menstrüasyonun başlamasıyla hızla gerilemesi karakteristiktir. Premenstrüel semptomlar ile PMA' nın arasındaki ilişki ve neden sadece bazı astımlı kadınlarda ortaya çıktığı açık değildir (91, 100).

PMA Tedavisi

Premenstrüel astım tedavisi oldukça zor olabilmektedir. Olası etken mekanizmalara dayanarak birkaç farklı tedavi yöntemi denenmiştir.

İnhaler Steroid Direnci

PMA' lı hastaların birçoğu diğer astımlı hastalar gibi tedavi edilmektedir. Ancak bu hastaların %40 ının inhaler steroide yanıt vermediği gözlenmiştir (100). Bunun nedeninin NF-Kb faktörün hem progesteron hem de glukokortikoid reseptörleri ile etkileşime girmesi ve glukokortikoidlere karşı rezistan oluşmasından dolayı olduğu düşünülmektedir (100, 105, 106).

Uzun etkili beta agonistler (LABA)

Günümüzde birçok astım hastasının tedavisinde yer alan LABA' nın PMA'da kullanımı açısından Magadle kronik İKS tedavisi altındaki 13 PMA tanılı hastayı izleyerek LABA' nın etkinliğini incelemiştir. LABA kullanımı ile kısa etkili beta agonist kullanımında azalma olduğu, 7 hastada tam iyileşme, 2 hastada kısmi iyileşme ve 4 hastada iyileşme olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda PMA tanılı hastaların tedavisine LABA eklenmesini önermişlerdir (87).

Antilökotrienler

Menstrüel siklus sırasında katekolaminler ve LT-C4 düzeylerinin değişikliğe uğramasının PMA etyopatogenezinde yeri olduğu düşünülmektedir (85, 108, 109). PMA' lı kadınlarda siklus ortası ile karşılaştırıldığında, PEF in düşük seviyede olduğu premenstrüel haftada serum LT-C4 düzeyi anlamlı derecede artar. Bu durum PMA olmayan astımlı kadınlarda saptanmamıştır. Nakasato ve ark (85), ağır seyir gösteren premenstrüel astımlı (astım semptomlarında ve pik akım hızında meydana gelen bozulmanın %40 ve üzerinde olması) 5 hastanın premenstrüel dönemde serum LTC4 düzeylerini önemli ölçüde yüksek bulmuştur. Ayrıca diğer markerleri da (trombosit aktive edici faktör LTB₄, histamin ve İL-1beta, İL-4, İL-5, İL-6 sitokinleri ve GM-CSF) araştırmışlar ve premenstrüel ve preovuluar faz arasında hiçbir fark saptanmamıştır. Premenstrüel astım olmayan 5 hastanın ise LTC4 düzeyleri ve iki faz için analize edilen diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Premenstrüel astımı olan 5 kadında antilökotrien olan pranlukast kullanımı ile semptom skoru ve PEF değişkenliğinde %40 azalma saptamışlardır. LTC4 düzeyindeki varyasyon, hafif-orta ağırlıkta PMA'sı olan hastalarda saptanmamıştır (71).

Paşaoğlu ve ark (110), premenstrüel dönemde kötüleşme olan 11 ve olmayan 13 astım hastası ile yaptıkları çalışma sonucunda; PMA olan hastalarda montelukast tedavisi ile PEF değişkenliği ve semptom skorunda plaseboya göre anlamlı düzelme saptamışlardır.

Hormon Tedavileri

PMA ile seks hormonlarının değişikliklerinin yakın ilişkisi göz önüne alındığında, özellikle hormonal müdahaleler daha yaygın uygulanmıştır (71, 101, 106). Beynon ve arkadaşları, yüksek doz sistemik kortikosteroid gibi klasik astım tedavisine yanıt vermeyen, yaşamı tehdit eden PMA tanılı 3 hastaya, intramusküler progesteron enjeksiyonu yapıldıktan sonra semptomların azaldığını bildirmişlerdir (71, 101). Burada önemli olan bir nokta progesteronun oral kullanımının yararı olmadığıdır, yüksek doz intramusküler progesteron kullanımı gerekmektedir. Bazı çalışmalarda (111, 112) oral kontraseptiflerin PMA' lı hastalarda klinik bulguları ve PEF

değişkenliğini azalttığı saptansa da bazı çalışmalarda da (82, 90) anlamlı etki yapmadığı saptanmıştır.

Prostaglandin sentaz inhibitörü olan meclofenamete ek tedavi seçeneği olarak kullanılmış ancak premenstrüel astım ataklarını azaltmadığı gözlenmiştir (71, 113).

Goserelin gibi bazı gonadotropin RH analogları, progesteron konsantrasyonlarını yükselttikleri için alternatif seçenek olarak kullanılabilir (71, 100). Murray ve ark (114), 32 yaşında sık ve ciddi ataklar geçiren steroid bağımlı PMA'lı hastaya GNRH analogu kullanarak semptomlarda ve PEF değişkenliğinde azalma sağlamışlardır.

Premenstrüel Sendrom (PMS)

Menstrüel siklusun geç luteal fazında (21–28. günler) ortaya çıkan, çoğu siklusta tekrarlayan, kanama ile birlikte hafifleyip kaybolan, fiziksel, psikolojik sıkıntı ve / veya kadının sosyal ilişkilerini, normal aktivitesini bozacak derecede önemli davranış değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır (115, 116). Kadınlar adet öncesi dönemde ortaya çıkan 150' den fazla belirti tanımlamıştır (117, 118). Bu belirtiler arasında en önemli yeri duygudurum ve davranış değişiklikleri alır.

PMS tanısında kriter oluşturabilecek iki sistem tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi American Psychiatric Association (APA), ikincisi ise National Institute of Mental Health (NIMH) tarafından hazırlanmıştır (119, 120).

APA' ya göre PMS kriterleri şunlardan oluşmaktadır:

A- Semptomlar geçici olarak menstrual siklusla ilişkili olması

B- Aşağıda sıralanan semptomlardan ilk dördü içinden en az biri olmak üzere minimum beş semptomdan şikayetin bulunması

1- Duygusal labilite

2- Anksiyete, gerginlik, deprese ruh hali

3- Kızgınlık, irritabilite

4- Günlük aktivitelere ilginin azalması

5- Çabuk yorulma

6- Konsantrasyon güçlüğü

7- İştah değişikliği

8- Hipersomnia veya insomnia

9-Fiziksel semptomlar: Memelerde hassasiyet, baş ağrısı, ödem, eklem veya kas ağrısı, kilo alınması

C- Bu semptomların iş hayatı günlük aktivite veya buna benzer şeylerle ilişkili olmaması

National Institute of Mental Health (NIMH) ' a göre; PMS tanısı için, mens öncesi 5 günde görülen semptomların şiddeti ile mensi takiben 5 gün içinde görülen semptomların şiddeti arasında %30 fark olması gerekmektedir (119, 120).

Yapılan çeşitli çalışmalarda irritabilite, çökkünlük, bunaltı ve mizaçta dalgalanmalar, gerginlik, sinirlilik en sık görülen psikiyatrik belirtiler arasında yer alırken meme hassasiyeti, ödem, yorgunluk ve karın ağrısı en sık görülen bedensel belirtilerdir ve 15–44 yaşları arasında, %20–40 kadında PMS semptomları görülür (117, 121–124).

PMA ve PMS nin menstrüel siklusun aynı fazlarında ortaya çıkıyor oluşu bu iki durum arasında bağlantı olduğunu düşündürmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda PMA'lı kadınlarda PMS insidansı, PMA' lı olmayan astımlılara göre daha yüksek bulunmuştur (71, 77). Dismenore skoru ve premenstrüel sendrom skorlarında artış ile astım semptomları arasında korelasyon saptanmıştır (71, 81).

Çalışmamızda doğurganlık çağındaki astımlı kadınlarda premenstrüel astm prevalansını belirlemek, premenstrüel semptomların dağılımını ve şiddetini tanımlamak, sağlıklı kadınlarla astımlı kadınlar arasında premenstrüel semptomların dağılımı ve şiddeti açısından fark olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda PMA tanısı alan hastaların tedavileri de gözden geçirilerek yaşam kalitesinde düzelmeye sağlanabileceği düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Ekim 2011 –Mart 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve GINA rehberine (1) göre astım tanısı alan, 18–49 yaş grubunda, en az 2 yıldır düzenli adet gören 30 kadın hasta çalışmaya alındı.

Kontrol Grubu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarından aktif psikopatolojisi ve fiziksel hastalığı olmayan, 18–49 yaş grubu, en az 2 yıldır düzenli adet gören 30 kadın çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27 Eylül 2011 tarih ve 2011–18/2 no' lu kararı ile onay alınmıştır.

Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Hasta ve kontrol grubunda; hormon replasmanı ve oral kontraseptif kullanımı, jinekolojik operasyon öyküsü, son 6 ayda adet düzensizliği, alkol veya madde bağımlılığı öyküsü, psikotik bozukluk öyküsü, astım dışında sistemik hastalık öyküsü (hipotiroidi, osteoporoz, epilepsi, migren) bulunanlar, menopozda olanlar ve gebeler çalışmaya alınmadılar.

Değerlendirme ve Ölçüm Araçları

Sosyodemografik ve Jinekolojik Veri Formu

Hasta ve kontrol grubundaki tüm kadınlara araştırmacı tarafından geliştirilen 16 maddelik bir formdur. Bu formda, yaş, eğitim, medeni durum, sistemik hastalık, psikiyatrik hastalık, sigara, alkol madde bağımlılığı, jinekolojik operasyon ve jinekolojik hastalık, hormonal ilaç kullanımı, ilk adet görme yaşı, gebelik, doğum, düşük veya kürtaj öyküsü, adet döngüsü özellikleri ve adet düzensizlikleri sorularak kaydedildi.

Astım Kontrol Testi ile Astım Şiddetinin Saptanması ve Astım Semptomlarının Adet Öncesi Değişkenliğini Sorgulayan Anket Formu

Astımlı hastalara, anketin yapıldığı sırada astım şiddetini belirlememize yardımcı astım kontrol testi (AKT), ilaç kullanımı, adet öncesi dönemde nefes darlığı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı, hırıltılı solunum yakınmalarında değişkenliğin, kurtarıcı ilaç (kısa etkili beta agonist) kullanımında artış ve acil servise başvurunun olup olmadığını sorgulayan araştırmacı tarafından geliştirilen 7 maddelik formdur.

Astım kontrol testi (AKT), gündüz ve gece astım belirtileri, kurtarıcı ilaç kullanımı ve astım nedeniyle günlük aktivitelerde etkilenme düzeyini sorgulayan 5 başlıktan oluşan bir ankettir (125) ve bu çalışmada Türkçe validasyonu yapılmış formu uygulanmıştır (68). AKT skorlaması yapılırken 25 puan tam kontrol, 20–24 puan kontrol altında, 16–19 puan kısmi kontrol, 15 puan ve altı kontrol altında değil olarak yorumlandı.

Semptom Skoru İzlemi

Astımlı hastalar; öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi semptomları açısından değerlendirilerek semptomlarını aylık hazırlanmış formlara, gece ve gündüz için ayrı ayrı olmak üzere (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) her gün kaydetmeleri istendi. Semptom skorlarında premenstrüel dönemde artış olup olmadığı incelendi.

PEF İzlemi

Astımlı hastalar ortalama 12 hafta sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez PEF takibine alındı. Uygun teknik öğretildikten sonra, sabah ve akşam

beta agonist kullanımı öncesinde, peşpeşe yapılmış 3 PEF ölçümünün en iyisi PEF ölçüm formuna kaydedildi. Mens kanaması siklusun 1. günü kabul edilerek, mens kanamasından önceki 7 gün luteal faz, siklusun 1.-14. günleri arası follüküler faz olarak yorumlandı.

PMA Objektif Tanısı

Ölçülen PEF değerleri ve semptom skorları, menstrüel siklusun luteal ve follüküler fazında karşılaştırıldı. Semptom skorunda luteal fazda follüküler faza göre artış yarı objektif kriter, PEF düşmesi ise objektif kriter olarak belirlendi. Follüküler faz ortalaması ile karşılaştırıldığında luteal fazda %20'den fazla düşüş gösteren PEF değişiklikleri olan astımlı hastalar premenstrüel astım tanısı aldılar (87).

Adet Öncesi Değerlendirme Formu (PDF: Premenstrual Assessment Form):

Her iki gruba uygulanan premenstrüel değerlendirme formu (PDF), premenstrüel dönemde ortaya çıkabilen değişiklikleri sorgulayan 95 sorudan oluşan, 1982 yılında geliştirilmiş bir ankettir. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1994 yılında yapılmıştır. PDF'nun 18 alt ölçeği bulunmaktadır: Çökkün duygudurum, endojen depresif özellikler, labilite, atipik depresif özellikler, histeroid özellikler, düşmanlık/kızgınlık, sosyal geri çekilme, bunaltı, kendini iyi hissetmede artış, impulsivite, organik mental özellikler, su tutulumu, fiziksel rahatsızlık, otonomik değişimler, yorgunluk, sosyal işlevsellikte bozulma, çeşitli duygudurum/davranış değişiklikleri ve çeşitli fiziksel değişimlerdir. Kişilerden son 3 adet öncesi dönemde kendilerinde fark ettikleri değişiklikleri düşünmeleri ve her bir maddede sözü edilen durumun adet öncesi dönemlerde diğer zamanlara göre ne oranda şiddetlendiğini altılı Likert skalası üzerinden yanıtlamaları istendi. Bir seçeneği "değişim yok" anlamına gelirken, 6 seçeneği "aşırı değişim" anlamına gelmektedir. Bu anketten alınacak en düşük puan 95, en yüksek puan ise 570' tir. PDF toplam skorunun soru sayısına bölünmesi ile elde edilen PDF oranı 1,7' nin altında ise "PMS yok", 1,7–2,8 arasında ise "hafif şiddette", 2,8–3,7 arasında ise "orta şiddette", 3,7'nin üzerinde ise "ağır

şiddette PMS” olarak değerlendirildi (115). Her bir alt ölçek için PDF oranı hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS versiyon 13.0 istatistiksel analiz paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testiyle test edilmiştir. Normal dağılan değişkenler için betimleyici değerler olarak ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için median, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uymaması durumunda ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Veriler normal dağıldığında, iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler n ve % olarak verilmiş olup, bu değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher’ in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 30 astımlı kadın hasta ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarından oluşan 30 sağlıklı kadın, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Astım grubunda yaş ortalaması $35,36 \pm 8,8$, kontrol grubunda ise $32,23 \pm 5,2$ idi. Her iki grup arasında yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara alışkanlığı, sistemik hastalık öyküsü açısından fark izlenmedi (tablo-5).

Tablo-5: Astım ve kontrol grubun demografik özellikleri.

		Astım (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (ortalama\pmss)		35,36 \pm 8,8	32,23 \pm 5,2	0,102
Eğitim düzeyi	Düşük*	12 %40	5 %16,6	0,080
	Yüksek**	18 %60	25 %83,4	
Medeni durum	Evli	18 %60	24 %80	0,159
	Bekar	12 %40	6 %20	
Sistemik hastalık	Var	3*** %10	0	0,237
	Yok	27 %90	30 %100	
Sigara alışkanlığı	Var	2 %6	7 %23	0,144
	Yok	28 %94	23 %77	

* ilkokul-ortaokul-lise, ** üniversite, *** sistemik hastalıklar DM, HT

İlk adet görme yaşı (menarş) her iki grupta da 13 saptandı. Adet döngü süreleri, gebelik öyküsü, doğum yapma ve düşük/kürtaj öyküsü açısından fark gözlenmedi (tablo-6).

Tablo- 6: Astım ve kontrol grubun jinekolojik özellikleri

		Astım n=30	Kontrol n=30	p
Menarş yaşı [medyan (minimum-maksimum)]		13 (11–17)	13 (10–16)	0,885
Adet döngü süresi (n, %)	<28 gün	8 %26,7	8 %26,7	1,00
	28–32 gün	21 %70	21 %70	
	>32 gün	1 %3,3	1 %3,3	
Gebelik öyküsü	Olanlar	21 %70	15 %50	0,188
	Olmayanlar	9 %30	15 %50	
	Median gebelik sayısı	2 (0–6)	0,5 (0–4)	
Doğum yapma öyküsü	Olanlar	20 %66,6	15 %50	0,295
	Olmayanlar	10 %33,4	15 %50	
	Median doğum sayısı	1,5 (0–5)	0,5 (0–2)	
Düşük yapma /kürtaj öyküsü	Olanlar	8 %27	4 %13	0,333
	Olmayanlar	22 %73	26 %87	
	Median düşük sayısı	0 (0–3)	0 (0–3)	

Astımlı hasta grubuna Astım Kontrol Testi' ne göre astım şiddeti ve astım semptomlarının premenstrüel dönemle ilişkisini sorgulayan anket uygulandı. AKT' ye göre kontrol altında olmayan 2 kişi (%6,6), kısmi kontrolü olan 7 kişi (%23,3), kontrol altında olan 17 kişi (%56,6) ve tam kontrolü olan 4 (%13) kişi vardı.

Premenstrüel dönemde astım semptomları sorgulandığında nefes darlığı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı ve hırıltılı solunum yakınmalarından en az birinde artış olan 10 kişi (% 33,3) vardı. Yani subjektif olarak PMA prevalansı %33,3 bulundu. Bu dönemde astım semptomlarında artış nedeni ile kurtarıcı ilaç kullanımı artan 4 kişi ve acil servise/polikliniğe başvuran 1 kişi vardı.

Tüm astımlı hastalar içinde, günlük olarak kaydedilen astım semptom skorunda luteal fazda folliküler faza göre anlamlı artış olan 8 (%26,6) hasta mevcuttu ($p<0,05$), bu da yarı objektif olarak PMA prevalansı hakkında bize bilgi vermektedir.

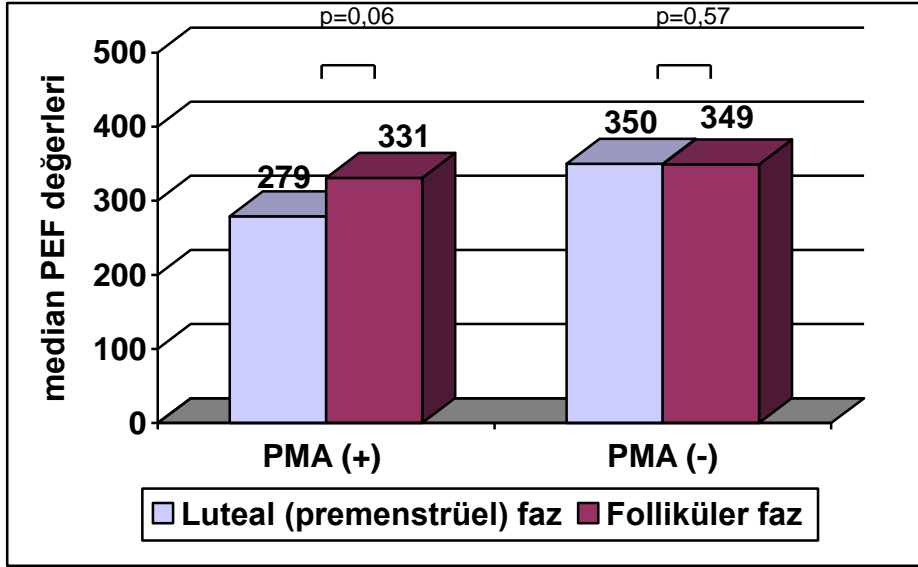
Objektif olarak PMA prevalansı ve tanısı, günlük olarak ölçülen PEF değerlerine göre belirlendi. Astımlı hastaların 3 menstrüel siklusta luteal ve folliküler fazlarda sabah-akşam ölçmüş oldukları PEF değerlerinin ortalamaları alındı. Her siklus için luteal faz PEF ortalaması, folliküler faz PEF ortalaması ile karşılaştırıldı ve en az 2 siklusta luteal faz PEF ortalaması folliküler faza göre en az %20 düşük ölçülen hastalar PMA kabul edildi. Otuz astımlı hastanın 5' i (%16,6) PMA tanısı aldı ve objektif PMA prevalansı %16,6 olarak belirlendi.

PMA'lı 5 hastayı birlikte değerlendirdiğimizde; PMA' lı hastaların luteal fazda median PEF değeri 279 (min-maks:223–315) iken, folliküler fazda 331 (min-maks:339–389) olup, luteal fazdaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,068$). PMA olmayan astımlılarda da iki fazın median PEF değerleri benzer bulundu (Tablo–7, Şekil–6).

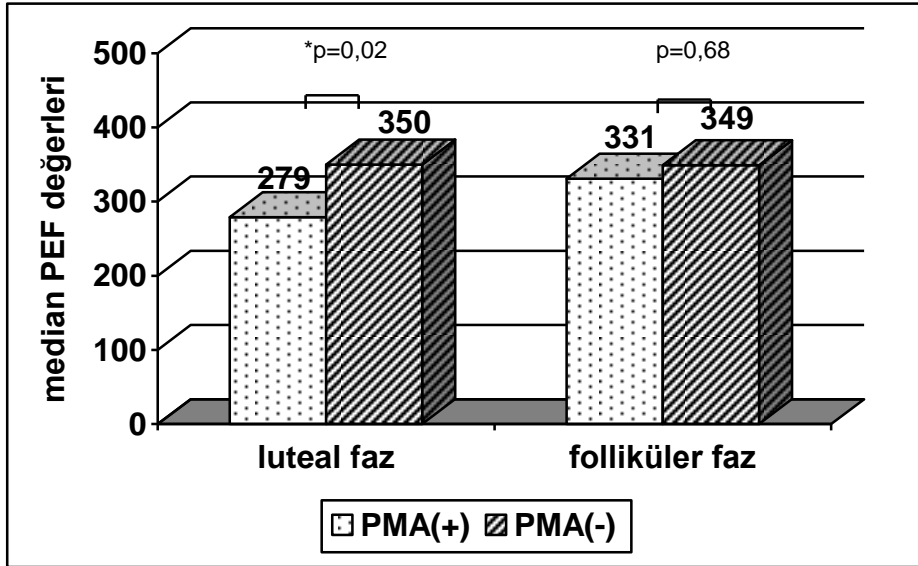
PMA' lı hastaların luteal fazdaki median PEF değerleri, PMA olmayan gruba göre anlamlı derecede düşükken ($p=0,02$), folliküler fazda farklılık saptanmadı ($p=0,68$) (Tablo–7, Şekil–7).

Tablo-7: Menstrüel fazlara göre PMA olan ve olmayan astımlı hastaların median PEF ve astım semptom skoru değerleri (* p< 0,05).

	PEF Median (min-max)		p	Semptom skoru Median (min-max)		p
	Luteal	Foliküler		Luteal	Foliküler	
PMA (+) n=5	279 (223–315)	331 (319–389)	0,068	1,2 (0,6–2)	0,9 (0–1,2)	0,042*
PMA (-) n=25	350 (191–495)	349 (205–453)	0,570	0,1 (0-1,6)	0,4 (0–1,6)	0,781
p	0,029*	0,682		0,009*	0,208	



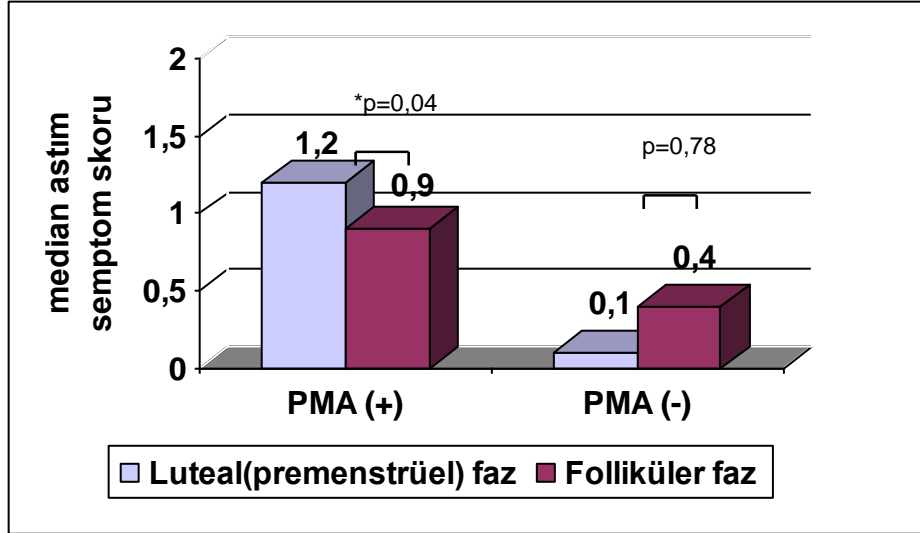
Şekil-6: Median PEF değerlerinin, menstrüel fazlara göre karşılaştırması.



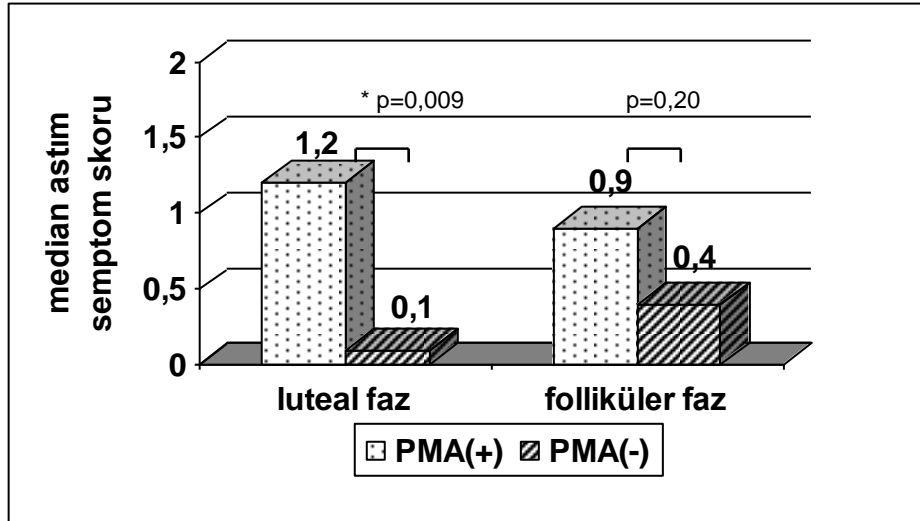
Şekil-7: Median PEF değerlerinin PMA olan ve olmayan astımlılarda karşılaştırması. (* p < 0,05).

PMA' lı hastalarda luteal fazda folliküler faza göre PEF' te anlamlı azalma olmamasına karşın astım semptom skorlarında anlamlılık düzeyinde artış saptandı (p=0,04) (Tablo-7, Şekil-8). PMA' lı hastaların, PMA olmayan

hastalara göre astım semptom skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,009$) (Tablo-7, Şekil-9).



Şekil-8: Median astım semptom skoru değerlerinin, menstrüel fazlara göre karşılaştırması ($*p < 0,05$).

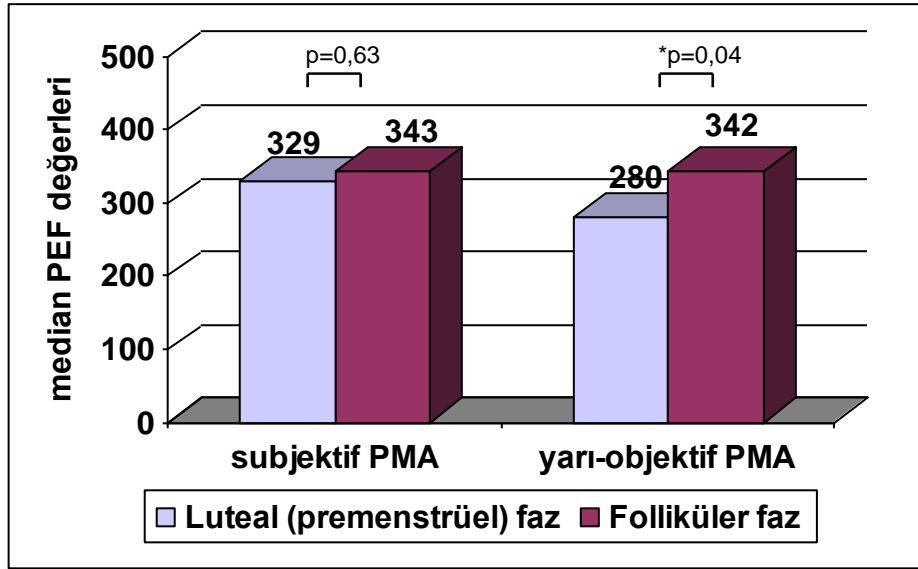


Şekil-9: Median astım semptom skoru değerlerinin, PMA olan ve olmayan astımlılarda karşılaştırması ($*p < 0,05$).

Subjektif olarak PMA düşünülen 10 hastanın menstrüel fazlara göre PEF düzeylerine baktığımızda luteal fazda 329 (min-maks:191-392), folliküler

fazda 343 (205-389) bulundu. Luteal fazdaki PEF düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Yarı-objektif kriter olarak belirlenen astım semptom skorunda artış olan 8 hastanın fazlara göre PEF değerleri luteal fazda 280 (min-maks:191-387), folliküler fazda 342 (205-382) bulunarak, luteal fazda istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p=0,047$) (Şekil-10).



Şekil-10: Subjektif PMA ve yarı-objektif PMA tanılı hastaların fazlara göre PEF değerleri. (* $p< 0,05$).

Menstrüel fazlara göre minimum ve maksimum PEF değerleri göz önüne alınarak varyabilitelere baktığımızda luteal fazda PMA' lılarda %45, PMA olmayanlarda ise %27 bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,019$). Ancak folliküler fazda varyabiliteri benzer bulundu ($p=0,169$) (PMA olanlarda %35, olmayanlarda %23).

PMA tanılı hastaların AKT' ye göre astım şiddetine bakıldığında 1 kişi kontrol altında değil, 2 kişi kısmi kontrol altında, 2 kişi kontrol altında idi. PMA olmayan hastalar ile sayı az olması nedeni ile tüm gruplarda karşılaştırma yapılamadı. Kontrol altında değil ve kısmi kontrol 1. grup, kontrol altında ve tam kontrol 2. grup olarak 2 gruba ayırdığımızda ise PMA ve PMA olmayan hastalar arasında AKT açısından fark saptanmadı ($p>0,05$).

Premenstrüel Değerlendirme Formunun analizinde PDF toplam skorunun soru sayısı olan 95'e bölünmesi ile elde edilen PDF oranı 1,7' nin altında ise "PMS yok", 1,7–2,8 arasında ise "hafif şiddette", 2,8–3,7 arasında ise "orta şiddette", 3,7'nin üzerinde ise "ağır şiddette PMS" olarak değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubundaki PMS şiddetinin dağılımı Tablo–8' de sunulmuştur. PMS şiddeti astım grubunun %6,7' sinde (n=2) "orta" ve %10' unda (n=3) "ağır" olarak bulunurken, kontrol grubunun %26,7 'sinde (n=8) "orta" ve %6,7' sinde (n=2) "ağır" olarak bulundu. Orta ve ağır şiddetteki premenstrüel semptomlar açısından her iki grup arasında fark gözlenmedi (p=0,233).

Tablo- 8: Grupların premenstrüel semptom şiddeti yönünden dağılımları.

PMS Şiddeti		Astım grubu		Kontrol grubu		p*	Toplam	
PMS	PDF oranı	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%
Yok	<1,7	11	%36,7	7	%23,3	NS	18	%30
Hafif	1,7- 2,8	14	%46,7	13	%43,3	NS	27	%45
Orta	2,8- 3,7	2	%6,7	8	%26,7	NS	10	%16,7
Ağır	>3,7	3	%10	2	%6,7	NS	5	%8,3

*NS: Not significant (p>0,05).

PDF'nun 18 alt ölçeği bulunmaktadır: Çökkün duygudurum, endojen depresif özellikler, labilite, atipik depresif özellikler, histeroid özellikler, düşmanlık/kızgınlık, sosyal geri çekilme, bunaltı, kendini iyi hissetmede artış, impulsivite, organik mental özellikler, su tutulumu, fiziksel rahatsızlık, otonomik değişimler, yorgunluk, sosyal işlevsellikte bozulma, çeşitli duygudurum/davranış değişiklikleri ve çeşitli fiziksel değişimlerdir.

Araştırmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki kadınlar, PDF toplam puanı, PDF oran ve PDF'nun 18 alt ölçeğine göre karşılaştırıldı (Tablo–9). Kontrol grubunda median PDF toplam puanının 211 (min-max:119- 486),

astım grubunun PDF toplam puanının 193 (min-max:123- 517) olarak bulunması istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,25$). PDF oranı, hasta grubunda 2,03 (1,29- 5,44), kontrol grubunda ise 2,22 (1,25- 5,12) olarak bulundu. Kontrol grubu ile hasta grubunun PDF oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,25$).

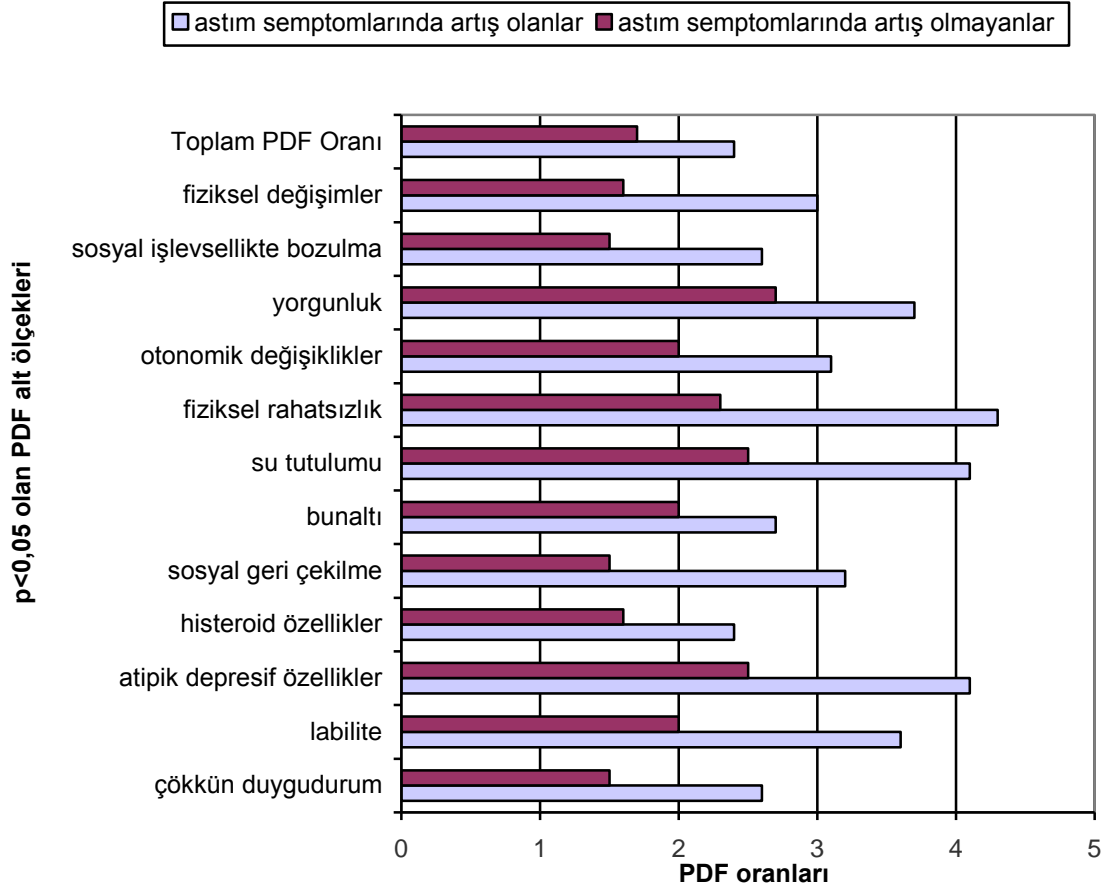
Hasta ve kontrol grubunun PDF alt ölçek puanları karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki kadınların “düşmanlık, kızgınlık” alt ölçeğindeki puan ortalamasının astım grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,022$).

Tablo-9: Grupların PDF ve PDF alt ölçek oranlarının karşılaştırılması.* $p < 0,05$.

PMS alt ölçekleri	PDF oranı Median (min-max)		p
	Astım n=30	Kontrol n=30	
PDF1-Çökkün duygudurum	1,8 (1,0–5,5)	1,9 (1,1–5,3)	0,57
PDF2-Endojen depresif özellikler	1,8 (1,0–5,4)	2,0 (1,0–4,4)	0,46
PDF3-Labilite	2,5 (1,0–5,6)	2,6 (1,0–5,3)	0,40
PDF4-Atipik depresif özellikler	3,0 (1,3–5,8)	3,4 (1,1–5,5)	0,18
PDF5-Histeroid özellikler	1,6 (1,0–5,6)	1,9 (1,0–4,8)	0,47
PDF6-Düşmanlık, kızgınlık*	1,5 (1,0–5,8)	2,1 (1,0–5,3)	0,02*
PDF7-Sosyal geri çekilme	1,7 (1,0–6,0)	2,1 (1,0–6,0)	0,36
PDF8-Bunaltı	2,5 (1,0–5,2)	3,0 (1,0–5,7)	0,15
PDF9-Kendini iyi hisetmede artış	1,1 (1,0–4,7)	1,2 (1,0–5,5)	0,64
PDF10-İmpulsivite	1,6 (1,0–5,5)	2,0 (1,0–5,0)	0,14
PDF11-Organik mental özellikler	1,6 (1,0–5,5)	1,9 (1,0–4,8)	0,65
PDF12- Su tutulumu	2,7 (1,0–6,0)	3,0 (1,5–5,5)	0,22
PDF13-Fiziksel rahatsızlık	3,0 (1,0–6,0)	3,0 (1,0–6,0)	0,87
PDF14-Otonomik değişiklikler	2,0 (1,2–5,2)	2,3 (1,1–4,8)	0,62
PDF15-Yorgunluk	3,1 (1,0–6,0)	3,2 (1,0–5,5)	0,49
PDF16-Sosyal işlevsellikte bozulma	1,8 (1,0–5,7)	2,3 (1,0–5,6)	0,06
PDF17-duygu/davranış değişiklikleri	1,6 (1,0–5,6)	1,5 (1,0–5,3)	0,92
PDF18-Çeşitli fiziksel değişimler	1,8 (1,0–6,0)	2,1 (1,1–4,0)	0,39
PDF toplam puanı	193 (123–517)	211 (119–486)	0,25
PDF oranı	2,03 (1,2–5,4)	2,12 (1,2–5,1)	0,25

Astımlı hastalarda premenstrüel dönemde astım semptomlarından herhangi birinde artış tanımlayanların median PDF oranı 2,4 (min-max:1,3–5,4), tanımlamayanlarınkı 1,7 (min-max:1,2–2,8) olup, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,01$). Premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış olan hastaların alt ölçeklerdeki PDF oranlarına bakıldığında, atipik depresif özellikler (PDF oranı:4,1), su tutulumu (PDF oranı:4,1), fiziksel rahatsızlık (PDF oranı:4,3), yorgunluk (PDF oranı:3,7) alt

ölçeklerinde PMS' in ağır şiddette olduğu saptandı. Semptomlarında artış olmayan hastalarda ise ağır PMS' i gösteren oran saptanmadı. Premenstrüel dönemde astım semptomlarında artışı olan ve olmayan hastaların premenstrüel semptomlar ile ilgili değerlendirmesi Şekil-11' de verilmiştir.



Şekil-11: Premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış olan ve olmayan hastaların anlamlı fark gösteren PMS alt ölçükleri şiddetlerinin grafiksel görünümü ($p < 0,05$).

PEF değerlerine göre PMA tanılı hastaların PDF toplam puanı ve PDF oranı, PMA olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulundu. Alt ölçüklere bakıldığında PMA'lılarda "PDF-2 endojen depresif özellikler" PDF oranı 2,8 ve "PDF-12 su tutulumu" PDF oranı 4,3 olup PMA olmayan astımlılardan (sırasıyla 1,6 ve 2,6) anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,5$). PDF alt ölçüklerinin şiddetine bakıldığında PMA tanılı hastaların PDF-12 su tutulumu (PDF oranı=4,3) ve PDF-13 fiziksel

rahatsızlık (PDF oranı=4,0) alt ölçeklerinde ağır PMS (PDF oranı 3,7' nin üstünde) saptandı (Tablo–10).

PMA tanısı alan hastaların kontrol gruba göre PDF toplam puanı, PDF oranı ve alt ölçeklere göre PDF oranları istatistiksel olarak benzer bulundu.

Tablo–10: PMA olan ve olmayan hastaların PMS açısından karşılaştırılması.

	PDF puan Median (min-max)	PDF oranı Median (min-max)	PDF–2* Median (min-max)	PDF–12 ** Median (min-max)	PDF–13*** Median (min-max)
PMA (+) n=5	234 (149–517)	2,4 (1,5–5,4)	2,8 (1,6–5,4)	4,3 (1,8–6)	4,0 (1,6–6)
PMA (-) n=25	189 (123–469)	1,9 (1,2–4,9)	1,6 (1–4,8)	2,6 (1–5,6)	2,6 (1–5,6)
p	0,18	0,18	0,04****	0,04****	0,08

*PDF-2: Endojen depresif özellikler, ** PDF-12: Su tutulumu, ***PDF-13: fiziksel rahatsızlık
****p<0,05

Astımlı hastaların ilaç kullanımına bakıldığında, hastaların %83' ü (25) inhale kortikosteroid (İKS), %73'ü (22) uzun etkili beta agonist (LABA), %63' ü (19) lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanmaktaydı. İlaç kullanmayan 2 kişi, sistemik steroid kullanan 1 kişi, omalizumab tedavisi alan 3 kişi vardı. LTRA ve yalnız İKS kombinasyon tedavisi alan 1 kişi ve İKS+LTRA+LABA kombinasyon tedavisi alan 15 kişi mevcut idi (Tablo–11).

Tablo-11: Astımlı hastaların ilaç kullanımı.

	PMA(+) n=5 N, %	PMA (-) n=25 n, %	p	Toplam n=30 n, %
LABA*	4 %80	18 %72	NS	22 %73
İKS**	4 %80	21 %84	NS	25 %83
LTRA***	4 %80	15 %60	NS	19 %63
Sistemik steroid	1 %20	0	NS	1 %3
Omalizumab	1 %20	2 %8	NS	3 %10
Teofilin	1 %20	2 %8	NS	3 %10
LTRA+ yalnızİKS	0	1 %4	NS	1 %3
LTRA+LABA+İKS	3 %60	12 %48	NS	15 %50
İlaç kullanımı yok	0	2 %8	NS	2 %6

* LABA: uzun etkili beta agonist, **İKS: inhale kortikosteroid, ***LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, NS: anlamlı değil, p>0,05.

Hastaların inhaler kortikosteroid (İKS) kullanım dozları; düşük (0-399 mcg), orta (400-799 mcg) ve yüksek (800-1600 mcg) olarak 3 grupta toplandı (Tablo-12). İKS tedavisi almayan hastalar 0 doz alıyor olarak kaydedildi. İstatistiksel olarak veri azlığı nedeni ile düşük ve orta dozlar aynı grupta toplanarak yüksek doz alanlarla karşılaştırıldı ve PMA olanlar ile olmayanlar arasında İKS dozları açısından anlamlı fark saptanmadı (p=1,0).

Tablo-12: Astımlı hastaların inhaler kortikosteroid kullanım dozları.

	Düşük doz İKS (0–399 mcg) n, %	Orta doz İKS (400–799 mcg) n, %	Yüksek doz İKS (800–1600 mcg) n, %	Toplam n, %
PMA (+)	1 %20	1 %20	3 %60	5 %100
PMA (-)	6 %24	7 %28	12 %48	25 %100
Toplam	7 %23,3	8 %26,7	15 %50	30 %100

PMA tanısı alan 5 hastanın kullandıkları ilaçlar ve dozları ile AKT puanları Tablo–13’ te özetlenmiştir.

Tablo–13: PMA tanılı hastaların ilaç kullanımı.

PMA tanılı hastalar	Kullanılan ilaçlar ve dozları	AKT puanı ve değerlendirilmesi
1. hasta	640 mcg budesonide 18 mcg formoterol 10 mg montelukast	24 Kontrol altında
2. hasta	320 mcg budesonide 9 mcg formoterol	16 Kısmi kontrol
3. hasta	10 mg montelukast	24 Kontrol altında
4. hasta	800 mcg budesonide 24 mcg formoterol 10 mg montelukast	19 Kısmi kontrol
5. hasta	1600 mcg budesonide 48 mcg formoterol 10 mg montelukast 400 mg teofilin sistemik steroid omalizumab	14 Kontrol altında değil

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda doğurganlık çağındaki astımlı kadınlarda premenstrüel semptomların dağılımını ve şiddetini belirlemeyi, sağlıklı kadınlarla astımlı kadınlar arasında premenstrüel semptomların dağılımı ve şiddeti açısından fark olup olmadığını ortaya koymayı ve objektif kriterlere göre PMA prevalansını saptamayı amaçladık. Çalışmanın sonuçlarına göre bölümümüzce takip edilen astımlı kadın hastalar arasında PMA prevalansı %16,6 bulunmuştur.

Astımın insidansı, ağırlığı ve prognozu, hastanın cinsiyeti ve yaşı gibi birçok nedene bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Klinik gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalara göre çocukluk çağında astım, erkek çocuklarda kızlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Hatta bazı erkek çocuklarda genellikle bebeklik döneminde meydana gelen astım semptomları ergenlik çağında kaybolmaktadır, kız çocuklarda ise astım semptomları genel olarak yetişkin çağda meydana gelmektedir (109,126). Puberteden önce astım erkeklerde daha sık gözlenirken puberteden sonra oran tersine dönmekte ve kadınlar hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır (127). Bir araştırmada 20–50 yaşları arasında astım prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu, erken erişkinlikten sonra astım nedeni hastane başvurularında kadınların daha belirgin bir yer tuttuğu gözlenmiştir (128). Son yapılan iki epidemiyolojik çalışmaya göre astım açısından hastaneye yatışta, hastanın yaşı ve cinsiyeti önemli bir faktör olarak sayılmaktadır. Skobeloff' un (22) yaptığı retrospektif çalışmada (toplam 33.269 hasta), astım nedeni ile hastaneye yatışlarda 0–10 yaş arasındaki erkek çocuk sayısı kızlarınkinin 2 katı bulunurken bir sonraki 10 yıllık dönemde kadın prevalansı daha yüksek olup, kadın/erkek oranı 20–50 yaş aralığında 3/1, 50 yaş ve üzeri olan hastalarda ise 2,5/1 olarak saptanmıştır. Menopozla birlikte cinsiyet hormonlarının etkisinin ortadan kalkmasıyla astım insidansı kadınlarda azalır. Ancak ekzojen hormon replasman tedavisi astımın ortaya çıkmasını tetikleyebilir veya varolan astımı kötüleştirebilir (24, 25).

Menstrüel siklus ile astım ilişkisi ilk kez 1931'de Frank tarafından vurgulandı. Daha sonra Claude ve Allemany tarafından premenstrüel astım terimi ortaya konmuştur (75).

Literatüre bakıldığında PMA tanısı ve prevalansının belirlenmesi için 3 farklı yöntem uygulanmıştır:

1-Subjektif olarak PMA: Hastaya premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış olup olmadığı sorularak 'evet' cevabı verenlerin PMA kabul edilmesi (71, 72, 76–80),

2- Yarı-objektif olarak PMA: Günlük astım semptomlarını ve/ veya ilaç kullanımında artışı sayısal olarak skorlayıp luteal fazda folliküler faza göre artışın olduğu gösterilen hastaların PMA kabul edilmesi (81–84),

3- Objektif olarak PMA: Günlük ölçülen PEF değerlerinde folliküler faz ortalaması ile karşılaştırıldığında luteal fazda %20'den fazla düşüş olan hastaların PMA kabul edilmesi (85–87)

Çalışmamızda 30 astımlı kadın hastanın %33' ü premenstrüel dönemde subjektif olarak astım semptomlarında artış olduğunu belirttiler. Belirtiler arasında %80 nefes darlığı, %60 hırıltılı solunum, %40 öksürük, %40 göğüs ağrısı ve %20 balgamda artış bulundu. Yalnızca semptomlarda artışa bakılırsa (subjektif olarak); yapılan çalışmalarda premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış oranları %8–40 arasında değişmektedir (71, 76, 77). İlk olarak Rees 1963' te premenstrüel dönemde astım alevlenmesini PMA olarak tanımlayıp prevalansı %37 olarak bildirmiştir. Daha sonraki çalışmalarda Hanley %35, Gibbs %40, Mirdall %40, Agarwall %17, Shames %28, Sabry %8,2, Murphy %46, Vega %43 olarak subjektif PMA prevalansı bildirmişlerdir (71, 72, 76–78, 80, 84, 86). Ülkemizde Oğuzülken ve ark çalışmasında %28, Ceyhan ve ark %33, Şahin ve ark ise %10 prevalans bildirmişlerdir (79, 92, 94). Bizim çalışmamızın sonuçları subjektif olarak bildirilen prevalans açısından literatür ile benzer bulunmuştur. Agarwall ve ark (77), çalışmalarında astım tanılı kadınların %23' ünde perimenstrüel belirtilerin olduğunu ve bu belirtiler arasında %52 weezing, %43 nefes darlığı, %39 öksürük, %13 balgamda artış olduğunu saptamışlardır.

PMA tanısında yarı-objektif kriter olarak günlük semptom skorunda artışa bakıldığında bizim çalışmamızda tüm astımlılar içinde 8 hastada (%26,6) astım semptom skorları, luteal fazda folliküler faza göre anlamlı şekilde artış gösteriyordu. Literatürde bu şekilde yarı-objektif olarak belirlenmiş PMA prevalans çalışmaları vardır. Bu kriteri ilk kez tanımlayan Elliason (81) olmuştur ve 57 hastanın alındığı çalışmasında prevalansı %33 olarak bildirmiştir. Daha sonraki çalışmalarda Chandler %36, Ensom %54, Murphy %57, Vega %44 prevalans bildirmişlerdir (82–84, 86). Çalışmamızda yarı objektif kriterlere göre bakıldığında bulduğumuz oran literatüre göre düşük saptanmıştır.

Objektif olarak bakılırsa PEF takiplerinde erken folliküler faz ortalaması ile karşılaştırıldığında luteal fazda %20'den fazla düşüş premenstrüel astım tanısı koydurur (87). Bu kriter gere çalışmamızda 30 astımlı hastanın %16,6' sı PMA tanısı aldı. Objektif kriteri ilk tanımlayan ve uygulayan 2001 yılında Magadle olmuştur. Altmışyedi astımlı hastanın %19,4'üne bu yöntemle PMA tanısı koymuştur (87). Daha sonra Murphy %14 ve Nakasato %11 olarak objektif PMA prevalansı bildirmişlerdir (85, 86). Çalışmamızın sonucunda bulunan PMA prevalansı literatürdekilerle benzer oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda premenstrüel dönemde semptomlarda artış olmasına göre (subjektif) %33, semptom skor takibine göre (yarı-objektif) %26,6, PEF takiplerine göre (objektif) %16,6 gibi farklı oranlar bulduk. Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi PMA saptamada farklı yöntemler ile farklı prevalans bildiren çalışmalar vardır. Murphy ve ark (86), 28 hastanın alındığı çalışmalarında subjektif olarak %46, semptom skorunun artmasına göre %57 ve PEF' e göre %14 prevalans bildirmişler ve PMA tanısında en uygun yöntemin semptom skorunda ve ilaç kullanımında luteal fazda artışın saptanması olduğunu ifade etmişlerdir. Vega ve ark (84), 103 hastayı kapsayan çalışmasında subjektif olarak %43,7, semptom skoruna göre %44 ve PEF'e göre ise %2,9 prevalans bildirmişler, tanı yöntemi olarak semptom skorunda ve ilaç ihtiyacında luteal fazda artışın kriter olarak alınmasını önermişlerdir. Magadle' nin önerdiği gibi PEF değişkenliğine bakarak PMA

tanısı koymak, semptom skorunda artış olan hastaların gözden kaçmasına yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda da semptom skorunda artış olan 8 hastanın luteal fazda PEF 'te anlamlı düşüş olmasına rağmen bu hastaların 3' ünde objektif kriter sağlanamamıştır. PMA tanısı konulurken semptom skoru takibinin PEF takibine göre daha iyi sonuçlar vereceği kanısındayız.

Çalışmamızda premenstrüel dönemde semptomları artan hastaların (subjektif PMA) luteal fazdaki PEF düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı değildi. Semptom skorunda artış olanların (yarı-objektif PMA) ise luteal fazdaki PEF değerleri folliküler faza göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,04$). Literatürde birkaç çalışmada astım semptomlarında artma veya semptom skorlarında artmaya göre PMA tanısı alanların PEF ölçümlerine de bakılmış. Shames ve ark (95) , 32 astımlı kadının subjektif olarak PMA tanısı alan 9 (%28,2)'unun luteal fazda PEF değerlerinde düşme olduğunu göstermişlerdir. Gibbs ve ark. (72) da aynı yöntemle 126 astım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; premenstrüel dönemde astım semptomlarında kötüleşme olan hastaları PMA kabul ederek luteal fazda PEF' te düşme olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmalarda PMA tanısı subjektif olarak konulmuş olup yalnızca tanı alanlar PEF takibine alınmıştır. Bizim çalışmamızdaki gibi tüm astımlı grubun PEF takibine alındığı bir diğer çalışma da Türkiye'de 18 astımlı hastanın 6' sında luteal fazda hem astım yakınmalarında şiddetlenme ve semptom skorunda artış hem de PEF' te istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu tespit edilmiştir (94).

Yapılan bazı çalışmalarda PMA tanılı hastalara luteal ve folliküler fazda olmak üzere 2 zaman noktasında FEV1 ölçümü de yapılmış, ancak PMA tanısında yarar sağlamamıştır (23, 71, 89–91). Shames ve ark (23) PMA'lı hastalarda PMA olmayanlara göre daha düşük FEV1 saptamışlar, ancak siklik değişiklik saptamamışlardır. Maksimal egzersiz yanıtı, dakika ventilasyonu, solunum kas dayanıklılığı ve difüzyon kapasitesi gibi solunumsal parametreler de incelenmiş ve menstrüel siklustan etkilendikleri gözlenmiştir (71). Sansores ve ark. (96) 8' i oral kontraseptif kullanan 14 sağlıklı kadın üzerinde yaptıkları çalışmada mensin 3. gününe göre, premenstrüel dönemde difüzyon kapasitesinde %8-10 azalma saptamışlardır.

Menstrüel siklus dönemlerinde hava yolu duyarlılığı araştırılmış ve premenstrüel dönemde bronşiyal hiperreaktivitede anlamlı bir artış olmadığı saptanmıştır (89, 90, 92). Bununla birlikte, Tan ve ark (93), menstrüel siklusun luteal fazında bronşiyal hiperreaktivitede anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir.

PMA' lı kadınlarda astım belirtilerinin perimenstrüel şiddetlenmesi, bireylerin menstrüel siklus süreleri ve kanama şiddetine göre değişiklik göstermektedir (71, 77, 113, 129). Birçok çalışmada PMA tanılı hastalarda menstrüel siklus süresi ve kanama süresi uzun bulunmuştur (71, 76). Bizim çalışmamızda PMA'lı hastaların menstrüel siklus süresi ve kanama süresi PMA olmayan grup ile benzer bulunmuştur. Gibbs' in 36 hastayı kapsayan çalışmasında PMA' lı olanlar ve olmayanların menstrüel siklus süresi benzer bulunmuştur (72).

Balzano ve ark (104), çalışmalarında astımlı kadınlarda premenstrüel dönemdeki değişikliklerin, bu dönemde psikolojik durumun bozulmasıyla da ilgili olup olmadığını araştırmışlardır. Astım ve psikolojik gerilim arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen premenstrüel astım alevlenmesi ile psikolojik durumun gerilmesi arasında herhangi korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir.

PMA ve PMS' nin menstrüel siklusun aynı fazlarında ortaya çıkıyor oluşu bu iki durum arasında bağlantı olduğunu düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda tüm astımlı kadın hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında premenstrüel semptomlar açısından fark gözlenmedi. Astımlı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran Skrzypulec (130), 30 sağlıklı 50 astımlı genç kızları PMS açısından karşılaştırmış ve astımlı kızlarda PMS oranınının daha az olduğunu saptamıştır.

Çalışmamızda premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış olan hastaların PDF'NİN 12 alt ölçeğinde PMS şiddeti, olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek idi (Şekil-9).

Premenstrüel semptomlar açısından PMA olan hastalarda, PMA olmayan astım hastalarına göre depresif özellikler ve su tutulumu anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (tablo-10). Yapılan çalışmalar PMA tanılı

astımlılar ile diğer astımlıları karşılaştırmış ve çoğunda, PMA'lı kadınlarda PMS insidansı daha yüksek bulunmuştur. Dismenore skoru ve premenstrüel sendrom skorlarında artış ile astım semptomları arasında korelasyon saptanmıştır (71, 77, 81). Vega ve ark (131), PMA'lı hastalarda karın ve meme gerginliği gibi ödematöz semptomların olmayanlara göre daha fazla olduğu ve disforik semptomlar açısından fark olmadığı saptanmıştır. Gibbs' in (72) çalışmasında ise PMA ile PMS arasında ilişki bulunamamıştır.

PMA tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grup premenstrüel semptomlar açısından benzer bulunmuştur. Ancak PMA tanılı hastalar ile sağlıklı grubu karşılaştıran başka çalışma yapılmamıştır.

Premenstrüel astımın etiopatogenezi belli değildir. Premenstrüel fazda astımın ağırlaşması psikolojik, immün yanıtlara ve ağırlıklı olarak da menstrüel siklus içerisinde gerçekleşen hormonal değişikliklere bağlanmıştır.

Premenstrüel astım alevlenmelerinde astımın ağırlığı ve tedaviye olan cevabı da değişkenlik göstermektedir. Beynon ve ark (101), ciddi premenstrüel astım alevlenmesi olan 3 hastayı izlemişler ve yüksek doz sistemik steroidlere cevap vermediğini saptamışlardır. Bu hastalar genel olarak PEF' te ciddi düşmeleri olan hastalar olup semptomları ancak yüksek doz parenteral progesteron verildikten sonra normale dönebilmiştir.

İlk bakışta PMA ve seks hormonları arasında anlamlı ilişki olması nedeni ile OKS kullanan kadınlarda PMA görülmemesi beklenir. Birçok çalışmada OKS kullanımı ile ayrıntı verilmemiştir. Biz çalışmamıza PMA tanısını maskeleyebileceği düşüncesi ile OKS kullanan hastaları dahil etmedik. Bu yöndeki çalışmalar ve sonuçları çelişkilidir. Juniper tarafından 17 astımlı hasta ile yapılan çalışmada premenstrüel dönemde semptom skorlarında değişiklik, hem OKS kullananlarda hem de kullanmayanlarda oluşmuştur (71, 90). Ensom ve ark (82), 1999'da 14 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, eksojen estradiol uygulamasının premenstrüel solunumsal semptomları ve fonksiyon testleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki yapmadığı gösterilmiştir.

Chandler (83) ise 14 astım hastasının 5' inde premenstrüel dönemde semptom skorunda artış saptamış ve estradiol uygulaması ile skorda düşüş

sağlamıştır. Tan ve ark (111), 9'u OKS kullanan 18 astımlı hastayı incelemişler ve OKS kullananlarda havayolu duyarlılığında azalma, PEF' te daha az değişkenlik saptamışlardır. Matsuo ve ark (112), yayınladıkları bir olgu sunumunda, PMA'sı olan 26 yaşındaki bir hastada oral kontraseptif tedavi sonrasında klinik yakınmalarda ve PEF değerlerinde anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte Agarwal ve ark' nın (98), Th1- Th2 sitokin dengesizliğinin etkili olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmada premenstrüel dönemde oral kontraseptif kullanmayan kadınlarda IFN-gamma, IL-10 oranında düşüklük saptamışlardır. Bu sonuç ile premenstrüel dönemde tip 2 lehine bozulan tip 1/tip 2 sitokin dengesizliğinin, oral kontraseptiflerle normal değerlere gelebileceğini ifade etmişlerdir.

PMA'lı hastaların birçoğu diğer astımlı hastalar gibi tedavi edilmektedir. Ancak bu hastaların %40 ının inhaler steroide yanıt vermediği gözlenmiştir (110). Progesteron reseptörleri, glukokortikoid reseptörleri gibi direkt olarak nükleer faktörün transkripsiyon faktörü ile (NF-KB) ilişkiye girmektedir. NF-KB astımda inflamasyonu kontrol eden önemli faktörlerdendir ve progesteron düzeyinde olan düşmeler astımda inflamasyonun artmasına neden olmaktadır (100, 105, 106). Bu durum PMA'lı hastaların inhaler steroidlere yanıtızlığında önemli rol oynayabilir. PMA olan ve olmayan hastaların ortalama İKS dozlarını karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda PMA ve PMA olmayan grupların inhaler steroid dozları benzer bulundu.

Çalışmamızda premenstrüel dönemde astım semptomlarında artış nedeni ile kurtarıcı ilaç kullanımı artan 4 kişi (PMA'lı hastaların %80'i) vardı. Literatürde yalnızca bir çalışmada (95) perimenstrüel dönemde PMA' lılarda kurtarıcı ilaç kullanımında artma saptanmıştır.

İnhaler steroid ile tedaviye yanıt vermeyen PMA'lı hastalarda tedaviye LTRA' nin ilave edilmesi ile daha iyi kontrol altına alınabileceğini gösteren henüz çok az veri bulunmaktadır (85, 110). Paşaoğlu ve ark (110), premenstrüel dönemde astım semptomlarında kötüleşme olan 11 hasta ve olmayan 13 hastayı 1. ay yalnız İKS, 2. ay İKS+plasebo ve 3. ay İKS+ LTRA tedavileri vererek 3 siklus boyunca PEF ve semptom skorlarıyla izlemişlerdir.

Çalışma sonucunda; PMA olan hastalarda montelukast tedavisi ile PEF değişkenliği ve semptom skorunda plaseboya göre anlamlı düzelme saptamışlardır. Nakasato ve ark (85), 5 PMA tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada da pranlukast kullanımı ile semptom skoru ve PEF değişkenliğinde %40 azalma saptamışlardır. Biz çalışmamız kesitsel olduğu için ilaç yanıtını veremiyoruz. Ancak belirtilmesi gereken bir nokta PMA' lı 5 hastanın 4' ü LTRA kullanmaktaydı. LTRA kullanmayan tek hastada PEF değişkenliği LTRA kullanan diğer 4 hastaya göre %15 daha fazla idi.

Günümüzde astımlı hastaya yaklaşımda fenotipin belirlenmesi önem kazanmıştır. Astım, kadınlarda daha sık görülmekte olup premenstrüel astım varlığı klinik sorgulamada hak ettiği yeri almalıdır. Gereğinde semptom skoru ve PEF izlemi ile PMA tanısı alan hastaların tedavileri de gözden geçirilerek yaşam kalitesinde düzelme sağlanabileceği düşünülmüştür. Premenstrüel astım üzerine ülkemizde daha çok merkezde, geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu ve elde edilecek sonuçların PMA tanı ve tedavisine yaklaşımda yol gösterici olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop report 2010. (update). Available from <<http://www.ginasthma.org>>, accessed: 10.02. 2012.
2. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma Grubu. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2010. <<http://www.toraks.org.tr>>, erişim: 10.02. 2012.
3. McFadden ER, Stevens JB, Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Allergy, Principles and Practice. 3rd edition. St Louis: CV Mosby 1983;805–9.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004;59 :469–78.
5. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. Lancet 1997;350:1–4.
6. Crane J, Wickens K, Beasley R. Asthma and allergy: a worldwide problem of meaning and management? Allergy 2002;57:663–72.
7. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 1996;9:687–95.
8. Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. Acta Paediatr Scand 1990;79:206–11.
9. Viegi G, Annesi I, Mattaelli G. Epidemiology of Asthma. Eur Respir M. 2003;23,1–25.
10. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1139–46.
11. Türктаş H, Türктаş İ. Astma. 1.baskı. Ankara:1998;1–59.
12. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. Allergy 2005;60,1485–92.
13. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259–60.
14. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. Lancet 1997; 350:5–9.
15. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. J Appl Physiol 2007; 102: 516–28.
16. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Sorensen TI, Posthuma D, Skadhauge LR ve ark. Association between obesity and asthma in a twin cohort. Allergy 2007 ; 62: 1199–204.
17. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1235–41.
18. Gemicioğlu B. Tanımdan Tedaviye Astım. 2. baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ; 2004:310–4

19. Musani AI, Pascual RM, Peters SP. Asthma. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J. Manual of Allergy and Immunology. 5. nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002.
20. Dolan CM. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (tenor) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 112:85-9.
21. Osborne M, Vollmer W, Linton K, Buist S. Characteristics of Patients with Asthma Within Large HMO:A Comparison by Age and Gender. *Am. J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 123-8.
22. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992; 268:3437-40.
23. Elliasson O. The male-female ratio of hospital admissions for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:110.
24. Barr RG. Prospective Study of Postmenopausal Hormone Use and Newly Diagnosed Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med.* 2004;164:379-86.
25. ERS Task Force on Difficult therapy-resistant asthma. Difficult or therapy-resistant asthma: clinical phenotypes of near-fatal, fatal, premenstrual and chronic fixed asthma. *Eur Respir Rev*, 2000; 10: 5-10.
26. Kalyoncu AF. Bronş Astması. 2. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2001:101-23.
27. Wahn U, Lau S, Bergmann R. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
28. Dinmezel S, Oğus C, Erengin H, Çilli A, Özbudak O, Özdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 403-9.
29. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Ölmez D, Babayiğit A, Köse S. The determination of asthma, rhinitis, eczema and atopy prevalence in 9 to 11-year-old children in the city of İzmir. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 319-24.
30. Emin O, Güler N, Öneş O, Gökçay G. Skin sensitization to common allergens in Turkish wheezy children less than 3 years of age. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004; 22: 97-101.
31. Dibek Mısırlıoğlu E, Cengizlier RM. Skin prick test results of child patients diagnosed with bronchial asthma. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35: 21-4.
32. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A. Survey of the allergic status of patients with brobchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 50: 451-5.
33. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
34. Douglas JA, O'neir RE. What determines asthma phenotype? Respiratory infections and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:211-4.

35. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *T Klin Alerji-Astım Dergisi* 2000; 2:57–66.
36. Tahan F, Kalaycı Ö. Hijyen Hipotezi. *T Klin Alerji-Astım Dergisi* 2003;5:110–14.
37. Kırmaz C. Sigaranın alerjik duyarlaşma ve astım gelişimine etkileri. *Astım Alerji İmmünoloji Bülteni* 2007; 5: 98–9.
38. Gemicioğlu B. Tanımdan Tedaviye Astım. 2.baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ; 2004:342–350.
39. Çımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 87–89.
40. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002;44:585–90.
41. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364–73.
42. Peat JK, Hodge L, Salome CM, Woolcock AJ. Dietary children. *Am Respir Crit Care Med* 1995;151:469.
43. Habby MM, Peat JK, Marks GB. Asthma in preschool children prevalence and risk factors. *Thorax* 2001;56:589–95.
44. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109–17.
45. McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, et al. Prospective study of diet and decline in lung functions in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1299–303.
46. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961–8.
47. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1622–8.
48. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:450–63.
49. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:667–83.
50. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52:1–14.
51. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731–65.
52. Türktaş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, Memiş L, Erbaş D. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma* 2003;4:425–30.
53. Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. *Biochemistry* 2004;69:462–7.
54. Bochner BS, Udem BJ, Lichtenstein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol* 1994;12:295–335.
55. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1–6.
56. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123:417–22.

57. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:2–17.
58. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:980–1.
59. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123:356-62.
60. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma Grubu. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; Ek 1. <<http://www.toraks.org.tr>>, erişim: 10.03. 2012.
61. Expert Panel Report 3 (EPR–3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:94–138.
62. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006. Available from <<http://www.ginasthma.org>>, accessed:10.04. 2012.
63. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999;54:103–7.
64. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
65. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
66. Panettieri PA, Fishman AP. Astım. Fishman AP. Fishman'ın Göğüs Hastalıkları El Kitabı. 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul 2005: 143–50.
67. Karakurt Z, Ceyhan B, Karakurt S, Türker H. Induced sputum cell profile in mild to severe stable asthmatics and healthy adults. *Turkish Respiratory Journal* 2001;2:22–7.
68. Abadoğlu Ö. Astım Kontrol Testi: Etkileyen Faktörler ve Vizüel Analog Skalası ile Karşılaştırma. *Astım Allerji İmmunoloji* 2008;6:17-21.
69. Wenzel SE. Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13.
70. Çelikel S, Karakaya G, Kalyoncu A.F. Erişkin Astım Fenotipleri. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:167–75.
71. Vrieze A, Posthuma DS, Kersjens HAM. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 271– 82.
72. Gibbs CJ, Coutts I, Lock R. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984; 39: 833–6.
73. Amso N N, Crow J, Levin J. A comparative morphological and ultrastructural study of endometrial gland and fallopian tube epithelia at different stages of the menstrual cycle and the menopause. *Human Reproduction* 1994;9:2234–41.

74. Enright, T. et al. Cyclical exacerbation of bronchial asthma. *Ann Allergy* 1987;58:405.
75. Claude F, Allemany V.R. Asthma et menstruation. *Presse Med.* 1938:755.
76. Rees L. An aetiological study of premenstrual asthma. *J Psychosom Res*1963;7:191–7.
77. Agarwal AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma* 1997;34: 539–45.
78. Hanley SP. Asthma variation with menstruation. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 306–8.
79. Oguzulgen IK, Turktas H, Erbas D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *J Asthma* 2002; 39:517–22.
80. Sabry EY. Relation of perimenstrual asthma with disease severity and other allergic co-morbidities--the first report of perimenstrual asthma prevalence in Saudi Arabia. *Allergol Immunopathol* 2011;39:23-6.
81. Elliason O, Scherzer HH, DeGraff AC Jr. Morbidity in asthma in relations to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77: 87–94.
82. Ensom MH, Chong E, Carter D. Premenstrual symptoms in women with premenstrual asthma. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 374–82.
83. Chandler MH, Schuldheisz S, Phillips BA, Muse KN. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy* 1997;17:224-34.
84. Vega AP, Ramoz S. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. *Eur Respir J* 2010; 35: 980–6.
85. Nakasato H, Ohru T, Sekizawa K, Matsui T, Yamaya M, Tamura G, et al. Prevention of severe premenstrual asthma attacks by leukotriene receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:585–8.
86. Murphy VE, Gibson PG. Premenstrual asthma: prevalence, cycle to-cycle variability and relationship to oral contraceptive use and menstrual symptoms. *J Asthma* 2008; 45: 696–704.
87. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. Long-acting bronchodilators in premenstrual exacerbation of asthma. *Respir Med* 2001; 95:740–743.
88. Barkman RP. Sudden death in asthma (letter). *Med J Aust* 1981; 1: 316–7.
89. Weinmann GG, Zacur H, Fish JE. Absence of changes in airways responsiveness during the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 634–8.
90. Juniper EF, Kline PA, Roberts RS, et al. Airways responsiveness to methacholine during the menstrual natural cycle and the effect of oral contraceptives. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1039–42.
91. Pauli BD, Reid RL, Munt PW, Wigle RD, Farket L. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:358–62.
92. Şahin Ü, Ünlü M, Akkaya A, Turgut E. Menstrüel Siklusun Astma Alevlenmesi Üzerine Etkisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49: 209–14.

93. Tan KS, McFarlane LC, Coutie WJ, Lipworth BJ. Effects of exogenous female sex-steroid hormones on lymphocyte beta 2-adrenoceptors in normal females. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 414–6.
94. Ceyhan B, Çelikel T, Ceyhan N, Koç M. Menstrüel siklusun astım üzerine etkisi. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1994; 7: 215–20.
95. Shames RS, Heilbron DC, Janson SL, et al. Clinical differences among women with and without self-reported perimenstrual asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 65–72.
96. Sansores RH, Abboud RT, Kennell C, Haynes N. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:381–4.
97. Jeziorska M, Salamonsen L.A, Woolley D. Mast Cell and Eosinophil Distribution and Activation in Human Endometrium throughout the Menstrual Cycle. *Biology of Reproductions* 1995;53:321-20.
98. Agarwal SK, Marshall GD Jr. Perimenstrual alterations in type–1/type–2 cytokine balance of normal women. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 222–8.
99. Stimson WH. Oestrogen and human T lymphocytes: presence of specific receptors in the T-suppressor/cytotoxic subset. *Scand J Immunol* 1988; 28:345–50.
100. P.J Barnes, A.J Woolcock. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209–18.
101. Beynon, H.L.C, Garbett N.D, Barnes P.J. Severe premenstrual exacerbation of asthma: Effects of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988;2:370.
102. Ahmed SA, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. *Am J Pathol* 1985; 121:531–1.
103. Da Silva JAP. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheumatic Dis* 1995; 54:6–16.
104. Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Bonini S. Asthma and Sex Hormones. *Allergy* 2001; 56:13-20.
105. Kalkhoveng E, Wissink S, Van Der Saag PT, van der Burg B. Negative interaction between the Rel A (p65) subunit of NF-kB and the progesterone receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 6217–24.
106. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical beta 2 adrenoceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable female asthmatic patients. *Thorax* 1997; 52: 608–11.
107. Koullapis E.N, Collins L.N.P. The concentration of 13-14-diOH-15-keto-prostaglandin F2 alpha in peripheral plasma throughout the normal ovarian and menstrual cycle. *Acta Endocrinol Metab* 1977;440-590.
108. National Institutes of Health, Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication. 1997;97:4051.
109. Bonner JR. The epidemiology and natural history of asthma. *Clin Chest Med* 1983; 5:557–65.
110. Paşaoğlu G. Leukotriene Receptor Antagonists: A Good Choice in the Treatment of Premenstrual Asthma? *Journal of Asthma* 2008;45:95–9.

111. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1273–7.
112. Matsuo N, Shimoda T, Matsuse H, Kohno S. A case of menstruation-associated asthma. Treatment with oral contraceptives. *Chest* 1999; 116: 252–3.
113. Eliasson O, Densmore MJ, Scherzer HH, DeGraff AC Jr. The effect of sodium meclufenamate in premenstrual asthma: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:909–18.
114. Murray RD, New JP, Barber PV, Shalet SM. Gonadotrophin-releasing hormone analogues: a novel treatment for premenstrual asthma. *Eur Respir J.* 1999;14:966-7.
115. Korkmaz Çetin S., Akdeniz F. Depresif bozukluk tanılı genç kızlarda adet öncesi belirti dağılımı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:145–53.
116. Petersen JL. Obstetric and Gynecology. In: A Stoudemire, BS Fogel (eds), *Principles of Medical Psychiatry*, 2nd edition, London, Grune-Stratton, 1987;619–22.
117. Yonkers KA, Davis LL. Premenstrual dysphoric disorder. In: BJ Sadock, VA Sadock (eds): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7nd edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000;1952–8.
118. Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Brit J Psychiatry* 1993; 162:481- 6.
119. Arslan E. Premenstrual sendrom ve tedavisinde son görüşler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1999;52: 237-41.
120. American Psychiatric Association, *Diagnoses and Statistical manual of mental disorders*, Third edition revised, Washington DC, American Psychiatric Association, 1982.
121. Freeman EW, Halberich U: Premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34:291–95.
122. Raja SN, Feehan M, Stanton WR, Mcgee R. Prevalence and correlates of the premenstrual syndrome in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 31:783–9.
123. Yonkers KA: Anxiety symptoms and anxiety disorders: how are they related to premenstrual disorders? *J Clin Psychiatry* 1997; 58:62–69.
124. N. Süer. Premenstrüel sendrom. *Göztepe Tıp Dergisi* 2008;23:76–80.
125. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M. Development of the asthma control test a survey for accessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59-65.
126. Durwood BJ. Concomitant problems with asthma. *Ala J Med Sci* 1985; 22:393–5.
127. Erbilen N, Gönügür U, Özdemir L, Akkurt İ. Postmenapozal Dönemde Astımlı Olgularda Hipofiz-Over Aksı Hormonal Değişiklikleri. *Akciğer Arşivi* 2003; 4: 134-7.
128. Carlson CL, Cushman M, Enright PL. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 423-8.

129. Mirdal GM, Petersson B, Weeke B, Vibits A. Asthma and menstruation: the relationship between psychological and bronchial hyperreactivity. *Br J Med Psychol* 1998;71:47–55.
130. Skrzypulec V, Doniec Z, Droszol A, Nowosielski K, Pawlińska-Chmara RJ. The influence of bronchial asthma on premenstrual syndrome prevalence among girls. *J. Physiol Pharmacol.* 2007;58:639-46.
131. Vega AP, Sánchez J.L, Gil F, Maldonado J. et al. Premenstrual Asthma and Symptoms Related to Premenstrual Syndrome. *Journal of Asthma* 2010;47: 835–40.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocalarım Prof Dr Ercüment Ege, Prof Dr Oktay Gözü, Prof Dr Mehmet Karadağ' a çok teşekkür ederim. Eğitimim ve tezimin her aşamasında sınırsız destek veren, tez danışmanım değerli hocam Doç Dr Dane Ediger' e, bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra, manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof Dr Esra Uzaslan' a çok teşekkür ederim.

Eğitimimizin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, dostluğunu ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç Dr Ahmet Ursavaş' a, her konuda bilgisinden faydalanıp her konuda yardım ve desteğini hissettiğim Yard Doç Dr Funda Coşkun' a çok teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım uzmanlarım Uzm Dr Ezgi Demirdöğen Çetinoğlu, Uzm Dr Aslı Görek Dilektaşlı ve Uzm Dr Raziye Tülümen Öztürk' e çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, dostluklarından onur duyduğum değerli arkadaşlarım Dr Esin Taşbaş, Dr Duygu Köprücüoğlu, Dr Arzu Ertem Cengiz' e, yardımlarını esirgemeyen tüm Göğüs Hastalıkları hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her türlü başarımda emeği olan uzmanlık eğitimim süresince her türlü fedakarlığı gösteren, desteklerini, sevgilerini esirgemeyen ailelerime, varlıkları ile bana yaşama sevinci veren sevgili eşim Serhat ve canım oğlum Rüzgar'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

28.09.1978 tarihinde İstanbul' da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi İstanbul' da tamamladım. 1995 yılında Vefa Lisesi'nden mezun olup, 1996' da Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim. 2002 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra Amasya Suluova Sağlık Ocağında mecburi hizmetimi tamamladım. 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı' na araştırma görevlisi olarak girdim. Evli ve bir çocuk annesiyim.