

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2- 12 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA, İDRARDA
KOTİNİN VE EOZİNOFİL KATYONİK
PROTEİN DÜZEYİ BELİRLENEREK, ALT
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA
PASİF SİGARA İÇİCİLİĞİNİN ETKİSİNİN
SAPTANMASI**

PEMBE KESKİNOĞLU

HALK SAĞLIĞI DOKTORA TEZİ

İZMİR-2007

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

PROJE NO: 03.KB.SAĞ.004

**2- 12 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA, İDRARDA
KOTİNİN VE EOZİNOFİL KATYONİK
PROTEİN DÜZEYİ BELİRLENEREK, ALT
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA
PASİF SİGARA İÇİCİLİĞİNİN ETKİSİNİN
SAPTANMASI**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HALK SAĞLIĞI DOKTORA TEZİ**

PEMBE KESKİNOĞLU

Danışman Öğretim üyesi: Prof. Dr. Gazanfer Aksakoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Halk Sağlığı Doktora Programı Öğrencisi Dr. Pembe Keskinoglu'nun **“2- 12 Yaş Grubu Çocuklarda, İdrarda Kotinin ve Eozinofil Katyonik Protein Düzeyi Belirlenerek, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Pasif Sigara İçiciliğinin Etkisinin Saptanması”** adlı doktora tezi 08.10.2007 tarihinde yapılan değerlendirmede başarılı bulunmuştur.

Jüri Başkanı
(Tez Danışmanı)
Prof. Dr. Gazanfer Aksakoğlu

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Gül Ergör

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Reyhan Uçku

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Gönül Dinç

Jüri Üyesi
Yard. Doç. Dr. Dilek Çımrın

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1. Özet	1-4
2. Giriş	5-6
3. Genel Bilgiler	7-34
3.1. Tütün ve Sigara Kullanımının Tarihçesi	7-8
3.1.1. Dünyada Tütün ve Sigaranın Tarihçesi	7
3.1.2. Türkiye’de Tütün ve Tütün Endüstrisinin Gelişimi	8
3.2. Ekonomik Değer Olarak Tütün ve Sigara	9-11
3.2.1. Tütün Üretimi	9
3.2.2. Tütün Endüstrisi	9-10
3.2.3. Tütün ve Sigara Ticareti	10
3.2.4. Tütün Endüstrisi Tanımları	10
3.2.5. Sigara Tüketimi	10-11
3.3. Sigara ve Sigara Dumanının İçeriği	11-13
3.3.1. Sigaranın İçeriği	11-12
3.3.2. Sigara Dumanının Yapısı	12-13
3.3.3. Çevresel Sigara Dumanının Bazı Özellikleri	13
3.4. Sigara İçiciliğinin Epidemiyolojisi	13-17
3.4.1. Dünyada Erişkinlerde Sigara İçiciliğinin Sıklığı	13-14
3.4.2. Türkiye’de Erişkinlerde Sigara İçiciliğinin Sıklığı	15
3.4.3. Dünyada Gençlerde ve Çocuklarda Aktif ve Pasif İçicilik	15-16
3.4.4. Türkiye’de Çocuklarda Aktif ve Pasif İçicilik	16-17
3.5. Sigara İçiciliğinin Neden Olduğu Sağlık Sorunları	17-23
3.5.1. Aktif Sigara İçiciliğinin Neden Olduğu Sağlık Sorunları	17-18
3.5.2. Aktif İçiciliğin Neden Olduğu Ölümler	18
3.5.3. Aktif İçiciliğin Neden Olduğu Hastalık Yükü	18
3.5.4. Pasif Sigaranın Neden Olduğu Sağlık Sorunları	19
3.5.5. Pasif Sigaranın Alt Solunum Yolu Hastalıklarındaki Etkisi	19-22
3.5.6. Pasif Sigaranın Alt Solunum Yolu Hastalıklarındaki Etki Mekanizmaları	22

	Sayfa no
3.6. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunun Çocuk Sağlığı Açısından Önemi	23-26
3.6.1. ASYE Tanımı	23
3.6.2. ASYE Oluşumunda Risk Etmenleri	23
3.6.3. ASYE Morbidite ve Mortalitesi	23-24
3.6.4. Sık Görülen Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	24-25
3.6.5. ASYE için DSÖ Tanı Kriterleri	25-26
3.7. Hava Yolu Yangısı	26
3.7.1. Kalıcı Hava Yolu Yangısının Gelişiminde Enfeksiyonların Rolü	26-27
3.7.2. Eozinofil Hücreleri	28
3.7.3. Eozinofilik Katyonik Protein (Eosinophilic cationic proteinin-ECP)	28-29
3.7.4. ECP Hava Yolu Yangısı İlişkisi	30-31
3.7.5. ECP, ASYE ve Pasif Sigara İlişkisi	31-32
3.7.6. ECP Ölçümleri	32-34
4. Amaç	35
5. Yöntem	36-43
5.1. Araştırma Bölgesi	36
5.2. Araştırma Tipi	36
5.3. Araştırmanın Evreni ve Örneği	36-37
5.4. Olgular	37
5.5. Kontroller	37
5.6. Araştırmanın Değişkenleri	37-38
5.6.1. Bağımlı Değişken	37
5.6.1. Bağımsız Değişkenler	37-38
5.7. Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar	38-41
5.8. Verinin Toplanma Yöntemi	41-42
5.8.1. İdrar Örneklerinin Saklanması ve Laboratuvar Analizleri	42
5.9. Veri Analizi	43
5.10. Araştırmanın Zaman Çizelgesi	43

	Sayfa no
6. Bulgular	44-63
6.1. Olgu ve Kontrollerde Ulaşma Oranı	44
6.2. Çalışmaya Katılan Olgu ve Kontrollerin Tanımlayıcı Özellikleri	44-48
6.3. Çalışmaya Katılan Olgu ve Kontrollerin Özelliklerinin ve Laboratuar Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması	49-59
6.4. Olgu Ve Kontrollerde Seçilmiş Bazı Değişkenler Açasındaki Birlikteliklerin Değerlendirilmesi	59-61
6.5. İçicilik İle İlgili Bildirim ve Kotinin Ölçümleri Arasında Tutarlılık Değerlendirilmesi	62-63
6.6. Doz Yanıt İlişkisinin değerlendirilmesi	63
7. Tartışma	64-75
8. Sonuç ve Öneriler	76
9. Araştırmanın Üstünlük ve Kısıtlılıkları	77-79
9. Kaynaklar	80-93
10. Ekler	94
11.1. Etik Kurul Onayı	94
11.2. Anket Formu	95-96
11.3. Tez Konusu ve Tez Proje Olanakları İle Yapılan Yayın ve Bildiriler	97-119

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1.** Dünyadaki En Büyük Sigara Şirketlerinin Bütçe ve Piyasa Payları (1999)
- Tablo 2.** Yıllara Göre Dünyada Sigara Tüketimi (Milyar Paket)
- Tablo 3.** Bazı Gelişmiş Ülkelerde Erkek ve Kadınlarda Değişen Sigara İçiciliği (%)
- Tablo 4.** Erişkinlerde Aktif İçicilik Sıklığı
- Tablo 5.** Bazı Ülkelerde 15 Yaş Altında Aktif Sigara İçicilik Sıklığı (%)
- Tablo 6.** Gençlerde ve Çocuklarda Bazı Araştırmalarda Aktif Sigara İçicilik Sıklığı
- Tablo 7.** Seçilmiş risk faktörlerine küresel hastalık ve yaralanma yükü, 1990 (x1000)
- Tablo 8.** Olgu ve kontrollerin demografik, ekonomik özelliklerine göre dağılımları
- Tablo 9.** Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evin özelliklerine göre dağılımı
- Tablo 10.** Olgu ve kontrollerin öz ve soy geçmişindeki hastalık varlığına göre dağılımı
- Tablo 11.** Olgu ve kontrollerin pasif içicilik durumlarına göre dağılımı
- Tablo 12.** Olgu ve kontrollerin kardeş varlığına göre dağılımı
- Tablo 13.** Olgu ve kontrollerin annelerinin öğrenim grubuna göre dağılımı
- Tablo 14.** Olgu ve kontrollerin annelerinin iş varlığına göre dağılımı
- Tablo 15.** Olgu ve kontrollerin babalarının öğrenim gruplarına göre dağılımı
- Tablo 16.** Olgu ve kontrollerin babalarının düzenli iş varlığına göre dağılımı
- Tablo 17.** Olgu ve kontrollerin ailelerinin sosyoekonomik durum algılarına göre dağılımı
- Tablo 18.** Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evin tipine göre dağılımı
- Tablo 19.** Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evde kişi başı düşen m³ hacim gruplarına göre dağılımı
- Tablo 20.** Olgu ve kontrollerin yaşadıkları ısınma aracına göre dağılımı
- Tablo 21.** Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evde pencere varlığına göre dağılımı
- Tablo 22.** Olgu ve kontrollerin özgeçmişlerinde kronik hastalık varlığına göre dağılımı
- Tablo 23.** Olgu ve kontrollerin özgeçmişlerinde ASYE varlığına göre dağılımı
- Tablo 24.** Olgu ve kontrollerin soy geçmişlerinde kronik hastalık varlığına göre dağılımı
- Tablo 25.** Olgu ve kontrollerin evlerinde sigara içilme durumuna göre dağılımı
- Tablo 26.** Olgu ve kontrollerin babalarının sigara içme durumuna göre dağılımı
- Tablo 27.** Olgu ve kontrollerin annelerinin sigara içme durumuna göre dağılımı
- Tablo 28.** Olgu ve kontrollerin diğer kişilerin içicilik durumuna göre dağılımı
- Tablo 29.** Olgu ve kontrollerin odalarında sigara içicilik varlığına göre dağılımı

- Tablo 30.** Olgu ve kontrollerde annenin gebeliğinde sigara içme durumuna göre dağılımı
- Tablo 31.** Olgu ve kontrollerin idrar kotinin-kreatinin düzeyine (30 ng/mg) göre pasif içiciliklerinin dağılımı
- Tablo 32.** Olgu ve kontrollerin pasif içicilik ortalamalarına göre karşılaştırılması
- Tablo 33.** Olgu ve kontrollerin ECP ortalamalarının karşılaştırılması
- Tablo 34.** Olgu ve kontrol grubunda, kotinin, evde içilen sigara sayısı, içici sayısı, kişi başı m³ ve çocuğun yaşı arasındaki korelasyonlar
- Tablo 35.** Olgu ve kontrol grubunda, kotinin, ECP, annenin, babanın, diğer kişinin içtiği sigara ve evde içilen sigara sayısı arasındaki korelasyonlar
- Tablo 36.** Olgularda bildirim dayalı içicilik ile kotinin değerlerine(30 ng/mg) dayalı içiciliğin karşılaştırılması
- Tablo 37.** Kontrollerde bildirim dayalı içicilik ile kotinin değerlerine(30 ng/mg) dayalı içiciliğin karşılaştırılması
- Tablo 38.** Olgu ve kontrollerin idrar kotinin-kreatinin düzeyine (60 ng/mg) göre pasif içicilik dağılımı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Eozinofilin hava yolu yangısındaki etkisi

KISALTMALAR

ASYE:	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BAL:	Bronkoalveoler Lavaj
ÇSD:	Çevresel Sigara Dumanı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ECP:	eosinophil cationic protein
EPX:	eosinophil protein X
FEIA:	flouro enzyme immunoassay
OR:	odd ratio
RIA:	radio immunoassay
RR:	relative risk
RSV:	respiratory syncytial virus

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde ve tezimin oluşturulması sürecinin tüm aşamalarında kendisi ile çok tartıştığım ve çok şey öğrendiğim danışmanım Prof. Dr. Gazanfer Aksakoğlu'na emeği, desteği ve katkısı için teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Gül Ergör ve Prof. Dr. Reyhan Uçku'ya teşekkür ederim.

Tezin labarotuvan analizlerinde sağladığı destek için Yrd. Doç. Dr. Dilek Çımrın'a, analizleri yapan, biyolog Tefvik Uslu'ya ve DEÜTF Merkez Endokrin Laboratuvarının tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezin temel verisi olan, ASYE tanısını koyan, 2003–2004 yıllarında Narlıdere Sağlık Ocağı, Ilıca Sağlık Ocağı ve İnönü Sağlık Ocağı'nda çalışan doktorlara, sağlık ocaklarında veri toplam sürecimde beni kendilerinden biri gibi karşılayan ve adresleri bulmamda yardımcı olan, başta ebe ve hemşireler olmak üzere tüm birinci basamak sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin önemli bir verisi olan idrarların saklanması ile ilgili uygun teknik koşulların sağlanmasında, Doç. Dr. Şermin Genç'e, Uz. Dr. Nuriye Karakuş'a ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı sekreteri Alev Oya Avar'a teşekkür ederim.

1.ÖZET

2- 12 Yaş Grubu Çocuklarda, İdrarda Kotinin Ve Eozinofil Katyonik Protein Düzeyi Belirlenerek, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Pasif Sigara İçiciliğinin Etkisinin Saptanması

Amaç. Topluma dayalı bu olgu-kontrol çalışmasının amacı, çocuklarda idrarda kotinin ve eozinofil katyonik protein düzeyleri belirlenerek, alt solunum yolu enfeksiyonu oluşumunda pasif sigara içiciliğinin etkisini saptamaktır.

Yöntem. Araştırmanın örnek büyüklüğü, araştırmanın gücü %80, etkenle karşılaşma prevalansı %50, olgu/kontrol=1/1, OR=2.0 ve güven aralığı %95 olarak alındığında olgu ve kontrol grubunun her biri için en az 148 çocuk olarak bulunmuştur. Araştırmaya en az örnek büyüklüğünü karşılayacak şekilde 150 olgu ve 150 kontrol alınmıştır. Ekim 2003 - Mart 2004 tarihleri arasında yapılan çalışmada olgular Narlıdere Bölgesi'ndeki üç sağlık ocağının kayıtlarından alınmış alt solunum yolu tanısı almış 2-12 yaş grubundaki çocuklardır. Kontroller aynı sağlık ocakları bölgesinden olgularla yaş, cins ve aynı sokakta oturuyor olması açısından eşleştirmesi yapılmış, sağlıklı çocuklardır. Çalışmaya alınan olguların ve kontrollerin evlerine tanı sonrası ilk üç günde gidilerek önceden oluşturulan anketle gerekli bilgiler ve idrar örneği toplanmıştır. İdrarda kotinin düzeylerine radioimmunoassay, eosinofil katyonik protein düzeylerine flouoenzymeimmunoassay yöntemleriyle bakılmıştır. Veri çözümlenmeleri SPSS 11.0 programı kullanılarak McNemar Ki-kare, ve bağımlı grupta t-testi ve pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular. Bildirime göre pasif içicilik prevalansı alt solunum yolu enfeksiyonu olan olgu grubunda %71.3, sağlıklı kontrol grubunda %72.0 bulunmuştur. İdrar kotinin/kreatinin oranı 30 ng/mg kesim değerine göre, olgu grubunda içicilik prevalansı %87.3, kontrol grubunda %84.7 bulunmuştur ($p=0.618$). Kesim değeri 60 ng/mg olarak alındığında pasif sigara içiciliğinin alt solunum yolu enfeksiyonunun 4.7 kat arttırdığı saptanmıştır ($p<0.001$). Ortalama idrar eozinofil katyonik protein değerleri olgu grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir ($p=0.018$). Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda

idrarda kotinin ve eozinofil katyonik protein değerleri arasında olumlu birliktelik bulunmaktadır (p=0.034).

Sonuç. Pasif sigara içiciliği karşılaşılan dumanın yoğunluğuna bağlı olarak çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını arttırmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonu pasif sigara ile birlikte hava yolu yangısına yol açarak reaktif hava yolu hastalıkları için risk oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: alt solunum yolu enfeksiyonu, eozinofil katyonik protein, kotinin, pasif sigara iiciliği

The determination of the effect of passive smoking on lower respiratory tract infections in children aged 2-12 years by urinary cotinine and eosinophil cationic protein levels

Summary

Aim. The aim of this community-based and case-control study was to determine the effect of passive smoking on lower respiratory tract infections in children by urinary cotinine and eosinophil cationic protein values.

Methods. The minimum sample size of the study was determined as 148 children in case and control groups at 95% confidence interval, 80% power, case/control considered equal, odds ratio=2.0, and possible exposure prevalence 50%; 150 children with lower respiratory tract infection and 150 healthy children were included in the study. The children aged 2 to 12 years with lower respiratory tract diseases in the study carried out between October 2003 and March 2004 were selected from the records of three health centres in Narlidere district. The children in control groups were healthy children who were paired with the cases obtained from the same health centres according to age, gender and street of the residing area. The residences of children diagnosed with LRTI and, also healthy children were visited within first 3 days of diagnosis, and a specially designed questionnaire was used to obtain information, and urine samples were collected. The urine cotinine and eosinophil cationic protein levels were measured by radioimmunoassay and fluoro enzyme immunoassay methods respectively. Data were analyzed on SPSS 11.0 programme, and were assessed by McNemar Chi-square, paired t-test and pearson corelation test. $P < 0.05$ was accepted statistically significant.

Results. The prevalence of parental self-reported, indoor smoking was 71.3% in children with lower respiratory tract infection and 72.0% in healthy children. According to the value of urinary cotinine/creatinine for 30 ng/mg, the prevalence of passive smoking was 87.3% in case group and 84.7% in control group ($p=0.618$). When the cut-off level of urinary cotinin/creatinine was accepted as 60 ng/mg, it was found that passive smoking increased lower respiratory tract infection 4.7 times ($p<0.001$). The mean urine eosinophil cationic protein values were significantly higher in the case group compared with the

healthy children group ($p=0.018$). A positive association was determined between urinary cotinine and eosinophil cationic protein values in children with lower respiratory tract infection ($p=0.034$).

Conclusion. Dose-dependent exposure to environmental tobacco smoke increases the prevalence of lower respiratory tract infection in children. Lower respiratory tract infections together with passive smoking may be a risk factor for bronchial hyper-responsiveness by airway inflammation.

Keywords. lower respiratory tract infection, eosinophil cationic protein cotinine, passive smoking

2.GİRİŞ

Çocuklarda en az aktif sigara içiliği kadar olumsuz etkilere yol açan ve genellikle anne-baba kaynaklı pasif sigara sıklığı tüm dünyada yüksek olup %29-69 arasında değişmektedir (1-3). Türkiye’de yapılan ve daha çok bildirim dayalı çalışmalarda pasif içicilik sıklığı %53-81 bulunmuştur (4-7).

Pasif içiciliğin başta erken çocukluk döneminde olmak üzere tüm çocukluk boyunca alt solunum yolu hastalıkları üzerinde kolaylaştırıcı ve arttırıcı etkisi vardır. Pasif sigara her yıl pnömoni, bronşiolit ve şiddetli astma nedeniyle çocukların hastaneye yatışlarında ve sağlık harcamalarında önemli bir artışa neden olmaktadır (8,9). Gebelikte annenin sigara içmesinin, fetusun hava yollarının küçük ve dar kalmasına, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma yol açarak akciğer gelişiminin baskılanmasına, solunum fonksiyonlarının azalmasına neden olduğu ve alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmektedir (10-17). Yapılan meta analizlerde, derlemelerde ve ileriye yönelik yapılan araştırmalarda, doğum sonrası dönemde ailenin sigara içimi ile karşılaşan süt çocuklarında ve okul öncesi dönem çocuklarında bronşiolit ve bronkopnömoni, okul çocuklarında ise bronşit, bronşiolit, pnömoni gibi ASYE’nin daha çok görüldüğü ve yinelendiği, astmanın erken dönemde oluşumunun, sıklık ve şiddetinin arttığı saptanmıştır (8-10,18-31). Pasif sigara ile karşılaşma yoğunluğu ev içinde ailenin ve özellikle annenin sigara içimi, sigara içen kişi sayısı, içilen sigara sayısı, oda sayısı ve hacmi, havalanma durumu, evde yaşayan kişi sayısı ve bireysel metabolik farklılıklarla ilişki gösterir (2,8,14,32-39). Çocuklardaki pasif sigara prevalans saptamaları, sözlü bildirimlerin yanısıra nikotinin ana metaboliti olan kotininin saç, tükürük, serum ve idrar örneklerinde ölçümü ile yapılmaktadır (2,3,10,40). Epidemiyolojik araştırmalar, karşılaşma sıklığını belirlemede sözlü bildirimlerin nicel ölçümlere göre daha az güvenilir olduğunu göstermektedir (33,40-43).

Pasif sigaranın çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarını arttırıcı etkisinin yanısıra özellikle infeksiyon varlığında hava yolu mukozasında yangıya yol açarak ilerde reaktif hava yolu hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (44-48). Hava yolu yangısını gösteren markerlerin ölçümünün bu hastalıkların sağaltım ve izlemlerinde yararlı olduğu bildirilmektedir. Bu amaçla klinik çalışmalarda en fazla kullanılan belirteç eozinofil katyonik proteindir (ECP). Ancak çalışmalarda çeşitli vücut sıvılarında ölçülen

ECP'nin duyarlılığı ve özgüllüğü konusunda literatürde çelişkili yayınlar bulunmaktadır (49-53). Çocuklarda pasif sigaranın yangısal belirteçler üzerindeki etkileri ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır (54).

Topluma dayalı bu olgu-kontrol çalışmasının amacı, 2–12 yaş grubu çocuklarda, idrarda kotinin ve eozinofil katyonik protein düzeyleri belirlenerek, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) oluşumunda pasif sigara içiciliğinin etkisini saptamaktır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Tütün ve Sigara Kullanımının Tarihçesi

3.1.1. Dünyada Tütünün ve Sigaranın Tarihçesi

Tütün üretimi ve kullanımı ile ilgili ilk bilgiler MÖ 6000 yılları ve Amerika kıtasına kıtası ile ilgilidir. MÖ 6000 yıllarında Amerika kıtasında tütün tarımı yapıldığı ve bu tarihten 4500 yıl sonra Mayaların tütün kullandığı tarih kitaplarında yer almaktadır. Tütün yapraklarının çiğnenmesi, tozunun yaralara sürülmesi, lavman olarak kullanılması o dönemdeki başlıca tütün kullanım şekilleridir. Amerika kıtasında ticari amaçla ilk tütün yetiştirilmesi 1612'de Virginia'da gerçekleştirilmiş ve 1619'da 9 tonluk ilk tütün ihracatı Londra'ya yapılmıştır. 1881'de ABD'de ilk sigara üretim makinesi kullanılmıştır. Amerika kıtasında sigaraya karşı yaptırım ve bilimsel bilgi tarihinde, 1862'de sigaradan ilk verginin alınması ve 1964'de Amerikan Cerrahlar Birliğinin erkeklerde sigaranın akciğer kanseri yaptığını bildirmesi önem taşır (1,55).

Tütün 1492'de Colomb tarafından Avrupa'ya getirilmiş, önceleri çiğnenerek, daha sonra 16. yüzyıl sonlarında İngiltere'de puro olarak kullanılmıştır. 16.yüzyılda Avrupa'da tütünün her tür hastalığa iyi geldiğine inanılıyordu. 1700'lü yıllarda Rusya'da çok yoğun kullanılmaya başlanmıştır. 1883'de sigaranın fabrikasyon üretimine geçilmiştir. 1901 yılında British American Tobacco ve Imperial Tobacco şirketleri kurulmuştur. Avrupa Bölgesi'nde sigara karşıtı harekette, İngiltere'de 1761'de John Hill'in nasal kanser sigara ilişkili çalışması ve Almanya'da Samuel Thomas'ın dudak kanseri ve pipo içimi arasındaki ilişkiyi bildirmesi önemlidir. En önemli çalışma Doll ve Hill'in İngiliz Hekimler Çalışmasıdır (1,56).

Çin ve Hindistan 1530–1600 yılları arasında Japon ve Filipinliler'den tütün kullanımını öğrenmiştir. Çin 1858 yılında Tianjin anlaşması ile gümrüksüz olarak tütün ithaline başlamış ve 1900'lü yılların başında ülke ekonomisi tütün şirketlerine teslim olmuştur. 1950'de Çin Devlet Tekeli kurularak, yabancı tütün şirketleri Çin'den çıkarıldı. Asya kıtasında sigara karşıtı çalışmalar içinde Hirayama ve ark.ı 1981'de yayınladığı raporda pasif içiciliğin zararlarına dikkat çekilmiştir.

Afrika kıtasının tütünle tanışması 1560 yıllarında İspanyol ve Portekiz gemileri aracılığıyla olmuştur. Avrupalı göçmenler, Güney Afrika'da tütün tanımını 1650'li yıllarda başlatarak,

ticaretini yapmıştır (1,55). Güney Afrika’da sigara karşıtı savaş etkin olarak 1993’te başlamıştır. Bu ülke 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sigara reklamlarının kaldırılmasını, sigara fiyat ve vergilerinin ülkeler arasında dengelenmesini ve az gelişmiş ülkelerin daha az zarar görmesini sağlayan önlemleri getiren Tütün Kontrolü Çerçeve Anlaşması’nın hazırlanmasında önderlik yapmıştır (57).

Avustralya 1788 yılında tütün yüklü ilk geminin gelmesi ile bu ürünü tanımıştır. Bu kıta Victoria bölgesinde 1987’de ilk kez sigara ile savaş için tütün vergisi çıkararak yer olmuştur (1).

3.1.2. Türkiye’de Tütün ve Tütün Endüstrisinin Gelişimi

Tütün Anadolu topraklarında da 17. yüzyıldan bu yana bilinmekte ve kullanılmaktadır. Osmanlı’nın tütünle ilk tanışması 1500’lü yıllarda Mısır’da olmuştur. Osmanlı’da tütün üretimi Batı Trakya’da yapılmış, 1874 yılında çıkarılan bir yasa ile tütün üretimi, sigara yapımı ve satışı devlet tarafından yapılabilmeye getirilmiştir. Anadolu’da üretilen tütün Şark Tütünü olarak bilinmekte ve tütün pazarında çok tutulmaktaydı. Ekonomik sorunlar nedeni ile 1884’te tütün tekelinin yarı hissesi Fransız Reji şirketine verilmiştir. Yabancı şirketlerin tekel ortaklığı Kurtuluş Savaşına kadar devam etmiş, Kurtuluş Savaşı’ndan hemen sonra 1924’te yabancı tekeline son verilerek, “Ulusal Tekel” kurulmuştur.

1984 yılına kadar ülkemizde yalnızca yerli sigaraların üretim ve satışına izin verilirken, bu yılda çıkarılan bir yasa ile yabancı sigaralar tekel aracılığı ile ithal edilmeye başlanmıştır. 1984 yılında hazırlanan Beşinci Beş Yıllık Planda “Yeni tip tütün tarımının desteklenmesi ve tütünde Tekel’in kaldırılmasını” önerilmiştir.

1986 tarih ve 3291 sayılı yasa ile Tütün üretimi, satışı, ihracatı ve fiyatlandırması yeniden düzenlenmiştir. Özel kesimin tütün ve tütün ürünleri üretimini ithalatını ve satışını yapabilmesine olanak tanınmıştır.

1991’de çıkarılan bir kararname ile yabancı sigara şirketlerinin ülkemizde fabrikalarını kurup, sigara üretmelerine izin verilmiştir.

9 Ocak 2002 Tütün Yasası ile (Kanun No. 473) sigara fiyatlarını belirleme yetkisi yabancı sigara firmalarına bırakılmıştır (58).

3.2. Ekonomik Değer Olarak Tütün ve Sigara

3.2.1 Tütün Üretimi

Tütün dünyada 125 ülkede 4 milyon hektar üzerinde üretilmektedir. Dünya toplam tütün üretiminin 2/3'ü Brezilya, Çin, Hindistan, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Türkiye'de üretilmektedir.1960'dan bu yana tütün üretimi iki katdan fazla artmış ve 7 milyon tona ulaşmıştır (1).

2001'de tütün üretimi en fazla olan ülkeler (1000 ton)

Çin	2661	Endonezya	147
Hindistan	701	İtalya	132
Brezilya	508	Yunanistan	130
ABD	450	Malawi	120
Türkiye	260	Pakistan	103
Zimbabwe	175	Arjantin	101

3.2.2 Tütün Endüstrisi:

Her yıl 5 trilyonun üzerinde sigara üretilmektedir. En büyük üretici olan Çin'i, ABD izlemektedir. Çin'de sigara üretimi 1960–1995 yılları arasında 7 kat artarak yılda 225 milyar adet sigaradan 1.7 trilyon sigaraya çıkmıştır. Yıllık üretimi yüzlerce milyar dolarlarla ölçülen sigara üretimi kapitalist ekonomi için önemli bir maldır. Üretimde harcanan paranın çok az bir kısmı tütüne gider. Çoğu kısmı, kağıt, filtre, paketleme gibi harcamalarda kullanılır. 2/3'si Çin, Hindistan ve Endonezya'da olmak üzere yaklaşık 2 milyon insan sigara endüstrisinde çalışmaktadır. Sigara endüstrisinde tütüne yüzlerce kimyasal madde eklenmektedir. Eklenen katkı maddeleri sigara dumanının akciğere kadar daha kolay inhalasyonu ve içilen her sigarada kullanılan tütün miktarının daha azalmasını sağlar. Hindistan'da 4-14 yaş arasında 6 milyon çocuk tam zamanlı olarak tütün endüstrisinde çalışmaktadır (1).

Philip Morris şirketinin yıllık bütçesi Peru, Bangladeş, Macaristan gibi ülkelerin Yurt İçi Hasılasından daha fazladır (1)

Tablo 1. Dünyadaki En Büyük Sigara Şirketlerinin Bütçe ve Piyasa Payları (1999)

Sigara Şirketi	Bütçesi	Piyasadaki payı (%)
Philip Morris	47.1 milyar dolar	16.4
British American Tobacco (BAT)	31.1 milyar dolar	15.4
Japan Tobacco International (JTI)	21.6 milyar dolar	7.2
Reemita	6.1 milyar dolar	2.6
Altadis	2.3 milyar dolar	1.9

Ülkelerin yerel tütün tekelleri, 1980'den bu yana azalmıştır. 1990'lar sonunda IMF, Kore Cumhuriyeti, Moldova, Tayland, Türkiye gibi ülkelere verdiği borçlar karşılığında ülkelerin kendi sigara endüstrilerinin fiyatlandırmaları üzerinde baskı oluşturmuştur. 1990'lardan bu yana çokuluslu sigara şirketleri üretimlerini çok arttırmış ve hedef ülkelerini Doğu Avrupa ve gelişmekte olan ülkeler olarak belirlemişlerdir (1,58,59).

3.2.3 Tütün ve Sigara Ticareti

Tütün ve sigara ticareti (ham madde ve çıktı olarak), kapitalist ekonominin en karlı alanlarından birisidir. Tütünün en büyük ihracatçısı Brezilya ve en büyük alıcısı Rusya ve ABD'dir. ABD'nin tütün alım ve satımı yaklaşık olarak birbirine eşittir. Ancak ihraç ettiği sigara, ithal ettiğinden 10 kat fazladır. Sigarada en büyük ihracatçı ülke ABD'dir. Japonya en büyük ithalatçı ülkedir (1).

3.2.4 Tütün Endüstrisi Tanıtımları

Tütün endüstrisi tanıtım ve reklam için her geçen gün daha çok harcama yapmaktadır. Yalnız ABD'de bir yılda 10 milyar dolar harcanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere sigara pazarlaması daha yoğun ve saldırgan yapılmaktadır (59–62).

3.2.5 Sigara Tüketimi

Dünyada her gün 15 milyar adet sigara tüketilmektedir. Sigara tüketiminin ulaştığı bu nokta, küresel bir epidemiyi olarak değerlendirilmektedir. Az da olsa sigara tüketiminin azaldığı ülkeler bulunmaktadır. Bu ülkeler genelde gelişmiş ülkelerdir (1,63).

Tablo 2. Yıllara Göre Dünyada Sigara Tüketimi (Milyar Paket)

Yıl	Tüketim	Yıl	Tüketim	Yıl	Tüketim
1880	10	1930	600	1980	4388
1890	20	1940	1000	1990	5419
1900	50	1950	1686	2000	5500
1910	100	1960	2150		
1920	300	1970	3112		

1998’de en fazla sigara tüketen 5 ülke (1):

Çin	1 643 milyar	Japonya	328 milyar	Endonezya	215 milyar
ABD	451 milyar	Rusya	258 milyar		

1990-1999 Yılları Arasında Sigara Tüketim Artışı En Fazla Olan Ülkeler (1)

	1990	1999	Yüzde Değişim
Pakistan	31,934	54,500	% 70.66
Bulgaristan	12,200	19,000	%55.74
Türkiye	73,270	111,500	% 52.18
Endonezya	140,936	207,685	% 47.36
Hollanda	23,251	30,124	% 29.56
Toplam	4,538,890	4,351,770	% -4.12

3.3. Sigara ve Sigara Dumanının İçeriği

3.3.1 Sigaranın içeriği

Sigarada genelde dört bölüm bulunmaktadır. Nadiren filtre bölümü olmayan ürünlerde bulunmaktadır (11)

Bu bölümler şunlardır;

1. Kağıt
2. Filtre kısımları
3. Katkılar
4. Kalıntılar:
 - Pestisid

- Fertilizer (gübre)
- Fumigants (buharla dezenfekte eden ajanlar)
- Fabrikasyon sırasında işlem ajanları (soslandırma, kokulandırma, sabitleştirici ve koruyucuların eklenmesi)

3.3.2 Sigara Dumanının Yapısı

Sigara dumanı Katran, karbon monoksit (CO) gibi çeşitli gazlar, uçucu maddeler, nikotin gibi çok sayıda kimyasal maddeden oluşur. Dumanın yapısı değişmekte ve yaşlanmaktadır. Dumandaki kimyasallar çevredeki farklı atmosfer arasında ultraviyole etkisi ile değişik kimyasal reaksiyonlar oluşturur (10,32).

Ana akım dumanı

Yanan bir sigaranın içici kişi tarafından solunması edilmesi sırasında sigaranın ağız kısmından çıkan duman karışımıdır. Ana akım dumanında farmakolojik olarak aktif, toksik, mutajenik veya karsinojenik olduğu bilinen madde sayısı 4000'den fazladır (10). Uluslararası Kanser Araştırma Dairesi (The International Agency for Research on Cancer-IARC) sigara ana akım dumanını, 1985 yılında Grup 1 (insan için) karsinojen olarak kabul etmiştir. Smith CJ ve ark (64) 2002'de yaptıkları çalışmada IARC'nin sigara dumanında 61 adet olarak bildirdiği insan için karsinojen madde sayısını 81'e yükseltmiştir.

Çevresel Sigara Dumanı

Literatürde çevresel sigara dumanının adlandırılması:

- Yan akım dumanı (sidestream smoke)
- Çevresel sigara dumanı (Environmental Tobacco Smoke-ETS),
- İkinci el içicilik (second-hand smoke),
- Gönüllü olmayan içicilik (involuntary smoking)
- Pasif içicilik (passive smoking)

Çevresel Sigara Dumanı (ÇSD); doğrudan sigarayı içme dışında başka kişinin soluduğu dumandır. Şu dumanlardan oluşur:

1. İçici tarafından üflenen(exhale edilen)duman (second-hand smoke, ikinci-el duman);
2. Sigaranın ucundan yanmakla oluşan duman (sidestream smoke, yan akım dumanı)

3. Yanan bir sigaranın kağıdı ve filtresinden sızan duman (lateralstream smoke, yanıl duman)

Çıkan duman çevre havası ile reaksiyona girebilir (10,32).

3.3.3. Çevresel Sigara Dumanının Bazı Özellikleri

- Ana dumana göre daha fazla nikotin içerir.
- Karsinojenler daha yüksek konsantrasyondadır.
- İnsanların çoğu hayatlarının %90'ını ev ve iş yeri olmak üzere kapalı alanlarda geçirirler. Kapalı alanlarda çevresel sigara dumanından etkilenimin boyutu fazladır. Özellikle ev içi ÇSD daha büyük boyutlardadır.
- 1992'de Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency-EPA) ÇSD'yi Grup A karsinojen olarak tanımlamıştır.
- EPA'nın raporuna göre yapılan 24 araştırmada kocası sigara içen kadınlarda akciğer kanseri riski artmaktadır.

ÇSD ana dumandan farklıdır; 8 saatlik ÇSD ile karşılaşma ve etkilenim doğrudan 20 sigara içiminin etkilerine karşılık gelmektedir (10,32).

ÇSD'nde iritanlar, sistemik zehirleyiciler, mutajenler, karsinojenler, üremeye ve gelişmeye etki eden zehirler gibi kimyasallar bulunur (10). ÇSD'nde bulunan, akut etkileri olan bazı iritan ve toksinler şunlardır: ammonia (amonyak), acrolein, carbon monoxide, formaldehide, hydrogen cyanide, nicotine, nitrogen oxides, phenol ve sulfur dioxide. Bugüne kadar ÇSD'nde 50 adet karsinojen, 6 tane adet üreme ve gelişmeye etkili toksin ve 12 adet hava için zehirli bulaşıcı madde saptanmıştır. Dumandan ayrıştırılan nitrözaminlerin çoğu deney hayvanları için karsinojendir ve bazıları (*N*-nitrosodimethylamine gibi) yan dumanda ana dumana göre 10 – 200 kat daha fazladır (32).

3.4. Sigara İçiciliğinin Epidemiyolojisi

3.4.1. Dünyada Erişkinlerde Sigara İçiciliğinin Sıklığı

Tüm dünyada 1 milyar erkek ve 250 milyon kadın içici olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde içicilik, gelişmiş ülkelerde %35, gelişmekte olan ülkelerde % 50 dolayındadır (1).

Çin, Beyaz Rusya ve Türkiye gibi ülkelerde erkeklerde içicilik sıklığı %60'ın üzerindedir. İçicilik kadınlarda gelişmiş ülkelerde %22, gelişmekte olan ülkelerde %9 dolayındadır. Gelişmiş ülkelerde sigara aktif içiciliğinde özellikle erkeklerde belirgin düşüşler görülmektedir. 40 yıllık süreçte ABD ve İngiltere'de erkeklerde içiciliğinin sıklığı %50 ve üzerinde Japonya'da ise %30 dolayında azalma göstermiştir (1,63). (Tablo 3)

Tablo 3. Bazı Gelişmiş Ülkelerde Erkek ve Kadınlarda Değişen Sigara İçiciliği (%)

Ülkeler	1960	1970	1980	1990	2000
Erkekler					
Japonya (15 yaş ve üzeri)	81	78	70	61	54
İngiltere (16 yaş ve üzeri)	61	55	42	31	28
ABD (18 yaş ve üzeri)	52	44	38	28	26
Kadınlar					
Japonya (15 yaş ve üzeri)	13	16	14	14	14
İngiltere (16 yaş ve üzeri)	42	44	37	29	26
ABD (18 yaş ve üzeri)	34	32	30	23	22

Gelişmiş ülkelerde de kadınlarda içicilik sıklığında bir azalma görülmekle birlikte, bu azalma erkeklerdeki kadar belirgin değildir. Japonya'da kadınlarda içicilik sıklığı bu 40 yıllık süreçte azalmamıştır. (Tablo 3)

Sigara içiciliği, Avustralya, Kanada, İngiltere, ABD gibi gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda azalma göstermektedir. Ancak, Güney, merkez ve Doğu Avrupa ülkelerinde artış görülmüş ya da azalma hiç sağlanamamıştır. 2025 yılındaki öngörülere göre; gelişmiş ülkelerde kadınlarda içiciliğin %20.0'a düşeceği, gelişmemiş ülkelerde ise %20.0'a yükseleceği tahmin edilmektedir (1).

Tütün şirketlerinin yeni hedef grubunu kadınlar oluşturmakta ve sigara kullanımı modernlik, canlılık, zayıflık, seksüel olarak aktif olma gibi imajlarla birleştirilerek sunulmakta, kadınlara özgü sigaralar üretilmektedir (59,60).

3.4.2. Türkiye’de Erişkinlerde Sigara İçicilik Sıklığı

DSÖ tahminlerine göre 2000 yılında ülkemizde 15 yaş ve üstü nüfusta sigara içicilik oranı % 44.0 düzeyindedir (erkeklerde %60.0–65.0, kadınlarda %20.0–24.0) (1). Ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda da bu sayıya yakın prevalanslar saptanmıştır (65,66).

Tablo 4. Erişkinlerde Aktif İçicilik Sıklığı

Araştırma	Yıl	Araştırma grubu	Bulgular	
Dedeoğlu N ve ark.(65)	1993	Doktorlar	Erkek	%51.0
			Kadın	%49.0
Türkiye Tütün Enstitüsü (65)	1997		Erkek	%51.0
			Kadın	%49.0
Türk Psikologlar Derneği Araştırması (66)	2002	15 yaş ve üzeri	Yaş	
			15-24 yaş	%27.4
			25 yaş ve üzeri	%47.1
			Cinsiyet	
			Erkek	%57.2
Kadın	%28.4			

3.4.3. Dünyada Gençlerde ve Çocuklarda Aktif ve Pasif İçicilik

Sigara içen gençlerin 1/4' inin sigaraya başlama yaşının 10 yaşın altında olduğu bildirilmektedir. Erken yaşta sigaraya başlamada, tütün endüstrisinin tanıtım ve reklamları, tütün ürünlerine kolay ulaşım ve fiyatların düşük olması önem taşır. Çok erken yaşta sigaraya başlayanların %50.0'ı ömür boyu içici olmaktadır (1,59,63).

Tablo 5. Bazı Ülkelerde 15 Yaş Altında Aktif Sigara İçicilik Sıklığı (%)

Ülke	Erkek	Kadın	Toplam
Çin	7.0	14.0	10.8
Küba	18.0	20.0	19.2
Polonya	29.0	20.0	24.4
Rusya	40.9	29.5	35.1
ABD	27.5	24.2	25.8

Dünyada çocukların %40.0'ı pasif içicidir. Amerikan Pediyatri Akademisi'nin 1997'de yayınladığı ortak raporda, ABD'de 2-11 yaşları arasındaki çocuklarda pasif sigara içiciliğinin %43.0 olduğu bildirilmiştir (10,67).

Bazı Ülkelerde Çocukların Evde Pasif Sigara İçicilik Sıklığı (%) (1)

Küba	% 68.9	Endonezya	% 63.0	ABD	%42.1
Arjantin	% 68.0	Çin	% 53.0	Peru	%29.0
Polonya	% 67.0	Rusya	% 55.3		

Peru gibi çocuklarda pasif içiciliğin daha az olduğu ülkelerde erişkinlerde aktif içicilik sıklığı da düşüktür. Peru'da erişkin içicilik sıklığı %19.5'tir.

İngiltere'de 3.5 milyon çocuk ya da başka bir tanımla 10 yaş altındaki çocukların yarısı en az bir sigara içen erişkinle yaşamaktadır. Bu çocukların % 20.0'ında her iki ebeveyn, % 11.0'ında yalnız annesi ve % 19.0'ında yalnız babası evde sigara içmektedir (2).

Halken ve arkadaşlarının (3) Danimarka'da yaptığı çalışmada annelerin %42.0'ı her gün sigara içmekte ve çocukların %58.0'ı evde pasif sigara ile karşılaşmaktadır. Gebelikte sigara içen annelerin % 90.0'ı 5 yıl sonra hala sigara içmeye devam etmektedir.

3.4.4. Türkiye'de Çocuklarda Aktif ve Pasif Sigara İçiciliği

Sağlık Bakanlığı tarafından İlköğretim 7., 8. sınıf ve Lise 1. sınıflardan örnek seçilerek ülke genelinde yapılan "Türkiye Küresel Gençlik Tütün Araştırması-2003" çalışmasına 61 ilden 15957 öğrenci katılmıştır. Bu öğrencilerin %9.1'i halen sigara içmektedir, %29.3'ü öğrenci sigara içmeyi en az bir kez denemiştir. %89.0'ı evlerinde gençlerin olduğu ortamda sigara içildiğini bildirmişlerdir (68).

Yerel düzeyde yapılan çalışmaların bazıları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Gençlerde ve Çocuklarda Bazı Araştırmalarda Aktif Sigara İçicilik Sıklığı

Araştırma	Yıl	İl	Sınıf	Örnek	%
R. Erol Sezer(69)	1983	Ankara	Lise 1	2428	24.1
R. Erol Sezer(69)	1983	Ankara	Orta 3	935	5.2
R. Erol Sezer(70)	1989	Elazığ	Lise 1		Erkek %47.6 Kadın %15.0
Sağlık Bakanlığı(71)	1992	Türkiye	Lise	12781	20.1
N. Bilgin(69)	1995	Elazığ	12 yaş ve altı		20.5
			13 yaş		29.5
			14 yaş		50.5
			15 yaş		60.0
Emri S. ve ark.(72)	1996	Ankara	7-13 yaş		Erkek %13.9 Kadın %9.1

Türkiye’de çocuklarda pasif içicilik prevalansının % 70.0–75.0 olduğu düşünülmektedir. Karakoç ve ark.nın(24) yaptığı çalışmada okul çocuklarının %74.0’ının evde pasif sigara içimi ile karşılaştığı belirtilmektedir. Evlerinde sigara içilen çocukların %42.0’ının yalnızca babasının, %6.6’sının yalnızca annesinin, %25.0’ının anne-babaların her ikisinin de sigara içtiği saptanmıştır.

3.5. Sigara İçiciliğinin Neden Olduğu Sağlık Sorunları

3.5.1. Aktif Sigara İçiciliğinin Neden Olduğu Sağlık Sorunları

Sigara başta akciğer ve kardiyovasküler sistem olmak üzere pek çok organ ve sistemde hastalık yapar (10). Değişik sistemlerdeki etkilerinden bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Solunum sisteminde: Akciğer kanseri, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), komplike tüberküloz, pnömoni, astım, nezle ve grip. Sigara içiciliği yok edilirse akciğer kanserlerinin %90.0’ının engellenebileceği hesaplanmıştır.

Kardiyovasküler sistemde: Koroner kalp hastalıkları, periferik arter ve serebrovasküler sistem hastalıkları önem taşır.

Diğer kanserler: Ağız, dudak, larinks, özafagus, mesane, böbrek, mide, pankreas, serviks kanserlerinin etyopatogenezinde rol aldığı bilinmektedir.

Gastrointestinal sistemde: Gastroözefajial reflü, peptik ve duodenal ülser oluşumuna katkı sağlar.

Ağız içi hastalıklar: Koku ve tat alma duyusunun bozulması, peridontal hastalıkların gelişiminde sigara içimi önemlidir.

3.5.2. Aktif İçiciliğinin Neden Olduğu Ölümler (1)

- Tüm kullanıcıların toplam yaşam süresinin yarısını yok etmektedir.
- Ölümün yarısı orta yaşta (35–69) gerçekleşmektedir.
- Sigaraya bağlı ölümler, gelişmekte olan ülkelerde daha çoktur.
- 2000 yılında sigaraya bağlı erken ölümlerin 4.2 milyon (erkeklerde 3.4 milyon, kadınlarda 0.8 milyon) olduğu hesaplanmaktadır.
- Annenin gebeliğinde sigara içiciliğinin fetal ölüme ve Ani Bebek Ölümü Sendromu'nda önemli bir neden olduğu bilinmektedir.

1950–2030 Arasında Dünyada Sigaraya Bağlı Ölümler (1)

Yıllar	Gelişmiş Ülkeler	Gelişmekte Olan Ülkeler
1950	0.3 milyon	-
1975	1.3 milyon	0.2 milyon
2000	2.1 milyon	2.1 milyon
2030	3 milyon	7 milyon

3.5.3. Aktif İçiciliğinin Neden Olduğu Hastalık Yükü (73)

Tablo 7. Seçilmiş risk faktörlerine küresel hastalık ve yaralanma yükü, 1990 (x1000)

Risk etmeni	Ölümler (1000)	Ölümler içinde %	Kayıp yıl (1000)	Toplam kayıp yıl içinde %
Malnütrisyon	5,881	11.7	199,486	22.0
Sigara	3,038	6.0	26,217	2.9
Hipertansiyon	2,918	5.8	17,665	1.9
Kötü sanitasyon ve hijyen	2,668	5.3	85,520	9.4
Fiziksel inaktivite	1,991	3.9	11,353	1.3
İş ve Meslek hastalıkları	1,129	2.2	22,493	2.5
Güvenli olmayan seks	1,095	2.2	27,602	3.0
Alkol	774	1.5	19,287	2.1

Sigaranın tüm ölümler içinde 2. sırada, toplam kayıp yıllar içinde 4. sırada neden olduğu görülmektedir.

3.5.4. Pasif Sigara İçiciliğinin Neden Olduğu Sağlık Sorunları

Erişkinlerde; inme, nazal iritasyon, akciğer kanseri, astım, obstrüktif akciğer hastalıkları, koroner arter hastalığı, gebe kadının pasif içiciliği düşük doğum ağırlığı ve küçük doğum yaşı gibi önemli sorunlara yol açmaktadır.

Çocukta; uzun süre etkilenimde olası mental etkiler, otitis media, alt solunum yolu enfeksiyonları, astımda atakların sıklaşması ve ağırlaşması, kronik solunum sistemi bulguları (hışıltı, öksürük), akciğer solunum fonksiyonlarında azalma, kalpte nikotin reseptörlerinde artma gibi önemli sorunlar bazılarıdır (10,11,67,74-77).

ABD’de Pasif İçiciliğin Neden Olduğu Sağlık Sorunlarının Öngörülen Boyutu (10):

Erişkinlerde;

Akciğer kanseri	3000 olgu
İskemik Kalp Hastalıkları	35000–62000 olgu

Bebek ve Çocuklarda;

Düşük Doğum Ağırlığı	9700–18600
Ani Bebek Ölümü Sendromu	1900–2700
Bronşit, pnömoni	260 000–300 000
Otitis Media	700 000–1 500 000
Astım indüksiyonu (yeni olgu)	8 000–26 000
Astım alevlenmesi	400 000–1 000 000

3.5.5. Pasif sigaranın alt solunum yolu hastalıklarındaki etkisi

Pasif sigara içiciliği, sigara içmeyen bir kişinin, aynı yaşam ortamlarını paylaştıkları, yakın ilişkide buldukları kimselerin içtikleri sigaranın dumanı ile karşı karşıya kalmasıdır (32,75).

Sigaranın oluşturduğu orta ve yan akım dumanı, göz ve solunum için iritan ürünler, sistemik toksik maddeler, mutajenler, karsinojenler (benzopyrene, formaldehide, 4-aminobiphenyl) içerir. Pasif içicilikte önemli olan yan akım dumanıdır. Çevresel sigara dumanının akut olarak sağlık üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilere neden olan ürünleri, amonyak, acrolein, karbon monoksit, formaldehit, hidrojen siyanid, nikotin, nitrojen

oksitler, fenol ve sülfür dioksitdir. Tütündeki etkilerden asıl sorumlu alkaloid nikotindir; nikotin çeşitli farmakolojik ve toksik etkileri vardır, akut ve kronik etkilere yol açarak sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olur.

Nikotin sigaradaki diğer biyolojik aktif ürünlere göre havada daha hızlı kaybolur, bu nedenle ölçümleri tam olarak doğruyu yansıtmaz. Sigaranın başlıca biyolojik aktif ürünleri, nikotin, kotinin, tiosiyanat, karboksihemoglobin, hidroksiprolin, N-nitrosoprolin, aromatik aminler ve bazı proteinlerdir (10,32,75,78). Bu ürünler sigara ile karşılaşma ve etkilenimi gösteren maddelerdir, serum, idrar, tükürük ve saçta saptanabilirler (10).

Sigara dumanının iç ortam havasındaki yoğunluğu; içilen sigara miktarına, oda hacmine ve oda havalandırmasına bağlı olarak değişir. Cinsiyet, yaş, ağırlık ve karşılaşma sırasındaki aktivite de etkilidir. Ayrıca sigara dumanının alım, dağılım ve metabolizmasındaki bireysel farklılıklar da doku ve sıvılardaki biyolojik aktif maddelerin yoğunluğunu etkiler (2,32,40).

Sigaranın en etkili ürünleri nikotin ve onun asıl metaboliti olan kotinindir. Nikotin ve kotinin pasif içicilikte temel olarak bakılan biyolojik ürünlerdir. Nikotin yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup birkaç saat önceki karşılaşma ve etkileşimi gösterir. Yarılanma ömrü daha uzun olduğundan kotinin düzeyine bakılması tercih edilmektedir. Plasma ve tükürükte kotinin düzeyleri birbirine benzerken, idrar/ plasma değerleri; 5/6 oranındadır. İdrardaki kotinin değerleri; kişiler arasında, yaşa bağlı olarak değişirken renal fonksiyonlar, idrar akımı ve idrar pH'sından etkilenir. Dilüsyon etkisindeki farklılıklar da göz önüne alındığında idrar kotinin düzeylerinin nanogram/mg kreatinin olarak ölçülmesinin daha doğru olduğu bildirilmektedir. Kotininin biyolojik sıvılardaki (idrara, serum, tükürük) yarı ömrü aynı olup 15–19 saat kadardır; yakın zamandaki pasif sigara içimi ile karşılaşma ve etkilenimi (2–3 gün gibi) gösterir. 0–1 yaş ve çocuklardaki yarılanma ömrü erişkinden yüksektir; yenidoğanda 65 saat, 18 ayın altındaki süt çocuğunda 60 saat, 18 ayın üstündeki çocuklarda yaklaşık 40 saattir. Serum, tükürük ve saç gibi çeşitli sıvı ve dokularda bakılmasına karşın invaziv olmaması ve göreceli olarak daha uzun süreli etkilenimi göstermesi açısından özellikle epidemiyolojik araştırmalarda idrarda kotinin ölçümü seçilmektedir. Çocuklardaki kotinin düzeyi, en fazla annenin sigara içiminden etkilenir (2,3,10,18,40,33-35,79, 80).

Pasif sigara doğum öncesi ve doğum sonrası yaşamda solunum sistemi üzerinde olumsuz etkide bulunarak solunum yolu hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır (2,78,81).

Gebelikte annenin sigara içmesi, fetusta bir yandan hava yollarının küçük ve dar kalmasına

yol açarken, diğer yandan düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma neden olarak hava yollarının olgunlaşmasını engellemektedir. Yapılan çalışmalarda doğum öncesi dönemde pasif sigara içiciliği ile karşılaşan bebeklerde doğum sonrası solunum fonksiyonlarının bozuk olduğu ve bunun ileri çocukluk dönemlerinde de devam ettiği gösterilmiştir (8,12,13,19).

Doğum öncesi başta sigara olmak üzere çevresel etkenlerle karşılaşma fetusun immün sistemini de etkileyerek, bebeklik döneminden başlayan solunum yolu enfeksiyonlarının oluşmasını kolaylaştırmakta, hava yolu yangısına ve reaktif hava yolu hastalıklarının gelişimine neden olmaktadır (14,45,82,83).

Peter ve arkadaşlarının çalışmasında annenin sigara içiminin çocukların solunum sorunları ile ilgili sağlık harcamalarını her yıl 120 dolar arttırdığı, kotinin düzeylerinin kışın daha çok arttığı, anneleri sigara içen çocuklarda kotininin daha yüksek değerlerde bulunduğu, ev dışı diğer yaşam ortamlarının da (kreş ve yakın akrabaların içiciliğinde) etkili olduğu saptanmıştır (18).

Pasif sigaranın çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açma mekanizmaları yeterince açıklık kazanmamıştır. Ani bebek ölümü nedeniyle yapılan otopsi çalışmalarında bebeklerin hava yolu doku örnekleri incelendiğinde, annesi günde 20'den fazla sigara içenlerde büyük hava yollarında iç duvar kalınlaşmasının fazla olduğu saptanmıştır. Bu kalınlaşmanın direkt etkileri bilinmemekle birlikte erken bebeklik döneminde bunun hava yollarında daralmaya yol açacağı ve alt solunum yolu hastalıklarının oluşmasına zemin hazırlayacağı düşünülmektedir (19).

Pasif sigara hava yolu mukozasının epitel hücreleri üzerinde bulunan siliyaların hareketlerini bozarak mikroorganizmalara karşı süpürücü etkilerini engeller, diğer taraftan epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak baraj etkisini kırar, mikroorganizmaların ve allerjen etkenlerin solunum sistemine girişini kolaylaştırır (19,84). Oluşan alt solunum yolu enfeksiyonları hava yolu yangısına yol açarak ilerde çocuklarda astıma kadar uzanan birçok allerjik hastalıkların gelişmesine neden olur. Pasif sigara ile doğum öncesi dönemde başlayan ve doğum sonrası dönemde de devam eden karşılaşma, hava yollarında yangısal olayların ve aşırı uyarılmanın süregenleşmesini sağlar (15,45,85-87). Atopik ya da atopik olmayan çoğu astımlı çocukların erken yaşlarında tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle tekrarlayan viral bronşiolitler) geçirdikleri bilinmektedir (20,88-93).

Oymar(94) ve Ingram'ın(49) yaptıkları çalışmalarda çocuklarda tekrarlayıcı hışıltının (wheezing) gelişiminde ebeveynlerinin sigara içimi önemli bulunmazken, Koller ve ark.'nın(50) yaptıkları çalışmada hışıltılı çocuklarda gebelikte pasif sigara içicilik sıklığı %18.2, evde pasif sigara ile karşılaşma ise %30.3 sıklıkta saptanmış, infantil astım için en önemli risk faktörü olarak; pasif sigara, erkek cinsiyet ve güç yaşam koşulları belirlenmiştir.

Pasif sigara ile karşılaşma, çocuklarda atopi gelişimi ilişkisi konusunda literatürde birbiriyle çelişen çalışmalarla karşılaşılmaktadır. Bazı çalışmalarda özellikle doğum öncesi pasif sigaranın bebeklerin serum Immünglobulin E (Ig E) düzeylerini arttırdığı, bu durumun allerjik hastalık gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir. Annesi sigara içen çocuklarda atopi gelişme riskinin pasif sigaraya maruz kalmayan çocuklardan daha fazla olduğu saptanmıştır (10,15,47,54,95,96). Bazı araştırmacılar ise aksine pasif sigaranın kordon kanında Ig E düzeylerini arttırmadığını, eozinofiliye neden olmadığını, doğum öncesi ve sonrası ebeveyn sigara içimi ile allerjik duyarlanma arasında ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (10,83,97). Murray, annesi sigara içen çocuklarda sadece atopik dermatit hastalığı varsa astım gelişebileceğini söylemektedir (98).

3.5.6. Pasif Sigaranın Solunum Hastalıkları Üzerindeki Etki Mekanizmaları (9,19)

- **Duyusal Uyarım:** Akut göz ve burun irritasyonu, bronkospazm,
- **Mukozal Ödem:** Orta kulak enfeksiyonu
- **Azalmış Siliyer Klerens:** Orta kulak enfeksiyonu, kronik öksürük, balgam, alt solunum yolu enfeksiyonu,
- **Goblet Hücre Hipertrofisi veya Aşırı Salgılaması:** Kronik öksürük, balgam, burun akıntısı,
- **Solunum Enfeksiyonu Riskinde Artma/Enfeksiyonun Şiddetlenmesi:** erken bebeklik döneminde başlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, hışıltı bronşiyal aşırı uyarım

3.6. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunun (ASYE) Çocuk Sağlığı Açısından Önemi

3.6.1. ASYE Tanımı

International Classification of Diseases (ICD-10)'a göre ASYE; epiglottis altındaki hava yollarını etkileyen enfeksiyon olarak tanımlanır. Bunlar; larenjit, trakeit, bronşit, bronşiolit, bronkopnömoni ve pnömonidir (99). En çok görülen, morbidite ve mortalite açısından en önemlileri; bronşiolit, bronşit ve pnömonilerdir.

ASYE'lerinde bulaş genellikle damlacık yoluyla olur, kalabalık yaşam koşulları ve kapalı alanlar bulaşı kolaylaştırır.

3.6.2. ASYE oluşumunda risk etmenleri (100)

- Yaş (0-1 yaş)
- Prematür doğum, düşük ağırlığı doğum
- Malnütrisyon
- Anne sütü ile beslenememe
- Düşük sosyo-ekonomik durum
- Kalabalık yaşam koşulları
- Anne yaşı ve eğitim durumu (genç yaş ve eğitim düzeyinin düşüklüğü)
- Ebeveynin sigara içmesi, ev içi ve dışı hava kirliliği
- Yetersiz bağışıklama
- Kış mevsimi
- Altta yatan hastalık varlığı (kızamık, diyabet, konjenital kalp hastalığı, bağışık sisteminde bozukluk, kronik akciğer hastalığı)

3.6.3. ASYE Morbidite ve Mortalitesi

ASYE özellikle çocuk ve yaşlılarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya genelinde akut solunum yolu enfeksiyonları; kalp hastalıkları, kanser ve serebrovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Çocukluk çağında daha çok ilk 5 yaşta görülür. DSÖ tahminlerine göre akut solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ölümler en fazla (%22.0) Afrika'da, en az Avrupa'da (%11.0) görülmektedir. ASYE; 0-5 yaşlarında erkeklerde daha fazla görülürken, ergen yaşlarında kız-erkek oranları eşitlenir. Akut solunum yolu enfeksiyonları dünyada yılda yaklaşık 3 milyon kişinin ölümüne neden

olmaktadır. DSÖ tahminlerine göre 5 yaş altındaki çocuklarda yılda 1.6-2.2 milyon çocukta akut solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ölümler gerçekleşmektedir (101,102). Gelişmekte olan ülkelerde tüm ölümlerin %17.7'si, gelişmiş ülkelerde ise %6.1i alt solunum enfeksiyonlarına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki mortalite farklılığının nedenleri arasında; ASYE prevalansı, sosyoekonomik farklılıklar, sağlık hizmetlerinden yeterli yararlanma ve bu hizmetlerin kalitesi, kötü yaşam koşulları, malnütrisyon, çocuk nüfusun fazlalığı gibi risk etmenlerinin varlığı gösterilebilir. Solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ölümlerin %75.0'ının nedeni pnömonidir. Yaşlılar da akut solunum yoluna bağlı ölümler için risk altındadır (100).

Türkiyede 5 yaş altı çocuk ölümlerinin ikinci sıradaki nedeni pnömonidir (103).

Akut solunum yolu enfeksiyonları aynı zamanda sağlıklı yaşam yıllarının kaybında da önemli rol oynamaktadır. DALYs (disability-adjusted life years) yüzdesi olarak ele alındığında akut solunum yolu enfeksiyonları ilk sıralarda yer almaktadır: DALYs'in dünya genelinde %8.5, az gelişmiş ülkelerde %9.4, gelişmiş ülkelerde %1.9'unun nedeni olarak gösterilmektedir (36).

3.6.4. Sık Görülen Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Bronşiolit: Obstrüktif hava yolu hastalığının belirti ve bulgularını veren, daha çok 0-1 yaş döneminde görülen, genellikle viral nedenli hastalıktır. Mevsimsel dağılım gösterir, kış ve sonbahar aylarında daha sık görülür. Gelişmiş ülkelerde, kış aylarında 1 yaş altındaki daha önceden sağlıklı çocukların %1-2'sinin hastaneye yatış nedenidir. Özellikle sanayileşmiş kentlerde prevalansı hava kirliliğine paralel olarak kırsal kesimlerden daha yüksektir, gelişmekte olan ülkelerde de önemli mortalite ve morbidite deneleri arasında yer alır. Respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza ve influenza virusları en önemli viral etkenlerdir (104).

Pnömoni: Her yıl 100 çocuk başına episod sayısı olarak belirtilen pnömoni insidansı; ABD'de ve Avrupa'da 5 yaş altındaki çocuklarda 4 episod iken, 12-15 yaşındaki çocuklarda 0.7 episod olarak görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise yılda her 100 çocuk başına 21-296 episod olarak saptanmaktadır. En fazla 0-1 yaş döneminde ve bronkopnömoni şeklinde görülür. Bronşiolit gibi mevsimsel dağılım gösterir. Bakteriyel kökenli pnömoniler en çok kış ve erken ilkbahar aylarında daha sık görülür. Etyolojisinde

yaş en belirleyici etmendir. Gelişmiş ülkelerde pnömoni morbiditenin en önemli nedenleri arasında yer alırken, gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin en önemli nedenleri arasındadır.

Yaş gruplarına göre en sık etkenler şunlardır:

- a) Doğum–3 hafta arasında: Grup B Streptokok, gram negatif enterik basiller, Cytomegalovirus, Listeria monocytogenes.
- b) 3hafta-3ay arasında: Chlamydia trachomatis, RSV, parainfluenzae, Streptococcus pneumonia, Bordotella pertussis, Staphylococcus aureus
- c) 3ay-5yaş arasında: Viral etkenler (RSV, parainfluenza, adenoviruslar), Streptococcus pneumonia, Hemophylus influenzae, Mycoplasma pneumonia, Mycobacterium tuberculosis.
- d) 5–15 yaş: Mycoplasma pneumonia, Streptococcus pneumonia, Mycobacterium tuberculosis.

Çocukluk çağında gelişmekte olan ülkelerde ASYE'nunda etyolojiye yönelik çalışmalarda S.pneumonia, H.influenzae ve S. aureus en fazla saptanan bakteriyel etkenlerdir. Viral etkenler arasında ise RSV'ye bağlı bronkopnömoni ya da bronşiolitler ilk sırada yer almaktadır. Bu ülkelerde bakteriyel etkenli pnömoniler ön plandadır (100,105).

3.6.5.ASYE için DSÖ tanı kriterleri:

Yaşa göre solunum sayısında artma, göğüs duvarında çekilme, hışıltı, dinlemekle ral varlığı ve siyanoz önemli fizik bulgulardır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayırımında en güvenilir bulgular; solunum sayısında artma, göğüs duvarında çekilme ve patolojik solunum seslerinin varlığıdır (106).

DSÖ ASYE tanı kriterlerine göre yaşa göre solunum sayısı sınırı:

<2 yaş	60/dk	1-5 yaş	40/dk
3-11 yaş	50/dk	>5 yaş	30/dk

ASYE tanısı için birinci basamak sağlık hizmetlerinde DSÖ kriterleri olarak taşipne (genellikle 0-1 yaşta solunum sayısının 50/dk'nın üzerinde olması), solunum kaslarında çekilme ve öksürük dikkate alınmaktadır (107).

ASYE'nin şiddetine göre şu şekilde gruplandırılmaktadır:

1. Ağır ASYE: taşipne, öksürük ve göğüste çekilmenin olması ya da çocuk hareketsizken stridor (iç çekme) olması
2. b) Orta şiddette ASYE: Öksürük ve taşipnenin (solunum sayısı 50/dk.nın üzerinde) olmasına karşın göğüste çekilme olmayabilir.
3. c) Hafif ASYE: Öksürüğün olmasına karşın çekilme ve taşipnenin olmaması, birlikte boğaz ağrısı, burun akıntısı ve 2 haftadan uzun süreli kulak akıntısının olması (106,108).

Çocukluk çağı ASYE'da en iyi koşullarda bile (kültür, seroloji ve moleküler biyoloji yöntemleri ile) etkenlerin ancak %40-50'si saptanabilir. Etkene yönelik bakteriyel ve viral izolasyon çalışmaları oldukça güçtür ve pratik değildir. Tanı daha çok fizik bulgu ve belirtiler ile konulmaktadır (107). Bu nedenle her ülkenin sosyo-ekonomik koşulları, ASYE sıklığı ve ölümlülük verileri göz önünde bulundurularak erken dönemde sağaltımın başlatılması morbidite ve mortalite açısından önemlidir.

3.7. Hava Yolu Yangısı

Hava yollarının çevresel uyaranlara yanıtı doğum öncesi yaşamda başlamaktadır. Doğum öncesi dönemde annenin aktif ya da pasif içiciliği, bazı mikroorganizmalar, geçirilen enfeksiyonlar gibi çevresel etkenler Th2 (T helper cell-2) oluşumunu yoğunlaştırarak hava yolu yangısına neden olmaktadır. Doğumda yoğun Th2 varlığı sonraki yaşlarda atopinin ve astım gibi allerjik yangısal hastalıkların gelişiminde etkin rol oynamaktadır (19,109,110).

Kalıcı hava yolu yangısının oluşmasında, enfeksiyonların ve sigaranın etkisi özellikle bebeklik çağında da devam etmektedir. Son yıllarda, kalıcı hava yolu yangısının oluşumunda, genetik yatkınlık ile enfeksiyonları sigara gibi çevresel özelliklerin birlikte etkili olduğu öngörülmektedir (45).

3.7.1 Kalıcı Hava Yolu Yangısının Gelişiminde Enfeksiyonların Rolü

Son yıllarda hijyen hipotezinin aksine bebeklikte geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonlarının özellikle viral bronşiolitlerin hava yollarında allerjik yangısal yanıtı açtığı belirtilmektedir. Başta respiratory syncytial virus (RSV), rhinovirus (RV), influenzae ve parainfluenzae gibi viral etkenli bronşiolitlerin erken dönemlerde geçirilmesinin sonraki yaşlarda kalıcı hışıltı ve astım gelişimine yol açabileceği ileri sürülmektedir. Hepatit A ve

kızamık gibi viral kaynaklı enfeksiyonların ve bakterilerin astım prevalansını azalttığı gösterilmişse de genel kanı, diğer viral kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonlarının allerjik yangısal yanıtı yol açtığı şeklindedir. Viral enfeksiyonlara karşı yangısal yanıtın asıl belirleyicisi; çocuğun genetik yatkınlığı ve başta pasif sigara olmak üzere doğum öncesi çevresel etkenlerdir. Viral enfeksiyonların ve pasif sigara gibi allerjenlerin solunum yollarındaki patolojik etkileri sinerjik olmaktadır (20,45,69,82,89-93).

Pasif sigara ile karşılaşma, erken bebeklik döneminde alt solunum yolu hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Pasif sigara ile karşılaşan ve etkilenen bebeklerde özellikle RSV etkenli viral bronşiolitler, tekrarlayan hışıltı ve astım gelişimi daha sık olmaktadır. RSV bronşioliti 0-1 yaşındaki çocuklarda en sık görülen bronşiolit tipidir (44,46,78, 82,86,88,92,111-114).

Almanya'da yapılan bir çalışmada RSV etkenli bronşiolitin, herhangi bir hışıltı (wheezing) ve allerjik duyarlanma için de önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (115). Bir başka çalışmada ise RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu 6 yaşına kadar tekrarlayıcı hışıltı için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuş, 13 yaşından sonra ise öneminin ortadan kalktığı saptanmıştır (116).

Viral enfeksiyonlar pasif sigara gibi çevresel etkenlerin sinerjik etkileşimiyle; solunum mukozasında epitel hasarı, mukus salgılaması, siliyer aktivitenin azalması, vasküler geçirgenlikte artma, yangıda etkin hücrelerin hava yollarına akımı ve ikincil enfeksiyonların yerleşimi gibi durumlara neden olmaktadır. Gelişen epitel hasarı hava yolu zedelenmesinin önemli bir kısmını oluşturmakta ve hava yollarının yeniden şekillenmesinde itici rol oynamaktadır (20,88,89-91,93).

İlk 3 yaşta tekrarlayan bronşiolitlerin genellikle geçici hışıltıya neden olduğu, atopik yapı olmadıkça astıma yol açmayacağı belirtilmektedir. Astımın gelişiminde daha çok kalıcı hışıltı etkin olmaktadır. Hışıltının çocukta geçici veya kalıcı olmasını belirleyen temel öge gen-çevre etkileşimidir (89,90).

Nafstad özellikle 6-12 aylık bebeklerde geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonlarının allerjik hava yolu yangısına katkıda bulunduğunu belirtmektedir (117).

3.7.2. Eozinofil hücreleri

Hava yolu yangısının etkin hücreleri arasında yer almaktadır. Eozinofiller hava yolu yangısında rol oynayan proinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-13 gibi) sentezleme, depolama ve salgılama özelliğine sahiptir. Virusların ve sigara gibi çevresel etkenlerin neden olduğu Th2 lenfositlerinde uyarılma sonucu saldıkları sitokinlerle hava yollarında eozinofil birikimi olmaktadır. Eozinofiller, mast, bazofil, epitel ve hava yollarındaki düz kas hücrelerinin salgıladıkları bir çok sitokin ve kemoatraktan araçlarla hava yolu yangısının sürdürülmesine katılmaktadır (118).

Eozinofil hücreleri özgün granüller içermektedir. Aktivasyon sırasında hücrelerin granülleri açığa çıkarak yangıya katkıda bulunur. Özgün granüller, çekirdek ve etrafını saran matriksden oluşmaktadır (119,120). Başlıca eozinofilik granüller şunlardır:

Major Basic Protein (MBP)

Eosinophil-derived neurotoxin (EDN= EPX:Eosinophil Protein X)

Eosinophil peroxidase (EPO)

Eosinophil Cationic Protein (ECP)

3.7.3. Eozinofil Katyonik Protein (Eosinophil cationic protein-ECP)

Zayıf güçte bir ribonükleaz olup 18-21 kDA mol. ağırlığında tek zincirli argininden zengin bir polipeptiddir. Eozinofilden başka az miktarda bazofil ve nötrofil hücrelerinde de bulunur. Amino asit yapısı yönünden EDN ile %66 homoloji gösterir. Başlıca işlevleri şunlardır:

- a) Potent helmintotoksik etkiye sahiptir. *Shistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis*, *Trypanasoma crusi* gibi parazitleri öldürebilmektedir.
- b) Potent nörotoksik etkisi bulunmaktadır. Ancak insanda demyelinizasyona neden olduğunun güçlü bir kanıtı yoktur.
- c) İn vitro şartlarda lenfosit proliferasyonunu inhibe eder,
- d) Farelerde mast hücrelerinden histamin salar, insanda bu etki belirgin değildir.
- e) Bakterisidal etki gösterir. Ancak bu etki nötrofil fagositozu kadar güçlü değildir,
- f) Heparinin antikoagülan etkisini nötralize eder, fibrinolizisi değiştirir: doza bağlı olarak koagülasyon zamanını azaltır, pıhtılaşma zamanını uzatır, plazminojen aktivitesini artırır.

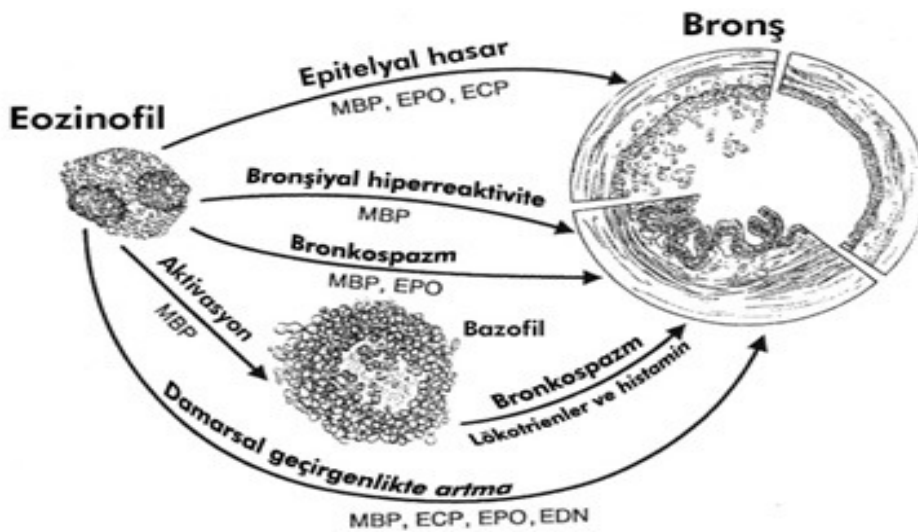
g) Özellikle bronş mukozasındaki epitel hücrelerinde deskuamasyona neden olur. Genel olarak ECP nin sitotoksik etki mekanizması net anlaşılmamıştır. Hücre membranında delikler (por) açarak ve transmembran kanalları aktive ederek yıkıma yol açar.

ECP allerjik hava yolu hastalığının dışında eozinofil aktivasyonunun olabileceği bazı hastalıklarda da artış göstermektedir: atopik dermatit, başta bazı paraziter hastalıklar olmak üzere enfeksiyonlar, malignansiler (Hodgkin hastalığı gibi), kronik romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve otoimmün vaskülitler bunlar arasında sayılmaktadır (121,122).

ECP başta serumda olmak üzere nazal sekresyonda, bronkoalveoler lavajda(BAL), idrarda, feçeste RIA (radioimmunoassay) veya FEIA (flourocein enzyme immunoassay) yöntemleriyle bakılabilmektedir. ECP salınımı diüurnal varyasyon gösterip, hava ısısından, uzamış pıhtılaşma süresinden ve yetersiz santrifüjden etkilenmektedir (50,123,124).

Eozinofil hücre granüllerinin bronşlar üzerindeki başlıca etkileri şöyle özetlenebilir:

- solunum epiteline toksik etki,
- siliyer aktiviteyi azaltmak,
- müküs salgılamasını artırmak,
- damar geçirgenliğini artırmak (118,120).



Şekil 1.Eozinofilin hava yolu yangısındaki etkisi

3.7.4 ECP hava yolu yangısı ile ilişkisi

Çocuklarda ECP bronşial yangının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (121). Sağlıklı çocuklarda serumda ve vücut sıvılarında ECP değerleri düşüktür (99). Özellikle astım başta olmak üzere allerjik hastalıkların ve atopinin belirlenmesindeki tanı koydurucu değeri tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar atopik ya da atopik olmayan çocuklarda serumda ECP ölçümlerinin hastalığın ortaya çıkmasını belirlemede anlamlı değer taşımadığını, ancak astımın alevlenmesinin ve belirtilerinin şiddetlenmesinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. Astımın belirlenmesinde ECP'nin duyarlılığının yüksek, seçiciliğinin düşük olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra her ikisinin de düşük olduğunu savlayan çalışmalarla karşılaşılmaktadır (49,51,125-135).

ECP'nin doğum sonrası erken dönemde yüksek bulunmasının 0–1 yaştaki ve oyun çağındaki çocuklarda tekrarlayan, kalıcı hışıltının, atopik astım ve hava yolu aşırı uyarımının gelişmesinde öngörü değeri taşıyacağını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (130,136-139). ECP'nin serumdan çok burun akıntısı ve BAL'da yüksek değerde bulunduğu belirtilmektedir (49,52,123).

Çocukların alt solunum yolu hastalıklarında ECP ile allerjik yangı ilişkisi araştırılmıştır. Annenin içtiği sigara sayısına bağlı olarak serumda ECP değerleri yüksek bulunmuştur (54). Pifferi ve ark. (137) akut viral bronşiolitli (genelde RSV'ye bağlı) bebeklerin serum ECP düzeyini kontrol sağlıklı bebeklere göre çok yüksek bulmuş, bu değerlerin 5 yıl sonraki hışıltıyı tahmin etmede çok değerli olduğunu belirtmişlerdir.

Özellikle bronşiolit sonrası ilk 12 ay içerisinde hışıltı tekrarlamasında, ECP değerlerinin duyarlılığını ve seçiciliğini yüksek olarak saptamışlardır. Azavedo (52) tekrarlayan hışıltılı küçük çocukların bronş lavajında bakılan ECP düzeylerinin hastalığın belirtisiz seyrettiği dönemlerde de yüksek kaldığını saptamıştır. Bu durum araştırmacıya göre süregelen yangıyı göstermektedir. ECP artışı her zaman periferal kanda eozinofili ve Ig E artımı ile birlikte gitmemektedir. Reijonen'e (138) göre bronşiolitli çocukların BAL'da ECP değerlerinin yüksek bulunması hava yollarında eozinofilik infiltrasyonun bir göstergesi olarak algılanmalıdır.

Shields ve ark. (139) yaptıkları çalışmada serumda ECP değerlerinin normal referans değerleri verilmiş ve bu değerlerin bazı yazarların aksine yaşla değişmediği

vurgulanmıştır. Yazarlar 20µg/L eşik değeri olarak kullanıldığında bunun kalıcı hışıltıyı belirlemede daha anlamlı olacağını belirtmektedir.

3.7.5. ECP, ASYE ve pasif sigara ilişkisi:

Çocuklarda solunum hastalıkları ile ilgili yanıtı aranan önemli sorunlardan biri; gelecekte kalıcı hışıltı, astım gibi süregen hastalığı olacak çocukların belirlenmesidir. Bronşiolit, bronkopnömoni gibi tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları geçirenlerde erken dönemde allerjik yangıyı ve bu yangıya neden olabilecek pasif sigara içiciliği gibi çevresel etkenleri saptayabilmek önem taşır. Yapılan çalışmalarda atopik kişilerde ve tekrarlayıcı hışıltısı olan çocuklarda, serumda ECP ölçümünün; astım aktivitesi ile arttığı, anti-inflamatuar sağaltımla azaldığı gösterilmiştir (51,128-130).

Çocuklarda ASYE'nin ECP değerleri üzerindeki etkisini irdeleyen az sayıda çalışmaya rastlanılmaktadır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu tekrarlayan bronşiolitli ve astmalı çocuklarla ilgilidir. Sigurs (140) ve Koller (136) ASYE'li 0-1 yaşta ve 6 yaşından küçük çocuklarda yaşın serum ECP üzerine herhangi bir etkisini saptamamışlardır. ASYE'li hastalarda idrarda ECP ölçümünü bildiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Diğer bir eozinofil proteini olan EPX'in ölçümleri yapılmış ve idrarda EPX değerleri semptomlu astımlılar ve atopik astımlıların yanı sıra, pnömoni larenjit, rinit gibi solunum enfeksiyonu olan çocuklarda da yüksek bulunmuştur. Özellikle pnömoni başta olmak üzere bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel ve viral ajanların sitokinler yoluyla eozinofil inflamasyonuna, proteinleri degranüle ederek EPX artımına yol açtığı belirtilmektedir (141,142). Oymar ve ark.nın (94) yaptıkları çalışmada; sağlıklı çocuklarda idrar EPX değerleri; 62 (41-93)µ/mmol kreatinin iken, pnömonide 207, larınjitte 109 ve rinitte 172 µ/mmol kreatinin bulunmuştur.

Çocuklarda pasif sigaranın serum ECP üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar yok denecek kadar azdır, yapılan çalışmalarda da örnek büyüklüğü çok küçüktür (54). Erişkinlerde aktif sigara içimi ile serumda ECP'nin arttığı saptanmıştır (48,143). Norveç'te yapılan bir okul çalışmasında, sağlıklı çocuklarda serumda ECP için referans değeri 19.1µg/l alındığında ev içi sigaranın ECP üzerine etkisi önemsiz bulunmuştur (135). Matsumoto (144), düşük ve yüksek düzeyde serum ECP değerlerine göre ayırdığı gruplarda pasif sigaranın etkisini önemli bulmamıştır. Carlsen (54) 4 yaş altındaki sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmada;

sağlıklı non atopik çocuklarda serum ECP değerleri annenin sigara içmesi ve günlük içilen sigara sayısı ile anlamlı ilişki gösterirken yaş, cins, babanın sigara içimi ve ailede atopi olmasından etkilenmemiştir. Özellikle annenin günlük içtiği ortalama 10 sigara serum ECP değerlerinde ortalama 4.7 µg/l. lik bir artışa neden olmuştur. Bu çalışmada serum ECP değerlerinin geometrik ortalamaları 24 ayın altında 11.8, üstünde 7.9µg/l olarak saptanmıştır. Fitch'in (125) çalışmasında sağlıklı non atopik 1-15 yaş arasındaki çocuklarda ortalama serum ECP: 6.5 µg/l (95 percentilde 19; 97.5 percentilde 20µg/l) bulunmuştur. Yaş ve pasif içicilik serum ECP değerlerini değiştirmemiştir. Bazı araştırmalar 2 yaşın altında serum ECP'yi daha yüksek saptarken, bazıları daha düşük saptamıştır (49,130,136,138).

Çevresel sigara dumanı (ÇSD) ile serum ECP artışının nedeni ÇSD'nin olasılıkla epitel yıkımı oluşturarak, inflamatuvar mediatörlerde değişiklik yaparak çocuklarda eozinofil aktivasyonuna yol açtığını düşündürmektedir.

3.7.6. ECP ölçümleri

Çocuklarda solunum yolu hastalıklarını tanımlamada kullanılan inflamatuvar belirteçlerden beklenenler kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ağrısız, solunum sistemindeki yangısal olaya katılan tek bir hücreye özgül, vücut sıvılarındaki belirteçlerin havayolundaki yangısal aktiviteyle yakın ilişkili, kişideki inflamatuvar aktiviteyle ilişkili olması ve solunum yolu dışındaki karıştırıcılardan etkilenmemesidir. Belirtilen özellikte bir hastalığa özgü tek bir belirteç bulunmamaktadır (123).

Alt solunum yollarında enfeksiyon ve yangının oluş mekanizmaları oldukça karışık olup, olaylar birbiri içerisine geçmekte, enfeksiyonlar duyarlı bir kişide çevresel etkenlerle yangı gelişimine yol açmaktadır (45,89,90). Eozinofil proteinlerinin (ECP ve EPX gibi) ölçümü, alt solunum yolu hastalıklarının ortaya çıkmasında, sürmesinde ve alevlenmesinde başvurulan bir laboratuvar yöntemidir (49,50,53,94,127,139,145,146).

ECP serum, BAL örneği, balgam, nazal akıntı, gözyaşı ve idrar gibi vücut sıvılarında ölçülebilen, ve eozinofillerin indirekt aktivasyonunu gösteren bir proteindir. Doğru değerlendirme yapabilmek için, örnek ve laboratuvar işlemlerinde standardize edilmiş kontroller mutlaka kullanılmalıdır (123).

Hava yolu yangısının değerlendirilmesinde bronkoskopi ve bronşial biopsi gibi invaziv işlemleri çocuklarda uygulamak oldukça zordur. Bu nedenle hava yolu yangısının indirekt ölçümü olan serum, idrar ve nasal sekresyon ve balgamda ECP'ye bakmak daha uygulanabilir bir girişimdir. Nasal lavaj ve balgamda ECP ölçümü hava yolu inflamasyonunu göstermede daha doğrudan bir yaklaşım gibi gözükse de, özellikle alan çalışmalarında ve hatta klinik çalışmalarda çocuklardan nasal sekresyon ve balgamı almak kolay değildir. ECP, kan ve idrarda spesifik radioimmunoassay (RIA) ve flouorecein enzyme immunoassay (FEIA) yöntemleriyle ölçülmektedir. İdeal olanı EDTA'lı (ethylenediaminetetraacetic acid) plasmada ECP bakmaktır. Serumda ECP değerleri; kan örneği alma işlemleri sırasında eozinofilden spontan salınan proteinleri de içerdiğinden plazmadaki değerlerden yüksektir. ECP ve EPX işlem sırasındaki inkübasyon sıcaklığından, santrifüj öncesi geçen zamandan, kanın toplanması için kullanılan kontainerden etkilenir (123). Alan çalışmalarında serumda eozinofil proteinlerine bakmak, uygulaması zor, zaman kaybettirici ve invaziv bir girişimdir.

ECP ve EPX %70 moleküler homoloji gösterir ve her ikisi de renal yoldan atılır (94). Daha stabil bir protein olmasına karşın, yapılan araştırmalarda EPX değerleri hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda birbiriyle çakışan değerler göstermektedir (123,131, 141,142). Ayrıca, yapılan hayvan deneylerinde EPX'in solunum epitelinde yıkıma yol açtığı ya da sitotoksik etki yaptığı gösterilememiştir.

İdrarda ECP ölçümü ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Sağlıklı kişilerde kullanılan yöntemlerin duyarlılığına bağlı olarak EPX gibi kolay saptanamaması, daha az stabil olması, normalde idrarda çok düşük değerlerde ya da hiç bulunmaması ve değerlerin standardize edilmemiş olması ECP'nin idrarda ölçülmesi önündeki engeller olabilir (53,123). Genellikle erişkinlerde olmak üzere idrarda ECP ölçümlerine; Schistosoma gibi parazitelere bağlı üriner enfeksiyonlarda, interstisyel ve eozinofilik sistitte, mesane tümörlerinde bakılmış ve kontrollere göre anlamlı yüksek değerler saptanmıştır (147). Tischendorf ve ark.(148) erişkin Afrikalılar'da yaptığı çalışmada; helmintlere bağlı üriner enfeksiyonlarda Avrupalı sağlıklı kontrollere göre yüksek idrar ECP değerleri saptamıştır. RIA (Pharmacia and Upjohn Diagnostic, Sweden) yöntemiyle idrarda ECP değerleri kontrollerde:0.22-1.54µg/g kreatinin (ort:0.65) iken hasta grubunda ortanca değer:3.53µg/g bulunmuştur. Reimert ve ark. da (149) üriner schistomiasisli okul çocuklarında idrarda

yüksek ECP değerleri bulmuş ve ECP'nin enfeksiyonu belirleme de EPX ölçümlerinden daha özgün olduğunu saptamıştır. Literatürde erişkin ve çocuklarda alt solunum yolu hastalıklarının değerlendirilmesinde idrarda ECP ölçümü ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

İdrardaki eozinofil proteinleri, eozinofil degranüle olduktan sonra bronş epitelinden sızan miktarlara bağlıdır. Renal fonksiyonlardaki değişiklikleri standardize etmek için bazı araştırmacılar idrarda eozinofil proteinlerini kreatinin atılımına göre düzelterek değerlendirmeyi ($\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreatinin olarak) savunmaktadır (142). Çocuklar için yapılan çalışmalarda spot idrarda, kanda ECP bakmak daha kullanışlı ve uygulanması kolaydır.

4. AMAÇ

Narlıdere Sağlık Grup Başkanlığı Bölgesi'nde, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olan 2–12 yaş grubu çocuklarda, idrarda kotinin ve eozinofil katyonik protein düzeyleri belirlenerek, ASYE oluşumunda pasif sigara içiciliğinin etkisini saptamaktır.

5. YÖNTEM:

5.1. Araştırma Bölgesi:

Bu araştırma İzmir İli'nin 9 anakent ilçesinden biri olan Narlıdere Bölgesi'nde yapılmıştır. 2000 nüfus sayımına göre, İzmir İli'nin anakent toplam nüfusu 2,273,388 kişidir. Narlıdere Bölgesi, İzmir İli'nde bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nın Eğitim Araştırma ve Uygulama Bölgesi'dir. Bu bölgede üç sağlık ocağı bulunmaktadır. Üç sağlık ocağının Ev Halkı Tespit Fişlerine göre, 2003 yıl ortası nüfusu toplam nüfusu 49,051 kişidir.

5.2. Araştırmanın Tipi:

Olgu kontrol çalışmasıdır.

5.3. Araştırmanın Evreni ve Örneği:

2001 ve 2002 yıllarına ait her üç sağlık ocağının sağlık ocaklarında tanı alan Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları bildirimlerini içeren Form 018'ler irdelenmiştir. Bu bildirimler beşli yaş dilimleri (0-4, 5-9, 10-14...) kullanılarak yapılmaktadır. Bu araştırmada çocuk grubu olarak, bebek (0 yaş), 1-5 yaş ve okul çocuklarından da 6-12 yaş grubu çocukların alınması planlanmıştır. Ancak, 0-1 yaş grubu çocuklardan idrar örneğinin toplanması için idrar torbası kullanılması gerekmektedir. İdrarların toplanması evlerde araştırmacı kişi tarafından yapılmıştır. Ev koşullarında idrar torbası ile idrar örneği almak çalışmanın laboratuvar analizleri ile ilgili standardizasyonu bozabileceği düşünülerek, araştırma grubu çocukların idrar kabı ile örnek alınacak çocuk yaş grubunda yapılması planlanmıştır. Daha önceki yıllara ait bildirimlerden 0-14 yaş grubunda olguların %80.0'nin Ekim-Mart ayları içinde tanı aldığı saptanmıştır. Laboratuvar olanakları (kullanılan kotinin kitlerinin radyoaktif maddesinin altı aylık kullanım süresi olması) da göz önüne alınarak, olgu bildirimlerinin yüksek olduğu altı aylık süredeki tüm olguların evren olarak tanımlanması planlanmıştır. 01.10.2003 ve 31.03.2004 tarihleri arasında Ilıca, İnönü ve Narlıdere Sağlık Ocaklarında bronşit, bronşiolit, astım bronşit akut atak, pnömoni tanısı alan 2-12 yaş grubunda 154 tane ASYE'si olan çocuğun hepsine ulaşılması hedeflenmiştir.

Eşleştirilmiş olgu-kontrol çalışması için, %95 güven aralığında, araştırmanın gücü %80, olgu/kontrol=1/1, odd ratio (OR; olasılık oranı) =2.0 ve etkenle karşılaşma prevalansı

%50.0 alınarak, olgu ve kontrol grubunun her biri için en az 139 çocuğun araştırmaya alınması gerektiği hesaplanmış, evrendeki olgu sayısı en az örnek büyüklüğündeki olgu sayısına benzer olduğu için örnek seçilmemiş tüm olgular çalışmaya alınmıştır.

Sağlık ocaklarının poliklinik kayıtlarında adı, adresi ve tanısı olan 154 olgunun 150'si evinde bulunmuş, çalışmaya katılmış ve idrar örneği alınmıştır. Olgular çalışmaya katılmayı kabul ettikten ve idrar örneği alındıktan sonra, her olguya bir kontrol seçilmiş, 150 olguya ulaşıldığı için 150 kontrol seçilmiş ve seçilen tüm kontrollere ulaşılmıştır.

5.4. Olgular:

01.10.2003–31.03.2004 tarihleri arasında 3 sağlık ocağı kayıtlarında alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşit, bronşiolit, pnömoni, astım bronşiale akut atak) tanısı alan 2-12 yaş 154 çocuktur. Tanı standardizasyonunun sağlanması için veri toplama işleminin başında, her üç sağlık ocağında ASYE eğitimi yapılmış ve eğitimde Dünya Sağlık Örgütü'nün ASYE tanısı için, tanı standartları temel alınmıştır (106). Eğitim, araştırmacı tarafından, görsel eğitim gereçleri ile desteklenerek, sağlık ocaklarında tanı koyacak hekimlerin tümünün katılımı ve isteyen sağlık çalışanının da katılımı ile gerçekleştirilmiştir.

5.5. Kontroller:

Aynı sağlık ocakları bölgesinden, olgularla adres (aynı sokak), cins ve yaş eşleştirmesi yapılmış sağlıklı çocuklardır. Her olgudan idrar örneği alınıp, anket bilgileri alındıktan sonra, apartmanda yaşıyorsa aynı apartmandan, gecekondulu ve müstakil evde ise evin hemen yanındaki evden başlanarak, olgunun bulunduğu sokakta iki tarafındaki tüm evler sorularak, olgu ile aynı yıl doğumlu, aynı cinste çocuk bulunmuştur. Olgu ve kontroller yaş, cinsiyet ve adres (sokak) olarak bire-bir eşleştirilmiştir.

5.6. Araştırmanın Değişkenleri:

5.6.1. Bağımlı Değişken:

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

5.6.2. Bağımsız Değişkenler:

- Çocuğun yaşı
- Çocuğun cinsiyeti
- Kardeş sayısı

- Annenin öğrenim durumu
- Babanın öğrenim durumu
- Annenin işi
- Babanın işi
- Ailenin sosyo ekonomik durumu
- Çocuğun bakıldığı yer
- Çocuğun özgeçmişinde geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonları bilgisi
- Çocuğun tıbbi özgeçmişinde sürekli izlem gerektiren hastalık
- Ailenin tıbbi özgeçmişinde tanı konmuş solunum sistemi hastalıkları bilgisi
- Ailenin tıbbi özgeçmişinde sürekli izlem gerektiren hastalık
- Yaşanılan evin tipi
- Evin metreküpü
- Evde yaşayan kişi sayısı
- Kişi başına düşen metreküp
- Evin Isınması
- Evin havalandırılması
- Evde hayvan besleme durumu
- Annenin gebeliğinde sigara içme durumu
- Evde sigara içme durumu
- Okul öncesi çocuğun gündüz yaşamının yarısından çoğunu geçirdiği yaşam alanında sigara içme durum
- İdrar kotinin düzeyi
- Bronş mukozası yıkımı

5.7. Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar

* **Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu:** Doktor tarafından tanı konmuş, sağlık ocağı kayıtlarına geçmiş (poliklinik defter kaydı ya da Kişisel Sağlık Kartı kaydı) bronşit, bronşiolit, pnömoni, astım bronşiale akut atak, bronkopnömoni olgularıdır.

* **Çocuğun yaşı:** Kimlik bilgileri, anne veya babanın doğum tarihine ait verdiği bilgi birlikte değerlendirilerek, bitirilen yaş kaydedilmiştir. 2-6 yaş/ 7 yaş ve üzeri olarak gruplandırılmıştır.

- * **Çocuğun cinsiyeti:** Erkek veya kız olarak belirtilmiştir.
- * **Kardeş sayısı:** Tüm kardeş sayısı kaydedilmiştir. Kardeşi var/yok olarak değerlendirilmiştir.
- * **Annenin öğrenim durumu:** Okur-yazar değil, okur-yazar, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu, üniversite/yüksekokul mezunu olarak alınmıştır. Analizde hiç öğrenim görmemiş/ ilkokul ve üzeri öğrenimi var olarak sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.
- * **Babanın öğrenim durumu:** Okur-yazar değil, okur-yazar, ilk okul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu, üniversite-yüksekokul mezunu olarak kaydedilmiştir. Ortaokul ve altı/lise ve üzeri öğrenim düzeyi olarak değerlendirilmiştir.
- * **Annenin işi:** Ev hanımı, işsiz, işçi (ücretli), memur (maaşlı), düzensiz işler (işporta, gündelik iş, götürü iş), esnaf zanaatkar, 3'den az işçi çalıştıran işveren, 3 ve üzeri işçi çalıştıran işveren, şeklinde sınıflandırılmıştır. Ev hanımı ve işsiz/ işi var şeklinde gruplandırılmıştır.
- * **Babanın işi:** İşsiz, işçi (ücretli), memur (maaşlı), düzensiz işler (işporta, gündelik iş, götürü iş), esnaf zanaatkar, 3'den az işçi çalıştıran işveren, 3 ve üzeri işçi çalıştıran işveren şeklinde kaydedilmiş, İşsiz ve düzensiz işçi/ işi var şeklinde gruplandırılmıştır.
- * **Ailenin sosyo ekonomik durumu:** Aileye sorularak, algılanan ekonomik düzey, kötü, orta, iyi olarak belirtilmiştir. Kötü/orta ve iyi şeklinde değerlendirilmiştir.
- * **Çocuğun bakıldığı yer:** Okula gitmeyen çocuklar için, gündüz zamanının yarısından çoğunu geçirdiği yer kaydedilmiştir.
- * **Çocuğun özgeçmişinde geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonları bilgisi:** Çocuğun son iki yıl içinde geçirdiği, bronşit, bronşiolit, astım bronşiale, pnömoni, bronkopnömoni tanıları ve kaç kez geçirdikleri sorulmuştur. Var/yok olarak değerlendirilmiştir.
- * **Çocuğun tıbbi özgeçmişinde sürekli izlem gerektiren hastalık:** Doktor tarafından tanı konmuş, sürekli izlem gerektiren hastalıklar belirlenmiştir. Var/yok olarak değerlendirilmiştir.
- * **Ailenin tıbbi özgeçmişinde sürekli izlem gerektiren hastalık:** Çocuğun birinci derece yakınlarında (anne, baba, kardeş) tanı konmuş kronik hastalıklar kaydedilecektir. Var/yok olarak değerlendirilmiştir.
- * **Yaşanılan evin tipi:** Gecekondu, Apartman dairesi, bahçeli-müstakil olarak kaydedilmiş, gecekondu/apartman, müstakil olarak gruplandırılarak değerlendirilmiştir.

* **Evin metreküğü:** Aileye sorularak ve araştırmacının ev içinde gözlemi ile alınan evin metrekaresi, araştırmacı tarafından ölçülen yükseklik ile çarpılarak hesaplanmıştır.

* **Kişi başına düşen metreküğü:**

* **Evin Isınması:** Kömür sobası, gaz sobası, tüpgaz soba, kalorifer, elektrik sobası ya da diğer ısınma araçları kaydedilmiştir. Daha sonra ev içi havasını kirleten (kömür sobası, gaz sobası, tüpgaz sobalar) ve ev içi solunum havasını kirletmeyen ısınma araçları (kalorifer, elektrikli soba ve diğer elektrikli ısıtıcılar) şeklinde sınıflandırılmıştır.

* **Evin havalandırılması:** Pencere, klima, hava nemlendiricisi, aspiratör-hava temizleyicisi varlığı ve kullanılma durumu sorulmuştur.

Pencere varlığı: Evin yaşam alanı olarak kullanılan her odasında (salon, odalar ve mutfak) pencere olması yeterli, hiç pencere olmaması ya da odalarda eksik pencere olması yetersiz olarak gruplandırılarak çözümlene yapılmıştır.

Klima, hava nemlendiricisi, aspiratör varlığı ve kullanımı: Bu cihazların var olması ve her gün kullanılması var, olmaması ve var olup, yetersiz kullanımı yok olarak sınıflandırılmıştır.

* **Evde hayvan besleme durumu:** Evin iç ortamında hayvan besleniyorsa var olarak kabul edilmiştir. Bahçede yaşayan hayvanlar değerlendirilmemiştir.

* **Annenin gebeliğinde sigara içme durumu:** Annenin verdiği bilgiye göre, gebeliği süresince içilen günlük sigara sayısı ve süresi kaydedilecektir.

* **Evde sigara içme durumu**

Sigara içen kişi sayısı

Toplam içilen sigara sayısı / gün

Annenin sigara içme durumu (var/yok ve günlük sayı)

Babanın sigara içme durumu (var/yok ve günlük sayı)

Evde yaşayan diğer kişilerin sigara içme durumu(var/yok, günlük sayı)

Çocuğun odasında sigara içme durumu(var/yok ve günlük sayı)

* **Okul öncesi çocuğun gündüz yaşamının yarısından çoğunu geçirdiği yaşam alanında sigara içme durumu:**

Sigara içen kişi sayısı

Toplam içilen sigara sayısı / gün

* **İdrar kotinin düzeyi:** Nikotin metaboliti (kotlinin) özgül radioimmunoassay kullanılarak ölçülmüştür [Double Antibody Nicotine Metabolite, Diagnostic Products Corporation (DPC), Los Angeles, USA]. Üretici firmanın belirttiği gibi sınır değer < 10 ng/mL ve değişim katsayısı <6.8% alınmıştır. Tüm kotinin ölçümleri idrar kreatinin değerine göre hesaplanmıştır. İdrar kreatinin ölçümleri ROCHE Modüler Analitik Sistem reagenleri kullanılarak bakılmıştır (Roche/Hitachi MODULAR Analytics Systems, Almanya). Ölçülen kotinin değerleri sürekli veri ve gruplandırılmış veri olarak kullanılarak çözümlenmiştir. Pasif içicilik sınırı literatürde verilen 30ng/ml kreatinin değeri sınır değer alınarak bu değer altı pasif içicilik yok, bu değere eşit ve daha üzeri değerler içicilik var olarak gruplandırılıp analiz edilmiştir.

Literatürde pasif içicilik için idrarda kotinin değeri 30 ng/ml kreatinin (33) olarak bildirilmesine karşın çok düşük dozda pasif sigara ile karşılaşma ve etkileşimin ASYE ile nedensel ilişkiyi ortaya çıkarmada engel olabileceği düşünülerek, eşik değer iki katı olan 60 ng/ml kreatinin değeri kesim noktası alınarak çözümlenmiştir.

* **Bronş mukozası yıkımı:** İdrarda Eozinofil Katyonik Protein (ECP) UniCAP yöntemi ile bakılarak değerlendirilmiştir. Tüm ECP ölçümleri idrar kreatinin değerine göre hesaplanmıştır. Normal serum değeri 2-11 mikrogram/Litre'dir. İdrar normal sınır değerleri ile ilgili araştırmaların devam ettiği idrar ECP düzeyi için olgu ve kontrollerin ortalamaları karşılaştırılmıştır. İdrar ECP düzeyi UniCAP yöntemi ile özgül flouro enzyme immunoassay (FEIA) kullanılarak ölçülmüştür (UniCAP ECP FEIA; Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden). Üretici firmanın belirttiği gibi sınır değer < 2µg/L ve değişim katsayısı <3.8% alınmıştır. Tüm ECP ölçümleri idrar kreatinin değerine göre hesaplanmıştır.

5.8.Verinin Toplanma Yöntemi

01.10.2003 ve 31.03.2004 tarihleri arasında Narlıdere, Ilıca ve İnönü Sağlık Ocakları'nda alt solunum yolu enfeksiyonu (Bronşit, bronşiolit, pnömoni, astım bronşiale akut atak) tanısı ya da ön tanısı alan 2-12 yaş grubu kesin olgu ve olası olguların evine tanıdan sonra en geç 3 gün içinde gidilmiştir. Çocuğun anne ya da babasına araştırmanın amacı ve yapılacak işlem anlatılmış ve sözlü onam alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan, en az 5 cc idrar örneği alınmış ve daha önceden oluşturulan anketle gerekli

bilgiler anne ya da babasına sorularak toplanmıştır. İdrar örnekleri, çocukların idrar toplama kaplarına yapması sağlanarak evlerinde alınmıştır. İdrarlar alındıktan sonra en geç 1 saat içinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına getirilmesi sağlanmıştır. Bu süre içinde alınan idrar örneği, bir buz aküsü ile taşınmıştır. 3 gün içindeki ev ziyaretlerinde, çocuk ya da ailesi evde bulunamazsa ikisi mutlaka çalışma saatleri dışında olmak üzere 5 kez gidilmiştir. Sağlık ocağından başka kuruma sevk edilen çocukların kesin tanısı öğrenildikten sonra çalışmaya alınmıştır. Olgularla yaş, cins ve adres eşleştirmesi yapılmış kontrollerden de aynı anketle ve aynı yöntemle idrar örnekleri toplanmıştır. Olgunun idrarı laboratuvarda saklanmasından sonra, aynı sokağa gidilerek, olgunun bulunduğu binadan başlayarak, olgu ile aynı yıl doğan, aynı cinsiyetteki sağlıklı çocuklar kontrol olarak alınmıştır. Eşleştirmeye uyan sağlıklı çocuğa ulaşıldığında, aileye çalışma hakkında bilgi verilmiş, katılma kararı sorulmuştur. Kontrollerden çalışmaya katılmayı istemeyen aile olmamıştır.

5.8.1. İdrar Örneklerinin Saklanması ve Laboratuvar Analizleri:

İdrar örnekleri alındıktan sonra, en geç 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılarak, bulanıklık varsa Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Endokrin Laboratuvarı'nda 3000 g'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj edilecek şekilde bulanıklığı olan ve bu bulanıklığı çökelmeyen 12 idrar örneği olmuştur. Bu örnekler santrifüj edildikten sonra, çökeltinin üzerinde kalan idrar örneği alınarak saklanmıştır. Tüm örnek santrifüj edildikten sonra olgu ve kontrollere aynı numaralar verilerek olgu / kontrol olduğu belirtilerek, örnek üçe ayrılmıştır (ECP, kotinin, kreatinin için). İki örnek (kotinin ve kreatinin analizi için) Merkez Endokrin laboratuvarında -20 derecede saklanmıştır. Aynı idrarların bir örneği ise ECP analizleri için, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan, daha düşük derecelerde saklama yapılan dolapta -70 derecede laboratuvar analizleri yapılacak tarihe kadar saklanmıştır.

5.9. Veri Analizi:

SPSS 11.0 paket programı kullanılmıştır. ASYE ve pasif sigara içiciliği ilişkisinde olası karıştırıcı faktörler olan yaş, cinsiyet ve adres (kalabalık yaşam koşulları ve yaşam düzeylerinin benzeşmesi için) değişkenlerine göre bire-bir eşleştirme yapılmıştır. Bu

nedene karşılaştırılan gruplar bağımlı olduğu için, olgu ve kontrol grubu arasında değişkenlere göre fark olup olmadığı, sayımla elde edilen veride McNemar Ki-kare, ölçümle elde edilen veride bağımlı gruplarda t-testi ile değerlendirilmiştir. Pasif içiciliği belirlemede kullanılan evde içicilik bildirim ve idrar kotinin ölçümleri için tutarlılık analizi, idrar kotinin ölçümü altın test kabul edilerek olgu ve kontrollerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca, idrar kotinin/kreatinin değeri evde bir günde içilen sigara sayısı, evde içici kişi sayısı, evde kişi başı m³, çocuğun yaşı değişkenleri arasında ve kotinin/kreatinin, ECP, annenin, babanın, diğer kişinin içtiği sigara sayısı, evde içilen sigara sayısı değişkenleri arasında olgu ve kontrol grupları için ayrı ayrı korelasyona bakılmıştır. Sonuçlarda ilişki varlığı p değeri, olasılıklar oranı ve miettinen formülü ile hesaplanan olasılıklar oranının güven aralıkları değerlendirilerek yapılmıştır. Tüm analiz sonuçlarında p = 0.05 olduğu durumlarda irdelenen ilişkinin anlamlı olduğu kabul edilmiştir(150).

5.10. Araştırmanın Zaman Çizelgesi

	2002	2003		2004		2005		2006		2007
	9-12	1-6	7-12	1-6	7-12	1-6	7-12	1-6	7-12	1-10
Konu Seçimi	■									
Kaynak İnceleme	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Projelendirme	■									
Ön çalışma		■								
Veri Toplama			■	■						
Laboratuar analizi				■	■					
Veri Girişi				■	■					
Analiz					■	■				
Yazım						■	■	■		
Düzeltilme									■	■
Sunum										■

6. BULGULAR

6.1. Olgu ve Kontrollerde Ulaşma Oranı

01.10.2003 ve 31.03.2004. tarihleri arasında üç sağlık ocağı bölgesinde sağlık ocaklarının poliklinik kayıtlarına göre, akut bronşit, bronşiolit, astım bronşit akut atak, pnömoni tanısı alan 154 adet olgu bulunmaktadır. Bu olguların 150'sine (%97.4) ulaşılmıştır.

2 olgunun enfeksiyon süresi içinde geçici olarak adreslerinde bulunmaması, 1 olgunun çalışmaya katılmayı reddetmesi, 1 olgudan idrar örneği alınamaması nedeniyle toplam 4 olgu çalışmaya alınamamıştır.

Olgularla eşleştirilmiş 150 kontrol seçilmiş ve seçilen 150 kontrolün tümüne ulaşılmıştır. Kontrollerde ulaşma oranı %100.0'dır.

6.2. Çalışmaya Katılan Olgu ve Kontrollerin Tanımlayıcı Özellikleri

Olgu ve kontroller arasında yaş, cins ve adres eşleştirmesi yapılmıştır.

Olguların yaş ortalaması 5.08 ± 2.7 (en küçük=2, en büyük=12)'dir. 96'sı (%64.0) erkek, 54'ü (%36) kadındır.

Kontrollerin de yaş ortalaması 5.08 ± 2.7 (en küçük=2, en büyük=12)'dir. 96'sı (%64.0) erkek, 54'ü (%36) kadındır.

Olgu ve kontrollerin demografik, ekonomik özellik gruplarına göre dağılımları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Olgu ve kontrollerin demografik, ekonomik özelliklerine göre dağılımları

Özellik	Olgu		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
Yaş grup						
2-6 yaş	107	71.3	107	71.3	166	55.3
7-12 yaş	43	28.7	43	28.7	72	24.0
Kardeş sayısı						
Kardeşi var	107	71.3	113	74.3	202	67.3
Kardeşi yok	43	28.7	37	24.7	80	26.7
Annenin öğrenimi						
Hiç okula gitmemiş	44	29.3	35	23.3	79	26.3
İlkokul, orta, lise, üniversite	106	70.7	115	76.7	221	73.7
Annenin işi						
İşsiz, ev hanımı	131	87.3	124	82.7	255	85.0
İşi var	19	12.7	26	17.7	45	15.0
Babanın öğrenimi						
Ortaokul ve altı	105	70.0	125	83.3	230	76.7
Lise, üniversite	45	30.0	25	16.7	70	23.3
Babanın işi						
İşsiz, düzensiz işçi	64	42.7	68	45.3	132	44.0
Düzenli işi var	86	57.3	82	54.7	168	56.0
Algılanan ekonomik durum						
Kötü	65	43.3	65	43.3	130	43.3
Orta- İyi	85	56.7	85	56.7	146	48.7
Toplam	150	100.0	150	100.0	300	100.0

*sütun yüzdesi

Yaş eşleştirmesi yapılan olgu ve kontrollerin %71.3'ü 2-6 yaş grubundadır. Olguların %71.3'ünün, kontrollerin %74.3'ünün en az bir kardeşi vardır. Olguların annelerinin %29.3'ü, kontrollerin annelerinin %23.3'ü hiç okula gitmemiştir. Olguların annelerinin %87.3'ü kontrollerin annelerinin %82.7'si işsiz ya da ev hanımıdır. Olguların babalarının %30.0'ı kontrollerin babalarının %16.7'si lise ya da üniversiteyi bitirmiştir. Olguların

babalarının %42.7'si, kontrollerin %45.3'ü işsiz ya da düzenli bir işe sahip değildir. Olgu ve kontrollerin ailelerinin %43.3'ü ekonomik durumlarını kötü olarak algılamaktadır. Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evin özellik gruplarına göre dağılımı Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9. Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evin özelliklerine göre dağılımı

Özellik	Olgu		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
Evin tipi						
Gecekondu	64	42.7	73	48.7	137	45.7
Apartman, müstakil	86	57.3	77	51.3	163	54.3
Kişi başı metreküp						
25 metreküp altında	19	12.7	24	16.0	43	14.3
25-49	66	44.0	62	41.3	128	42.7
50-74	31	20.7	41	27.3	72	24.0
75 ve +	34	22.7	23	15.3	57	19.0
Evin ısınma aracı						
Odun, kömür, gaz sobası	122	81.3	136	90.7	258	86.0
Kalorifer, elektrik sobası	28	18.7	14	9.3	42	14.0
Evin pencere durumu						
Yok-yetersiz	37	24.7	32	21.3	69	23.0
Var	113	75.3	118	78.7	231	77.0
Toplam	150	100.0	150	100.0	300	100.0

* Sütun yüzdesi

Olguların %42.7'si, kontrollerin %48.7'si gecekonduya yaşamaktadır. Yaşadıkları evlerde kişi başına düşen hacim 25 metreküp altında olanlar, olgularda %12.7, kontrollerde %16.0'dır. Ev içindeki havayı kirleten ısınma araçlarını kullanma, olgularda %81.3, kontrollerde %90.7 oranındadır. Her odada en az bir pencere olması yeterli olarak gruplandırıldığında, penceresi hiç olmayan ya da yetersiz olması olgularda %24.7, kontrollerde %21.3 oranındadır.

Olgu ve kontrollerin öz ve soy geçmişinde hastalık varlığına göre dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Olgu ve kontrollerin öz ve soy geçmişindeki hastalık varlığına göre dağılımı

Özellik	Olgu		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
Özgeçmişte kronik hastalık						
Var	13	8.7	5	3.3	18	6.0
Yok	137	91.3	145	96.7	282	94.0
Özgeçmişte ASYE						
Var	64	42.7	25	16.7	89	29.7
Yok	86	57.3	125	83.3	211	70.3
Soy geçmişte kronik hastalık						
Var	22	14.7	18	12.0	40	13.3
Yok	128	85.3	132	88.0	260	86.7
Toplam	150	100.0	150	100.0	300	100.0

* Sütun yüzdesi

Olguların %8.7'sinin, kontrollerin %3.3'ünün özgeçmişlerin kronik hastalık olduğu, olguların %42.7'sinde, kontrollerin %16.7'sinde son 2 yılda ASYE geçirdiği ve olgu ailelerinin %14.7'sinde, kontrol ailelerinin %12.0'ında bir kronik hastalık olduğu bildirilmiştir.

Olgu ve kontrollerin bildirimine göre ve kotinin ölçümlerine göre dağılımları Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Olgu ve kontrollerin pasif içicilik durumlarına göre dağılımı

Özellik	Olgu		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Evde sigara içilmesi						
Var	107	71.3	108	72.0	215	71.7
Yok	43	28.7	42	28.0	85	28.3
Babanın sigara içiciliği						
Var	82	54.7	92	61.3	174	58
Yok	68	45.3	58	38.7	126	42
Annenin sigara içiciliği						
Var	52	34.7	59	39.3	111	37
Yok	98	65.3	91	60.7	189	63
Diğer kişinin sigara içiciliği						
Var	14	9.3	14	9.3	28	9.3
Yok	136	90.7	136	90.7	272	90.7
Çocuğun odasında içicilik						
Var	59	39.3	61	40.7	120	40.0
Yok	91	60.7	89	59.3	180	60.0
İdrar kotinin/kreatinin						
< 30ng/mg kreatinin	19	12.7	23	15.3	42	14.0
≥ 30ng/mg kreatinin	131	87.3	127	84.7	258	86.0
Toplam	150	100.0	150	100.0	300	100.0

*Sütun yüzdesi

Ailelerin bildirimine göre, olguların %71.3'ünde, kontrollerin %72.0'sinde evlerinde sigara içilmektedir. Olguların babalarının %54.7'si, kontrollerin babalarının %61.3'ü, olguların annelerinin %34.7'si, kontrollerin annelerinin %39.3'ü bildirimlerine göre sigara içmektedirler. Anne ve baba dışında aynı evde kalan diğer kişilerin içicilik durumları olgu ve kontrollerde de %9.3'tür. Olguların %39.3'ünde, kontrollerin %40.7'sinde çocuğun bulunduğu odada sigara içilmektedir. İdrar kotinin-kreatinin düzeyinde pasif içicilik sınırı 30 ng/ml alındığında, olguların %87.3'ü, kontrollerin %84.7'si pasif içicidir.

6.3. Çalışmaya Katılan Olgu ve Kontrollerin Tanımlayıcı Özelliklerinin ve Laboratuvar Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması

Olgu ve kontrollerin %71.3'ü 2-6 yaşında, %28.7'si 7 yaş ve üzerindedir. Olgu ve kontrollerin yaş dağılımı eşitir ($p=1.000\chi^2_{McNemar}$).

Olgu ve kontrollerin %64.0'ı erkek, %36.0'ı kadındır. Olgu ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımı eşitir ($p=1.000\chi^2_{McNemar}$).

Tablo 12. Olgu ve kontrollerin kardeş varlığına göre dağılımı

Kardeş varlığı	Kontrol		Toplam	
	var	yok		
Olgu	var	79	28	107
	yok	34	9	43
Toplam		113	37	150

$p=0.526 (\chi^2_{McNemar})$ OR=0.824 ($GA_{miettinen} = 0.072-3.836$)

Olgu ve kontrol çiftlerinden, 79'unun enaz bir kardeşi var, 9 çiftin hiç kardeşi yoktur. Olguların 28'inin kardeşi varken, bu olguların kontrollerinin kardeşi yoktur. Olguların 34'ünün kardeşi yokken, bu olguların kontrollerinin kardeşi vardır. Kardeş varlığı ASYE için risk oluşturmamaktadır (Tablo 12).

Tablo 13. Olgu ve kontrollerin annelerinin öğrenim grubuna göre dağılımı

Annelerinin öğrenimi	Kontrol		Toplam	
	öğrenimi yok	ilkokul ve üzeri		
Olgu	öğrenimi yok	18	26	44
	ilkokul ve üzeri	17	89	106
Toplam		35	115	150

$p=0.222 (\chi^2_{McNemar})$ OR=1.529 ($GA_{miettinen} = 0.786-2.818$)

Olgu-kontrol çiftlerinin 18'inin annesinin hiç öğrenimi yoktur, 89 çiftin annesinin öğrenimi vardır. Çiftlerin 26'sında olguların annesinin eğitimi yokken, bu olguların kontrollerinin annelerinin eğitimi vardır. Çiftlerden 17'sinde olguların annesinin eğitimi varken, bu olguların kontrollerinin annelerinin eğitimi yoktur. Annelerin öğrenim durumu ASYE için risk oluşturmamaktadır (Tablo 13).

Tablo 14. Olgu ve kontrollerin annelerinin iş varlığına göre dağılımı

Annelerinin iş durumu		Kontrol		Toplam
		işsiz, evhanımı	işi var	
Olgu	işsiz, evhanımı	111	20	131
	işi var	13	6	19
Toplam		124	26	150

$p=0.296$ ($\chi^2_{McNemar}$)

OR=1.585 ($GA_{miettinen} = 0.668-3.762$)

Olgu ve kontroller çiftlerinin 111'inin annesi işsiz-evhanımıdır, 6 olgu-kontrol çiftinin annesinin işi vardır. Çiftlerden 20'sinde olguların annesi işsizken, kontrollerin annelerinin işi vardır, 13 çifte ise olgunun annesinin işi varken, kontrollerin annelerinin işi yoktur. Annelerin işi durumu ASYE için risk oluşturmamaktadır (Tablo 14).

Tablo 15. Olgu ve kontrollerin babalarının öğrenim gruplarına göre dağılımı

Babalarının öğrenimi		Kontrol		Toplam
		ortaokul ve altı	lise ve üzeri	
Olgu	ortaokul ve altı	93	12	105
	lise ve üzeri	32	13	45
Toplam		125	25	150

$p=0.004$ ($\chi^2_{McNemar}$)

OR=0.333 ($GA_{miettinen} = 0.157-0.707$)

Olgu-kontrol çiftlerinin 93'ünde babasının öğrenimi ortaokul ve altındadır, 13 olgu-kontrol çiftinde babanın öğrenimi lise ve üzerindedir. Çiftlerden 12'sinde olguların babasının eğitimi ortaokul ve altında iken, kontrollerin babalarının eğitimi lise ve üzeri düzeydedir. 32 çifte olguların babasının eğitimi lise ve üzeri iken, kontrollerinin babalarının eğitimi ortaokul ve altı düzeydedir. Babanın eğitimin ortaokul ve altında olmasının, ASYE gelişimi anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır ($p=0.004$, OR=0.333) (Tablo 15).

Tablo 16. Olgu ve kontrollerin babalarının düzenli iş varlığına göre dağılımı

Babaların düzenli iş varlığı		Kontrol		Toplam
		işi yok	işi var	
Olgu	işi yok	41	23	64
	işi var	27	59	86
Toplam		68	82	150

p= 0.672 ($\chi^2_{McNemar}$)

OR=0.852 (GA_{miettinen} = 0.460–1.790)

Olgu-kontrol çiftlerinden 41'inin babası işsizdir, 59 çiftin babasının işi vardır. Olgu-kontrol çiftlerinden 23'ünde olguların babası işsizken, kontrollerin babaları işi vardır, 27 çiftte ise olguların babasının işi varken, kontrollerin babaları işsizdir. Babanın iş durumu, ASYE gelişiminde etkili değildir (Tablo 16).

Tablo 17. Olgu ve kontrollerin ailelerinin sosyoekonomik durum algılarına göre dağılımı

Ailelerinin sosyoekonomik durum algısı		Kontrol		Toplam
		kötü algı	orta-iyi algı	
Olgu	kötü algı	40	25	65
	orta-iyi algı	25	60	85
Toplam		65	85	150

p= 1.000 ($\chi^2_{McNemar}$)

OR=1.000

Olgu ve kontrol çiftlerinden 40'ı ailesinin ekonomik durumunu kötü algılamaktadır, 25 olgu-kontrol çifti ekonomik durumunu orta-iyi algılamaktadır. Olguların 25'i kötü algılamakta, bu olguların eşi olan kontrolleri orta-iyi algılamaktadır, olguların 25'i orta-iyi algılamakta, kontrolleri ise kötü algılamaktadır. Olgu ve kontrollerin ekonomik durum algıları benzerdir (Tablo 17).

Tablo 18. Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evin tipine göre dağılımı

Evin tipi	Kontrol		Toplam	
	gecekondu	apartman, müstakil		
Olgu	gecekondu	67	4	71
	apartman, müstakil	6	73	79
Toplam		73	77	150

p= 0.754 ($\chi^2_{McNemar}$)

OR=0.667 ($GA_{miettinen} = 0.054-8.220$)

Olgu ve kontrol çiftlerinden 67'si gecekonduda, 73 çift apartman ya da müstakil evde yaşamaktadır. Olgu-kontrol çiftlerinin 4'ünde ise, olgular gecekonduda yaşarken, kontrolleri apartman-müstakil evde yaşamaktadır, 6 olgu-kontrol çiftinde de, olgular apartman-müstakil evde yaşamakta iken, kontrolleri gecekonduda yaşamaktadır. Yaşanılan ev ortamı ASYE gelişiminde risk oluşturmamaktadır (Tablo 18).

Tablo 19. Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evde kişi başı düşen m³ hacim gruplarına göre dağılımı

Evde kişi başı hava hacmi	Kontrol		Toplam	
	49 m ³ ve altı	50 m ³ ve üzeri		
Olgu	49.9 m ³ ve altı	68	16	84
	50.0 m ³ ve üzeri	17	48	65
Toplam		85	64	150

p= 1.000 ($\chi^2_{McNemar}$)

OR=0.942

Olgu ve kontrol çiftlerinin 68'inde yaşanılan evde kişi başına düşen hava hacmi 49.9 m³ ve altında, 48 olgu-kontrol çiftinde 50 m³ ve üzerindedir. Kişi başı hava hacmi 16 olguda 49.9 m³ ve altında iken, kontrollerinde 50 m³ ve üzerindedir. Onyediyi olguda 50 m³ ve üzerinde iken, kontrollerinde 49.9 m³ ve altındadır. Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evlerde kişi başına düşen m³ olarak hacim 49.9 m³ ve altı / 50.0 m³ ve üzeri olarak sınıflandırıldığında benzer bulunmuştur. 24.9 m³ altında /25.0 m³ ve 74.9 m³ / 75.0 m³ ve üzeri şeklinde sınıflandırılıp analiz edildiğinde de olgu ve kontrollerin yaşadıkları evlerde kişi başı hacim

gruplarına göre dağılımları benzer bulunmuş ve ASYE için risk oluşturmadığı görülmüştür (Tablo19).

Tablo 20. Olgu ve kontrollerin yaşadıkları ısınma aracına göre dağılımı

Evdeki ısınma aracı		Kontrol		Toplam
		Odun, kömür, gaz sobası	Kalorifer, elektrik sobası	
Olgu	Odun, kömür, gaz sobası	117	5	122
	Kalorifer, elektrik sobası	19	9	28
Toplam		136	14	150

$p= 0.007$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=0.263$ ($GA_{miettinen} = 0.098-0.706$)

Olgu-kontrol çiftlerinin 117'sinin evlerinde kullanılan ısınma aracı, ev içi hava kirliliği yaratabilecek, odun, kömür ve gaz sobasıdır, 9 olgu ve kontrol çiftinde ise kalorifer ve elektrik sobasıdır. Çiftlerin 5'inde olguların evinde odun-kömür- gaz sobası kullanırken, kontrollerin evinde kalorifer-elektrik sobası kullanmaktadır. Çiftlerin 19'unda olgular odun, kömür, gaz sobası kullanırken, kontroller elektrik sobası yada kalorifer kullanmaktadır. Odun, kömür, gaz sobası kullanımı olgularda anlamlı olarak fazladır ve ASYE gelişimini azaltmaktadır ($p= 0.007$, $OR=0.263$) (Tablo 20).

Tablo 21. Olgu ve kontrollerin yaşadıkları evde pencere varlığına göre dağılımı

Yaşadıkları evde pencere varlığı		Kontrol		Toplam
		Yok-yetersiz	Var, yeterli	
Olgu	Yok-yetersiz	17	20	37
	Var, yeterli	15	98	113
Toplam		32	118	150

$p= 0.499$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=1.333$ ($GA_{miettinen} = 0.579-2.574$)

Olgu-kontrol çiftlerinin 17'sinde yaşadığı evde pencere yok yada yetersizdir, 98 olgu ve kontrol çiftinin yaşadığı evde pencere var ve yeterlidir. Olguların 20'sinin yaşadığı evde pencere yok yada yetersiz iken, kontrollerinde var ve yeterli sayıdadır. Olguların 15'inde evlerinde pencere var ve yeterli sayıda iken, kontrollerinde yok yada yetersizdir.

Yaşadıkları evde pencere varlığı ve yeterli olması, ASYE gelişiminde etkili olmadığı saptanmıştır. (Tablo 21).

Tablo 22. Olgu ve kontrollerin özgeçmişlerinde kronik hastalık varlığına göre dağılımı

Özgeçmişte kronik hastalık		Kontrol		Toplam
		Var	Yok	
Olgu	Var	1	12	13
	Yok	4	133	137
Toplam		5	145	150

$p=0.077$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=3.000$ ($GA_{miittinen} = 0.876-10.286$)

Olgu ve kontrol çiftlerinin 1'inde özgeçmişte kronik hastalık vardır, 133'ünde yoktur. Olguların 12'sinin özgeçmişinde kronik hastalık varken, kontrollerinde yoktur. Dört olguda ise kronik hastalık varken, kontrollerinde yoktur. Özgeçmişlerinde kronik hastalık bulunması ASYE için risk oluşturmadığı saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 23. Olgu ve kontrollerin özgeçmişlerinde ASYE varlığına göre dağılımı

Özgeçmişte ASYE varlığı		Kontrol		Toplam
		Var	Yok	
Olgu	Var	6	58	64
	Yok	19	67	86
Toplam		25	125	150

$p=0.000$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=3.052$ ($GA_{miittinen} = 1.841-5.057$)

Olgu-kontrol çiftlerin 6'sı daha öncesinde ASYE tanısı almıştır, 67 olgu ve kontrol daha önce hiç ASYE tanısı almamıştır. Olguların 58'inin özgeçmişinde ASYE varken, bu olguların kontrollerinin özgeçmişlerinde ASYE bildirim yoktur. Olguların 19'unda özgeçmişte ASYE yokken, kontrollerinde vardır. Olgular özgeçmişlerinde ASYE varlığını anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmiştir ve özgeçmişte ASYE varlığı, ASYE gelişimi için bir risk olarak saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 24. Olgu ve kontrollerin soy geçmişlerinde kronik hastalık varlığına göre dağılımı

Soygeçmişte kronik hastalık		Kontrol		Toplam
		Var	Yok	
Olgu	Var	1	21	22
	Yok	17	111	128
Toplam		18	132	150

$p=0.627$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=1.236$ ($GA_{miettinen} = 0.527-2.900$)

Olgu ve kontrol çiftlerinin 1'inde soygeçmişte kronik hastalık vardır, 111'inde yoktur. Olguların 21'inin soygeçmişinde kronik hastalık varken, kontrollerinde yoktur. Onyedide ise soygeçmişte kronik hastalık varken, kontrollerinde yoktur. Soygeçmişlerinde kronik hastalık bulunmasının, ASYE oluşmasını etkilemediği saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 25. Olgu ve kontrollerin evlerinde sigara içilme durumuna göre dağılımı

Evde sigara içilme durumu		Kontrol		Toplam
		içiliyor	içilmiyor	
Olgu	içiliyor	75	32	107
	içilmiyor	33	10	43
Toplam		108	42	150

$p=1.000$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=0.970$

Ailelerin bildirimine göre, olgu-kontrol çiftlerinin 75'inin evinde sigara içiliyor, 10'unda içilmiyor. Çiftlerden 32'sinde olguların evinde sigara içilirken, kontrollerinin evinde içilmemektedir, 33 çiftte ise olguların evinde sigara içilmezken, kontrollerin evinde içilmektedir. Ailelerin bildirimine göre evde sigara içilme durumu benzerdir (Tablo 25).

Tablo 26. Olgu ve kontrollerin babalarının sigara içme durumuna göre dağılımı

Babanın sigara içme durumu		Kontrol		Toplam
		içici	içici değil	
Olgu	İçici	51	31	82
	içici değil	41	27	68
Toplam		92	58	150

$p=0.289$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=0.756$ ($GA_{miettinen} = 0.451-1.263$)

Ailelerin bildirimine göre olgu-kontrol çiftlerinden 51'inin babası içici, 27'sinin içici değildir. Otuzbir olgu-kontrol çiftinde, olguların babası içici iken, kontrollerinin babası içici değildir, 41 çiftte olguların babaları içici değilken, kontrollerin babası içicidir. Olgu ve kontrollerin babalarının içicilikleri benzer saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo 27. Olgu ve kontrollerin annelerinin sigara içme durumuna göre dağılımı

Annenin sigara içme durumu		Kontrol		Toplam
		içici	içici değil	
Olgu	İçici	18	34	52
	içici değil	41	57	98
Toplam		59	91	150

$p= 0.489$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=0.829$ ($GA_{miettinen} = 0.488-1.409$)

Ailelerin bildirimine göre olgu ve kontrollerin 18'inin annesi içici, 57'sinin içici değildir. Olguların 34'ünün annesi içici iken, kontrollerinin annesi içici değildir. Olguların annelerinin 41'i içici değilken, kontrollerin annesi içicidir. Olgu ve kontrollerin annelerinin içicilikleri benzer saptanmıştır (Tablo 27).

Tablo 28. Olgu ve kontrollerin diğer kişilerin içicilik durumuna göre dağılımı

Evde diğer kişilerin içiciliği		Kontrol		Toplam
		içici	içici değil	
Olgu	İçici	1	13	14
	içici değil	13	123	136
Toplam		14	136	150

$p= 1.000$ ($\chi^2_{McNemar}$) $OR=1.000$

Bir olgu ve kontrolün evinde anne ve baba dışında diğer bir içici kişi bulunmaktadır, 123 olgu ve kontrol çiftinde evde anne ve baba dışında içici kişi yoktur. Olguların 13'ünde evde başka içici varken, kontrollerinin evinde içici yoktur. Olguların 13'ünün evinde diğer içici kişi yokken, kontrollerin evinde içici kişi vardır. Evde anne baba dışında içici kişi varlığı açısından olgu ve kontrol grupları benzerdir (Tablo 28).

Tablo 29. Olgu ve kontrollerin odalarında sigara içicilik varlığına göre dağılımı

Çocuğun odasında sigara içilme durumu		Kontrol		Toplam
		içiliyor	içilmiyor	
Olgu	İçiliyor	29	30	59
	İçilmiyor	32	59	91
Toplam		61	89	150

$p=0.899$ ($\chi^2_{McNemar}$) OR=0.937 ($GA_{miettinen} = 0.346-2.538$)

Ailelerin bildirimine göre, olgu ve kontrol çiftlerinin 29'unun kaldığı odada sigara içilmektedir, 59 olgu kontrol çiftinin odasında sigara içilmemektedir. Otuz olgunun odasında sigara içilirken, kontrollerinin odalarında içilmemektedir, 32 olgunun odasında sigara içilmezken, kontrollerin odasında içilmektedir. Olgu ve kontrollerin odalarında sigara içicilik durumu benzer saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 30. Olgu ve kontrollerde annenin gebeliğinde sigara içme durumuna göre dağılımı

Annenin gebeliğinde sigara içme durumu		Kontrol		Toplam
		içmiş	içmemiş	
Olgu	İçmiş	11	29	40
	içmemiş	31	79	110
Toplam		42	108	150

$p=0.902$ ($\chi^2_{McNemar}$) OR=0.935 ($GA_{miettinen} = 0.339-2.574$)

Olgu-kontrol çiftlerinin 11'inde anne gebelikte sigara içmiştir, 79'unda içmemiştir, 29 olgunun annesi gebelikte sigara içerken, kontrollerin annesi içmemiştir, 31 olgu annesi gebelikte sigara içmezken, kontrol anneleri içmiştir. Annenin gebeliğinde sigara kullanımının benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 30).

Tablo 31. Olgu ve kontrollerin idrar kotinin-kreatinin düzeyine (30 ng/mg) göre pasif içiciliklerinin dağılımı

CCR'e göre pasif içicilik varlığı		Kontrol		Toplam
		içici	içici değil	
Olgu	içici	115	16	131
	içici değil	12	7	19
Toplam		127	23	150

$p=0.572$ ($\chi^2_{McNemar}$) OR=1.333 ($GA_{miettinen} = 0.493-3.604$)

İdrar kotinin/kreatinin düzeyi 30ng/mg kreatinin değeri pasif içicilik sınırı olarak alındığında, 115 olgu ve kontrol pasif içici, 7 olgu ve kontrolün içici olmadığı saptanmıştır. Olguların 16'sı pasif içici iken, kontrolleri pasif içici değildir, 12 olgu pasif içici değilken, kontrolleri pasif içicidir. İdrar kotinin/kreatinin düzeyi 30ng/mg kreatinin alındığında pasif sigara içiciliğinin ASYE için risk olmadığı saptanmıştır (Tablo 31).

Olgu ve kontrollerin karşılaştığı ve etkilendiği, çevresel sigara dumanının yoğunluğunun karşılaştırılması için, annenin, babanın, evde yaşayan diğer kişilerin bir günde içtikleri sigara sayısı ortalaması, evde ve çocuğun odasında içilen sigara sayısı ortalaması ve idrar kotinin/kreatinin ortalamaları karşılaştırılmıştır (Tablo 32).

Tablo 32. Olgu ve kontrollerin pasif içicilik ortalamalarına göre karşılaştırılması

Özellik	Olgu		Kontrol		p*
	Ortalama	Standart hata	Ortalama	Standart hata	
Kotinin ng/mg kreatinin	141.78	11.9	108.95	10.6	0.016
Evde içilen sigara sayısı/gün	7.97	0.72	5.96	0.52	0.040
Annenin içtiği sayı/gün	4.44	0.58	3.56	0.48	0.244
Babanın içtiği sayı/gün	10.24	0.99	10.13	0.87	0.936
Diğer kişinin içtiği sayı/gün	1.96	0.60	1.17	0.36	0.228
Çocuk odasında içilen sayı/gün	2.62	0.36	2.13	0.27	0.268

* Bağımlı gruplarda t-testi

Olguların yaşadığı evlerde içilen sigara sayısı ortalaması 7.97 adet, kontrollerin 5.96 adettir. Olguların idrar kotinin ortalaması 141.78 ng/mg kreatinin, kontrollerin 108.95 ng/mg kreatininidir. Olguların evlerinde bir günde içilen ortalama sigara sayısının ve olguların idrar kotinin/kreatinin ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.016, p=0.040). Olgular daha ağır pasif içicidir, daha yüksek dozda çevresel sigara dumanı ile karşılaşmaktadır (Tablo 32).

Olgularda, annenin, evde yaşayan diğer kişinin ve çocuğun odasında bir günde içilen sigara sayısı ortalamasının anlamlı fark oluşturmayacak şekilde biraz yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 32).

Olgulardan dört, kontrollerden dört çocuğun gündüz bakıldığı yerin ailenin yanı değil, kreş, bakıcı veya aile yakınları olduğu öğrenilmiş, ancak bakım yerlerinde kapalı ortamda içilen sigara bilgisine sağlıklı olarak ulaşamadığı için değerlendirilmemiştir.

ASYE’de bronş mukozası yıkımı nedeniyle olgularda artması beklenen ECP değerlerinin ortalaması karşılaştırılmıştır (Tablo 33).

Tablo 33. Olgu ve kontrollerin ECP ortalamalarının karşılaştırılması

	Olgu	Kontrol	p*
Ortalama	2.86	1.87	0.018
En düşük değer	0.31	0.26	
En yüksek değer	36.04	19.38	
Standart hata	0.36	0.23	

*Bağımlı gruplarda t-testi

İdrarda bakılan ECP ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin) ortalaması, olgularda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.018$) (Tablo 33) .

6.4. Olgu ve Kontrollerde Seçilmiş Bazı Değişkenler Arasındaki Birlikteliklerin Değerlendirilmesi

Evde içilen sigara sayısı, idrar kotinin/kreatinin ortalaması, evde içilen günlük sigara sayısı, evde aktif içici kişi sayısı, evde kişi başına düşen metreküp hacim ve çocuğun yaşı değişkenleri arasında olgularda ve kontrollerde her grup kendi içinde değerlendirilerek, ayrı ayrı korelasyona bakılmıştır (Tablo 34).

Tablo 34. Olgu ve kontrol grubunda, kotinin, evde içilen sigara sayısı, içici sayısı, kişi başı m³ ve çocuğun yaşı arasındaki korelasyonlar

	Kotinin		Sigara sayısı		İçici kişi sayısı		Kişi başı m ³	
	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p
Olgu grubu (n=150)								
Kotinin								
Evde içilen sigara sayısı	0.197	0.016						
Evde içici sayısı	0.218	0.006	0.686	0.000				
Evde kişi başına m ³	-0.036	0.665	-0.128	0.119	-0.091	0.268		
Çocuğun yaşı	-0.295	0.000	-0.039	0.633	-0.144	0.078	0.104	0.206
Kontrol grubu (n=150)								
Kotinin								
Evde içilen sigara sayısı	0.331	0.000						
Evde içici sayısı	0.358	0.000	0.692	0.000				
Evde kişi başına m ³	-0.142	0.082	-0.138	0.093	0.207	0.011		
Çocuğun yaşı	-0.262	0.001	0.068	0.406	0.032	0.701	-0.001	0.992

r*=Pearson korelasyon sayısı

Evde içilen sigara sayısı arttıkça, olgu ve kontrollerde idrar kotinin/kreatinin düzeyi anlamlı olarak artış göstermektedir. Evde içici kişi sayısı arttıkça, evde içilen sigara sayısı ve idrar kotinin/kreatinin düzeyi anlamlı olarak artmaktadır. Ancak bu korelasyonlar zayıf korelasyonlardır, korelasyon katsayı değerleri (r) oldukça düşüktür.

Ayrıca olgu grubunda daha belirgin olmak üzere, çocuğun yaşı ile idrar kotinin/kreatinin düzeyi arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardır. Çocukların yaşı küçüldükçe, idrar kotinin düzeyi artmaktadır. Bu negatif korelasyonlar da zayıf ilişki göstermektedir, r değerleri düşüktür.

ECP, kotinin, annenin, babanın, evde diğer kişinin içtiği sigara sayısı, evde içilen toplam sigara sayısı değişkenleri arasında olgu ve kontrol grupları için ayrı ayrı korelasyonlara bakılmıştır (Tablo 35).

Tablo 35. Olgu ve kontrol grubunda, kotinin, ECP, annenin, babanın, diğer kişinin içtiği sigara ve evde içilen sigara sayısı arasındaki korelasyonlar

	Kotinin		ECP		Anne sayı		Baba sayı		Diğer sayı		Evde sayı	
	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p	r*	p
Olgu (n=150)												
ECP	0.173	0.034										
Annenin içtiği sayı	0.271	0.001	-0.013	0.874								
Babanın içtiği sayı	0.107	0.192	-0.070	0.395	0.116	0.158						
Diğerinin içtiği sayı	0.029	0.728	-0.077	0.348	0.039	0.632	-0.046	0.579				
Evde içilen sigara sayısı	0.202	0.013	-0.064	0.436	0.521	0.000	0.471	0.000	0.389	0.000		
Çocuğun kaldığı odada içilen sigara sayısı	0.137	0.096	0.009	0.913	0.144	0.078	0.433	0.000	0.273	0.001	0.686	0.000
Kontrol (n=150)												
ECP	0.149	0.068										
Annenin içtiği sayı	0.249	0.002	-0.072	0.376								
Babanın içtiği sayı	0.169	0.039	-0.043	0.599	0.225	0.006						
Diğerinin içtiği sayı	0.274	0.001	-0.025	0.761	0.055	0.507	-0.048	0.563				
Evde içilen sigara sayısı	0.315	0.000	-0.068	0.411	0.654	0.000	0.422	0.000	0.350	0.000		
Çocuğun kaldığı odada içilen sigara sayısı	0.411	0.000	-0.079	0.335	0.379	0.000	0.350	0.00	0.302	0.000	0.411	0.000

r*=Pearson korelasyon sayısı

Tablo 35'te olgu ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirilen korelasyonlar incelendiğinde, olgularda kotinin ve ECP ölçümleri arasında anlamlı çok zayıf pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu iki laboratuvar ölçüm değerleri arasında kontrollerde anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. Olgularda bildirim ile alınan içicilik sayıları (evde bir günde içilen ve annenin bir günde içtiği sigara sayısı) ile kotinin ölçüm değerleri arasında anlamlı çok zayıf pozitif bir korelasyon vardır. Kontrollerde ise kotinin değerleri ile pasif içiciliğe neden olan tüm içicilerin ve evde bir günde içilen sigara sayısı arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon vardır (Tablo 35).

6.5. İçicilikle İlgili Bildirim ve Kotinin Ölçümleri Arasında Tutarlılık Değerlendirilmesi

Ailelerin bildirim ve idrar kotinin/kreatinin değeri arasında uyumsuzluk vardır (Tablo 36-37). Uyumsuzluk olgularda daha belirgindir.

Tablo 36. Olgularda bildirim dayalı içicilik ile kotinin değerlerine(30 ng/mg) dayalı içiciliğin karşılaştırılması

	Kotinin düzeyine göre içici	Kotinin düzeyine göre içici değil	Toplam
Evde sigara içiliyor	96	11	107
Evde sigara içilmiyor	35	8	43
Toplam	131	19	150

p= 0.001 ($\chi^2_{McNemar}$) Kappa= 0.100

Bildirime ve kotinin ölçüm değerine göre 96 olgu pasif içici ve 8 olgu her iki yönetime göre de içici değildir. Bildirime göre 11 olgu pasif içici iken, kotinin düzeyine göre içici değildir. Bildirime göre 35 olgu içici değilken, kotinin düzeyine göre içici olduğu saptanmıştır. Bildirim ve kotinin düzeyine göre saptanan pasif içicilikte anlamlı fark vardır (Tablo 36).

Bildirime göre, olgularda evde sigara içilmediğini belirten 43 olgunun 35'inde (%81.4), idrar kotinin/kreatinin değeri 30 ng/mg kreatinin üzerindedir (Tablo 36, $\chi^2_{McNemar}$, p=0.001). Evde sigara içiciliği bildirim ile kotinin ölçüm sonuçlarına göre içiciliğin tutarlılığı %69.3'tür.

Tablo 37. Kontrollerde bildirim dayalı içicilik ile kotinin değerlerine(30 ng/mg) dayalı içiciliğin karşılaştırılması

	Kotinin düzeyine göre içici	Kotinin düzeyine göre içici değil	Toplam
Evde sigara içiliyor	99	9	108
Evde sigara içilmiyor	28	14	42
Toplam	127	23	150

p= 0.003 ($\chi^2_{McNemar}$) Kappa= 0.290

Bildirime ve kotinin ölçüm değerine göre 99 kontrol pasif içici ve 14 kontrol her iki yönetime göre de içici değildir. Bildirime göre 9 kontrol pasif içici iken, kotinin düzeyine göre içici değildir. Bildirime göre 28 kontrol içici değilken, kotinin düzeyine göre içicidir. Bildirim ve kotinin düzeyine göre saptanan pasif içicilikte anlamlı fark vardır (Tablo 37). Kontrollerde evde sigara içilmediğini belirten 42 olgunun 28'inde (%66.7), idrar kotinin/kreatinin sonuçları 30 ng/mg/kreatinin üzerindedir (Tablo 37, $\chi^2_{McNemar}$, p=0.003). Kontrollerde evde sigara içicilik bildirim ile kotinin ölçüm sonuçlarına göre içiciliğin tutarlılığı %75.3 oranında ve olgulardan daha yüksek bir tutarlılıktadır.

6.6. Doz- yanıt ilişkisinin Değerlendirilmesi

Pasif içicilik eşik değerini iki katı olan 60 ng/mg kreatinin değeri kesim noktası alınarak yapılan çözümleme Tablo 38'te sunulmuştur.

Tablo 38. Olgu ve kontrollerin idrar kotinin-kreatinin düzeyine (60 ng/mg) göre pasif içicilik dağılımı

		Kontrol		Toplam
		içici	içici değil	
Olgu	içici	63	52	115
	içici değil	11	24	35
Toplam		76	74	150

* sütun yüzdesi p= 0.000 ($\chi^2_{McNemar}$) OR= 4.727 ($GA_{miittinen} = 2.624-8.516$)

Pasif içicilik için, kotinin sınır değeri 60 ng/mg alındığında, olgu ve kontrollerin 63'ü pasif içicidir, 24'ü içici değildir. Olguların 52'sinde pasif içicilik varken, kontrollerinde yoktur. Onbir olguda pasif içicilik yokken, kontrolleri pasif içicidir. Pasif içicilik için, kotinin sınır değeri 60 ng/mg kreatinin değerine göre, pasif olarak sigara ile karşılaşma ASYE oluşumunu anlamlı olarak artırmaktadır (OR= 4.7) (Tablo 38).

7. TARTIŞMA

Bu araştırmada, idrar kotinin düzeyine göre pasif sigara içicilik prevalansı, olgu (ASYE’li çocuk) grubunda %87.3, kontrol grubunda %84.7 olarak saptanmıştır. Bildirime dayalı pasif içicilik prevalansının ise olgularda %71.3, kontrollerde %71.7 olduğu bulunmuştur. Bildirime ve idrar kotinin ölçümüne göre, olgu ve kontrol grupları arasında pasif içicilik prevalansında anlamlı fark bulunmamıştır. Türkiye’de yapılan ve çocuklarda pasif içiciliği araştıran çalışmalaradaki prevalans değerleri araştırmadaki bildirim dayalı içicilik ile benzerlik göstermektedir. Okul çocuklarında yapılan bildirim dayalı araştırmalarda pasif sigara prevalansını Ersu ve ark. (5) %81, Güneşer ve ark. (6) %67, Karakoç ve ark (4) %74 olarak saptamıştır. Boyacı ve ark.nın (7) okul çocuklarında yaptığı çalışmada idrarda kotinin ölçümü ile saptanan pasif içicilik prevalansı (%53) bu araştırmaya göre oldukça düşük bulunmuştur.

Yapılan araştırmalarda ya da ülke düzeyinde bildirimlerde, çocuklarda pasif içicilik, ailenin aktif içiciliğinden daha yüksek sıklıktadır. Çünkü aileden herhangi birinin içiciliği çocuğun pasif içici olmasına neden olduğu için, yalnız anne ya da babanın içiciliğinden yüksek saptanır. 1997 Amerikan Pediatri Akademisi’nin raporunda ABD’de erişkinlerde aktif içicilik sıklığı %26.5, 2 ay-11 yaş çocuklarda çevresel sigara dumanı ile karşılaşma sıklığı ise %43 olarak bildirilmektedir (67). İngiltere’de 1988-1998 yılları arasında ulusal düzeyde yapılan kesitsel çalışmalarda 11-15 yaş arası okul çocuklarında tükürük kotinin düzeyi ölçülerek çocuklardaki pasif içicilik sıklığı belirlenmiştir. 1996’da çocuklarda pasif içicilik %54.5 sıklıkta saptanırken, annenin içiciliği %29.2, babanın içicilik sıklığı %28.1 olarak bildirilmiştir (41).

Gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmak üzere tüm dünyada çocuklarda pasif içicilik prevalansı oldukça yüksek olup %29-69 arasında değişmektedir (1). Çocuklar en çok küçük yaşlarda pasif sigara ile karşılaşmaktadır. Pasif içicilik prevalansının tüm dünyada yüksek olmasının nedeni aktif sigara içiciğinde öngörülen azalmanın yeterince sağlanamamasıdır. Özellikle kadınların sigara içme oranlarında erkeklere göre belirgin azalma görülmemekte, aksine Güney, Orta, ve Doğu Avrupa ülkelerinde içicilikte son yıllarda artış olduğu belirtilmektedir. Erkeklerde içicilik, gelişmiş ülkelerde %35, gelişmekte olan ülkelerde % 50 dolayındadır. Çin, Beyaz Rusya ve Türkiye gibi ülkelerde erkeklerde içicilik %60’ın üzerindedir. Kadınlarda aktif içicilik oranları gelişmiş ülkelerde %22, gelişmekte olan ülkelerde %9 dolayındadır. DSÖ 2000 yılı tahminine göre

Türkiye’de aktif içicilik prevalansının, 15 yaş üzeri kadınlarda %20-29, erkeklerde %60’ın üzerinde olduğu belirtilmektedir (1). Araştırmada olgu ve kontrollerin anne ve babalarının içicilik prevalansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Annelerin içicilikleri DSÖ’nün 15 yaş üzeri Türkiye kadın içicilik öngörüsünden daha yüksek (olgu:%34.7, kontrol:%39.3), babaların içicilikleri (olgu: %54.7, kontrol: %61.3) ise daha düşük bulunmuştur. Bu durum annelerin içicilik prevalansına göre beklenen bir sonuçtur. Kentsel ve gecekondü bölgelerde kadınlarda sigara içiciliğinin Türkiye genelinden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda idrarda kotinin ölçümlerine dayalı pasif sigara karşılaşımında belirtilen kesim değeri için genellikle Henderson’un (33) okul öncesi çocuklarda yaptığı çalışmasında belirttiği 30ng/mg kreatinin değeri kaynakça gösterilmektedir. Bu kesim değere göre araştırmada çocuklarda pasif sigara ile karşılaşma olgu ve kontroller arasında benzer bulunmuştur. Buna karşın, karşılaşımın doza bağlı ilişkisini gösteren bir günde evde içilen ortalama sigara sayısı ve idrar kotinin ortalaması olgularda anlamlı olarak yüksektir. Belirtilen kesim değerin ülkemiz gibi aktif ve pasif içiciliğın çok yüksek olduğu yerlerde pasif içiciliğın ASYE ile nedensel ilişkisini göstermede yetersiz kalabileceği düşünüldüğünden, eşik düzeyi 60ng/mg kreatinine göre de değerlendirilmiş ve bu düzeye göre olgularda içicilik prevalansı %76.7, kontrollerde %50.7 olarak bulunmuştur. Kotinin eşik değeri 60 ng/mg kreatinine göre, olguların pasif içicilik sıklığı kontrollerden anlamlı yüksektir ve pasif sigara içiciliği ASYE riskini 4.7 kat arttırmaktadır. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda da doz yanıt ilişkisi bulunmuştur. Bildirilen maruz kalım ve idrar kotinin düzeyi artıkça çocuklarda geçirilen ASYE sayısının arttığı saptanmıştır (8).

Narlıdere Bölgesi’nde yapılan bu çalışmada idrarda kotininin pasif içicilik kesim değeri 30 ng/mg kreatinin olarak alındığında ASYE ile bir ilişki saptanmazken, 60 ng/mg düzeyinde pasif sigaranın ASYE oluşumunu anlamlı olarak arttırması doz yanıt ilişkisi açısından önemli bir bulgudur. Henderson’un (33) 1989 yılında saptadığı ve daha sonra yapılan birçok araştırmada referans olarak gösterilen pasif içicilikte kesim değeri olan idrarda 30 ng/mg kreatinin düzeyi o çalışmada yapıldığı gibi pasif sigara karşılaşımının göreceli olarak düşük olduğu bölgeler için geçerli olabilir. Türkiye gibi aktif ve pasif sigara içiciliğinin yüksek olduğu ülkelerde sigaranın doza bağlı olumsuz sağlık etkilerini göstermede daha yüksek, örneğın 60 ng/mg gibi eşik değeri üzerinden içicilik sıklığının belirlenmesinin daha gerçekçi bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir.

Bu araştırmada, planlamada yapılan eşleştirmelerle yaş, cins ve diğer çevresel faktörlerin etkisi kontrol edildiği için, ASYE üzerinde yalnızca sigaranın doza bağlı etkili olduğu gözlenmiştir.

Olgu ve kontrol grubunun her ikisinde de kotinin ölçümlerine dayalı içicilik sıklığı, ailelerin bildirimine dayalı içicilik sıklığından daha yüksektir. Olgu grubunda aile bildirimini ile kotinin ölçümü arasında, gözlenen tutarlılık %69.3, kontrol grubunda bu iki ölçüm değeri arasındaki gözlenen tutarlılık %75.3'tür. Olgu grubunda tutarlılığın daha düşük olması özellikle ailelerin içicilik bildirimlerinin düşük olduğunu göstermektedir. ASYE-sigara gibi nedensel ilişkinin kurulabileceği durumlarda özellikle olgu gruplarında bu tutarlılık daha da azalmaktadır.

Bu araştırmada kotinin ölçümüne dayalı pasif içicilik sıklığının, sözlü bildirimlerden daha yüksek bulunmasının olası nedenlerin, ailelerin içiciliği gizlemeleri, önemsememeleri ya da ev dışında çocuğun sigara dumanı ile karşılaşması olduğu düşünölmüştür. Özellikle olgu grubunda sözlü bildirimle kotinin ölçümü arasında tutarlılığın daha düşük olmasında, ailelerin çocuktaki varolan hastalığın nedeni olarak içtikleri sigarayı bilerek gizlemelerinin etkili olabileceği düşünölmektedir.

İtalya'da MATISS projesi içinde serum kotinin değeri bakılarak, kotininin geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar için güvenilir bir belirteç olup olmadığı değerlendirilmiş ve sigara içen, içmeyen ve pasif içici olduğu bildirenler kişilerle, sigara içmeyen ve pasif içici de olmadığını bildirenler çalışmaya alınmıştır. Bu araştırmada 15 ng/mL serum kotinin değerinin %95 duyarlılık ve %96 seçiciliğinin olduğu belirlenmiş, bu kesim değerine göre kişilerin bildirimlerinin nicel ölçüm sonuçlarından daha düşük olduğu saptanmıştır (42).

Epidemiyolojik araştırmalarda pasif sigara ile karşılaşmayı değerlendirmede uygulaması kolay olan idrarda kotinin ölçümlerinin doğru ve yüksek duyarlılıkta bir yöntem olduğu, invaziv bir girişim olan serum kotinin değerlerine göre daha uzun süreli karşılaşmayı gösterdiği bildirilmektedir (40,33,34,79). Bu nedenle laboratuvar değerlendirmesi olarak bu araştırmada da idrarda kotinin ölçümü seçilmiştir. Literatürde de sözlü bildirimlerin pasif sigara ile karşılaşma sıklığını belirlemede laboratuvar ölçüm sonuçlarına göre daha az güvenilir olduğu bildirilmektedir (33,40, 41,43). Couriel'in (2) 1994'te editöre yazdığı yazıda, kotinin ölçümlerinin bildirimlerden daha güvenilir olduğunu belirten çalışmalara yer vermektedir. Fielding ve Phenow (74) yaptıkları derlemede idrar kotinin ölçümünün

pasif içiciliği belirlemede güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Gergen'in (18) yaptığı derlemede, kotinin ölçümlerinin kişilerin kendi bildirimlerine göre pasif içiciliği daha iyi belirlediğini gösterir çalışmalar özetlenmiştir. Irvine ve ark.nın (151) yaptığı çalışmada astımlı çocukların çevresel sigara dumanından etkilenimlerine daha güvenilir olduğu için kotinin ölçümü ile bakılmıştır. Fransa'da 4-14 yaşındaki astımlı çocuklarda yapılan çalışmada ise idrar kotinin düzeyi ile ailerin aktif içiciliğini belirlemenin daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (152). Mat ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise değişik iki yöntemle idrarda kotinin düzeyi ve ailenin bildirimini ile pasif içicilik sıklığı belirlenmiş, ancak sigara içen annenin içicilik bildiriminin düşük olduğunu gösterir bulgular saptanamamıştır (43).

Bu araştırmada korelasyon analizleri ile, olgu ve kontrol grubunun her ikisinde de evde içilen sigara sayısı, evde sigara içen kişi sayısı arttıkça ve çocuğun yaşı küçüldükçe idrar kotinin düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Irvine ve ark.(151) çocuklarda evde içilen sigara sayısı ve evde sigara içen kişi sayısı ile kotinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Mannino ve ark. (35) çalışmasında düşük gelirli, düşük eğitilmiş, küçük ve az oda sayılı ve evi olan kalabalık ailelerde çocukların daha fazla pasif sigarayla karşılaştığını belirtmektedir. Aslında bu beklenen bir sonuçtur ve literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumludur (14,33,34,36,37-39). Çocuklar zamanının büyük bir kısmını geçirdikleri evlerinde anne-babaların ve evde yaşayan diğer kişilerin içtikleri sigara dumanından etkilenmekte ve özellikle küçük yaşlardaki çocuklarda etkilenim daha fazla olmaktadır.

Bu araştırmada anne ve babanın bildirimine dayalı aktif içiciliğinin ASYE oluşumunu artırıcı etkisi saptanamamıştır. Bu sonuç literatürdeki çoğu araştırmacıların bulguları ile çelişkili görülmektedir. Yapılan epidemiyolojik, klinik ve meta-analitik çalışmaların çoğunda başta anne olmak üzere anne ve baba içiciliğinin çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları gelişimini kolaylaştırdığı, küçük yaşlardan başlayarak akciğer gelişimini ve solunum fonksiyonlarını bozduğu, reaktif hava yolu ve astım oluşumuna yol açtığı belirtilmektedir (8-10,16,18,19,20,21-31). Strachan ve Cook (9) çocuklarda ilk 3 yaşta akut alt solunum yolu hastalıkları ile anne-baba sigara içimi ilişkisini incelemiştir. Yazarlara göre anne sigara içiminin alt solunum yolu hastalıkları üzerine etkisi babanın sigara içmesinden daha fazla etkili olmakta, çocuklarda karşılaşma bağlı ASYE nedeniyle hastaneye yatış 3 kat artmaktadır. Aynı yazarlar yapmış oldukları metaanalizlerde ailelerin

bildirimine dayalı sigara içiciliğinin çocuklarda astım ve hışıltılı solunumun yanı sıra, uzun süreli öksürük, kronik balgam gibi solunum semptomlarını arttırdığını, spirometrik incelemelerde solunum fonksiyonlarını azalttığını göstermişlerdir (12,83,113). ABD ve Kanada'da 8-11 yaş çocuklarda yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, ailenin sigara içiciliğinin soğuk algınlığını 1.7 kat ve kalıcı hışıltılı solunumu 1.4 kat arttırdığını saptanmıştır (87). Cape-Town'da 7-9 yaş grubu çocuklarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasında araştırmaya katılan çocukların ailelerinin içicilik bildirimlerine göre çocukla aynı evde yaşayan her bir sigara içicisinin çocuklarda astım ve hışıltıyı 1.15 kat arttırdığı bildirilmiştir (153). Ferguson ve ark. (30) yaptığı çalışmalarda özellikle 0-3 yaş ve 0-6 yaşta annenin içtiği sigara sayısının günde 5 ve üzerinde olması durumunda çocuklarda ASYE görülme riskinin 3.5 ve 2.5 kat arttığını gösterilmiştir. İsveç'te hastane tabanlı yapılan bir çalışmada 3-15 yaş çocuklarda astım alevlenmesini pasif sigara içiciliğinin 2.6 kat arttırdığı saptanmıştır (80).

Anne-babanın her ikisinin sigara içmesi durumunda ASYE görülme sıklığı daha fazla artmaktadır. Okul çocuklarında da anne-babanın sigara içiminin astma, öksürük ve hışıltı görülme sıklığını arttırdığı saptanmıştır (24,47). Gilliland (13) ise yaptığı çalışmada okul çocuklarında doktor tanımlı astma prevalansındaki artışta postnatal değil, intrauterin dönemdeki sigara ile karşılaşmanın etkisi olduğunu saptamıştır. Bir başka çalışmada okul çocuklarında annenin sigara içiminin çocuklarda hışıltı, öksürük ve bronşit sıklığını %25-35 arttırdığı, babanın sigara içiminin ise daha az etkili olduğu saptanmıştır (154). Li ve ark.(8) yaptığı metanalizde, anne ya da babanın sigara içmesi çocuklarda hastaneyi yatışı gerektiren ciddi ASYE riskini 2 kat arttırdığı bildirilmektedir.

Bu araştırmada alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırıcı, yaş (daha küçük yaş), cinsiyet (erkek), kalabalık yaşam koşulları gibi karıştırıcı faktörler, yaş, cinsiyet ve adres eşleştirmeleri ile araştırmanın planlama aşamasında kontrol altına alınmıştır. Olgu ve kontrollerin, yaş ve cins dağılımı eş, adres eşleştirmesi ile de yaşanılan evin özellikleri, anne ve babanın işi, evde kişi başı hava hacmi, annenin öğrenimi, algılanan ekonomik durum gibi değişkenler benzer özellikte bulunmuştur. Her iki grupta annelerin ¼'ü hiç okula gitmemiştir, ¾'ünün herhangi bir işi yoktur. Babaların yaklaşık yarısının düzenli bir işi yoktur ya da işsizdir. Her iki grupta da ailelerin yarısı gecekondu evlerde oturmaktadır. Yaşanılan evlerde kişi başına düşen hava hacmi için yapılan değişik gruplandırmalarda (25 m³ altı/25 m³ ve üzeri, 50 m³ altı/50 m³ ve üzeri, 75 m³ altı/75 m³

ve üzeri) olgu ve kontrollerin dağılımı, olgu ve kontrol gruplarında kişi başına düşen hava hacmi ortalamaları benzer bulunmuştur. Bu özelliklerin ASYE oluşumunda artırıcı etkisi saptanmamıştır. Araştırmanın yapıldığı 3 bölge içerisinde sosyoekonomik düzeyi en kötü olan İnönü Sağlık Ocağı Bölgesi, çocukların pasif içicilik prevalansının en yüksek olduğu (%90.8) bölge olarak belirlenmiştir. Ancak araştırmada planlamada yapılan adres eşleştirmesi ile çocukların sosyoekonomik durumları benzer bulunduğundan Narlıdere Bölgesindeki kötü sosyoekonomik durum algısı bir risk olarak saptanmamıştır.

Araştırmanın planlamasında bu karıştırıcı etkenlerin kontrol edilmediği çalışmalarda bu etkenler de bir risk olarak saptanmaktadır. Koch ve ark.nın (31) yaptığı ileriye yönelik bir çalışmada pasif içicilik dışında 0-2 yaş grubu çocuklarda kalabalık yaşam koşulları; Prietsch ve ark.nın (155) Brezilya'da yaptıkları kesitsel çalışmada 0-59 ay çocuklarda, pasif içicilik, annenin eğitiminin düşük olması, kötü çevre koşulları, düşük gelir ve kalabalık yaşam koşulları ASYE gelişiminde risk etmenleri olarak bulunmuştur. Danimarka'da yapılan kohort çalışmada 0-2 yaş çocuklar 2 yıl izlenmiş ve ASYE'de risk faktörleri erkek cinsiyet (göreceli risk; relative risk: RR=1.5), çocuk bakım merkezine bağlı olma (RR=3.3), pasif içicilik (RR=2.1), kalabalık yaşam (RR=2.0) olarak bulunmuştur (31). Pasif içicilik ve ASYE ilişkisini irdeleyen bir metaanalizde, küçük yaş önemli bir risk etmeni olarak belirtilmektedir. Hışıltı semptomu ve prenatal sigaraya maruz kalım ilişkisini inceleyen bu çalışmada, erkek cinsiyet, prematürite, annede astım öyküsü diğer risk etmenleri olarak saptanmıştır (50). ABD'de Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda serum kotinin düzeyi belirlenerek çocukların pasif içicilik durumları belirlenmiş, Meksika kökenli Amerikalı olma, yaşı küçük olma, evde oda sayısı azlığı ve ailenin öğreniminin düşük olması serum kotinin düzeyini arttıran risk etmenleri olarak bulunmuştur (35). Murray ve Morrison'un (156) Kanada'da yaptığı çalışmada astımlı çocuklarda pasif içicilik etkisi araştırılmış, erkek cinsiyet ve yaşın büyük olması risk olarak saptanmıştır. Çocuklarda solunum yolu infeksiyonları ve ailelerin sigara içiciliklerini araştıran metaanalizlerin özetlendiği derlemede cinsiyet, etnisite, evin özellikleri, çocuğun bakıldığı yerin özellikleri, ailenin öğrenimi ve kalabalık yaşamının karıştırıcı faktörler olduğu bildirilmektedir. Çin'de 7058 okul çağı çocukta yapılan bir çalışmada ASYE, alt solunum yolu semptomları ve astım üzerine etkili olan faktörler araştırılmış, düşük sosyoekonomik durumun bronşit ve kalıcı öksüğü arttırdığı, evde solunan hava genişliğinin artmasının, kalıcı öksürük, balgam, bronşit ve hışıltılı solunumu azalttığı bulunmuştur (37).

Strachan ve Cook'un (113) yaptığı olgu kontrol çalışmaları ve kohort çalışmalarını içeren sistematik derlemede, ailenin sigara içiciliği ve çocukta astım ilişkisi incelenmiş, çocuğun yaşı büyüdükçe maruz kalımının azaldığı gösterilmiştir. Narlıdere Bölgesi'nde yapılan bu çalışmada ise adres eşleştirmesi ile olgu ve kontrollerin yaşam koşulları ve sosyoekonomik durumları benzer saptanmış ve eşleştirme ile kontrol edildiğinden ASYE gelişmesinde bu faktörler risk olarak bulunmamıştır.

Çeşitli çalışmalarda annenin sigara içiciliğinin, çocuklarda ASYE gelişimini ve astım akut atak şiddetini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (8,9,14, 17,19,20,27, 44,78,85,113,155). Özellikle okul öncesi çocukların evde anneleri ile daha çok zaman geçirmesine bağlı olarak, etkilenimin artması beklenir. Ancak çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarında annenin içicilik oranları benzer saptanmıştır. Olguların annelerinin bir günde içtiği sigara sayısı ortalaması (4.44) kontrollerin annelerinin bir günde içtikleri sigara sayısı ortalamasından (3.56) yüksek olmasına karşın, fark anlamlı değildir. Olgu ve kontroller arasında annenin içicilik prevalansı ve içicilik dozunda bir farklılık olmamasına karşın, evde günde içilen sigara sayısı ortalamasının olgularda anlamlı olarak yüksek oluşu çelişki yaratan bir bulgudur. Chen ve ark.(29) annesi sigara içmeyen çocukların babaların sigara içiminden doza bağlı olarak etkilendiğini saptamış, ancak cinsiyet, anne yaşı, sosyoekonomik durum, hane halkı kalabalığı ve kardeş sayısının pasif içiciliğe etkisi saptanmamıştır.

Bu çalışmada, annenin gebelikte sigara içmesinin ASYE gelişimini arttırıcı bir etkisi saptanmamıştır. Literatürde annenin gebelikte aktif veya pasif sigara içiciliğinin çocuklarda doğum sonrası erken yaşlarda ASYE geçirilmesine neden olduğu belirtilmektedir (14-16). Pasif sigaranın intrauterin etkisi çok önemlidir. Gebelik döneminde sigara içen annelerin bebeklerinde doğumdan sonraki ilk günlerde ve ilk 6 ay içinde bebeklerde yapılan solunum testlerinde önemli bozukluklar saptanmış, bu bebekler 6 yaşına dek izlendiklerinde solunum testlerinin hala düzelmediği görülmüştür. Bu durum bebeğin yaşamının ilk yılında ASYE geçirme olasılığını arttırmaktadır (15,17). Gebelikte annenin sigara içmesinin, fetusun hava yollarının küçük ve dar kalmasına, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma yol açarak akciğer gelişiminin baskılanmasına ve solunum fonksiyonlarının azalmasına neden olduğu ve ASYE gelişimini kolaylaştırdığı belirtilmektedir. Bebeklerde solunum enfeksiyonlarının daha fazla olmasının biyolojik nedenleri; bebeklerin akciğerlerinin hızlı büyüme ve gelişmeye

uğraması ve olaylardan daha fazla etkilenmesidir. Bu dönemde immun sistemin göreceli immatür olması da bu etkilenimi arttırmaktadır. Gebelikte sigara içen annelerin doğum sonrasında da çoğu kez içmeye devam etmesi karşılaşımı arttırmaktadır (10-12). Lux ve ark.nın (15) yaptığı çalışmada 18-30 ay arası çocuklarda, hışıltılı solunumla birlikte olan ASYE'nin gelişmesinde, annenin gebeliğinde sigara içiciliğinin etkisi olduğu saptanmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada, hanedeki sigara içen kişi sayısı ile çocuklarda solunum enfeksiyonlarından hastaneye yatış arasında pozitif ilişkinin olması, gebelik döneminde hemen hiç sigara içilmediğinden doğum sonrası gelişen karşılaşımı (özellikle annenin içmesini) göstermektedir (28).

Narlıdere Bölgesi'nde yapılan bu araştırmaya katılan çocuklarda en küçük yaşı 2.0'dır (çocukların %71.3'ü 2-6 yaş grubundadır ve yaş ortalaması 5.08'dir). Annenin gebeliğinde sigara içiciliğinin ASYE oluşunda etkisi daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Araştırma grubu çocukların ileri yaşta olmasının, bu etkinin saptanmasını engellemiş olabileceği düşünülmüştür.

Annenin sigara içmesi özellikle bebeklerde ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarında esas belirleyici rolü oynamaktadır. Strachan ve Cook'un yaptıkları metaanalizde, bebeklerde ve erken çocukluk döneminde alt solunum yolu hastalıklarının oluşumunda annenin içiciliğinin daha fazla etkili olduğu saptanmıştır. ($OR_{anne}=1.72$, $OR_{baba}=1.29$)(27). Aynı araştırmacılar, hışıltılı solunum ve astımı arttıran riskleri belirlemek için yaptıkları metaanalizde ise, annenin sigara içmesinin çocuğun 6 yaşına kadar bu hastalıkların insidansını arttırdığını bildirmişlerdir (113). İngiltere'de ilkokul çocuklarında yapılan çalışmada annenin aktif içiciliğinin çocuğun solunum hastalıkları üzerine etkili olduğu, babanın içiciliğinin etkili olmadığı bulunmuştur (154). Brezilya'da yapılan çalışmada da annenin hem gebeliğindeki içiciliğinin hem de çalışmanın yapıldığı andaki içiciliğinin Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının gelişiminde risk oluşturduğu saptanmıştır (155). Murray ve ark.nın (98) yaptığı kohort çalışmada, doğumdan 3 yaşına kadar izlenen çocuklarda annenin çocuğun ilk yaşı sırasında içici olmasının çocukta kalıcı hışıltı için bir risk olduğu saptanmıştır. Fergusson (30) annenin içiciliği ile pnömoni, bronşit ve bronşiolit arasında doz-yanıt ilişkisi saptamıştır.

Bu araştırmada olguların son iki yıl içinde geçirdikleri ASYE sayısı anlamlı olarak 3.052 fazladır. Olguların tanı konmuş kronik hastalıkları kontrollere göre, anlamlı fark göstermese de, daha fazla görülmesi, pasif içiciliğin alt solunum yolu enfeksiyonları ve

çocuğun genel sağlık durumuna olan etkisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Özgeçmişte görülen kronik hastalıkların %58.9'u pasif sigara içiciliğinin oluşumunda etkili olduğu yineleyen otit media, rinit, adenoid hipertrofisi, kronik tonsillit gibi hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda pasif içiciliğe bağlı olarak çocuklarda otitis media ve kronik orta kulak effüzyonlarının daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Hastalığın oluşum mekanizmaları olarak; pasif sigaranın kulak mukozasında mukosilier klerens mekanizmasını bozduğu, pasif sigaranın adenoid hiperplazi gelişimine, mukozal ödeme veya viral üst solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayarak östaki açıklığını daralttığı ileri sürülmektedir (10).

Pasif sigaranın çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarını arttırıcı etkisinin yanısıra özellikle enfeksiyon varlığında hava yolu mukozasında inflamasyona yol açarak ilerde reaktif hava yolu hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (44-48). Bu çalışmada pasif sigara içiciliği olan ASYE'li olgularda hava yolu inflamasyonunun varlığı da araştırılmıştır. Bu amaçla özgüllüğü ve duyarlılığı konusunda çelişkili yayınlar olmasına karşın klinik çalışmalardaki yangısal belirteç olarak en fazla ölçülen eozinofil katyonik protein (ECP) varlığı saptanmaya çalışılmıştır (49-53).

Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu, pasif sigara içiciliği ve ECP ilişkisini gösteren çalışmalar oldukça az ve örnek büyüklüğü açısından yetersizdir (54). Çocuklardaki çalışmalar daha çok bronşiolit ve astım gibi hava yolu inflamasyonuna neden olan hastalıklar ile ECP'nin ilişkileri üzerinedir (127,129,133,135-139,144-146).

Azevedo I ve ark.nın yaptığı olgu kontrol çalışmasında, hışıltılı solunum bulgusu olan 36 aylık çocukların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında 2.2 µg/l'nin üzerindeki ECP düzeyine göre kontrol çocuklarından anlamlı fark bulunmuştur (115). İngiltere'de yapılan bir çalışmada 1-15 yaş arasınada 161 çocukta BAL'da ECP düzeyi atopik astmatik çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (126). Fitch ve ark.nın (125) yaptığı çalışmada, nedeni belirlenemeyen kronik öksürüğü olan çocuklarda BAL'da ECP düzeyi kontrol grubu çocuklardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada ise ECP'in astımlı çocukların klinik gidişini izlemeye önemli bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (51). Ingram ve ark.nın (49) yaptığı olgu kontrol çalışmasında serum ve nazal sıvıda ECP düzeyi bakılmış ve olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ECP'nin hışıltılı solunumu olan çocuklarda erken dönemde hava yolu inflamasyonunu belirlemede önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Villa'nın (130) yaptığı

araştırmada ise hışılıtlı solunumu olan küçük çocukların kilinik gidişinin izlenmesinde ECP'nin önemli olduğu saptanmıştır. Koller'in (50) yaptığı çalışmada astımlı çocuklarda ECP ve Eosinophil Protein X (EPX) serum, nazal lavaj sıvısı ve serumda bakılmış, semptomu olan çocuklarda daha yüksek değerler bulunmuştur. Koller'in (136) yaptığı bir başka çalışmada hışılıtlı solunumu, üst solunum yolu infeksiyonu olan ve sağlıklı olan çocukların serum ECP düzeyleri karşılaştırılmış ve hışılıtlı solunumu olan çocuklarda ECP değerleri belirgin yüksek saptanmıştır. Lugosi ve ark.nın (141) yaptığı çalışmada çocuklardaki astım hastalığında inflamasyonu izlemek için idrarda Eozinofil Protein-X (ECP ile %60 homolog protein içerir) bakılmış ve U-EPX değerleri solunum fonksiyon testleri ile korele bulunmuştur. Pifferi'nin (137) İtalya'da yaptığı çalışmada RSV bronşioliti olan çocuklar serum ECP düzeyi ile izlenmiş ve kalıcı hışılıtlı solunumu gelişen çocuklarda daha yüksek değerler saptanmıştır.

Çocuklarda pasif sigara içiciliğinin yangısal belirteçler üzerindeki etkileri ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır (54,134,140). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda aktif sigara içiminin serum ECP değerlerini arttırdığı gösterilmiştir (48). Bu araştırmada idrarda ortalama ECP değerlerinin olgu grubunda (ASYE'li) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca ASYE'li çocuk grubunda kotinin ve ECP ölçümleri arasında zayıf düzeyde de olsa, anlamlı pozitif korelasyon ($p=0.034$) bulunmasına karşın, sağlıklı çocuk grubunda anlamlı bir birliktelik görülmemiştir ($p=0.068$).

Matsumoto (144), düşük ve yüksek düzeyde serum ECP değerlerine göre ayırdığı gruplarda pasif sigara içiciliğinin etkisini gösterememiştir. Fitch (125), sağlıklı atopik olmayan 1-15 yaş arasındaki çocuklarda yaş ve pasif içiciliğin serum ECP değerlerini değiştirmedini saptamıştır. Norveç'te yapılan bir okul çalışmasında, sağlıklı çocuklarda serumda ECP için eşik değer 19.1 μ g/l olarak alındığında, evde içilen sigaranın ECP üzerine etkisi önemsiz bulunmuştur (135). Carlsen (54) erken çocukluk (0-41 aylık) döneminde non-astmatik çocuklarda yaptığı çalışmada serum ECP değerlerinin yaşla negatif; günlük içilen sigara sayısına bağlı olarak annenin sigara içmesiyle pozitif ilişki gösterdiğini, cinsiyet ve ailesel atopiden ise etkilenmediğini saptamıştır.

Pasif sigara içiciliğinin hangi mekanizmalarla ECP'yi arttırdığı bilinmemektedir. Solunum yollarında epitel hasarına yol açarak ya da inflamatuvar mediatörler yoluyla eozinofil aktivasyonuna yol açtığı düşünölmektedir (143).

Çalışmalarda normal serum ECP değerleri için farklı eşik değerler verilmiş, bireyler arasında büyük farklılıkların olduğu bulunmuştur (125,123,140). Yukarıda belirtilen literatür çalışmalarında görüldüğü gibi ECP gibi inflamatuvar belirteçler daha çok serum, BAL ve nazal akıntı örneklerinde bakılmaktadır. Literatürde alt solunum yolu hastalığı olan çocuklarda idrarda ECP ölçümü ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmadığından bu araştırma ile ilgili bir karşılaştırma yapılamamıştır. Non-invaziv bir yöntem olan ve alan çalışmaları için daha kolay uygulanabilirliği olduğundan çalışmalarda sıklıkla kullanılan serum ya da bronko-alveoler lavaj yerine bu çalışmada idrarda ECP bakılması yeğlenmiştir. Ancak idrarda ECP ölçümü ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle paraziter ve üriner sistem hastalıkları ile ilgilidir ve daha çok erişkinlerde yapılmıştır (147,149).

Bu çalışmada ASYE'li ve sağlıklı çocuklarda idrarda ECP değerleri için üretici firmanın belirttiği flouorenzymeimmunoassay (FEIA) yöntemiyle ölçümler yapılmıştır. ECP belirleme alt sınırı olan 2µg/L değeri kullanılmış ve kotinin ölçümünde olduğu gibi kreatinine göre düzeyleri saptanmıştır.

Çocuklarda idrarda yangısal belirteç olarak ECP'den çok diğer bir eozinofil granüler protein olan ve ECP ile büyük oranda moleküler benzerlik gösteren Eozinofil Protein-X (EPX) ölçümlerini içeren çalışmalar yapılmıştır (141). Oymar ve ark. (94) idrarda EPX değerlerinin pnömoni ve larenjitli çocuklarda sağlıklı çocuklardan daha yüksek olduğunu saptarken, bir başka çalışmada çocuklarda idrarda yüksek EPX değerlerinin kalıcı atopik astım için belirleyici olduğu belirtilmiştir (141). İleriye yönelik planlanmış bir başka çalışmada bronşiolit sonrası kalıcı hışıltıyı belirlemede EPX'in önemli bir belirteç olduğu ve idrarda yüksek düzeyde saptandığı bildirilmiştir (142).

ECP'nin normalde idrarda çok düşük değerlerde bulunması ya da hiç bulunmaması ve daha az stabil olması çalışmalarda EPX'den daha az tercih edilme nedeni olabilir (53). Ancak her iki proteinin ölçümünde de standardize edilmiş çalışmalara gereksinim olduğundan literatürde belirtilen sağlıklı çocuklardaki eşik değerleri yeterli ölçüde güvenilir değildir. Bu çalışmada ASYE'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre idrarda ECP ortalamasının daha yüksek saptanmasına ve kotininle pozitif korelasyon göstermesine karşın idrardaki ECP düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Bunun çeşitli nedeni olabilir; pasif sigara ASYE ile birlikte önemli ölçüde hava yolu inflamasyonuna neden olmamış olabilir ya da solunum yollarında oluşan inflamasyonda degranüle eozinofillerden salınan ECP'nin renal

atılımının iyi olmaması nedeniyle idrarda kullanılan yöntemle saptanamamış olabilir. Ayrıca ECP'nin hava yolu inflamasyonunu belirlemedeki özgülük ve duyarlılığı da tartışmaya açık bir konudur.

Bu araştırmada olgularda idrarda ECP ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek saptanması, pasif sigara içiciliğinin infeksiyonla birlikte ya da doğrudan solunum yollarında inflamasyona neden olabileceğini düşündürmüştür. Pasif sigara içiciliğinin tekrarlayan hava yolu inflamasyonuna neden olması ve ilerde astım gibi reaktif hava yolu hastalıklarının ortaya çıkma olasılığını arttırması beklenirse de, erken dönemde ECP gibi yalnızca bir tek mediatörle bunu önceden belirlemenin yeterli olmadığı, sigarayla karşılaşan çocukların ilerki dönemlerde de ECP ölçümlerinin diğer yangısal belirteçlerle birlikte yinelenmesinin daha doğru sonuç verebileceği öngörülmektedir. Ayrıca çocuklarda serum ve idrar dahil tüm biyolojik sıvılarda ECP'nin eşik değerleri için büyük ölçekli, örneği araştırma planına uygun seçilmiş, geçerlilik, güvenilirlik çalışmaları yapılmış örneklerle araştırmaların yapılması gerekliliği vardır.

Bu araştırmada, olgu ve kontroller arasında bildirim dayalı ve 30 ng/mg kreatinin eşik değerine göre pasif sigara ile karşılaşma sıklığında anlamlı fark bulunmamasına karşın, tüm çocuklarda pasif sigara içicilik sıklığının çok yüksek saptanması, pasif içicilik eşik değeri 60 ng/mg kreatinine göre ASYE riskinin anlamlı olarak 4.7 kat artması, olguların daha ağır içici olması ve geçirdikleri ASYE sıklığının anlamlı olarak daha yüksekliği çocuklarda ASYE oluşmasında pasif sigara içiciliğinin önemli bir risk etmeni olduğunu göstermektedir. Olgularda ECP ortalamasının yüksek bulunması pasif sigara içiciliğinin hava yolu inflamasyonu ile ilgisi olabileceğini düşündürmüştür.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada olgu ve kontroller arasında evde sigara içiciliği bildirimine ve 30 ng/mg kreatinin eşik değerine dayalı pasif sigara ile karşılaşma sıklığında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın, tüm çocuklarda pasif sigara içicilik sıklığının çok yüksek saptanması, pasif içicilik eşik değeri 60 ng/mg kreatinin düzeyine göre ASYE riskinin anlamlı olarak 4.7 kat artması, olguların daha ağır pasif içici olması ve son iki yılda geçirdikleri ASYE sıklığının anlamlı olarak daha yüksekliği çocuklarda ASYE oluşmasında pasif sigara içiciliğinin önemli bir risk etmeni olduğunu göstermektedir.

Olgularda ECP ortalamasının yüksek bulunması pasif sigara içiciliğinin hava yolu inflamasyonu ile ilgisi olabileceğini düşündürmüştür.

Çocukluk çağında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ASYE'nin kontrol edilmesinde, çocukların zamanının çoğunluğunu geçirdiği kendi evlerinde pasif içici olmasının engellenmesi gerekmektedir. Ailelere çocuklarda pasif içiciliğin sonuçları anne gebe kaldığı süreçten itibaren aktarılmalıdır.

Evde içilen sigara sayısı ortalaması, çocukta kotinin değer ortalaması ve ECP ortalaması arasında olgularda pozitif anlamlı korelasyonların saptanması evde aktif içiciliğin yoğunluğu artıkça pasif içicilik yoğunluğunun da arttığının göstergesidir. Bu sonuç pasif içiciliğin azaltılması için en doğru girişimin aktif içiciliğin azaltılması olduğunu düşündürmüştür.

9.ARAŞTIRMANIN ÜSTÜNLÜKLERİ VE KISITLILIKLARI

9.1. ARAŞTIRMANIN ÜSTÜNLÜKLERİ

1. Olgu kontrol çalışmasına uygun olarak, bir neden–sonuç ilişkisi incelenmiştir. ASYE’de etkili olabilecek diğer nedenler karıştırıcı etken olarak ele alınmıştır.
2. ASYE için temel karıştırıcı etkenler araştırmanın planlama aşamasında, bire-bir eşleştirme ile kontrol altına alınmıştır.
3. Olgu tanımlaması ve kontrol tanımlamaları açık olarak yapılmıştır.
4. Olgu tanımlama standardizasyonu sağlanması için sağlık ocaklarında eğitimler düzenlenmiştir.
5. Olguların sağlık ocaklarında tanı alan çocuklar olması nedeni ile olgular tanı aldıkları sağlık ocağı bölgesindeki çocukların özelliklerini taşımaktadır.
6. Kontrollerin toplum içinden seçilmesi önemlidir.
7. Ekim-Mart ayları arasındaki 6 aylık dönemde olgu olarak ortaya çıkan 154 çocuğun 150’sine ulaşılmıştır. Ulaşma oranı yüksektir.
8. Araştırma planlamasında bildirim dayalı pasif içicilik prevalansı %50.0, OR=2.0 güç= %80 alınarak ulaşılması gereken en az olgu sayısı 139 olarak hesaplanmıştır. Araştırmanın yapıldığı bölge olan Narlıdere Bölgesi’nin Hastalık Bildirim Formları (Form 018) bir önceki yıldan başlamak üzere 3 yıl geriye doğru değerlendirilmiş, altı aylık infeksiyon döneminde tanı konan olgu sayısının en az 139 olabileceği daha önceki yıllardaki ASYE bildirimleri kayıtlarından belirlenmiştir.
9. Pasif içicilikle ilgili tanımlama yalnızca bildirim göre değil kotinin ölçüm değerlerine göre de belirlenmiştir. Bu durumda olgu kontrol çalışmalarında en önemli eleştiri nedeni olan etkene yönelik anımsamaya dayalı yan tutmayı en aza indirmiştir.

9.2. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

1. Olgu ve kontrol tanımlamaları araştırmanın planlamasında açık olarak yapılmış olmasına ve tanı standardizasyonu sağlama çalışmalarına karşın, verinin toplanması sırasında (tanıdan sonra en geç 3 gün içinde olgular görülmüştür) bazı olguların klinik bulgularının çok az olduğu, çok az bir olguda da ASYE klinik bulgusunun olmadığı görülmüştür.
2. Araştırmanın başında güç analizi ile olgu ve kontrol olarak en az kaç kişi alınacağı hesaplanmıştır. Bu Hesaplama etkene maruz olmaya grupta prevalans %50.0, OR=2.0 alınmıştır. Oysa araştırmada bildirim dayalı olarak prevalans %72.0 ve kotinin ölçümlerine göre %84.7 saptanmıştır.
Bu bulgular araştırmanın planlamasındaki öngörüler ile uyuşmamaktadır.
Evde sigara içicilik bildirimine dayalı araştırmanın gücü: % 5.1
Kotinin 30 ng/mg değerine göre araştırmanın gücü: %11.7
Kotinin 60 ng/mg değerine göre araştırmanın gücü: % 99.9
3. ECP'nin idrarda bakılması laboratuvar bulgularının yorumlanmasında önemli bir kısıtlılık yaratmıştır. İdrarda ECP'nin tanı değer noktası yoktur. Yalnızca ortalama değerinin olgularda daha yüksek olduğu saptanmıştır.
4. Sağlık ocağında tanı konan olguların alınması, ASYE şiddeti daha az olan olgularla, dolayısıyla da kronik inflamatuvar yanıtı daha az gelişmiş olguların araştırmaya alınmasına neden olmuş olabilir. Bu durum da ECP düzeylerinin daha düşük saptanmasına neden olmuş olabilir.
5. Sağlık Ocaklarında ASYE genel tanısının da tanı olarak yer aldığı poliklinik kayıtlarında saptanmıştır. Oysa pnömoni, bronşit, bronşiolit, astım akut atak vb. ayırıcı tanılarının olması klinik değerlendirme ile birlikte saptanan ASYE'nin viral ya da bakteriyel bir enfeksiyon olup olmadığı konusunda bir öngörü sağlayabilirdi. Bu durumda, ASYE'nin tipine ve olası etkenlerden hangisinde inflamatuvar yanıtın daha çok arttığına yönelik değerlendirilme yapılmasına yardımcı olabilirdi.
6. Bu araştırmada karıştırıcı etkenleri kontrol edebilmek için bire-bir eşleştirme yapılmıştır. Ancak bu eşleştirme çok fazla bağımsız değişken için yapılmıştır. Bu durum aşırı eşleştirme=(overmatch) bir etkenin saptanmasında sorun yaratmış olabilir. Bu sorun olgu ve kontrol grubunda etkenin de (pasif içicilik) benzer

saptanmasının nedeni olabilir. Cinsiyet için bire-bir eşleştirme yapıp, adres eşleştirmesi ebe bölgesi temelinde ve yaş eşleştirmesi içinde yaş grubu dikkate alınarak eşleştirme yapılabilirdi.

7. Bu çalışmada akut gelişen bir hastalıkta, kronik bir maruz kalım (pasif içicilik) araştırılmıştır. Pasif sigaraya kronik olarak maruz kalan kontrollerin de bu süre içinde olgu olabilme şansı vardır. Kontrollerin verinin toplandığı 6 aylık süre içinde olgu olma durumu yalnızca sağlık ocaklarının kayıtları incelenerek yapılabilmiştir. Bu kontrollerden olgu olan ve sağlık ocağına başvurmamayanlar olabilir. Bu olası sorun olgu ve kontrol grubunun etken açısından birbirine benzeşmesine neden olmuş olabilir.
8. Yukarıda 7. madde de bildirilen sorunun aşılması için, olgu ve kontrollere son 2 yıl içinde geçirdikleri ASYE varlığı sorulmuştur. Olgular son 2 yılda daha çok ASYE geçirmiştir. Bu sonuç 7. madde de bildirilen soruna çözüm gibi görünmekle birlikte, olguların ailelerinin çocuklarının geçirmekte oldukları hastalığa karşı daha duyarlı oldukları için anımsamaya dayalı bir yan tutmanın da olabileceğini düşündürmektedir. (Olguların aileleri, son 2 yılda geçirilen ASYE’i daha kolay hatırlamaktadırlar)

10. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Tobacco Atlas 10.

<http://www.who.int/tobaco/en/atlas/10.pdf>

2. Couriel JM. Passive smoking and the health of children. *Thorax* 1994;49:731-734.

3. Halksen S, Host A, Nilsson L, Tavdorp E. Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995;50:97-105.

4. Karakoç F, Dağlı E, Kut A, Pamukçu A. Çocuklarda Pasif Sigarayla Maruziyetin Serum Kötinin Düzeyi ile Belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1998;7:77-82.

5. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadağ B, Karakoc F, Berkem M, Dağlı E. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126:19-24.

6. Guneser S, Atici A, Alparslan N, Cinaz P. Effects of indoor environmental factors on respiratory systems of children. *J Trop Pediatr* 1994;40:114-116.

7. Boyacı H, Duman c, Basyigit I, Ilgazlı A, Yıldız F. Determination of environmental tobacco smoke in primary school children with urine cotinine measurements. *Tuberk Toraks* 2004;52:231-236.

8. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-Analysis on the Association Between Environmental Tobacco Smoke (ETS) Exposure and the Prevalence of Lower Respiratory Tract Infection in Early Childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:5-13.

9. Cook GD, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357-366.

10. California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final Report. California Environmental Protection Agency Office Of Environmental Health Hazard Assesment. 1997.

11. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arc Dis Child* 2003;88:1086-1090.

12. Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998;53:884-893.
13. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, Wenten M, Rappaport E, Avol E, Gauderman JW, McConnell R, Peters JM. Environmental Tobacco Smoke and Absenteeism Related to Respiratory Illness in Schoolchildren. *Am J Epidemiol* 2003;157:861-869.
14. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004;113:1007-1015.
15. Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. *Arch Dis Child* 2000;83:307-312.
16. Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987;62:786-791.
17. Tager IB, Weiss ST, Munoz A, Rosner B, Speizer FE. Longitudinal Study of the Effects on Maternal Smoking on Pulmonary Function in Children. *N Eng J Med* 1983;308:699-703.
18. Gergen PJ. Environmental tobacco smoke as a risk factor for respiratory disease in children. *Respir Physiol* 2001;128:39-46.
19. Peat JK, Keena V, Harakeh Z, Marks G. Parental smoking and respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:207-213.
20. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergman R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U; MAS Group. Early childhood infectious diseases and development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-395.
21. Fitch PS, Brown V, Schock BC, Taylor R, Ennis M, Shields MD. Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur Respir J* 2000;16:1109-1114.
22. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child Day Care, Smoking by Caregivers, and Respiratory Tract Illness in the First 3 Years of Life. Group Health Medical Associates. *Pediatrics* 1993;91:885-892.
23. Lister SM. Parental smoking and respiratory illnesses in Australian children aged 0-4 years: ABS 1989-90 National Health Survey results. *Aust N Z J Public Health* 1998;22(7):781-786.

24. Rona RJ, Chinn S. Lung function, respiratory illness, and passive smoking in British primary school children. *Thorax* 1993;48:21-25.
25. Shiva F, Nasiri M, Sadeghi B, Padyap M. Effects of passive smoking on common respiratory symptoms in young children. *Acta Paediatr* 2003;92:1394-1397.
26. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, Martinez FD. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: The Tuscon Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:1030-1037.
27. Strachan DP, Cook GD. Health Effects of passive smoking-1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905-914.
28. Chen Y. Environmental tobacco smoke, low birth weight, and hospitalization for respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:54-58.
29. Chen Y, Li W, Yu S, Quian W. Chang-Ning epidemiological study of children's health.I. Passive smoking and children's respiratory disease. *Int J Epidemiol* 1988;17:348-355.
30. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Parental smoking and respiratory illness in infancy. *Arch Dis Child* 1980;55:358-361.
31. Koch A, Molbak K, Homoe P, Sorensen P, Hjuler T, Olesen ME, Pejil J, Pedersen FK, Olsen OR, Melbye M. Risk factors for acute respiratory tract infections in young Greenlandic children. *Am J Epidemiol* 2003;158:374-384.
32. Karlıkaya C. Sigara Ana ve Yan Dumanının İçerikleri. www.toraks.org.tr/archive.php. Son erişim tarihi: 20 Mart 2006.
33. Henderson FW, Reid HF, Morris R, Wang OL, Hu PC, Helms RW. Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. *Am J Respir Dis* 1989;140:197-201.
34. Knight JM, Eliopoulos C, Klein J, Greenwald M, Koren G. Passive smoking in children racial differences in systemic exposure to cotinine by hair and urine analysis. *Chest* 1996;109:446-450.
35. Mannino DM, Caraballo R, Benowitz N, Repace J. Predictors of cotinine levels in US children: Data from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2001;120:718-724.

36. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of diseases-implications for the research. *JAMA* 2001;285:535-539.
37. Qian Z, Zhang J, Korn LR, Wei F, Chapman RS. Factor analysis of household factors: are they associated with respiratory conditions in Chinese children? *Int J Epidemiol* 2004;33:582-588.
38. Tapia-Conyer R, Kuri-Morales P, Hoy-Gutierrez M J. An Epidemiologic Overview of Ssmoking in Mexico. *Salud Publica de Mexico* 2001;43(5):1-6.
39. Cook GD, Whincup PH, Jarvis MJ, Strachan DP, Papacosta O, Bryrant A. Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5-7 years: individual, family and community factors. *BMJ* 1994;308:384-389.
40. Willers S, Axmon A, Feyerabend C, Nielsen J, Skarping G, Skerfving S. Assesment of enviromental tobacco smoke exposure in children with asthmatic symptoms by questionnaire and cotinine concentrations in plasma, saliva, and urine. *J Clin Epidemiol* 2000;53:715-721.
41. Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V, Feyerabend C, Briyant A, Cook DG. Children exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence, from population surveys. *BMJ* 2000;321:343-345.
42. Seccareccia F, Zuccaro P, Pacifici R, Meli P, Pannozzo F, Freeman K M, Santaquilani A, Giampaoli S; Research Group of the MATISS. Serum cotinine as a marker of environmental tobacco smoke exposure in epidemiological studies: The experience of the MATISS project. *Eur J Epidemiol* 2003;18 :487-492.
43. Matt GE, Wahlgren DR, Hovell MF, Zakarian JM, Bernert JT, Meltzer SB, Pirkle JL, Caudill S. Measuring enviromental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory-based parental reports: emprical findings and discussion. *Tobacco Control* 1999;8:282-289.
44. Stoddard JJ, Miller T. Impact of Parental Smoking on the Prevalence of Wheezing Respiratory Illness in Children. *Am J Epidemiol* 1995;141:96-102.
45. Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:40-46.

46. Karadağ B, Karakoç F, Ceran O, Hamutçu R, İnan S, Dağlı E. Does Passive Smoke Exposure Trigger Acute Attack in Children? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:318-323.
47. Ribeiro SA, Furuyama T, Schenkman S, Jardim JR. Atopy, passive smoking, respiratory infections and asthma among children from kindergarten and elementary school. *Sao Paulo Med J* 2002;120:109-112.
48. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, Okada Y, Samasawa F, Umeda A. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L906-1913.
49. Ingram JM, Rakes G, Hoover GE, Platts-Mills TA, Heymannn PW. Eosinophil cationic protein in serum and nasal washes from wheezing infants and children. *J Pediatr* 1995;127:558-564.
50. Koller DY, Halmerbauer G, Frisher T, Roithner B. Assessment of eosinophil granule proteins body fluids: is there a relation to clinical variables in childhood asthma? *Clin Exp Allergy* 1999;29:786-793.
51. Fujisawa T, Terada A, Atsuta J, Iguchi K, Kamiya H, Sakurai M. Clinical utility of serum levels of eosinophil cationic protein (ECP) for monitoring and predicting clinical course in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:19-25.
52. Azevedo I, de Blic J, Vargaftig BB, Bachelet M, Scheinmann P. Increased eosinophil cationic protein levels in bronchoalveolar lavage from wheezy infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:65-72.
53. Wennergren G. Inflammatory mediators in blood and urine. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:259-265.
54. Lodrup Carlsen KH, Halvorsen R, Carlsen K-H. Serum inflammatory markers and effects of age and tobacco smoke exposure in young non-asthmatic children. *Acta Paediatr* 1998;87:559-564.
55. Barış I. Tütün kullanımının Tarihçesi. www.toraks.org.tr/archive.php. Son erişim tarihi:20 Mart 2006.
56. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *BMJ* 1954;I:1451-1455.

57. WHO Framework Convention on Tobacco Control, World Health Organization, 2003, Geneva, Switzerland.
58. Dağlı E. Türkiye’de ve Dünyada Sigara M cadelesi. www.toraks.org.tr/archive.php. Son erişim tarihi: 20 Mart 2006.
59. Yach D, Bettcher D. Globalisation of tobacco industry influence and new global response. Tobacco Control 2000;9:206-216.
60. Saloojee Y, Dagli E. Tobacco industry tactics for resisting public policy on health. Bull WHO 2000;78:902-910.
61. Neuman M, Bitton A, Glantz S. Tobacco industry strategies for influencing European Community tobacco advertising legislation. Lancet 2002;359:1323-1330.
62. Myers ML. Philip Morris changes its name, but not its harmful practices. Tobacco Control 2002;11:169-170.
63. The Tobacco Control Country Profiles. 11th World Conference on Tobacco or Health. The American Cancer Society, Inc. Atlanta, Georgia.
64. Smith CJ, Perfetti TA, Morton MJ, Rodgman A, Garg R et al. The relative toxicity of substituted phenols reported in cigarette mainstream smoke. Toxicol Sci 2002;69:265-278.
65. Dedeoğlu N, Dönmez L, Aktekin M. Antalya’da Sağlık Personelinde Tütün Kullanımı. Sağlık için Sigara Alarmı 1994;1:7-11.
66.  gel K, Çorapçioğlu A, Sir A, Tamar M, Tot S, Doğan O, Oğuz S, Yenilmez C, Bilici M, Tamar D, Liman O. Dokuz ilde ilk ve orta  ğretim  ğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. Türk Psikiyatri Dergisi 2004;15:112-118.
67. American Academy Of Pediatrics. Environmental Tobacco Smoke: A Hazard to Children. Pediatrics 1997;99(4):639-641.
68. Türkiye Küresel Gençlik Tütün Araştırması-2003. Sağlık Bakanlığı Madde Bağımlılığı Őube Müdürlüğü, 2003.
69. Sezer RE. WHO Tobacco Questionnaire 1996-1997. Sigara İçin Sağlık Alarmı 1997;3:59-67.
70. Sezer RE,  zt rk Ő Z, Bilgin N, Açık Y. Elazığ’daki ortaokul  ğrencilerinde sigara içme tutum ve davranışları. Fırat Üniversitesi Dergisi 1990; 5:121-133.
71. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ruh Sağlığı Daire Başkanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı, WHO (1995). Lise  ğrencilerinde sigara, alkol ve

uyuşturucu maddelerle ilgili bilgi, tutum ve davranışların belirlenmesi projesi.
(yayınlanmamış rapor)

72. Emri S, Bağcı T, Karakoca Y. Cigarette Smoking Habits Among Primary School Children in Turkey. *Chest* 1997;112:863-864.

73. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.

74. Fielding EJ, Phenow JK. Health Effects of Involuntary Smoking. *N Eng J Med* 1988;319:1452-1460.

75. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull* 1996;52:22-34.

76. Le Souef PN. Pediatric origins of adult lung diseases.4. Tobacco related lung diseases begin in childhood. *Thorax* 2000;55:1063-1067.

77. California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Tobacco Control* 1997;6:346-353.

78. Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezig illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:202-206.

79. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *Pediatrics* 1985;107:816-820.

80. Willers S, Svenonius E, Skarping G. Passive smoking and childhood asthma. Urinary cotinine levels in children with asthma and in referents. *Allergy* 1991;46:330-334.

81. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull* 1996;52:22-34.

82. Gürkán F, Kırál A, Dağlı E, Karakoç F. The effects of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000;16:465-68.

83. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking-5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53:117-123.

84. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Locky RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002;3:22-30.

85. Weitzman M, Gortmarker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990;85:505-511.

86. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Tousing LM. Relationship of parental smoking to wheezing and non-wheezing lower respiratory tract illness in infancy. Group Health Medical Associates. *J Pediatr* 1991;118:207-214.
87. Cunningham J, O'Connor TG, Dockery WD, Speizer EF. Environmental Tobacco Smoke, Wheezing, and Asthma in Children in 24 Communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:218-224.
88. Gern JE. Mechanisms of virus-induced asthma. *J Pediatr* 2003;142(Suppl 2):S10-14.
89. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, Wenzel SE. Persistent Wheezing in Very Young Children is Associated with Lower Respiratory Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-1343.
90. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22(Suppl.2):S76-82.
91. Openshaw PJ, Hewitt C. Protective and Harmful Effects of Viral Infections in Childhood on Wheezing Disorders and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt2):S40-43.
92. Openshaw PJ, Dean GS, Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(Suppl.2):S58-65.
93. Giovanni P. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:66-75.
94. Oymar K, Bjerknes R. Urinary eosinophil protein X in children with asthma: Influence of atopy and airway infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:34-41.
95. Berrak GS, Özek E, Cebeci D, Karakoç F, Başaran M, Dağlı E. Increased cord-blood eosinophil count and prenatal exposure to tobacco smoke: a concern for development of atopy early in childhood. *Marmara Medical J* 2002;15:86-91.
96. Atici A, Altintas D, Yuksel B, Evliyaoglu N, Evruke C, Satar M, Guneser S. Do parental smoking and history of allergy influence cord-serum IgE? *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:213-215.

97. Mitchell EA, Stewart AW. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Eur J Epidemiol* 2001;17:667-673.
98. Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A; NACMAAS Study Group. Tobacco smoke exposure, wheeze and atopy. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:492-498.
99. International Classification of Diseases (ICD). www.who.int/classifications/icd/en/ son erişim tarihi; 20 Mart 2006.
100. Kocabaş E, Yalçın E, Akın I, Cengiz AB, Göçmen A, Gür D, Kanra G, Uyan AP. Çocukluk Çağında Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2002. *Toraks Dergisi* 2002;3(Ek 3):19-27.
101. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
102. The World Health Report 2003, WHO, Geneva.
103. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2003.
104. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, Tanaç R, Tanır G. Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberi 2002. *Toraks Dergisi* 2002;3 (Ek 3):31-35.
105. Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds.). 17th edition. Saunders, Philadelphia. P.1433-1436.
106. WHO. Clinical management of acute respiratory infections in children: a WHO Memorandum. *Bull WHO* 1981;59:707-716.
107. World Health Organisation. A programme for controlling acute respiratory infections in children; memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Org* 1984;62:45-58.
108. Shann F, Hart K, Thomas D. Acute lower respiratory tract infections in children: possible criteria for selection of patients for antibiotic therapy and for hospital admission. *Bull World Health Org* 1984;62:749-762.
109. Mannino DM, Homma DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children. Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2002;122:409-415.
110. Warner JO. The Hygiene Hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:145-6.

111. Ronchetti R, Bonci E , Cutrera R, Castro G, Indinnimeo L, Midulla F, Tancredi G, Martinez FD. Enhanced allergic sensitisation related to parental smoking. *Arch Dis Child* 1992;67:496-500.
112. Schwartz J, Timonen KL, Pekkanen J. Respiratory Effects of Environmental Tobacco Smoke in a Panel Study of Asthmatic and Symptomatic Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:802-806.
113. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking-6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal case control studies. *Thorax* 1998;53:204-212.
114. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Eng J Med* 1993;328:1665-1669.
115. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitization in the first year of life. *Eur Respir J* 2002;20:1277-1283.
116. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussing LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-545.
117. Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, Nystad W. Early respiratory infection, asthma and allergy: 10 year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics* 2005;116:255-262.
118. Robinson C, Carver JE. Interactions between eosinophils and the airway epithelium. In: inflammatory mechanisms in asthma. Holgate ST, Bosse WH. (eds.) Marchel Dekker Inc. New York, 1998, p.263-281.
119. Ackerman SJ. Eosinophils: biologic and clinical aspects and inflammation. In: *Clinical Immunology*. Rich R R, Fleisher T A, Schwartz D D, Shearer W T, Strober W. Mosby Inc 1996;431-448.
120. Seminario MC, Adolphson CR, Gleich GJ. Eosinophils: Granule proteins. In: inflammatory mechanisms in asthma. Holgate ST, Bosse WH. (eds.) Marchel Dekker Inc. New York, 1998, p.157-172.
121. Moqbel R, Lacy P. Eosinophil cytokines. In: inflammatory mechanisms in asthma. Holgate ST, Bosse WH. (eds.) Marchel Dekker Inc. New York, 1998, p.227-242.

122. Venge P, Bystron J, Carlson M. Eosinophil cationic protein: molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1172-1186.
123. Koller DY. Sampling Methods, Urine/Blood Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2Pt2):S31-33.
124. Wilson N, Pedersen S. Inflammatory Markers in Clinical Practices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2Pt2):S48-51.
125. Fitch PS, Brown V, Schock BC, Taylor R, Ennis M, Shields MD. Serum eosinophil cationic protein (ECP): reference values in healthy nonatopic children. *Allergy* 1999;54:1199-1203.
126. Ennis M, Turner G, Schock BC, Stevenson EC, Brown V, Fitch PS, Heaney G, Taylor R, Shields MD. Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage samples from children with and without asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:362-366.
127. Remes S, Korppi M, Remes K, Savolainen K, Mononen I, Pekkanen J. Serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) and Eosinophil Protein X (EPX) in Childhood Asthma: The Influence of Atopy. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:167-174.
128. Saydam G, Kokuludağ A. Akut Bronşial Astmalı Hastaların Takibinde Serum Eozinofilik Katyonik Protein Seviyeleri. *Ege Tıp Dergisi* .39:187-191.
129. Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. *Allergy* 1998;53:415-419.
130. Villa JR, Garcia G, Rueda S, Nogales A. Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children. *Arch Dis Child* 1998;78:448-452.
131. Wojnarowski C, Roithner B, Koller DY, Halmerbauer G, Gartner C, Tauber E, Frischer T. Lack of relationship between eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in nasal lavage and urine and the severity of childhood asthma in a 6-month follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1999;29:926-932.
132. Wolthers OD. Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:248-254.

133. Wilson NM, James A, Usauf C, Payne DN, Hablas H, Agrofoti C, Bush A. Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:125-132.
134. Koller DY, Herouy Y, Gotz M, Hagel E, Urbanec R, Eichler I. Clinical value of monitory eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 1995;73:413-417.
135. Nja F, Roksund OD, Carlsen KH. Eosinophil cationic protein (ECP) in schoolchildren living in a mountainous area of Norway: a population-based study of ECP as a tool for diagnosis asthma in children with reference values. *Allergy* 2001;56:138-144.
136. Koller DY, Wojnarowski, C, Herkner KR, Weinlander G, Raderer, Eichler I, Frischer T. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:752-756.
137. Pifferi M, Ragazzo V, Caramella D, Baldini G. Eosinophil Cationic Protein in Infants With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Predictive Value for Subsequent Development of Persistent Wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:419-424.
138. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I, Remes K. Serum Eosinophil Cationic Protein as a Predictor of Wheezing After Bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:397-403.
139. Shields MD, Brown V, Stevenson EC, Fitch PS, Schock BC, Turner G, Taylor R, Ennis M. Serum eosinophil cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1382-1389.
140. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr* 1994;83:1151-1155.
141. Lugosi E, Halmerbauer G, Frischer T, Koller DY. Urinary eosinophil protein X in relation to disease activity in childhood asthma. *Allergy* 1997;52:584-588.
142. Oymar K, Havnen J, Halversen T, Bjerknes R. Eosinophil counts and urinary eosinophil protein X in children hospitalized for wheezing during the first year of life: prediction of recurrent wheezing. *Acta Paediatr* 2001;90:843-849.
143. Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL, Shah SS, Hewitt EL, Lamont AG, Davies RJ, Lozewicz S. Interaction of cigarette smoke and house dust mite allergens on inflammatory

mediator release from primary cultures of human bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2001;31:226-238.

144. Matsumoto H, Niimi A, Minakuchi M, Izumi T. Serum eosinophil cationic protein levels measured during exacerbation of asthma: characteristics of patients with low titres. *Clin Exp Allergy* 2001;31:637-643.

145. Marguet C, Dean TP, Basuyau JP, Warner JO. Eosinophil cationic protein and interleukin-8 levels in bronchial lavage fluid from children with asthma and infantile wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:27-33.

146. Reijonen TM, Korppi M, Kleemola M, Savolainen K, Kuikka L, Mononen I, Remes K. Nasopharyngeal Eosinophil Cationic Protein in Bronchiolitis. Relation to Viral Findings and Subsequent Wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:35-41.

147. Lose G, Frandsen B, Holm-Bentzen M, Larsen S, Jacobsen F. Urine eosinophil cationic protein in painful bladder disease. *Br J Urol* 1987;60:39-42.

148. Tischendorf FW, Brattig NW, Lintzel M, Buttner DW, Burchard GD, Bork K, Muller M. Eosinophil granule proteins in serum and urine of patients with helminth infections and atopic dermatitis. *Trop Med Int Health* 2000;5:898-905.

149. Reimert CM, Ouma JH, Mwanje MT, Magak P, Poulsen LK, Vennervald BJ, Christensen NO, Kharazmi A, Benndtzen K. Indirect assessment of eosinophiluria in urinary schistosomiasis using eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX). *Acta Trop* 1993;54:1-12.

150. Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. Birinci Baskı. D.E.Ü Rektörlük Matbaası. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayın Komisyonu, Yayın No:09.0100.0000/DK.01.042.252. 2001

151. Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Goodman KE, Feyerabend C, Cater JJ. What determines levels of passive smoking in children with asthma? *Thorax* 1997;52:766-769.

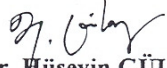
152. Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM, Pistelli R, Dell'Orco V, Ciappi G, Perucci CA. Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:365-370

153. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, Weinberg E. Risk Factors for Childhood Asthma and Wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:681-688.
154. Charlton A. Children's coughs related to parental smoking. *BMJ* 1984;288:1647-1649.
155. Prietsch SO, Fischer GB, Cesar JA, Fabris AR, Mehanna H, Ferreira TH, Scheifer LA. Acute disease of the lower airways in children under five years of age: role of domestic environmental and maternal cigarette smoking. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:415-422.
156. Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics* 1989;84:451-459.

11.EKLER

11.1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Tarih ve Sayı: 04.09.2003/88

<p>Etik Kurul Üyeleri</p> <p>Prof. Dr. Hüseyin GÜLAY Prof. Dr. Mehmet ERGİN Prof. Dr. Emine OSMA Prof. Dr. Derya ERÇAL Prof. Dr. M. Feza AKGÜR Prof. Dr. Hale AKPINAR Doç. Dr. Hüray İŞLEKEL ç. Dr. Arzu SAYINER Doç. Dr. Özgül SAĞOL Doç. Dr. Semih ŞEMİN Yard. Doç. Dr. Ayşe KARCI</p> <p>Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Hüseyin GÜLAY</p> <p>Etik Kurul Sekreteri Deniz YÜCESAN</p>	<p style="text-align: center;">DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</p> <p>Etik Kurulumuzun 04 Eylül 2003 tarih ve 03/13/04 no.lu toplantısında Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, doktora programı öğrencisi Pembe KESKİNOĞLU'na ait 340 Protokol numaralı "2-12 Yaş Grubu Çocuklarda, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Pasif Sigara İçiciliğinin Etkisinin Saptanması" isimli projenin yapılmasında etik yönden sakınca sakınca görülmemekle birlikte hasta sayısının belirtilmemiş olması ve dolayısıyla araştırma bütçesinin hasta sayısına dayalı ayrıntı içermemesi eksiklik olarak görülmüştür.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p style="text-align: right;"> Prof. Dr. Hüseyin GÜLAY Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p>
---	---

Tel: 0232 412 22 54

Etik Kur. sek.2
04.09

11.2. Anket Formu

2-12 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA, ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA PASİF SİGARA İÇİCİLİĞİNİN ETKİSİNİN SAPTANMASI ANKETİ

AMAÇ: Narlıdere Bölgesinde 2-12 yaş grubu çocuklarda, doktor tarafından alt solunum yolu enfeksiyonu ve allerjik akciğer hastalıkları (Bronşit, bronşiolit, pnömoni, astım) tanısı alan tüm çocuklarda ve sağlıklı kontrollerde alt solunum yolu enfeksiyonu oluşumunda ev ortamında sigara içiminin etkisini saptamayı amaçladık. Bunun için, çocuğunuzdan yarım çay bardağı kadar idrar örneği alacağız ve size bir anket uygulayacağız.

Çocuğun Adı:

Görüşülen Kişinin Adı:

Adres:

Olgu sıra no:

Tanı:

Görüşme tarihi:

Telefon no:

Kontrol sıra no:

SO:

1. Çocuğun yaşı:

2. Çocuğun cinsiyeti:

3. Kardeş sayısı:

4. Annenin öğrenim durumu:

1. Okur-yazar değil
2. Okur-yazar
3. İlkokul mezunu

4. Ortaokul mezunu
5. Lise mezunu
6. Üniversite-yüksekokul

5. Babanın öğrenim durumu:

1. Okur-yazar değil
2. Okur-yazar
3. İlkokul mezunu

4. Ortaokul mezunu
5. Lise mezunu
6. Üniversite-yüksekokul

6. Annenin işi

1. İşsiz
2. İşçi (ücretli)
3. Memur (maaşlı)
4. Düzensiz iş(işporta, gündelik, götürü)

5. Esnaf zanaatkar
6. Üçten az işçi çalıştıran işveren
7. Üç ve üzeri işçi çalıştıran işveren
8. Ev hanımı

7. Babanın işi:

1. İşsiz
2. İşçi (ücretli)
3. Memur (maaşlı)
4. Düzensiz iş(işporta, gündelik, götürü)

5. Esnaf zanaatkar
6. Üçten az işçi çalıştıran işveren
7. Üç ve üzeri işçi çalıştıran işveren

8. Ailenin sosyoekonomik durumu:

1. Kötü
2. Orta
3. İyi

9. Yaşanılan evin tipi

0. Apartman dairesi
1. Becekondü

10. Yaşanılan evin metreküpü: (Anketör hesaplayacak).....

11. Evde yaşayan kişi sayısı:.....

12. Kişi başına düşen metreküp:.....

13. Evin Isınması: 0. Kalorifer 2. Gaz sobası 4. Borusuz soba
1. Elektrik sobası 3. Kömür sobası 5. Diğer.....
14. Evin havalandırılması
Pencere 0. Yok 1. Var (0.Kullanılıyor 1.Kullanılmıyor)
Klima 0. Yok 1. Var (0.Kullanılıyor 1.Kullanılmıyor)
Hava nemlendiricisi 0. Yok 1. Var (0.Kullanılıyor 1.Kullanılmıyor)
Aspiratör-hava temizleyicisi 0. Yok 1. Var (0.Kullanılıyor 1.Kullanılmıyor)
15. Evde hayvan besliyor musunuz? 0.Hayır 1. Evet.....
16. Çocuğunuzun sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımını gerektiren bir hastalığı var mı? 0. Yok 1.Var
17. Çocuğunuz son iki yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonu veya allerjik akciğer hastalığı geçirdi mi? (Bronşit, bronşiolit, astım bronşiale, pnömoni, bronkopnömoni)
0.Yok 1.Var
18. Çocuğun anne, baba ve kardeşlerinde sürekli kontrol gerektiren veya sürekli ilaç kullanımını gerektiren bir hastalığı var mı? 0. Yok 1.Var
- 19.Çocuğunuzun odasında kaç kişi kalıyor?0.Yalnız 1.+ bir kişi 2.+ iki kişi 3.+ üç kişi ve üzeri
20. Gebeliğinizde sigara kullandınız mı? 0.Hayır 1.Evetadet/gün,Süre(ay)
21. Evde sigara içiliyor mu? 0.Hayır 1.Evetadet/gün
22. Evde kim sigara içiyor ve günlük tüketimleri ne kadardır ?
1. Baba içiciadet/gün
2. Anne içiciadet/gün
3. Anne + baba (..... adet/gün anne + adet/gün baba)
4. Diğer adet/gün
23. Çocuğun kaldığı odada sigara içiliyor mu? 0.Hayır 1.Evetadet/gün?
24. Çocuk gündüz nerede bakılıyor?0. Kendi evi 1. Bakıcı 2. Aile yakını 3. Diğer.....
25. Çocuğun gündüz bakıldığı yerde sigara içiliyor mu? 0.Hayır 1.Evetadet/gün?

Çalışmaya katıldığınız için teşekkürler.

11.3 Tez Konusu ve Tez Proje Olanakları İle Yapılan Yayın ve Bildiriler

Eur J Pediatr (2007) 166:455–459
DOI 10.1007/s00431-006-0263-4

ORIGINAL PAPER

Relationships between cotinine, lower respiratory tract infection, and eosinophil cationic protein in children

Pembe Keskinoglu · Dilek Cimrin · Gazanfer Aksakoglu

Received: 27 March 2006 / Revised: 12 June 2006 / Accepted: 11 July 2006 / Published online: 15 September 2006
© Springer-Verlag 2006

Abstract

Introduction The aim of this study was to investigate the effect of passive smoking on urine eosinophil cationic protein (u-ECP) in children with lower respiratory tract infections (LRTI).

Method This was a case-control study. The study cohort consisted of 150 children with LRTI (case group) and 150 healthy children (control), all from a urban setting. The statistical parameters were: a minimum of 139 children for a 95% confidence interval (95% CI), 80% power, and a possible exposure prevalence of 50%. The u-cotinine and u-ECP levels were measured by radioimmunoassay and fluoroimmunoassay methods, respectively. Data were analyzed by the McNemar chi-square test, *t*-test, and Pearson correlation.

Results When the generally accepted cut-off level of 30 ng/mg urinary cotinine/creatinine was applied, 87.3% of the children with LRTI and 84.7% of healthy children were passive smokers. Using a cut-off level of 60 ng/mg, passive smoking increased the prevalence of LRTI by 4.7-fold ($p=0.000$). The mean u-ECP values were significantly higher in the case group than in the healthy control group ($p=0.018$). A positive association was found between u-cotinine and u-ECP values in children with LRTI ($p=0.034$).

Conclusion The results of this study indicate that passive smoking may play an important role in the development of respiratory infections and can cause airway inflammation in children with existing LRTI.

Keywords Eosinophil cationic protein · Lower respiratory tract infections · Passive smoking

Abbreviations

CCR	cotinine/creatinine ratio
ECP	eosinophil cationic protein
ETS	environmental tobacco smoke
LRTI	lower respiratory tract infection
u-ECP	urinary eosinophil cationic protein
u-EPX	eosinophil protein X

Introduction

Environmental tobacco smoke (ETS) exposure is considered to be an important risk factor for lower respiratory tract infections (LRTI) and chronic respiratory diseases such as asthma in children [6, 13, 22]. The adverse effects of passive smoking on the respiratory system are closely associated with the period of exposure, intensity of exposure, the smoking (e.g., cigarette) habits of the parents (especially the mother), and bad living conditions, with the detrimental effects continuing throughout the childhood period [1, 19]. Passive smoking is a worldwide public health problem [3]. The association between ETS exposure and allergic sensitization is not clear, although ETS exposure has been implicated in the development of allergic sensitization and airway hyperresponsiveness [7]. It is reported that the measurements of inflammatory markers

P. Keskinoglu (✉) · G. Aksakoglu
School of Medicine, Department of Public Health,
Dokuz Eylül University,
35340 Inciralti/Izmir, Turkey
e-mail: pembekeskin@yahoo.com

D. Cimrin
Central Laboratory, Dokuz Eylül University Hospital,
Inciralti/Izmir, Turkey

 Springer

are particularly valuable in the follow-up of asthma. Eosinophil cationic protein (ECP) is also widely used in clinical practice as a marker of airway inflammation. However, the results of studies on the specificity and sensitivity of ECP in allergic diseases are controversial [21, 25, 26].

Few studies have been published on the effects of passive smoking on inflammatory markers in children [14, 20], although studies carried out on adults indicate that active smoking increases serum ECP values [11]. The aim of this population-based study was to investigate the effect of passive smoking on urine ECP (u-ECP) in children who have lower respiratory tract infections.

Materials and methods

This case-control study was conducted between October 2003 and April 2004 in an urban district (Narlıdere) of Izmir province, which is located in the western part of Turkey.

The case group consisted of children aged 2–12 years that had been diagnosed with LRTI (bronchiolitis, bronchopneumonia, pneumonia, or acute exacerbation of asthma induced by infection) in health centers. Case definitions were performed according to the diagnostic criteria for LRTI published by the World Health Organization (WHO) [20]. Only two patients had acute attack of asthma during visits to the health centers, and the other patients had bronchiolitis, bronchopneumonia, or pneumonia. All children were visited in their houses within the first 3 days of diagnosis. The control group comprised healthy children during the period of the study, and these children were paired with the cases according to age, gender, and street of the district (just one child per family). The control children were also visited in their houses on the same day as the children of the case group. The exclusion criteria were: children with a family history of atopy, immunodeficiency, congenital malformation, and illnesses likely to impair respiration, such as cardiovascular, neuromuscular or metabolic disease.

The dependent variable of the study was LRTI. Independent variables were the child's age, gender, number of siblings, socio-economic status of the family, history of LRTI, type of the residence, status of cigarette smoking in the resident, u-cotinine levels, and u-ECP levels. After an interviewer had completed a questionnaire during a face-to-face interview with the parents at home, urine samples were collected for the determination of cotinine and ECP. Urine samples were centrifuged within 1 h of collection, and approximately 2 ml of urine supernatant was frozen at -20°C for the measurement of cotinine and at -70°C for the measurement of ECP; the samples were kept frozen until the time of analyses.

This study was approved by the ethics committee of the Faculty of Medicine of Dokuz Eylül University, and a written informed consent was obtained from each parent before commencement of the study.

Urinary cotinine, as a marker of exposure to cigarette smoke, was measured by a radioimmunoassay (RIA) method (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, Calif.). Measurements of cotinine were calculated in association with urine creatinine values. In the literature, a urinary cotinine/creatinine ratio (CCR) of 30 ng/mg creatinine is considered to be the cut-off level that indicated exposure to passive smoking [9, 14]. However, as the prevalence of passive smoking in developing countries such as Turkey [4] is very high, this cut-off level would be unable to indicate the causative effect of ETS in LRTI correctly. For this reason, ETS exposure was also evaluated using a cut-off level of 60 ng/mg to investigate whether there is any correlation between ETS exposure and LRTI in an intensive exposure status and to assess the dose-dependent relationship.

The concentrations of u-ECP were measured with a commercially available fluoroimmunoassay (UniCAP-ECP-FEIA; Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden) according to the specifications of the manufacturer. The measurements of ECP levels were recalibrated for urine. The detection limit of the assay for u-ECP was 2 $\mu\text{g/l}$, and the inter-assay coefficient variation was below 3.8%. All assays were performed in duplicate. u-ECP levels were adjusted to creatinine levels in the urine. Urinary eosinophil protein X (u-EPX) and serum ECP were not measured simultaneously.

The minimum sample size of the study was calculated to be 139 children at the 95% confidence interval (95% CI), 80% power, with the case/control groups considered to equal, an odds ratio (OR) of 2.0, and 50.0% possible exposure/prevalence to passive smoking. During the time frame of the investigation, 154 children with LRTI were admitted to health centers; all children without any limitation in the sampling size were therefore included in the study.

The data were analyzed using SPSS ver. 11.0 software (SPSS, Chicago, Ill.). The significance was assessed by the McNemar chi-square and *t*-tests. The independent variables in each group were evaluated with the Pearson correlation. The level $p < 0.05$ was accepted as being statistically significant.

Results

Children were reached by home visits. Of the 154 children approached to participate in the study, four were excluded: one mother refused to participate and three children could not be found at home. Therefore, the study cohort

comprised 150 children in the case group and 150 healthy control subjects. There were 192 (64.0%) males and 108 (36%) females; the mean age of all children was 5.1 years (range: 2–12 years, SD: ± 2.7), with 71.3% of the paired cases and controls between the age of 2 and 6 years. Forty-three percent of the cases and 48.7% of the controls were living in shanties ($p=0.754$). Forty-three percent of the cases and 16.7% of the controls had lower respiratory tract infections before ($p=0.000$). The distribution of cases and controls according to parental reports and measurements of urine cotinine is shown in Table 1.

When the 30 ng/mg cut-off level of urinary cotinine was applied, 87.3% of the children with LRTI and 84.7% of healthy children were passive smokers. There was no significant difference between the groups ($p=0.618$). The mean value of u-cotinine in the case group was 141.78 ng/mg creatinine and in the control group, 108.95 ng/mg creatinine ($p=0.016$). One hundred and fifteen children in the case group and 76 children in the control group were passive smokers when a CCR of 60 ng/mg creatinine was accepted as the cut-off level. The children with LRTI were found to have had much more intensive ETS exposure than the healthy children ($p<0.001$, OR: 4.72, 95% CI: 2.624–8.516). Nevertheless, none of the children in either group were active smokers.

The mean u-ECP value in the case group was 2.86 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine (range: 0.31–36.04; SE: 0.36) and in the control group, 1.87 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine (range: 0.26–19.38; SE: 0.23) ($p=0.018$). ETS significantly increased u-ECP excretions in children with LRTI, but not in healthy control subjects. LRTI could have an incremental effect on the association between ETS exposure and u-ECP (Table 2).

Discussion

The results of this study demonstrate that exposure to environmental tobacco smoke in children increased the risk and frequency of LRTI in a manner that was dependent on the intensity of the passive smoking. Several studies have reported a positive relationship between passive smoking and respiratory tract infections, especially in early childhood [2, 24].

ETS causes airway inflammation and reactive airway disease accompanied with other environmental and genetic factors. Respiratory tract infections may create a synergistic effect in the development of airway inflammation. Markers of inflammation are used widely in clinical practice as an objective tool to aid the diagnosis and monitoring of airway inflammation. One of the most frequently used of such markers is ECP. Studies aimed at defining the relationship between LRTI, passive smoking, and serum ECP in children are rare, and those that have been conducted have used relatively small, selected groups [12, 20] and have usually investigated the relationship between bronchitis, asthma and ECP. In a study carried out in young non-asthmatic children, Lodrup Carlsen observed that serum ECP values showed an inverse association with age of the child and a positive association with maternal smoking (depending on the number of cigarettes smoked daily) and that they were not influenced by sex and parental atopy [14]. In a school study performed in Norway, the effect of cigarettes smoked by households on serum ECP levels was not found to be significant according to the reference value of 19.1 $\mu\text{g}/\text{l}$ for serum ECP level in healthy children [17]. Matsumoto was unable to observe any important effect of passive smoking on serum ECP levels among groups which were classified in accordance to low and high levels of serum ECP [16]. Fitch also determined that age and passive smoking did not affect serum ECP values in healthy atopic children [5]. Previous studies have used many different

Table 1 The prevalences of active and passive smoking in the case and control groups

Characteristics	Case (<i>n</i> =150) %	Control (<i>n</i> =150) %	Total (<i>n</i> =300) %	<i>p</i> ^a	OR	95% CI
Passive smoking prevalence by parental report	71.3	72.0	71.7	1.000	0.970	–
Paternal smoking prevalence	54.7	61.3	58.0	0.289	0.756	0.451–1.263
Maternal smoking prevalence	34.7	39.3	37.0	0.489	0.829	0.488–1.409
Other residents' smoking prevalence	9.3	9.3	9.3	0.843	1.000	–
Passive smoking prevalence by urine cotinine (30 ng/mg cut-off level)	87.3	84.7	86.0	0.618	0.937	0.346–2.538
Passive smoking prevalence by urine cotinine (60 ng/mg cut-off level)	76.7	50.7	63.7	0.000	4.727	2.624–8.516
Total	100.0	100.0	100.0			

^a McNemar Chi-square test; significant difference is highlighted in bold

Table 2 Correlations between urinary eosinophil cationic protein (u-ECP), urinary cotinine and cigarettes smoked by households in the two groups

	u-Cotinine		u-ECP		Number of cigarettes smoked at home	
	<i>r</i> ^a	<i>p</i> ^b	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Case group (<i>n</i> =150)						
u-Cotinine	1.000	0.000				
u-ECP	0.173	0.034	1.000	0.000		
Number of cigarettes smoked at home	0.202	0.013	-0.064	0.436	1.000	0.000
Control group (<i>n</i> =150)						
u-Cotinine	1.000					
u-ECP	0.149	0.068	1.000	0.000		
Number of cigarettes smoked at home	0.315	0.000	-0.068	0.411	1.000	0.000

^a *r*, Pearson correlation^b Significant differences are highlighted in bold

reference limits for normal serum ECP levels, and there are large inter-individual variations among these studies. Additionally, in these studies the prevalence of passive smoking was based on self reports, but not on quantitative measurements. Epidemiological studies on ETS exposure report that the measurement of urinary levels of cotinine is a more reliable method of measuring ETS exposure than parental self-reports [10]. One of the main differences between the present study and several of the studies reported in the literature was the level of ETS exposure. The prevalences of passive smoking in children in both groups (LRTI and control children) in the present study were higher than that found in other studies but consistent with other studies carried out in Turkey [4].

This study demonstrates that u-ECP values had significantly increased in children with LRTI compared to healthy children and that both u-cotinine and u-ECP levels had a positive association in children with LRTI, but not in healthy children. This finding indicates that passive smoking can cause airway inflammation in children, and LRTI could have a promoting effect in this association. There have been a few studies related with the measurements of u-ECP, which is a non-invasive method and more applicable for population-based studies. The investigations were usually performed in adults and were related with parasitosis and urinary system diseases [15, 23]. A literature search revealed the absence of any publications dealing with u-ECP measurements in children with respiratory

infections, and this study is assumed to be the first on u-ECP measurements related to LRTI.

The major limitation to this study is the standardization of the u-ECP measurement. A few studies on u-ECP levels in children have used different, unstandardized measurement methods. A detection limit of 2 µg/l for u-ECP level was used in the studies applying the same UniCAP FEIA method as that used in the present investigation. ECP was measured according to the manufacturer's instructions using a calibrator curve, but urinary levels of EPX and serum levels of ECP were not measured simultaneously. u-EPX is another eosinophil granular protein which is usually evaluated in clinical practice and shows molecular homology with ECP. Oymar et al. [18] found that u-EPX values were higher in children with respiratory infections than in their healthy counterparts and observed that the presence of high concentrations of EPX in urine was a predictor for persistent atopic asthma. ECP is normally present in urine at very low levels, or it can be absent entirely, and it is less stable than u-EPX. Consequently u-EPX measurements may be the method of choice in clinical practice and preferable to u-ECP measurements. However, the reference values of u-EPX reported in the literature for healthy children are often not precisely reliable due to unstandardized measurements.

We determined that the concentrations of u-ECP levels in the children with LRTI were significantly higher than those in healthy children and that these levels showed a positive association with u-cotinine. However, in this study the u-ECP levels and the rates of detection in the urine were very low. The reasons for the detection of low levels of ECP in the urine may be as follows: (1) passive smoking does not cause a significant airway inflammation during LRTI; (2) u-ECP may not be detectable in the urine due to insufficient renal discharge of ECP released from the activated eosinophil cells during inflammation in the respiratory tract, whereas a higher concentration of ECP in serum or bronchoalveolar lavage could be determined if attempts are made to detect it. It is not well understood how passive smoking causes the secretion of ECP, although it has been suggested that it causes epithelium damage to the respiratory tract or that it leads to eosinophil activation by inflammatory mediators [8].

Parasitic diseases are widespread in children of low socio-economic status and/or living in shanties. However, we assume that parasitosis would not be a confounding factor, although it might affect ECP levels because the children in the case and control groups were paired according to age, gender, and area of residence. In addition, there was no family history of atopy in the case and control groups which might have affected ECP levels.

In conclusion, this study shows that exposure to ETS in childhood increases u-ECP which may be reflected in the

inflammatory response in the airways. LRTI could have a potentiating effect on the association between ETS and u-ECP. However, it cannot be said with any degree of certainty that the measurement of u-ECP as a mediator of airway inflammation is a very useful marker for epidemiological pediatric studies. Considering the complexity of airway inflammation, a single mediator measurement such as ECP during early childhood may not be sufficient to determine inflammation of airways. The effects of ETS exposure on airway inflammation should be evaluated throughout the entire childhood period. Moreover, studies with larger sample sizes are needed to determine reference limits of ECP levels in all biological fluids in children.

Acknowledgement This article has been founded by Dokuz Eylül University Research Foundation (Register No. 03.KB. SAG.004).

References

- Cook GD, Whineup PH, Jarvis MJ, Strachan DP, Papacosta O, Bryant A (1994) Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5–7 years: individual, family and community factors. *Br Med J* 308:384–389
- Cook GD, Strachan DP (1999) Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 54:357–366
- Couriel JM (1994) Passive smoking and the health of children. *Thorax* 49:731–734
- Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, Dagli E (2004) Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 126:19–24
- Fitch PS, Brown V, Schock BC, Ennis M, Schields MD, Taylor R (1999) Serum eosinophil cationic protein (ECP): reference values in healthy non-atopic children. *Allergy* 54:1199–1203
- Gergen PJ (2001) Environmental tobacco smoke as a risk factor for respiratory disease in children. *Respir Physiol* 128:39–46
- Halken S, Host A, Nilsson L, Tavdof E (1995) Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 50:97–105
- Hellebrand GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS (2002) Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 3:22–30
- Henderson FW, Reid HF, Morris R, Wang OL, Hu PC, Helms RW (1989) Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. *Am J Respir Dis* 140:197–201
- Jarvis JM, Goddard E, Higgins V, Feyerabend C, Biyon A, Cook GD (2000) Children exposure to passive smoking in England since the 1980's: cotinine evidence from population surveys. *Br Med J* 321:343–345
- Jensen EJ, Pedersen B, Schmidt E, Venge P, Bahl R (1994) Serum eosinophil cationic protein and lactoferrin related to smoking history and lung function. *Eur Respir J* 7:927–933
- Koller DY, Herovy Y, Gotz M, Hagel E, Urbanec R, Eichler I (1995) Clinical value of monitory eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 73:413–417
- Li JSM, Peat JK, Xuan W, Berry G (1999) Meta-analysis on the association between Environmental Tobacco Smoke (ETS). Exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 27:5–13
- Lodrup Carlsen KC, Halvorsen R, Carlsen K-H (1998) Serum inflammatory markers and effects of age and tobacco smoke exposure in young non-asthmatic children. *Acta Paediatr* 87:559–564
- Lose G, Frandsen B, Holm-Bentzen M, Larsen S, Jacobsen F (1987) Urine eosinophil cationic protein in painful bladder disease. *Br J Urol* 60:39–42
- Matsumoto H, Niimi A, Minakuchi M, Izumi T (2001) Serum eosinophil cationic protein levels measured during exacerbation of asthma: characteristic of patient with low levels. *Clin Exp Allergy* 31:637–643
- Nja F, Roksund OD, Carlsen KH (2001) Eosinophil cationic protein (ECP) in school children living in a mountainous area of Norway: a population-based study of ECP as a tool for diagnosing asthma in children with reference values. *Allergy* 56:138–144
- Oymar K, Bjerknes R (2001) Urinary eosinophil protein X in children with asthma: influence of atopy and airway infections. *Pediatr Allergy Immunol* 12:34–41
- Peat JK, Keena V, Harakeh Z, Marks G (2001) Parental smoking and respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev* 2:207–213
- Shann F, Hart K, Thomas D (1984) Acute lower respiratory tract infections in children: possible criteria for selection of patients for antibiotic therapy and for hospital admission. *Bull WHO* 62:749–762
- Sigurs N, Bjamason R, Sigurbergsson F (1994) Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr* 83:1151–1155
- Strachan PD, Cook D (1998) Parental smoking and childhood asthma: longitudinal case control studies. *Thorax* 53:204–212
- Tischendorf FW, Brattig NW, Lintzel M, Buttner DW, Burchard GD, Bork K, Muller M (2000) Eosinophil granule proteins in serum and urine of patients with helminth infections and atopic dermatitis. *Trop Med Int Health* 5:898–905
- Wang X, Tager IA, Vunakis HV, Speizer FE, Hanrahan JP (1997) Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations and birth outcomes. A perspective cohort study. *Int J Epidemiol* 26:978–988
- Wilson NM, James A, Usauf C, Payne DN, Hablas H, Agrofoti C, Bush A (2001) Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 12:125–132
- Wojnarowski C, Roithner B, Koller DY, Halmerbauer G, Gartner C, Tauber E, Frischer T (1999) Lack of relationship between eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in nasal lavage and urine and the severity of childhood asthma in a 6-month follow-up study. *Clin Exp Allergy* 29:926–932

The Impact of Passive Smoking on the Development of Lower Respiratory Tract Infections in Children

by Pembe Keskinoglu,^a Dilek Cimrin,^b and Gazanfer Aksakoglu^a

^aDokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Public Health, Inciralti/Izmir, Turkey

^bDokuz Eylul University Hospital of Medicine School, Director of Central Laboratory

Summary

Environmental tobacco smoke is an important public health problem. The objective of this study was to evaluate the effect of passive smoking on lower respiratory tract infections (LRTIs) in children aged 2–12 years. A case-control study was conducted on matched-pair design. One-hundred and fifty children with LRTIs and 150 healthy children were included in the study. Data were collected through questionnaire and urine samples for the determination of cotinine levels, and were analysed by McNemar chi-square, paired *t*-test and Pearson correlation tests. The prevalence of parental self-reported, indoor smoking was 71.3% in children with LRTI and 72.0% in healthy children. Employing 30 ng mg⁻¹, the cut-off level of urinary cotinine/creatinine as commonly accepted, 87.3% of the children with LRTIs and 84.7% of healthy children were found to be passive smokers ($p = 0.61$, odds ratio (OR) = 0.93; confidence interval (CI) = 0.34–2.53). If 60 ng mg⁻¹ of urinary cotinine/creatinine was accepted as a cut-off level, it was observed that the rates of passive smoking were 76.7% and 50.7%, respectively ($p = 0.000$, OR = 4.72; 95% CI = 2.62–8.52). Dose-dependent exposure to environmental tobacco smoke was found to be associated with the incidence of LRTI.

Key words: children, cotinine, lower respiratory tract infection, passive smoking.

Introduction

Environmental tobacco smoke (ETS) is an important public health problem causing adverse effects on the health outcomes of children [1–7]. Parental smoking has an increasing impact on infectious and non-infectious lower respiratory tract diseases in children [8–13]. In several studies it has been demonstrated that infants and preschool children who were exposed to parental smoking developed bronchiolitis and bronchopneumonia. Bronchitis, pneumonia and chronic cough were seen more frequently among school children [14–16]. In ETS-exposed children, asthma occurred at an earlier period during childhood and its frequency and severity tend to increase [17–19].

Exposure intensity of ETS shows a strong correlation with indoor parental and especially maternal smoking, the number of cigarettes smoked, the number and volume capacity of the rooms where cigarettes are smoked and individual metabolic diversities [2, 7, 20–23]. Globally the percentage of children exposed to ETS is considerably high and varies from 29% to 69% [24]. In a study carried out in elementary school children in Turkey, the prevalence of passive smoking was 81.3% [25]. Determination of the prevalence of passive smoking in children can be performed by parental self-reports and by the measurements of cotinine which is the major metabolite of nicotine. Epidemiological studies on ETS exposure report that urine cotinine measurement is more reliable compared to parental self-reporting, has a higher sensitivity and indicates a longer period of exposure [26–29].

The objective of this study was to determine the impact of passive smoking on lower respiratory tract infection (LRTI) in children aged 2–12 years.

Acknowledgements

This article has been funded by Dokuz Eylul University Research Foundation.

Correspondence: Pembe Keskinoglu, Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Public Health, 35340, Inciralti/Izmir, Turkey. Tel: +90 232 412 40 01; Fax: +90 232 278 68 64; E-mail: <pembe.keskinoglu@gmail.com>.

Material and Methods

The study was performed in the Narlidere district of Izmir, which is located at west region of Turkey. There are three health centres in this area.

A case-control study was conducted on matched-pair design. To detect an odds ratio (OR) of 2 with

80% power, and assuming 50% of the control group will be exposed to ETS, approximately 139 cases and 139 controls were required as the sample size of the study. One hundred and fifty cases and 150 control children were included in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine and written informed consent was obtained from each parent.

Case group

This group included children 2–12 years of age with LRTIs (bronchiolitis, pneumonia, or acute exacerbation of asthma induced by infection) who were diagnosed in health centres. Case definitions were performed according to the diagnostic criteria of the World Health Organization (WHO) [30]. The cases were selected daily from the patient records of health centres.

Control group

This group included healthy children during the study, and they were paired with the cases obtained from the same health centre district according to age, gender and street of the residing area (just one child per family). The controls were selected randomly from information in health centres.

The dependent variable was LRTI. The independent variables were socio-economic variables, variables of health status, variables related to housing and variables related with passive smoking.

In the literature, a urinary cotinine/creatinine ratio (CCR) of 30 ng mg^{-1} creatinine is considered to be the cut-off level that indicate exposure to passive smoking [31]. However, as the prevalence of passive smoking in developing countries such as Turkey is very high, this cut-off level would be unable to indicate the causative effect of ETS in LRTI correctly. For this reason, ETS exposure was also evaluated using a cut-off level of 60 ng mg^{-1} to

investigate whether there is any correlation between ETS exposure and LRTI in an intensive exposure status and to assess the dose-dependent relationship.

This case-control study was carried out between October 2003 and March 2004. The residences of children diagnosed with LRTI at health centres were visited within first 3 days of diagnosis. A specially designed questionnaire was used, and urine samples were collected for the determination of cotinine. Control children were visited at home at the same days, together cases and the same methods were applied.

The urinary cotinine was measured by RIA method (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, US). The detection level of urinary cotinine was 10 ng ml^{-1} . To adjust the effect of variable dilution on the spot concentration of cotinine, urinary CCR was calculated and expressed as nanogram per milligram of creatinine.

Data were analysed on SPSS 11.0. McNemar chi-square test, *t*-test and Pearson correlation coefficient were used for statistical analysis. A $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The mean age of the cases and control children was 5.1 ± 2.7 years (range 2–12, $\text{SD} \pm 2.7$). One hundred-ninety two (64.0%) of the children were male. Mean number of household was 4.25 ($\text{SD} \pm 1.36$) in case groups; 4.26 ($\text{SD} \pm 1.26$) in controls group, with no significant difference ($p = 0.499$). Table 1 shows some characteristics of the groups. Total 71.3% of the children were aged 2–6 years; 71.3% of cases and 74.3% of controls had at least one sibling. The percentage of the uneducated mothers was higher in the case group (29.3% vs. 23.3%). The percentage of the mothers who were unemployed and housewives in the case group was higher than the control group, but difference was not significant. The percentage of

TABLE 1
Distribution of cases and controls according to demographic and economic characteristics

Characteristics	Case ($n=150$) (%)	Control ($n=150$) (%)	p^*	OR	95% CI
Age (2–6 years old)	71.3	71.3	1.000	1.000	
Siblings (yes)	71.3	74.3	0.525	0.824	0.072–3.836
Mother's education					
Never attended school	29.3	23.3	0.222	1.529	0.786–2.818
Mother's occupation					
Unemployed, housewife	87.3	82.7	0.296	1.585	–
Father's education					
Middle school or under	70.0	83.3	0.004	0.333	0.157–0.707
Father's occupation					
Unemployed, irregularly employed	42.7	45.3	0.671	0.852	0.460–1.790
Perceived economical status bad	43.3	43.3	1.000	1.000	–

*McNemar chi-square test.

children with LTRI whose fathers graduated from middle school or under was significantly lower than the controls ($p = 0.004$).

The rate of cases living in apartments and detached houses with a lesser number of windows was higher than the controls; with no significant difference ($p = 0.499$). The percentage of indoor pollution fuels in the homes like wood, coal and gas were quite high in two groups (81.3% in case group; 90.7% in control group). Central heating and electric stoves were more common in the houses of the cases, while fuels used for cooking or heating, such as firewood, charcoal and gas were more common in the houses of controls ($p = 0.007$). No significant difference was found between the case and control groups according to the mean air volume per individual ($p = 0.201$) (52.7 vs. 50.2 m³). The ratio of LTRI in the last two years was found significantly higher in the case group (42.7 vs. 16.7%; $p < 0.001$). Existence of chronic diseases in parents were found at similar ratios while the ratio of chronic diseases in the cases was higher; the difference was not significant ($p = 0.077$).

Paternal smoking frequency was 54.7 and 61.3% in the cases and the controls, respectively. Maternal smoking frequency was 34.7 and 39.0%, respectively. The percentage of other smokers was determined as 9.3% in both groups. The rates of paternal, maternal or other's smoking at home were similar in two groups.

According to cut-off value of 30 ng mg⁻¹ of urinary CCR, the prevalence of passive smoking was 87.3% in case group and 84.7% in control group ($p = 0.618$). However, a significant difference was found between passive smoking prevalence in groups at level of 60 ng mg⁻¹ of urinary CCR ($p < 0.001$). The children with LTRI had more dense ETS exposure compared to the healthy children (OR = 4.72; 95% CI = 2.62) (Table 2). None in groups was active smoker.

Indoor smoking status of two groups is shown in Table 3. In the case group, the mean number of cigarettes smoked at home and the mean urinary CCR were significantly higher than the control group ($p = 0.040$, $p = 0.016$, respectively). The cases with LTRI were heavy smokers and were exposed to a higher intensity of ETS.

In the case group the mean number of cigarettes smoked per day by the mother, by other individual living in the home or in the child's room was higher than the control group although it did not cause a significant difference. The correlations between some variables in groups are shown in Table 4.

As the number of cigarettes smoked at home increased, urinary CCR in the cases and the controls increased significantly ($p = 0.016$, $p < 0.001$, respectively). As the number of smokers at home increased, the number of cigarettes smoked at home and urinary CCR also increased ($p = 0.007$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). Additionally, as it was more

TABLE 2
Distribution of cases and controls according to passive smoking status

Characteristics	Case (n = 150) (%)	Control (n = 150) (%)	p^*	OR	95% CI
Smoking in residence	71.3	72.0	1.000	0.970	-
Paternal smoking	54.7	61.3	0.289	0.756	0.451-1.263
Maternal smoking	34.7	39.3	0.489	0.829	0.488-1.409
Other residents smoking	9.3	9.3	0.843	1.000	-
Urinary CCR ≥ 30 ng mg ⁻¹ creatinine	87.3	84.7	0.618	0.937	0.346-2.538
Urinary CCR ≥ 60 ng mg ⁻¹ creatinine	76.7	50.7	0.000	4.727	2.624-8.516

*McNemar chi-square test.

TABLE 3
Comparison of case and control groups according to mean passive smoking exposure

Characteristics	Case		Control		p^*
	Mean	Standard error	Mean	Standard error	
Cotinine ng mg ⁻¹ creatinine	141.78	11.9	108.95	10.6	0.016
Number of cigarettes (at home/day)	7.97	0.72	5.96	0.52	0.040
Number of cigarettes (mother/day)	4.44	0.58	3.56	0.48	0.244
Number of cigarettes (father/day)	10.24	0.99	10.13	0.87	0.936
Number of cigarettes (other residents/day)	1.96	0.60	1.17	0.36	0.228
Number of cigarettes (children's room/day)	2.62	0.36	2.13	0.27	0.268

*Paired *t*-test.

TABLE 4
Correlation between some variables in case and control groups

	u-CCR		Number of cigarettes		Number of smokers		m ³ per individual	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Case group (n = 150)								
Number of cigarettes smoked at home	0.197	0.016						
Number of smokers at home	0.218	0.007	0.686	0.000				
m ³ per individual at home	-0.036	0.665	-0.128	0.119	-0.091	0.268		
Age of child	-0.295	0.000	-0.039	0.633	-0.144	0.078	0.104	0.206
Control group (n = 150)								
Number of cigarettes smoked at home	0.331	0.000						
Number of smokers at home	0.358	0.000	0.692	0.000				
m ³ per individual at home	-0.142	0.082	-0.138	0.093	0.207	0.011		
Age of child	-0.262	0.001	0.068	0.406	0.032	0.701	-0.001	0.992

TABLE 5
Comparison of smoking based on parental reports and urine cotinine levels

	u-CCR ≥ 30 ng mg ⁻¹ creatinine		u-CCR < 30 ng mg ⁻¹ creatinine		Total		p*
	Number	(%)	Number	(%)	Number	(%)	
Case group (n = 150)							
Cigarettes smoked at home ^a	96	89.7	11	10.3	107	100.0	0.001
Cigarettes not smoked at home	35	81.4	8	18.6	43	100.0	
Total	131	87.3	19	12.7	150	100.0	
Control group (n = 150)							
Cigarettes smoked at home ^a	99	91.7	9	8.3	108	100.0	0.003
Cigarettes not smoked at home	28	66.7	14	33.3	42	100.0	
Total	127	84.7	23	15.7	150	100.0	

*McNemar chi-square test.

^aParental report.

apparent in the case group, there was significant negative correlation between the child's age and the urinary CCR. As the child's age decreased, urinary CCR increased. In this study 55.3% of the LRTI was determined in younger children (2–4 years old).

There was discordance between the parental reports and cotinine measurements and this incompatibility has been observed more in the case group. Urinary CCR were >30 ng mg⁻¹ in 35 (81.4%) of the 43 cases and in 28 (66.7%) of the 42 controls whose parents reported that they did not smoke at home ($p = 0.001$, $p = 0.003$, respectively) (Table 5).

Maternal smoking prevalence during pregnancy were similar in the two groups.

Discussion

In this study, passive smoking prevalence determined by urine cotinine measurement was 87.3% in children with LRTI and 84.7% in healthy children. The prevalence based on quantitative measurement

is higher than parental self-reports and this finding was consistent with the literature [7, 16, 23, 26, 28, 29]. A higher discordance was present between the parental self-reports and urine cotinine levels in the case group compared with the control group. This finding may suggest that families usually hide or not consider the possibility of ETS exposure by their smoking or the child may be exposed to ETS out of home.

The prevalence of active smoking among females aged 15 and over in Turkey was 20% to 29%, and $>60\%$ among males aged 15 and over [24]. In our study, paternal smoking prevalence was similar in the case and control groups. However, maternal smoking prevalence was higher in both groups (34.7% vs. 39.3%). This finding is not surprising because smoking prevalence is significantly higher in urban and slum areas compared to the general population in Turkey.

In the present study, the confounding factors such as age, gender, crowded living conditions that

facilitated the development of LRTI were controlled by pairing age, gender and residing street. The number of household (4.25 vs. 4.26) was not a risk factor for LRTI. The distribution of age and gender was same among the two groups and the variables like the occupation of parents, mother's education and perceived economical status were also similar. In a study carried out by Koch *et al.* [14], it was found that crowded living conditions were a risk factor in the 0–2 years old children. Prietsch *et al.* [15] observed that low educated mothers, bad environmental conditions, low income and crowded living conditions were risk factors for LRTI in children between 0–59 months old. In this study, cases and controls were matched according to age, gender and other environmental factors during the study planning stage leaving the ETS exposure intensity the only variable effecting LRTI. The presence of smoke in the home from fuel such as firewood, coal, gas had no impact on LRTI.

Lux [32] showed that, maternal smoking during pregnancy caused the development of LRTI in children between 18–30 months of age. Several researchers also, have reported that maternal smoking during pregnancy is an important risk factor for LRTI, especially in early childhood [3, 4, 7, 17, 33]. In the current study any relationship between maternal smoking during pregnancy and LRTI was not found. It is assumed that the high percentage of the older children according to young children in the study impeded the determination of the mentioned effect.

Several studies demonstrated that maternal smoking facilitated the development of LRTI and increased the severity of acute asthmatic attacks [11, 18, 19] Especially pre-school children spend the majority of their time with their mothers and therefore the impact of passive smoking on these children is expected to be more intense. The prevalence of maternal smoking in this study was found similar in the two groups. The mean number of cigarettes smoked per day by mothers of children with LRTI was higher than the control group (4.44 vs. 3.56); this difference was not statistically significant. However, the total number of cigarettes smoked at home was significantly higher in the cases. This can be an indication of poor reporting of cigarette smoking at home by mothers in the case group.

According to correlation analyses, there was a significant positive correlation between urinary CCR and number of cigarettes smoked at home in two groups, significance being higher in control group. This finding suggests that the parents of children in case group may under-report the child's exposure to tobacco smoking. This is consistent with the findings of Kohler *et al.* [34].

Although the ETS exposure rates were similar between the case and control groups at cut-off level

of 30 ng mg⁻¹ creatinine of CCR, the mean number of cigarettes smoked per day and the mean urinary CCR were significantly higher in the case group. When the cut-off level of urinary CCR was accepted as 60 ng mg⁻¹ creatinine it was found that passive smoking increased LRTI 4.7 times in children. It shows dose-dependant exposure. However this is an expected result and is consistent with the studies in the literature [5, 18, 23, 35]. The level of 30 ng mg⁻¹ creatinine of CCR as passive smoking indicator may be appropriate for countries having the low smoking prevalence. Nevertheless, a higher cut-off level of CCR (e.g. 60 ng mg⁻¹ creatinine) must be accepted for countries having higher exposure rates, like Turkey.

LRTI within the last 2 years is significantly higher in the case group. Chronic diseases were more frequent in the case group compared with the control group. The 58.9% of the previous chronic diseases in children are recurrent otitis media, adenoid hypertrophy and chronic tonsillitis, where passive smoking could be have a causal effect. In the literature, a positive correlation between passive smoking and upper respiratory tract infections it also reported [1, 3, 22]. These covariates are considered as important markers demonstrating the impact of ETS exposure on LRTI and the child's health. In present study, exposure to ETS was higher in preschool age.

In conclusion, passive smoking prevalence is very high in children with LRTI and in healthy children. A higher discordance was present between the parental self-reports and urine cotinine levels. Severe exposure to passive smoking in children was correlated positively with LRTI. It was concluded that passive smoking was an important risk factor for LRTI in children.

References

1. California Environmental Protection Agency; "Health effects of exposure to environmental tobacco smoke", Final Report. California Environmental Protection Agency Office Of Environmental Health Hazard Assessment, 1997.
2. Charlton A. Children's coughs related to parental smoking. *Br Med J* 1984;288:1647–49.
3. Gergen PJ. Environmental tobacco smoke as a risk factor for respiratory disease in children. *Respir Physiol* 2001;128:39–46.
4. Hofhuis W, Jongste JC, Merkus PJF. Adverse health effects of postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arc Dis Child* 2003;88:1086–90.
5. Landau IL. Parental Smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:202–6.
6. Li JSM, Peat JK, Xuan W, *et al.* Meta-analysis on the association between Environmental Tobacco Smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:5–13.

7. Peat JK, Keena V, Harakeh Z, *et al*. Parental smoking and respiratory tract infections in children. *Paed Respir Rev* 2001;2:207–13.
8. Souef PN. Tobacco related lung diseases begin in childhood. *Thorax* 2000;55:1063–7.
9. Cook GD, Strachan DP. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997;52:1081–94.
10. Cook GD, Strachan DP, Carey MI. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998;53:884–93.
11. Cook GD, Whincup PH, Jarvis MJ, *et al*. Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5–7 years: individual, family and community factors. *Br Med J* 1994;308:384–9.
12. Ronna RJ, Chinn S. Lung function, respiratory illness, and passive smoking in British primary school children. *Thorax* 1993;48:21–5.
13. Stoddard JJ, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1995;141:96–102.
14. Koch A, Molbak K, Homeo P, *et al*. Risk factors for acute respiratory tract infections in young Greenlandic children. *Am J Epidemiol* 2003;158:374–84.
15. Prietsch SO, Fischer GB, Cesar JA, *et al*. Acute disease of the lower airways in children under five years of age: role of domestic environment and maternal cigarette smoking. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:415–21.
16. Strachan DP, Cook D. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905–14.
17. Ehrlich IR, Toit D, Jordaan E, *et al*. Risk factors for childhood asthma and wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:681–8.
18. Mannino DM, Homma DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children. *Chest* 2002;122:409–15.
19. Strachan DP, Cook D. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal case control studies. *Thorax* 1998;53:204–12.
20. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, *et al*. Environmental tobacco smoke and absenteeism related to respiratory illness in school children. *Am J Epidemiol* 2003;157:861–9.
21. Irvine L, Crombie KI, Clark AR, *et al*. What determines levels of passive smoking in children with asthma? *Thorax* 1997;52:766–9.
22. Shiva F, Nasiri M, Sadeghi B, *et al*. Effects of passive smoking on common respiratory symptoms in young children. *Acta Paediatr* 2003;92:1394–7.
23. Seccareccia F, Zuccaro P, Pacifici R, *et al*. Research Group of the MATISS Project. Serum cotinine as a marker of environmental tobacco smoke exposure in epidemiological studies: the experience of the MATISS Project. *Eur J Epidemiol* 2003;18:487–92.
24. The Tobacco Atlas. http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_atlas/en/ (Accessed 7 September 2005).
25. Ersu R, Arman A, Save D, *et al*. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126:19–24.
26. Jarvis JM, Goddard E, Higgins V, *et al*. Children exposure to passive smoking in England since the 1980's: cotinine evidence, from population surveys. *Br Med J* 2000;321:343–5.
27. Matt GE, Wahlgren DR, Hovell MF, *et al*. Measuring environmental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory-based parental reports: empirical finding and discussions. *Tobacco Control* 1999;8:282–9.
28. Willers S, Axmon A, Feyerabend C, *et al*. Assessment of environmental tobacco smoke exposure in children with asthmatic symptoms by questionnaire and cotinine concentrations in plasma, saliva, and urine. *J Clin Epidemiol* 2000;53:715–21.
29. Mannino DM, Caraballo R, Benowitz N, *et al*. Predictors of cotinine levels in US children- data from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2001;120:718–24.
30. World Health Organisation. A programme for controlling acute respiratory infections in children; memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1984;62:45–58.
31. Henderson FW, Reid HF, Morris R, *et al*. Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in pre-school children. *Am J Respir Dis* 1989;140:197–201.
32. Lux AL, Henderson SJ, Pocock SJ. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. *Arch Dis Child* 2000;83:307–12.
33. Wang X, Tager IA, Vunakis HV, Speizer FE, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1997;26:978–88.
34. Kohler E, Sollich V, Schuster R, *et al*. Passive smoke exposure in infants and children with respiratory tract diseases. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:212–17.
35. Cunningham J, O'Connor TG, Dockery WD, *et al*. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:218–24.

Which cut-off level of urine cotinine:creatinine ratio (CCR) should be used to determine passive smoking prevalence in children in community based studies?

Environmental tobacco smoke (ETS) in the home is a major preventable health problem for children around the world. In children, ETS exposure (passive smoking) has been shown to be particularly associated with respiratory infection, especially lower respiratory tract infection (LRTI).¹⁻³ Exposure intensity of ETS among children shows a strong correlation with indoor parental and, especially, maternal smoking, the number of cigarettes smoked, the number and volume capacity of the rooms where cigarettes are smoked and individual metabolic diversities.⁴ The use of cotinine, a major metabolite of nicotine, as a biological marker of smoke absorption has been suggested as an approach to strengthen the evidence of the relation between passive smoking and respiratory illness. In several studies, a strong disagreement was present between parental self reports and quantitative measures. Epidemiological studies on ETS exposure report that cotinine measurement in body fluids (especially in urine) is a more powerful predictor of actual exposure compared to parental self reports, has a higher sensitivity and indicates a longer period of exposure.⁵ Globally the percentage of children exposed to ETS is considerably high and has been reported at between 29% and 69%.⁶

With regard to cut-off values, several limits have been proposed by investigators who compared cotinine in body fluids of smokers and non-smokers. Henderson *et al*⁷ reported that a cut-off cotinine:creatinine ratio (CCR) of 30 ng/mg identifies children exposed to smoking at home with a high degree of sensitivity (80%) and specificity (100%). This cut-off point has been commonly used to compare children unexposed and exposed to ETS. The cut-off CCR of 30 ng/mg creatinine as a passive smoking indicator may be appropriate for countries having low smoking prevalence. However, as the prevalence of passive smoking in developing countries such as Turkey is very high, this cut-off level would be insufficient to indicate the causative effect of ETS in LRTI correctly.^{8,9}

The case-control study carried out by Keskinoglu *et al*¹⁰ was conducted between October 2003 and April 2004 in an urban district of Izmir, Turkey. The case group (n = 150) consisted of children aged 2-12 years who had been diagnosed with LRTI. The control group (n = 150) comprised healthy children during the period of the study, and these children were paired with the cases according to age, sex and street resided in by the family. In our study, according to the cut-off CCR of 30 ng/mg, the prevalence of passive smoking was 87.3% in the case group with LRTI (n = 150) and 84.7% in the healthy children group (n = 150), with no significant difference (p = 0.618). However, a significant difference was found between passive smoking prevalence in groups at a urinary CCR of 60 ng/mg (76.7% and 50.7%, respectively) (p < 0.001). The children with LRTI had more dense ETS exposure compared to the healthy children (OR = 4.72; 95% CI = 2.62 to 8.51). When the cut-off level of urinary CCR was accepted as 60 ng/mg creatinine, it was found that passive

smoking increased LRTI in children significantly (p = 0.000). This finding indicated that the causative effect on LRTI of passive smoking was dose dependent.

We believe that the evaluation of ETS exposure using a higher cut-off level of CCR than 30 ng/mg creatinine, such as 60 ng/mg and over, to investigate whether there is any association between ETS exposure and LRTI in an intensive exposure status and to assess the dose dependent relation will be more accurate.

Pembe Keskinoglu

Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Public Health, Turkey

Dilek Cimrin

Dokuz Eylul University Hospital, Central Laboratory, Turkey

Gazanfer Aksakoglu

Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Public Health, Turkey

Correspondence to: Dr Pembe Keskinoglu, Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Public Health, 35340, Inciralti/Izmir, Turkey; pembe.keskinoglu@gmail.com

doi: 10.1136/tc.2007.021998

Accepted 23 May 2007

References

- 1 DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004;113:1007-15.
- 2 Cook GD, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357-66.
- 3 Gergen PJ. Environmental tobacco smoke as a risk factor for respiratory disease in children. *Respir Physiol* 2001;128:39-46.
- 4 Peat JK, Keena V, Harakah Z, *et al*. Parental smoking and respiratory tract infections in children. *Paed Respir Rev* 2001;2:207-13.
- 5 Matt GE, Wahlgren DR, Hovell MF, *et al*. Measuring environmental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory-based parental reports: empirical finding and discussions. *Tob Control* 1999;8:282-9.
- 6 World Health Organisation. *The tobacco atlas*. Available at: http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_atlas/en Accessed 20 April, 2007.
- 7 Henderson FW, Reid HF, Morris R, *et al*. Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. *Am J Respir Dis* 1989;140:197-201.
- 8 Boyaci H, Ehler N, Duman C, *et al*. Environmental tobacco smoke exposure in school children: parent report and urine cotinine measures. *Pediatr Int* 2006;48:382-9.
- 9 Karadağ B, Karakoç F, Ceran O, *et al*. Does passive smoke exposure trigger acute attack in children? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:318-23.
- 10 Keskinoglu P, Cimrin D, Aksakoglu G. Relationship between cotinine, lower respiratory tract infection, and eosinophilic cationic protein in children. *Eur J Pediatr* 2007;166:455-9.

Gebelerde Aktif ve Pasif Sigara İçiciliği ve Etkileyen Etkenler

Pembe KESKİNOĞLU¹, Dilek ÇIMRİN², Hatice Giray¹, Nuriye Ergül KARAKUŞ¹,
Gazanfer AKSAKOĞLU¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Gebelerde Aktif ve Pasif Sigara İçiciliği ve Etkileyen Etmenler

AMAÇ: İzmir ili İnönü Sağlık Ocağı bölgesindeki gebelerde aktif ve pasif sigara içiciliğini ve etkileyen etmenleri belirlemektir.

MATERYAL ve METOD: Kesitsel ve analitik araştırma yapılmıştır. Çalışmanın evreni 2004 yılı Mayıs ayında sağlık ocağı kayıtlarında yer alan 91 gebedir. Laboratuvar olanaklarının kısıtlılığı nedeniyle örnek seçimi yapılmıştır. % 95 güven aralığında, bilinmeyen prevalans ve sapma % 5 alınarak hesaplanan en az örnek büyüklüğü 74 gebeyken, laboratuvar olanakları göz önünde bulundurularak sapma % 7 alınmış, en az örnek büyüklüğü 62 gebe olarak bulunmuştur. Örnek sistematik örnekleme ile sağlık ocağı kayıtlarından seçilmiştir. Bağımlı değişken olan gebenin aktif veya pasif sigara içiciliği, gebenin kendi bildirişi ve idrarda kotinin düzeyi saptanarak belirlenmiştir. Sosyodemografik, ekonomik, gebelik ve doğumla ilgili değişkenler bağımsız değişkenleri oluşturmuştur. Veri çözümlemesinde SPSS 11.0 programı kullanılarak, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi uygulanmış, p=0.05 anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

BULGULAR: Örneğe çıkan tüm gebelere ulaşılmıştır. Almışığı gebenin yaş ortalaması 25.0, gebelik haftası ortalaması 22.9'dur. Oniki gebe (% 19.4) aktif veya pasif sigara içiciliği bildirmediği halde, idrar kotinin düzeyine göre tüm gebelerde sigara ile karşılaşma saptanmıştır. Bildirime göre aktif içicilik % 29.0'dur. Yaş, öğrenim, ev özelliği, kişi başı gelir, sağlık ve sosyal güvence gruplarında kotinin ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Evde sigara içici sayısının birden fazla olmasının ve gebenin içicilik özelliğinin (pasif, aktif ya da aktif ve pasif) kotinin ortalamasını anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur (p=0.000, p=0.000).

SONUÇ: Tüm gebelerin sigarayla karşılaştığı ve etkilendiği, aktif içiciliğin yüksek olduğu bulunmuştur. Bildirime dayalı aktif ve pasif sigara içiciliği, kotinin ölçümlerine göre düşük saptanmıştır.

Jinekolojik ve Obstetrik Dergisi, 19(3):153-158, 2005

Anahtar kelimeler: Gebelik, Sigara İçme, Kotinin

Active and Passive Cigarette Smoking in Pregnant Women and Effective Factors

OBJECTIVE: To determine the active and/or passive smoking and the effecting factors in pregnant women in İnönü Health Centre Area in İzmir.

STUDY DESIGN: A cross-sectional and analytic study was performed. The study population was the 91 pregnant women registered in the Health Centre in May 2004. Due to the limitations of the laboratory facilities, a sample was selected. At 95 % confidence interval (CI), with unknown prevalence and 5 % deviation, minimum sample size was 74 pregnant women, although concerning the limited laboratory facilities, deviation was accepted 7 % and the calculated minimum sample size was 62 pregnant. The sample was selected from Health Center records with systematic sampling. Smoking (active and/or passive) exposure which was the dependent variable was determined by self-reporting and urine cotinine measurements. Independent variables of the study were socio-demographic and economic characteristic; pregnancy and birth related factors. Data analyses were performed with Mann Whitney U and Kruskal Wallis tests on SPSS 11.0 programme where p=0.05 was selected as significance.

RESULT(s): All the subjects were accessed. Mean age of the pregnant women was 25.0, mean gestation week was 22.9. Although 12 women reported absence of active and/or passive smoking, urine cotinine measurements revealed exposure in all the pregnant. The self reported active smoking was 29.0 %. Cotinine mean levels were not statistically significant on maternal age, literacy, home status, per capita income, social and health security groups. Presence of more than one smoker in the home and the smoking status of pregnant woman (passive, active or both) significantly increased the mean cotinine level (p=0.000, p=0.000 respectively).

CONCLUSION(s): All pregnant women were exposed to tobacco smoke and the active smoking rate was high. Self reported active and/or passive smoking was less than cotinine measurements.

Journal of Gynecology and Obstetrics, 19(3):153-158, 2005

Key words: Pregnancy, Cigarette Smoking, Cotinine

GİRİŞ

Gebelikte sigara içilmesinin fetal yaşam, bebek ve çocuklar üzerinde kısa ve uzun süreçte çeşitli olumsuz etkilerinin olduğu, bu etkilerde hem aktif, hem de pasif sigara içiciliğinin benzer nedensel ilişki gösterdiği bilinmektedir (1). Sigara, ana ürünü olan nikotinin oluşturduğu plasental yetersizlik ve fetal hipoksi nedeniyle dış gebelik, ablato plasenta, plasenta previa, erken membran rüptürü gibi obstetrik komplikasyonlara neden olurken, spontan abortus, ölü doğum, prematürel, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği nedeniyle de perinatal, bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde morbidite ve mortalite sıklığını artırmaktadır. Sigara fetusta hava yollarını, akciğer gelişimini ve solunum fonksiyonlarını baskılayarak tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarına, hışıltılı solunuma, astmanın ortaya çıkmasına ve alevlenmesine neden olmaktadır (2-12). Araştırmalar gebelikte sigara içilmesinin anne sütünün azalmasında, ani bebek ölümünün görülmesinde ve ilerde çocuklarda gelişimsel davranışsal sorunların ortaya çıkmasında belirleyici rol oynadığını göstermektedir (13-16). Sigaranın neden olduğu sorunlar, antenatal dönemde sigaranın içilme dönemi, süresi ve karşılaşma yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir.

Son yıllarda anne ve çocuk sağlığında sigaranın zararlı etkilerinin anlaşılmasına bağlı olarak birçok ülkede gebelikte aktif sigara içme sıklığında belirgin azalmanın gözlenmesine karşın, özellikle pasif olarak sigara ile karşılaşmada önemli azalmanın olmadığı, bazı gelişmekte olan ülkelerde arttığı, sigarayı bırakmaya yönelik tutum ve davranışların çok yavaş değiştiği görülmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda, gebelerde aktif sigara içicilik prevalansı % 10-37, pasif sigara içicilik prevalansı ise, % 22-49 arasında değişmektedir (5,8,17,18,19,20). Gebelik öncesi aktif olarak sigara içenlerin yaklaşık % 30'unun gebelik boyunca içmeyi bırakmadığı, gebelikte sigara içenlerin üçte birinin de doğum sonrası içmeye devam ettiği bildirilmektedir. Eğitim düzeyi ve geliri düşük, çalışmayan, gebelik sayısı fazla, evlerinde oda sayısı az ve kalabalık aile yaşamı olan gebelerde aktif ve pasif sigara içimi daha fazla olmaktadır (18,21,22).

Epidemiyolojik araştırmalar gebelik döneminde içilen sigara sayısını ve pasif sigara içiciliğini belirten

kişisel bildirimlerin, nikotinin ana metaboliti olan ve karşılaşımı nicel olarak gösteren kotinin ölçümüne göre düşük prevalansta ve daha az güvenilir olduğunu göstermektedir (1,4,23,24,25,26). Kotinin başlıca plazma, tükürük, idrar ve saç telinde ölçülmektedir. İdrarda yarılanma ömrü ortalama 20 saattir ve serum değerlerine göre daha uzun süreli karşılaşmanın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (27). Türkiye genelinde yapılan bir araştırmada sigara içme prevalansı erkeklerde % 62.8, kadınlarda % 24.3 (ortalama % 43.6) bulunmuştur (28). Ülkemizde gebelerde aktif ve pasif sigara içiciliği prevalansı konusunda yayınlanmış bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Bu araştırmada, İzmir ili İnönü Sağlık Ocağı bölgesindeki gebelerde aktif ve pasif sigara içicilik prevalansını ve içiciliği artıran özellikleri belirlemek amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Araştırma İzmir ili İnönü Sağlık Ocağı bölgesinde yapılmıştır. Bu bölge gecekondu yerleşim özelliğindedir, sağlık ocağı kayıtlarına göre nüfusu 10,946 ve Nisan 2004 sağlık ocağı bildirimine göre gebe sayısı 91'dir.

Bu çalışma, araştırmaya alınan gebelerin doğacak bebeklerini 0-1 yaş içinde izleyerek, gebelikteki içiciliğin, bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimine etkisini saptamayı amaçlayan ileriye yönelik bir çalışmanın kesitsel toplanan ilk aşama verisinin değerlendirilmesini içermektedir. Araştırma kesitsel-analitik bir çalışmadır.

Araştırmanın evrenini, 2004 yılı Mayıs ayında sağlık ocağı kayıtlarında bulunan, İnönü Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 91 gebe oluşturmuştur. Tüm gebelerin adres bilgileri tam ve gebelerin hepsine ulaşılabilirken, laboratuvar olanaklarının kısıtlılığı nedeni ile örnek seçimi yapılmıştır. % 95 güven aralığında, bilinmeyen sıklıkta, % 5 sapma ile hesaplanan en az örnek büyüklüğü 74'ken, idrar kotinin analizi için gerekli olan kit sayısı göz önüne alınarak % 7 sapma ile hesaplanan en az örnek büyüklüğü olan 62 gebe, sağlık ocağı kayıtlarından sistematik örnekleme ile seçilmiştir. Örneğe çıkan 62 gebe, sağlık ocağı ebeleri tarafından sağlık ocağına çağırılmış, araştırmayı yapan kişiler tarafından yüzyüze görüşme yöntemi ile veri toplanmış ve idrar örneği alınmıştır.

Araştırmanın değişkenleri:

Bağımlı Değişkenler:

Gebenin aktif ve pasif sigara içiciliği: İki yöntemle belirlenmiştir. Oluşturulan anketle, gebenin verdiği bilgiye göre gebeliği sırasında kendisinin ve aynı evde yaşadığı kişilerin ev içinde sigara içicilik bilgileri alınmıştır. Ayrıca, gebeden alınan idrar örneğinde radyoimmünassay (RIA)

yöntemi ile kotinin bakılmıştır. İdrar laboratuvar analizi sonuçlarına göre 30 ng/ml/kreatinin düzeyi, gebelerde çevresel sigara dumanı ile karşılaşmayı gösteren sınır değer olarak kabul edilmiştir (29).

Bağımsız Değişkenler:

Gebenin yaşı, öğrenim durumu, işi, gebenin eşinin işi ve öğrenim durumu, gebenin sosyal ve sağlık güvencesi, ailenin yaklaşık aylık geliri, ailede kişi başı aylık gelir, algılanan sosyoekonomik durum, sosyoekonomik ve demografik değişkenleri oluşturmuştur.

Gebelik, doğum ve sigara içiciliği ile ilgili değişkenler; doğum ve gebelik sayısı, istemli ve istemsiz düşük sayısı, şu andaki gebeliğin haftası, gebenin özgeçmişinde ve soygeçmişinde hastalık varlığı, şu anki gebelikte sorun varlığı, gebelikte izlem durumu, gebelikte aktif ve pasif içiciliğin zararlarını bilme durumudur.

Oluşturulan anket ile gebelerle yüz yüze görüşülmüş ve gebelerden idrar örneği alınarak veri toplanmıştır. İdrar örnekleri alanda alındıktan sonra en geç 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmış, bulanıklık varsa santrifüj yapılarak, laboratuvar analizi yapılabilmek üzere -20°C'de saklanmıştır.

Laboratuvar analizi: Toplanan idrarlarda nikotin metaboliti (kotlinin), özgül radioimmünassay yöntem (DPC, CA, USA) ile saptanmıştır. İdrarda kreatinin düzeyi ROCHE Modüler Sistem kullanılarak ölçülmüştür. İdrarda kotinin değeri, ng/mg kreatinin olarak hesaplanmıştır.

Veri çözümlemesinde, SPSS 11.0 programı kullanılarak, bağımsız değişken grupları arasında idrar kotinin/kreatinin ortalamaları Mann Whitney U testi ile grup sayısı ikiden fazla ise, Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmış, p =0.05 olması durumunda etkisi irdelenen değişkenin anlamlı olarak idrar kotinin/kreatininini artırdığı belirlenmiştir.

BULGULAR

Araştırmanın örneği olan 62 gebenin tümüne ulaşılmıştır. Altmış iki gebeden anket bilgileri ve idrar örneği alınmıştır. Çalışmaya katılan gebelerin yaş ortalaması 25.0 (en az=16.0, en çok=40.0, S=±5.145) olarak saptanmıştır.

Araştırmaya katılan gebelerin sosyodemografik, ekonomik, doğurganlık özellikleri Tablo I'de, özetlenmiştir.

Gebelerin % 64.5'i 20-29 yaş grubunda, 1/3'ünden fazlası (% 38.7) okula gitmemiş, 61 gebe (% 98.4) ev kadını ve herhangi bir işte çalışmamış, eşlerinin % 83.9'u ilkokulu bitirmiş olduğu ve yarısından fazlasının düzenli gelir getiren bir işi olmadığı bulunmuştur (Tablo I).

Tablo I. Araştırmaya katılan gebelerin sosyodemografik, ekonomik ve doğurganlık özelliklerine göre dağılımı.

Özellikler	Sayı (n=62)	%
Yaş Grupları		
19 ve altı	8	12.9
20-29 yaş	40	64.5
30 yaş ve üzeri	14	22.6
Öğrenim Durumları		
Okula gitmemiş	24	38.7
İlkokulu bitirmiş	32	51.6
Ortaokul ve üzeri	6	9.7
Sağlık güvencesi		
Emekli Sandığı	1	1.6
SSK	16	25.8
Bağkur	1	1.6
Yeşil kart	33	53.2
Yok	11	17.7
Gebelik sayısı		
1	20	32.3
2-4	33	53.2
5-6	9	14.5

Gebelerin yarısından fazlasının (% 54.8) hane geliri üzerinden hesaplanan, aylık kişi başı geliri yoksulluk sınırı altında (Dünya Sağlık Örgütü'nün günlük kişi başı yoksulluk sınırı 2 dolar alınarak olmasına rağmen, yalnızca 19 gebe (% 30.9) ekonomik durumlarını kötü olarak nitelendirmiştir. Gebelerin % 71.0'ının sosyal, % 17.7'sinin sağlık güvencesi bulunmamaktadır. % 53.4'ü yetersiz bir sağlık güvencesi olan ve ayaktan sağaltım giderlerini karşılamayan yeşil karta sahiptir. Gebelerin 47'sinin (% 75.8) yaşadığı evler gecekondur özelliğindedir.

Gebelerin yarısından çoğunun (% 67.7) toplam gebelik sayısı birden fazladır, % 37.1'i daha önce doğum yapmamıştır, % 17.7'sinin istemsiz düşük öyküsü bulunmaktadır. Şu anki gebelik haftası ortalaması 22.9'dur (en az=5, en çok=40, S=±9.4). 24 gebe (% 38.7) şu andaki gebeliği sırasında tanı almış ve sağaltım gerektiren sorunu olduğunu bildirmiştir. Bu tanıların 22'si gebeliğe bağlı sorunlardır.

Bildirime göre, gebelerin 33'ü yalnızca pasif içici, 6'sı aktif içici, 12'si hem aktif hem pasif içicidir. 11 gebe (% 17.7) aktif ya da pasif içicilik bildirmemesine karşın, gebelerin tamamında idrarda kotinin değeri çevresel sigara dumanı ile karşılaşmanın sınır değeri olan 30 ng/mg kreatinin üzerinde bulunmuştur.

Gebelerin tümü aktif ya da pasif olarak sigaradan etkilenmektedir. 62 gebenin idrar kotinin/kreatinin ortalaması 2075.0 ve ortanca değeri 186.1 ng/mg kre-

Tablo II. Araştırmaya katılan gebelerin içicilik düzeyine göre dağılımı.

	Sayı (n=62)	%
30-99 ng/ml/kreatinin	15	24.2
100-499 ng/ml/kreatinin	28	45.2
500-4999 ng/ml/kreatinin	19	27.4
5000 ve üzeri ng/ml/kreatinin	2	3.2

Tablo III. Araştırmaya katılan gebelerin sosyodemografik ve ekonomik özelliklerine göre kotinin/kreatinin ortalamalarının karşılaştırılması.

Özellikler	Kotinin ortalaması	Standart hata	p değeri
Yaş grubu			
29 yaş ve altı (n=48)	22371.3	1608.0	0.080*
30 yaş ve üzeri (n=14)	1059.3	576.63	
Öğrenim durumu			
Hiç okula gitmemiş (n=24)	3960.6	3207.83	0.942*
İlkokul ve üzeri (n=38)	884.10	256.97	
Yaşadıkları evin özelliği			
Apartman (n=15)	172.5	25.24	0.150*
Gecekondu (n=47)	2682.2	1643.60	
Gebelikte sağlık sorunu			
Var (n=24)	1045.4	390.06	0.613*
Yok (n=38)	2738.6	2084.28	
Hanede kişi başı günlük gelir			
1 dolar ve altında (n=13)	6751.0	5911.68	0.364*
1 dolar üzerinde (n=49)	834.5	206.91	
Hanede kişi başı günlük gelir			
2 dolar altında (n=34)	3012.1	2267.77	0.977*
2 dolar ve üzerinde (n=28)	937.2	316.73	

*Mann Whitney U testi

atinindedir. Pasif içici olduğunu bildiren bir gebede 77600.0 ng/mg kreatinin olan yüksek bir değer saptanmıştır. Bu gebenin idrarı tekrar analiz edilmiş ve aynı değer bulunmuştur.

Gebelerin % 30.6'sının orta düzeyde aktif içicilik sınırı değeri üzerinde sigara dumanı ile karşılaştıkları ya da içici oldukları saptanmıştır (Tablo II).

Gebelerin bazı özelliklerine göre idrar kotinin/kreatinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo III'te özetlenmiştir.

Yaş grubu, öğrenim düzeyi, yaşanılan evin özelliği, ekonomik durumu ve gebelikte sağlık sorunu varlığının, idrar kotinin ortalamasını anlamlı olarak etkilemediği saptanmıştır (Tablo III). Ayrıca gebenin sosyal ve sağlık güvencesi varlığı, eşinin iş ve öğrenim durumu, gebenin aktif-pasif içiciliğinin gebelikte za-

Tablo IV. Araştırmaya katılan gebelerin içicilik özelliklerine göre kotinin/kreatinin ortalamalarının karşılaştırılması.

Özellikler	Kotinin ortalaması	Standart hata	p değeri
Evde sigara içen kişi sayısı			
0-1 kişi (n=47)	1902.7	136.04	0.000*
2-3 kişi (n=15)	2130.0	506.13	
Gebelikte içicilik özelliği			
İçicilik yok (n=11)	638.0	124.0	0.000**
Pasif içicilik (n=33)	2409.6	2344.2	
Aktif içicilik (n=6)	2207.8	655.2	
Pasif ve aktif içicilik (n=12)	2556.7	606.9	

*Mann Whitney U testi

**Kruskal Wallis testi

rarlı olmasını bilme durumuna göre idrar kotinin/kreatinin ortalamaları karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Evde sigara içen kişi sayısı iki ve üzerinde ise idrar kotinin ortalaması anlamlı olarak artmaktadır (p=0.000). Gebenin içicilik özelliği değerlendirildiğinde, içicilik gruplarının idrar kotinin ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.000) (Tablo IV).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, tüm gebelerin sigara dumanı ile karşılaştığı ve etkilendiğinin belirlenmesi en önemli bulgudur. Ülkemizde gebelerde sigaradan etkilenimi ölçümle saptayan ve gebelerde aktif ya da pasif içicilik prevalansı bildiren herhangi bir yayınlanmış çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde gebelikte aktif içicilik oranı % 10-37, pasif içicilik oranı ise, % 22-49 olarak bildirilmektedir (17,18,19,22). Gebenin kendi bildirimine göre 50 gebe (% 82.3) aktif veya pasif sigara içicisi olduğunu belirtmiş olmasına karşın idrar kotinin analizinde tümünün içici olduğu saptanmıştır. Sözel bildirimle dayalı sigara ile karşılaşmanın, kotinin ölçümlerine göre daha az güvenilir olduğu ve gerçek karşılaşmayı düşük gösterdiği bildirilmektedir (1,4). Bu çalışmada hem bildirimle, hem de ölçüme dayanan prevalansın literatürdeki çalışmalardan daha yüksek bir sonuç göstermesi oldukça önemlidir. Ayrıca, yoksul bir bölgede gebelerde bildirimle dayalı aktif içicilik prevalansının, Türkiye genelinde 1988'de yapılan geniş ölçekli bir çalışmadaki tüm 15 yaş ve üzeri kadınların içicilik oranından yüksek oluşu da dikkat çekicidir (28). Kişi başı aylık gelirin de-

ğışık sınıflandırılmalarında (açlık sınırı, yoksulluk sınırı ve asgari ücrete göre) gruplar arasında idrar kotinin/kreatinin ortalamalarında anlamlı fark bulunmamıştır. Farklılığın saptanmaması, yoksul bir gecekondu bölgesindeki kişilerin açlık sınırında bir aylık gelir ile geçinme durumunda olsalar da, sigara içicilik özelliklerini bir gereksinim gibi sürdürdüklerini düşündürmektedir. İdrar kotinin/kreatinin ortalamaları arasındaki farklılık anlamlı olmasa da, evlerinin gecekondu olduğunu bildiren gebelerde kotinin/kreatinin ortalamasının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Goel ve ark. az eğitilmiş, gebelik sayısı fazla ve daha kalabalık ev yaşamında gebelerin pasif sigara ile karşılaşmalarını daha yüksek bulurken, gebelerin aktif ve pasif sigara içicilik farkını bilmediklerini saptamıştır (4). İnönü bölgesindeki gebelerin 2'si aktif sigaranın, 7'si pasif sigaranın gebelikte bebeğe zararlı olduğunu bilmediklerini belirtmiştir. Chaaya ve ark. düşük eğitim, kalabalık ev yaşamı ve genç yaşın pasif içicilikle pozitif ilişki gösterdiğini, Penn ve ark. ek olarak işsizliğin ve evde sigara içen kişi sayısının da karşılaşım ve etkilenimi artırdığını saptamışlardır (18,22). Bu çalışmada yaş, eğitim, gelir, sosyal ve sağlık güvencesinin gebelerde idrar kotinin/kreatinin ortalamasını etkilemediği saptanmıştır. Bunun nedeninin, İnönü Sağlık Ocağı bölgesindeki gebelerin yaşam ortamlarının ve ekonomik koşullarının benzer olması gösterilebilir. Britton ve ark. yaptığı çalışmada gösterdiği gibi bu çalışmada da, evde sigara içen kişi sayısı arttıkça, idrar kotinin ortalaması anlamlı olarak artmaktadır (31).

Gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda içicilik prevalansı artmaktadır. Bu eğilim Türkiye'deki kadın nüfus için de geçerlidir. 1988'de yapılan PİAR araştırmasında kadınlarda içicilik % 25 düzeyindeyken, Dünya Sağlık Örgütü'nün Türkiye'de kadınlarda içicilik prevalansı öngörüsü 2000 yılı için % 29.0 dolayındadır (28,30). Bu artışı destekleyen en önemli bulgu, ortalamalar arası fark anlamlı çıkmasa da ($p=0.08$), 30 yaş ve üzeri gebelerde idrar kotinin/kreatinin değerlerinin daha düşük bulunmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada bildirim dayalı ve kotinin değeri saptanarak gebelerin aktif sigara içiciliği ve çevresel sigara dumanı ile karşılaşması çok yüksek bulunmuştur. İdrar kotinin/kreatinin düzeyini arttıran en önemli özelliğin evde sigara içen kişi sayısının artması ve gebenin içicilik çeşidi (aktif veya pasif)

olduğu saptanmıştır. Anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyen aktif ve pasif içiciliği azaltmaya yönelik önlemlerin yalnızca gebelere ve çocuk sağlığına yönelik kalmaması gerekir. Başarıya ulaşılması için temel çözüm olarak, toplumda genel içiciliği azaltacak resimde toplum bilinçlendirilmeli, yasal yaptırımlar uygulanmalı ve artırılmalı, sigara ile ilgili ücret politikalarının belirlenmesinde sigara şirketlerini değil toplum sağlığını geliştirmek hedeflenmelidir. Sigaraya karşı savaşım ülke yönetim politikası olarak benimsenmelidir. Ancak en çok etkilenen, içicilik kendi seçimi olmayan, sağlık riskleri daha fazla olan çocuk ve gebe gibi grupların korunmasına yönelik önlemler, geçici ya da kalıcı olmasına bakılmaksızın, acil ve öncelikli olmalı, her tür kazanım değerlendirilmelidir.

Teşekkür: Çalışmaya katkılarından dolayı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Endokrin Laboratuvarı çalışanı Biyolog Tevfik Uslu'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Wang X, Tager IB, Vukanis HV, Speizer FE, Hanrahan JP: Maternal Smoking during Pregnancy, Urine Cotinine Concentrations, and Birth Outcomes. A Prospective Cohort Study. *Int J Epidemiol* 26:978, 1997.
2. Hoffhuis W, de Jongste JC, Merkus PJFM: Advers health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 88:1086, 2003.
3. Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A: Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatr Pulmonol* 37:492, 2004.
4. Goel P, Radotra A, Singh I, Aggarwal A, Dua D: Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med* 50:12, 2004.
5. Salihi HM, Aliyu MH, Pierre-Louis BJ, Alexander GR: Levels of excess infants deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States. *Matern Child Health J* 7:219, 2003.
6. Gilliland FD, Barhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM: Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 167:917, 2003.
7. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ: Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 154:322, 2001.
8. England LJ, Kendrick JS, Gargiullo PM, Zahniser SC, Hannon WH: Measures of maternal tobacco exposure and infant birth weight at term. *Am J Epidemiol* 153:954, 2001.
9. Matsubara F, Kida M, Tamakoshi A, Wakai K, Kawamura T, Ohno Y: Maternal active and passive smoking and fetal growth: A prospective study in Nagoya, Japan. *J Epidemiol* 10:335, 2000.
10. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active and passive tobacco smoke and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology* 11:427, 2000.
11. Gilliland FD, Barhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters JM: Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 55:271, 2000.
12. Sadler L, Belanger K, Safflas A, Leaderer B, Hellenbrand K, McSharry JE, Bracken MB: Environmental tobacco smoke exposure and small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol* 150:695, 1999.
13. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester

- BM:** Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. Pediatrics 111:1318, 2003.
- 14. Letson GW, Rosenberg KD, Wu L:** Association between smoking during pregnancy and breastfeeding at about 2 weeks of age. J Human Lact 18:368, 2002.
- 15. Leung GM, Ho LM, Lam TH:** Maternal, paternal and environmental tobacco smoking and breast feeding. Paediatr Perinat Epidemiol 16:236, 2002.
- 16. Wisburg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ:** A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. Arch Dis Child 83:203, 2000.
- 17. Ventura SJ, Hamilton BE, Mathews TJ, Chandra A:** Trends and variations in smoking during pregnancy and low birth weight: evidence from the birth certificate, 1990-2000. Pediatrics 111:1176, 2003.
- 18. Penn G, Owen L:** Factors associated with continued smoking during pregnancy: analysis of socio-demographic, pregnancy and smoking-related factors. Drug Alcohol Rev 21:17, 2002.
- 19. Ebrahim SH, Floyd RL, Merritt RK, Decoufle P, Holtzman D:** Trends in pregnancy-related smoking rates in the United States 1987-1996. JAMA 283:361, 2000.
- 20. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC:** Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. Paediatr Perinat Epidemiol 11:140, 1997.
- 21. Fingerhut LA, Kleinman JC, Kendrick JS:** Smoking before, during and after pregnancy. Am J Public Health 80:541, 1990.
- 22. Chaaya M, Awwad J, Campbell OM, Sibal A, Kaddour A:** Demographic and psychosocial profile of smoking among pregnant women in Lebanon: public health implications. Matern Child Health J 7:179, 2003.
- 23. Peacock JL, Cook DG, Carey IM, Jarvis MJ, Bryant AE, Anderson HR, Bland JM:** Maternal cotinine level during pregnancy and birthweight for gestational age. Int J Epidemiol 27:647, 1998.
- 24. Lindqvist R, Lendhals L, Tollbom O, Aberg H, Hakansson A:** Smoking during pregnancy: comparison of self-reports and cotinine levels in 496 women. Acta Obstet Gynecol Scand 81:240, 2002.
- 25. Klebanoff MA, Levine RJ, Clemens JD, DerSimonian R, Wilkins DG:** Serum cotinine concentration and self-reported smoking during pregnancy. Am J Epidemiol 148:259, 1998.
- 26. Bardy AH, Seppala T, Lillsunde P, Kataja JM, Koskela P, Pikkarainen J, Hiilesmaa VK:** Objectively measured tobacco exposure during pregnancy: neonatal effects and relation to maternal smoking. Br J Obstet Gynecol 100:721, 1993.
- 27. Halken S, Host A, Nilson L, Taudorf E:** Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. Allergy 50:97, 1995.
- 28. Sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası kamuoyu araştırması, PIAR, Ocak 1988.**
- 29. Henderson FW, Reid HF, Morris R, et al:** Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. Am Rev Respir Dis 140:197, 1989.
- 30. http://www.who.int/tobacco/en/atlas_6.pdf.**
- 31. Britton ARG, Brinthaup J, Stebne MJ, James GD:** Comparison of self-reported smoking and urinary cotinine levels in a rural pregnant population. JOGNN 33(3):306, 2004.

İletişim adresi/Correspondence

Adres: Dr. Pembe Keskinoğlu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, PK: 35340, İnciraltı-İzmir
Tel: 0232-412 4001/4005
e-posta/e-mail: pembeskin@yahoo.com

TÜRK PEDIATRİ ARŞİVİ

Turkish Archives of Pediatrics

Kabul tarihi: 10.09.2007

Kayıt no: 922

Pasif sigara içiciliğinin çocuklarda solunum sistemi üzerindeki etkileri

The impact of passive smoking on respiratory system in children

Pembe Keskinoğlu, Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Gazanfer Aksakoğlu, Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Pembe Keskinoğlu, Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı/İZMİR

Tel: 0232 412 40 01, Fax: 0232 278 68 64

E-posta: pembe.keskinoglu@gmail.com

Özet

Pasif sigara (çevresel sigara dumanı) çocuk sağlığı üzerinde birçok olumsuz etkileri olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sigaranın olumsuz etkileri gebelik başlangıcından başlayarak ergenlik dönemi boyunca sürmektedir. Pasif sigara çocuklarda özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının ve astmatik belirtilerin artmasına yol açmaktadır. Çocukların pasif sigara maruziyeti Türkiye’de dahil olmak üzere tüm dünyada oldukça yaygındır. Pasif sigaraya maruziyet yoğunluğu ev içinde ebeveynin ve özellikle de annenin içtiği sigara, içilen sigara sayısı, sigara içilen oda sayısı ve hacmi ve bireyin metabolik özellikleriyle yakın ilişki gösterir.

Anahtar kelimeler: pasif sigara içiciliği, çocuk sağlığı, solunum sistemi enfeksiyonu

Abstract

Passive smoking (environmental tobacco smoke) is an important public health problem causing several adverse effects on the health outcomes of children. Adverse effects of passive smoking occur from conception through adolescence. Exposure to passive smoking in children is associated especially with increased upper and lower respiratory infection and increased asthmatic symptoms. Globally the percentage of children exposed to environmental tobacco smoke is considerably high, including Turkey. Exposure intensity of passive smoking shows a strong correlation with indoor parental and especially maternal smoking, the number of cigarettes smoked, the number and volume capacity of the rooms where cigarettes are smoked, and individual metabolic diversities.

Key words: passive smoking, child health, respiratory tract infection

Tanımlama

Pasif sigara içiciliği; sigara içmeyen bir kişinin, aynı yaşam ortamlarını paylaştıkları ve yakın ilişkide buldukları kimselerin içtikleri sigaranın dumanı ile karşı karşıya kalmasıdır (1). Literatürde pasif içicilik (passive smoking) yerine yan akım dumanı (sidestream smoke), çevresel sigara dumanı (environmental tobacco smoke), ikinci el içicilik (second-hand smoke) ve gönüllü olmayan içicilik (involuntary smoking) gibi tanımlamalar da kullanılmaktadır.

Çevresel Sigara Dumanı (ÇSD); doğrudan sigarayı içme durumu dışında başka kişinin soluduğu duman olup, aşağıdaki bileşenlerden oluşur:

1. İçici tarafından üflenilen (exhaled) duman (second-hand smoke, ikinci-el duman);
2. Sigaranın ucundan yanmakla oluşan duman (sidestream smoke, yan akım dumanı)
3. Yanan bir sigaranın kağıdı ve filtresinden sızan duman (lateral stream smoke, yanak duman) (2,3).

Çevresel sigara dumanının (ÇSD) özellikleri:

- a. Ana dumana göre daha fazla nikotin içerir.
- b. İçeriğindeki kanser yapıcı maddeler daha yüksek yoğunluktadır.
- c. Ev, işyeri, eğlence yeri, lokanta gibi kapalı alanlarda çevresel sigara dumanı yoğundur. Özellikle sigara içilen evlerde ev içi ÇSD yoğunluğu daha büyük boyutlardadır.

d. 1992'de Çevre Koruma Ajansı (Enviromental Protection Agency-EPA) ÇSD'yi Grup A kanser yapıcı madde olarak tanımlamıştır (**Tablo I**).

ÇSD ana dumandan farklıdır; 8 saatlik ÇSD ile karşılaşma doğrudan 20 sigara içiminin etkilerine karşılık gelmektedir (2,3). ÇSD'nda sistemik zehirleyiciler, gen değıştiriciler, kanser yapıcı maddeler üremeye ve gelişmeye etki eden zehirler gibi kimyasallar bulunur (2). ÇSD'nda bulunan ve akut etkileri olan bazı iritan ve zehirler şunlardır: amonyak, akrolein, karbonmonoksit, formaldehit, hidrojen siyanit, nikotin, nitrojen oksit, fenol ve sülfür dioksit. Bugüne kadar ÇSD'nda 50 adet kanser yapıcı madde, 6 adet üreme ve gelişmeye etkili zehir ve 12 adet hava için zehirli bulaşıcı madde saptanmıştır. (3). Sigaranın başlıca biyolojik aktif ürünleri, nikotin, kotinin, tiyosiyanat, karboksihemoglobin, hidroksiprolin, N-nitrosoprolin, aromatik aminler ve bazı proteinlerdir (2,4,5). Bu ürünler sigaradan etkilenimi gösteren maddelerdir, serum, idrar, tükürük ve saçta saptanabilirler (2). Tütünün etkilerinden asıl sorumlu olan madde nikotindir. Nikotin sigaradaki diğer biyolojik aktif ürünlere göre havada daha hızlı kaybolur, bu nedenle ölçümleri tam olarak doğruyu yansıtmaz.

Pasif içicilik epidemiyolojisi

Çocuk sağlığı üzerinde en az aktif sigara içiliği kadar olumsuz etkilere yol açan ve genellikle anne-baba kaynaklı olan pasif sigara sıklığı tüm dünyada yüksektir. Dünyada çocukların yaklaşık %40.0'ı pasif içicidir. Amerikan Pediyatri Akademisi'nin 1997'de yayınladığı ortak raporda, ABD'de 2-11 yaşları arasındaki çocuklarda pasif sigara içiciliğinin %43.0 olduğu bildirilmiştir. Pasif sigara içiciliği sıklığı, Küba'da; % 68.9, Endonezya'da; % 63.0, Arjantin'de; % 68.0, Çin'de; % 53.0; Peru'da; %29.0, Polonya'da; % 67.0, Rusya'da; % 55.3 olarak bildirilmiştir (2,6-8). İngiltere'de 3.5 milyon çocuk ya da başka bir tanımla 10 yaş altındaki çocukların yarısı en az bir sigara içen erişkinle birlikte yaşamaktadır. Bu çocukların % 20.0'ında anne ve baba, % 11.0'ında yalnız anne ve % 19.0'ında yalnız baba evde sigara içmektedir (7). Halken ve arkadaşlarının (8) Danimarka'da yaptığı bir çalışmada annelerin %42.0'ı her gün sigara içmekte ve çocukların %58.0'ı evde pasif sigara ile karşılaşmaktadır. Gebelikte sigara içen annelerin % 90.0'ı 5 yıl sonra da sigara içmeye devam etmektedir.

Türkiye'de yapılan ve daha çok bildirim dayalı çalışmalarda yüksek bir pasif içicilik sıklığı ile karşılaşmaktadır. Okul çocuklarında yapılan bildirim dayalı çalışmalarda pasif sigara prevalansını Ersu ve arkadaşları (9) %81, Güneşer ve arkadaşları (10) %67 bulmuşlardır. Karakoç ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada okul çocuklarının %74.0'ının evde pasif sigara içimi ile karşılaştığı belirtilmektedir. Evlerinde sigara içilen çocukların %42.0'ının yalnızca babasının, %6.6'sının yalnızca annesinin, %25.0'ının anne-babaların her ikisinin de sigara içtiği saptanmıştır. Boyacı ve arkadaşlarının (12) okul çocuklarında yaptığı çalışmada idrarda kotinin ölçümü ile saptanan pasif içicilik prevalansı daha düşük (%53) bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda çocuklarda pasif içicilik, ailenin aktif içiciliğinden daha yüksek sıklıktadır. Çünkü aileden herhangi birinin içiciliği çocuğun pasif içici olmasına neden olduğu için, yalnız anne ya da babanın içiciliğinden daha yüksek saptanır. ABD'de erişkinlerde aktif içicilik sıklığı %26.5, 2 ay-11 yaş çocuklarda çevresel sigara dumanı ile karşılaşma sıklığı ise %43 olarak bildirilmiştir (5). İngiltere'de ulusal düzeyde yapılan kesitsel çalışmada 11-15 yaş arası okul çocuklarında tükürükte kotinin düzeyi ölçülerek pasif içicilik

sıklığı araştırılmış, çocuklarda pasif içicilik %54.5, annenin içicilik sıklığı %29.2 ve babanın içicilik sıklığı %28.1 olarak saptanmıştır (13).

Çocuklar en fazla küçük yaşlarda pasif sigara ile karşılaşmaktadır. Pasif içicilik prevalansının tüm dünyada yüksek olmasının nedeni aktif sigara içiciliğinde beklenen azalmanın yeterince sağlanamamasıdır. Özellikle kadınların sigara içme sıklığında, erkeklere göre belirgin azalma görülmektedir, tersine Güney, Orta, ve Doğu Avrupa ülkelerinde içicilik sıklığında son yıllarda artış olduğu belirtilmektedir. Erkeklerde içicilik, gelişmiş ülkelerde %35, gelişmekte olan ülkelere % 50 dolayındadır. Çin, Beyaz Rusya ve Türkiye gibi ülkelere erkeklerde içicilik %60'ın üzerindedir. Kadınlarda aktif içicilik oranları gelişmiş ülkelere %22, gelişmekte olan ülkelere %9 dolayındadır. Dünya Sağlık Örgütü 2000 yılı kestirimine göre Türkiye'de aktif içicilik prevalansının, 15 yaş üzeri kadınlarda%20-29,erkeklerde %60'ın üzerinde olduğu belirtilmektedir (6).

Pasif sigaranın çocuk sağlığı üzerindeki etkileri: (14-16)

a) Doğum eylemi üzerine etkileri: Pasif içicilik spontan abortus, ölü doğum, ektopik gebelik, plasenta previya, ablasyo plasenta ve erken membran rüptürü görülme sıklığını artırmaktadır.

b) Fetal etkileri: Pasif sigaranın fetal büyümeye etkisi; düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, akciğer büyümesinin azalması ve solunum fonksiyonlarının azalması biçiminde olmaktadır. Sigara dumanının oluşturduğu olumsuz etkiler uterus içi oksijen azlığına bağlanmaktadır. Nikotin prostasiklin sentezini azaltır, damarlarda trombosit birikimine yol açarak arterlerin daralmasına neden olur. Dumandaki karbonmonoksit ise karboksihemoglobin oluşturarak hemoglobinin taşınmasını ve oksijen doygunluğunu azaltır. Annenin gebelik döneminde sigara içmesi düşük, ölü doğum ve yenidoğan ölümlerini % 25-35 artırmaktadır.

c) Ani bebek ölümü sendromu (SIDS: sudden infant death syndrome) : Gebelik sırasında annenin sigara içmesi ani bebek ölümü sendromu (SIDS) için önemli bir risk etmenidir. Ani bebek ölümünün nedeni açık değilse de geçerli olan hipotez fetal hipoksi olayıdır. Annenin gebelikte sigara içmesi plasental yetersizliğe yol açarak ya da fetustaki karbon monoksit ve karboksihemoglobin yoğunluğunu artırarak fetal hipoksiye neden olmakta, hipoksiden fetusun santral sisteminin gelişimi olumsuz etkilenip kalp-solunum merkezlerin kontrolü bozulmaktadır.

d) Solunum sistemine etkileri:

1) **Alt solunum yolu enfeksiyonları;** bronşiyolit, bronkopnömoni, pnömoni, bronşit,

2) **Astma oluşumu ve astmanın alevlenmesi**

3) **Süreğen solunum belirtileri:** Çeşitli çalışmalar çevresel sigara dumanı ile tekrarlayıcı öksürük, hışıltılı solunum (wheezing) ve fazla balgam çıkartma arasında olumlu ilişki saptamıştır; anne ya da babası sigara içen çocuklarda süreğen öksürük ve balgam, ailesi sigara içmeyenlere göre %30-80 fazla ve hışıltı riski 0-6 kat artmaktadır. Belirtiler daha çok 0-1 yaş ve okul öncesi çocuklarda görülmektedir. Belirtilerin görülmesinde prematürelite, ailede allerji öyküsü, aile bireylerinde küçük yaşlarda solunum hastalıklarının olması ve diğer çevre kirleticileri katkıda bulunmaktadır (**Tablo II**).

4) **Kistik fibrozis hastalığının alevlenmesi**

5) **Solunum fonksiyonlarında azalma**

e) Orta kulak enfeksiyonu: Yapılan birçok çalışmada pasif içiciliğe bağlı olarak çocuklarda kronik orta kulak enfeksiyonu ve orta kulak effüzyonlarının daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Hastalığın oluşum mekanizmaları olarak; pasif sigaranın mukosilier temizleme (klerens) mekanizmasını bozması, adenoid hiperplazi ve mukozal ödeme yol açarak üstaki borusunu daraltması, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayarak üstaki işlevini bozması gösterilmektedir.

f) Karsinojenik etkiler: Çocukluk çağı kanserleri ile pasif sigara arasındaki ilişkiye özgü az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yaşamında bir dönem pasif sigaraya maruz kalan çocuk ve erişkinlerde bütünsel olarak kanser riskinde artış olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerdeki lösemi ve lenfomanın gelişiminde kişinin 10 yaşından önce anne sigarasına maruz kalmasının önemli etkisi olduğu vurgulanmaktadır.

g) Algılama ve davranış üzerine olumsuz etkiler: psikomotor, sözel iletişim ve ince motor hareketlerde bozulma, okul başarısının azalması, algılama bozukluğu, hiperaktivite-dikkat eksikliği gibi olumsuz etkilerin pasif sigara içiminde daha fazla olduğu belirtilmektedir.

h) Büyüme geriliği

Pasif sigara içiciliğinin çocuklarda solunum sistemi üzerindeki etkileri

Pasif sigara içiciliği çocuklardaki olumsuz etkilerini daha çok alt ve üst solunum sistemleri üzerinde gösterir. Pasif içiciliğin başta erken çocukluk döneminde olmak üzere tüm çocukluk boyunca alt solunum yolu hastalıkları üzerinde kolaylaştırıcı ve artırıcı etkisi vardır. Pasif sigara içiciliği her yıl pnömoni, bronşiyolit ya da şiddetli astma nedeniyle çocukların hastaneye yatışlarında ve sağlık harcamalarında önemli bir artışa neden olmaktadır (15,16). ABD’de pasif sigara içiciliği doğrudan ya da dolaylı yoldan yılda 1.900–2.700 bebekte ani bebek ölümü sendromu’na, 260.000–300.000 çocukta bronşiyolit ve pnömoniyeye, 700.000–1.500.000 çocukta orta kulak enfeksiyonuna, 400.000–1.000.000 çocukta astım alevlenmesine neden olmaktadır (2).

Pasif sigara ile çocuğun karşılaşımı gebelik döneminde başlamaktadır (4,7,17). Gebelikte annenin sigara içmesi, fetusta bir yandan hava yollarının küçük ve dar kalmasına yol açarken, diğer yandan düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma neden olarak hava yollarının olgunlaşmasını engellemektedir. Yapılan çalışmalarda doğum öncesi dönemde pasif sigara içiciliği ile karşılaşan bebeklerde doğum sonrası solunum fonksiyonlarının bozuk olduğu ve bunun ileri çocukluk dönemlerinde de devam ettiği gösterilmiştir (15,18-20). Doğum öncesi başta sigara olmak üzere çevresel etkenlerle karşılaşma fetusun immün sistemini de etkileyerek doğum sonrası bebeklik döneminden başlayan solunum yolu enfeksiyonlarının oluşmasını kolaylaştırmakta, hava yolu yangısına ve reaktif hava yolu hastalıklarının gelişimine neden olmaktadır (21-28). Bebeklerde solunum enfeksiyonlarının daha fazla olmasının bebeklerin akciğerlerinin hızlı büyüme ve gelişmeye uğraması ve olaylardan daha fazla etkilenmesi gibi biyolojik nedenleri de bulunmaktadır. Bu dönemde bağışıklık sisteminin görece olgunlaşmamış olması da bu etkilenimi arttırmaktadır.

Yapılan meta-analizlerde, derlemelerde ve ileriye yönelik araştırmalarda, doğum sonrası dönemde ailenin sigara içimi ile karşılaşan 0-1 yaş grubu ve okul öncesi dönem çocuklarında bronşiyolit ve bronkopnömoni, okul çocuklarında bronşit, bronşiyolit, pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) daha çok görüldüğü ve yinelendiği, astmanın erken dönemde oluşumunun, sıklık ve şiddetinin arttığı saptanmıştır (2,15,16,29-33).

Cook ve Strachan (16) çocuklarda ilk 3 yaşta akut alt solunum yolu hastalıkları ile anne-baba sigara içimi ilişkisini incelemiş, anne sigara içiminin enfeksiyon üzerine etkisinin babanın sigara içmesinden fazla olduğunu ve ASYE nedeniyle hastaneye yatışın 3 kat arttığını saptamışlardır. Aynı yazarlar yapmış oldukları meta-analizlerde sigara içiciliğinin çocuklarda astım ve hışıltılı solunumun yanı sıra, uzun süreli öksürük, kronik balgam gibi solunum semptomlarını artırdığını, spirometrik incelemelerde solunum fonksiyonlarını azalttığını göstermişlerdir (18,28,33-37). ABD ve Kanada’da 8–11 yaş çocuklarda yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, ailenin sigara içiciliğinin üst solunum yolu enfeksiyonunu 1.7 kat ve kalıcı hışıltılı solunumu 1.4 kat artırdığı saptanmıştır (33). Cape-Town’da 7-9 yaş grubu çocuklarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasında çocukla aynı evde yaşayan her bir sigara içicisinin çocuklarda astım ve hışıltıyı bir kat artırdığı bildirilmiştir (35). Ferguson ve arkadaşları (36) yaptığı çalışmada annenin içtiği sigara sayısının günde 5 ve üzerinde olması durumunda 0–3 yaş ve 0–6 yaş grubu çocuklarda ASYE görülme riskinin sırayla 3.5 ve 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. İsveç’te hastane tabanlı yapılan bir çalışmada 3–15 yaş çocuklarda pasif sigara içiciliğinin astım alevlenmesini 2.6 kat artırdığı saptanmıştır (37). Anne-babanın her ikisinin sigara içmesi durumunda ASYE görülme sıklığı daha fazla artmaktadır.

Okul çocuklarında sigara içiminin astma, öksürük ve hışıltı görülme sıklığını artırdığı saptanmıştır (30,38). Gilliland (22) yaptığı çalışmada okul çocuklarında doktor tanımlı astma prevalansındaki artışta doğum sonrası değil, doğum öncesi dönemdeki sigara ile karşılaşmanın etkisi olduğunu saptamıştır. Bir başka çalışmada okul çocuklarında annenin sigara içiminin çocuklarda hışıltı, öksürük ve bronşit sıklığını %25-35 artırdığı, babanın sigara içiminin ise daha az etkili olduğu saptanmıştır (39). Li ve arkadaşlarının.(15) yaptığı meta-analizde, anne ya da babanın sigara içmesinin çocuklarda hastaneye yatışı gerektiren ASYE riskini 2 kat artırdığı belirtilmektedir.

Etki yolları

Pasif sigaranın çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açma mekanizmaları yeterince açıklık kazanmamıştır. Ani bebek ölümü nedeniyle yapılan otopsi çalışmalarında bebeklerin hava yolu doku örnekleri incelendiğinde, annesi günde 20’den fazla sigara içenlerde büyük hava yollarında iç duvar kalınlaşmasının fazla olduğu saptanmıştır. Bu kalınlaşmanın doğrudan etkileri bilinmemekle birlikte erken bebeklik döneminde duvar kalınlaşmasının hava yollarında daralmaya yol açacağı ve alt solunum yolu hastalıklarının oluşmasına zemin hazırlayacağı düşünülmektedir (2,14).

Pasif sigara hava yolu mukozasındaki epitel hücreleri üzerinde bulunan kirpiksi cisimciklerin hareketlerini bozarak bu cisimciklerin mikroorganizmalara karşı süpürücü etkilerini engeller, epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak mukozanın baraj etkisini bozar, böylece mikroorganizmaların ve allerjen etkenlerin solunum sistemine girişini kolaylaştırır (2,14,19). Oluşan alt solunum yolu enfeksiyonları uzun süreçte hava yolu yangısına yol açarak çocuklarda astıma kadar uzanan birçok allerjik hastalıkların gelişmesine neden olur. Nikotin nötrofil ya da makrofaj/monosit hücrelerinde süperoksit anyon ve oksijen radikallerinin oluşumunu baskılayarak bu hücrelerin fagositik aktivitelerini azalttığı ve enfeksiyon oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir. (2)

Pasif sigara “T-helper 1” (Th1) lenfositlerini baskılar, Th2 hücrelerini uyararak yangısal sitokinlerin (interleukine; IL) (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) salınımını artırır. Atopik ya da atopik olmayan çoğu astımlı

çocukların erken yaşlarında tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle tekrarlayan viral bronşiyolitler) geçirdikleri bilinmektedir (40-44).

Oymar (45) ve Ingram'ın (46) yaptıkları çalışmalarda çocuklarda tekrarlayıcı hışıltının gelişiminde ebeveynlerinin sigara içimi anlamlı bulunmazken, Koller ve arkadaşlarının (47) yaptıkları çalışmada hışıltılı çocuklarda gebelikte pasif sigara içicilik sıklığı %18.2, evde pasif sigara ile karşılaşma ise %30.3 sıklıkta saptanmış, infantil astım için en önemli risk etmeni olarak; pasif sigara, erkek cinsiyet ve güç yaşam koşulları belirlenmiştir.

Pasif sigara ile çocuklarda atopi gelişimi ilişkisi konusunda literatürde birbiriyle çelişen çalışmalarla karşılaşmaktadır. Bazı çalışmalarda özellikle doğum öncesi pasif sigaranın bebeklerde serum immünglobulin E (Ig E) düzeylerini arttırdığı, bu durumun allerjik hastalık gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir. Annesi sigara içen çocuklarda atopi gelişme riskinin pasif sigaraya maruz kalmayan çocuklardan daha fazla olduğu saptanmıştır (48-50). Bazı araştırmacılar ise tersine pasif sigaranın kordon kanında Ig E düzeylerini arttırmadığını, eozinofiliye neden olmadığını, doğum öncesi ve sonrası ebeveyn sigara içimi ile allerjik duyarlanma arasında ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (2,24). Murray (50) annesi sigara içen çocuklarda sadece atopik dermatit hastalığı varsa astım gelişebileceğini söylemektedir. Pasif sigaranın hava yolu yangısının varlığını dolaylı olarak gösteren belirteçler üzerindeki etkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Norveç'te yapılan bir okul çalışmasında ev içi sigaranın Eozinofil Katyonik Protein (ECP) üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır (51). Carlsen'in (52) 4 yaş altındaki sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmada; sağlıklı non atopik çocuklardaki serum ECP değerleri annenin sigara içmesi ve günlük içilen sigara sayısı ile anlamlı ilişki gösterirken yaş, cins, babanın sigara içimi ve ailede atopik öykünün varlığı anlamlı bulunmamıştır. Pasif içimin olasılıkla epitel yıkımı oluşturup, yangısal araçlarda değişiklik yaparak eozinofil aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Pasif sigaranın solunum sistemi hastalıkları üzerindeki etki mekanizmaları aşağıdaki gibi özetlenebilir: (2,16,40) (**Tablo III**)

- **Duyusal uyarım:** Akut göz ve burun irritasyonu, bronkospazm
- **Mukozal ödem:** Orta kulak enfeksiyonu
- **Azalmış siliyer klerens:** Orta kulak enfeksiyonu, kronik öksürük, balgam, alt solunum yolu enfeksiyonu
- **Goblet hücre hipertrofisi ya da aşırı salgılama:** Kronik öksürük, balgam, burun akıntısı
- **Solunum enfeksiyonu riskinde artma/enfeksiyonun şiddetlenmesi:** erken bebeklik döneminde başlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, hışıltı, bronşiyal hiperreaktivite

Pasif sigara içiminde tanı

Sigara dumanının iç ortam havasındaki yoğunluğu içilen sigara miktarına, oda hacmine ve oda havalandırmasına bağlı olarak değişir. Cinsiyet, yaş, ağırlık ve karşılaşma sırasındaki aktivite de etkilidir. Ayrıca sigara dumanının alım, dağılım ve metabolizmasındaki bireysel farklılıklar da doku ve sıvılardaki biyolojik aktif maddelerin yoğunluğunu etkiler (3,7,15,19).

Çocuklardaki pasif sigara prevalans saptamaları, sözlü bildirimlerin yanısıra nikotinin ana metaboliti olan kotininin saç, tükürük, serum ve idrar örneklerinde ölçümü ile yapılmaktadır (2,7, 37,53). Sigaranın en etkili

ürünleri nikotin ve onun asıl metaboliti olan kotinindir. Bunlar pasif içicilikte temel olarak bakılan biyolojik ürünlerdir. Nikotinin yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup, birkaç saat önce sigara ile karşılaşma ve etkileşimi gösterir. Yarılanma ömrü daha uzun olduğundan araştırmalarda kotinin düzeyine bakılması önerilmektedir. Plazma ve tükürükte kotinin düzeyleri birbirine benzerken, idrar değerleri plazma değerinin 5/6'sı kadardır. İdrardaki kotinin değerleri; kişiler arasında, yaşa bağlı olarak değişirken böbrek fonksiyonları, idrar akımı ve idrar pH'sından etkilenir. Seyreltme etkisindeki farklılıklar da göz önüne alındığında idrar kotinin düzeylerinin nanogram/mg kreatinin olarak ölçülmesinin daha doğru olduğu bildirilmektedir. Kotininin biyolojik sıvılardaki (idrar, serum, tükürük) yarı ömrü 15–19 saat kadardır; yakın zamandaki (son 2–3 gün) pasif sigara karşılaşımını gösterir, ancak bu süre nikotine göre daha uzundur. Kotininin süt çocuğu ve daha büyük çocuklardaki yarılanma ömrü erişkinden yüksektir; yenidoğanda 65 saat, 18 ayın altındaki süt çocuğunda 60 saat, 18 ayın üstündeki çocuklarda yaklaşık 40 saattir. Serum, tükürük ve saç gibi çeşitli sıvı ve dokularda bakılmasına karşın, yayılma olmaması ve görece daha uzun süreli etkilenim göstermesi açısından özellikle epidemiyolojik araştırmalarda idrarda kotinin ölçümü seçilmektedir. Kotinin en fazla annenin sigara içiminden etkilenir (2,11-13, 37).

Literatürdeki çalışmalarda idrarda kotinin ölçümlerine dayalı pasif sigara karşılaşımında belirtilen kesim değeri (cut-off) için genellikle Henderson'un (54) okul öncesi çocuklarda yaptığı çalışmasında belirttiği 30ng/mg kreatinin değeri kaynak gösterilmektedir. Bununla birlikte Türkiye gibi aktif ve pasif sigara içiciliğinin yüksek olduğu ülkelerde sigaranın doza bağlı olumsuz sağlık etkilerini göstermede 60 ng/mg ve üzeri gibi daha yüksek kesim değerlerinden içicilik sıklığının belirlenmesi daha gerçekçi bir yaklaşım olacaktır. Yapılan bazı çalışmalarda da hastalık oluşumunda pasif içiciliğin doz-yanıt etkisi gösterilmiştir. Bildirilen maruz kalım ve idrar kotinin düzeyi arttıkça çocuklarda geçirilen alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının arttığı saptanmıştır (15).

Epidemiyolojik araştırmalar pasif sigara ile karşılaşma sıklığını belirlemede sözlü bildirimlerin nicel ölçümlere göre daha az güvenilir olduğunu göstermektedir (30,53).

Sonuç

Sigara yaşamın her döneminde insan sağlığını tehdit eden en önemli toplumsal sorunlar arasında yer almaktadır. Türkiye gibi gelişmekte olan birçok ülkede erişkinlerde aktif sigara içim sıklığı çok yüksek olduğundan çocuklar çok küçük yaşlarda (doğum öncesi dönemden başlayarak) sigara ile karşılaşmakta ve sigaranın çocuk sağlığı üzerine olumsuz etkileri ömür boyu sürmektedir. Çocukların pasif sigara ile karşılaşımını genellikle evde anne-babanın sigara içmesi ile olmakta, zamanının büyük çoğunluğunu daha çok anne ile geçirdiğinden annenin sigara içmesi çocuk sağlığını daha fazla etkilemektedir. Çocuklarda pasif sigara nedeniyle ağırlıklı olarak üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları daha fazla görülmektedir. Pasif sigaranın olumsuz sağlık etkilerini en aza indirmek için çocuklu evlerde sigara içilmemesi, erişkinlerin (ve çocukların) sigara içmelerine karşı yasal uygulamaların etkinleştirilmesi, işyerleri, eğlence yerleri, lokantalar, kamu binaları gibi kamuya açık alanlarda sigara içme yasağının yaygınlaştırılarak uygulanması ve sigara kısıtlamasına direncin kırılması, tütün reklam ve promosyonlarının engellenmesi, okullarda öğrenci ve öğretmenlere yönelik eğitim programları, başta aile eğitimi olmak üzere kitlesel eğitim kampanyaları ve medya desteği gibi etkin savaşım yöntemlerinin sürdürülmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull* 1996;52:22-34.
2. California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final Report. California Environmental Protection Agency Office Of Environmental Health Hazard Assessment. 1997.
3. Karlıkaya C. Sigara Ana ve Yan Dumanının İçerikleri. www.toraks.org.tr/archive.php. Son erişim tarihi: 10 Mayıs 2007.
4. Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:202-6.
5. American Academy of Pediatrics. Environmental Tobacco Smoke: A Hazard to Children. *Pediatrics* 1997;99(4):639-641.
6. World Health Organisation. Tobacco Atlas 10. <http://www.who.int/tobaco/en/atlas/10.pdf>. Erişim tarihi: 11 Nisan 2007.
7. Couriel JM. Passive smoking and the health of children. *Thorax* 1994;49:731-4.
8. Halksen S, Host A, Nilsson L, Tavdorp E. Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995;50:97-105.
9. Ersu R, Arman AR, Save D ve ark. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126:19-24.
10. Guneser S, Atici A, Alparslan N, Cinaz P. Effects of indoor environmental factors on respiratory systems of children. *J Trop Pediatr* 1994;40:114-6.
11. Karakoç F, Dağlı E, Kut A, Pamukçu A. Çocuklarda Pasif Sigaraya Maruziyetin Serum Kotinin Düzeyi ile Belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1998;7:77-82.
12. Boyacı H, Duman C, Basyigit I ve ark. Determination of environmental tobacco smoke in primary school children with urine cotinine measurements. *Tuberk Toraks* 2004;52:231-6.
13. Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V et al. Children exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence, from population surveys. *BMJ* 2000;321:343-5.
14. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arc Dis Child* 2003;88:1086-90.
15. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:5-13.
16. Cook GD, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357-66.
17. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull* 1996;52:22-34.
18. Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998;53:884-93.
19. Gilliland FD, Berhane K, Islam T et al. Environmental tobacco smoke and absenteeism related to respiratory illness in schoolchildren. *Am J Epidemiol* 2003;157:861-9.
20. Peat JK, Keena V, Harakeh Z, Marks G. Parental smoking and respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:207-13.
21. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004;113:1007-15.
22. Stoddard JJ, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1995;141:96-102.
23. Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:40-6.
24. Karadağ B, Karakoç F, Ceran O ve ark. Does passive smoke exposure trigger acute attack in children? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:318-23.

25. Ribeiro SA, Furuyama T, Schenkman S, Jardim JR. Atopy, passive smoking, respiratory infections and asthma among children from kindergarten and elementary school. *Sao Paulo Med J* 2002;120:109-12.
26. Takizawa H, Tanaka M, Takami K et al. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:1906-13.
27. Gürkan F, Kırıl A, Dağlı E, Karakoç F. The effects of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000;16:465-68.
28. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking-5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53:117-23.
29. Gergen PJ. Environmental tobacco smoke as a risk factor for respiratory disease in children. *Respir Physiol* 2001;128:39-46.
30. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Early childhood infectious diseases and development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
31. Shiva F, Nasiri M, Sadeghi B, Padyap M. Effects of passive smoking on common respiratory symptoms in young children. *Acta Paediatr* 2003;92:1394-7.
32. Koch A, Molbak K, Homoe P et al. Risk factors for acute respiratory tract infections in young Greenlandic children. *Am J Epidemiol* 2003;158:374-84.
33. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking-6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal case control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
34. Cunningham J, O'Connor TG, Dockery WD, Speizer EF. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:218-24.
35. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, et al. Risk Factors for Childhood Asthma and Wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:681-8.
36. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Parental smoking and respiratory illness in infancy. *Arch Dis Child* 1980;55:358-61.
37. Willers S, Svenonius E, Skarping G. Passive smoking and childhood asthma. Urinary cotinine levels in children with asthma and in referents. *Allergy* 1991;46:330-4.
38. Rona RJ, Chinn S. Lung function, respiratory illness, and passive smoking in British primary school children. *Thorax* 1993;48:21-5.
39. Charlton A. Children's coughs related to parental smoking. *BMJ* 1984;288:1647-9.
40. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X et al. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002;3:22-30.
41. Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. *Arch Dis Child* 2000;83:307-12.
42. Gern JE. Mechanisms of virus-induced asthma. *J Pediatr* 2003;142(Suppl 2):S10-4.
43. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22(Suppl.2):S76-82.
44. Giovanni P. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:66-75.
45. Oymar K, Bjerknes R. Urinary eosinophil protein X in children with asthma: influence of atopy and airway infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:34-41.
46. Ingram JM, Rakes G, Hoover GE et al. Eosinophil cationic protein in serum and nasal washes from wheezing infants and children. *J Pediatr* 1995;127:558-64.
47. Koller DY, Halmerbauer G, Frisher T, Roithner B. Assessment of eosinophil granule proteins body fluids: is there a relation to clinical variables in childhood asthma? *Clin Exp Allergy* 1999;29:786-93.
48. Berrak GS, Özek E, Cebeci D et al. Increased cord-blood eosinophil count and prenatal exposure to tobacco smoke: a concern for development of atopy early in childhood. *Marmara Medical J* 2002;15:86-91.

49. Atici A, Altintas D, Yuksel B et al. Do parental smoking and history of allergy influence cord-serum IgE? *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:213-5.
50. Murray CS, Woodcock A, Smillie FI et al. Tobacco smoke exposure, wheeze and atopy. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:492-8.
51. Nja F, Roksund OD, Carlsen KH. Eosinophil cationic protein (ECP) in schoolchildren living in a mountainous area of Norway: a population-based study of ECP as a tool for diagnosis asthma in children with reference values. *Allergy* 2001;56:138-44.
52. Lodrup Carlsen KH, Halvorsen R, Carlsen K-H. Serum inflammatory markers and effects of age and tobacco smoke exposure in young non-asthmatic children. *Acta Paediatr* 1998;87:559-64.
53. Willers S, Axmon A, Feyerabend C et al. Assessment of environmental tobacco smoke exposure in children with asthmatic symptoms by questionnaire and cotinine concentrations in plasma, saliva, and urine. *J Clin Epidemiol* 2000;53:715-21.
54. Henderson FW, Reid HF, Morris R et al. Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. *Am J Respir Dis* 1989;140:197-201.

Tablo I. Çevresel sigara dumanının (ÇSD) özellikleri

- a. Ana dumana göre daha fazla nikotin içerir.
- b. İçerdiği kanser yapıcı maddeler daha yüksek yoğunluktadır.
- c. Sigara içilen kapalı alanlarda iç ortam ÇSD yoğunluğu daha fazladır.

Tablo II. Pasif sigaranın çocuk sağlığı üzerindeki etkileri

Doğum eylemine etkileri:	spontan abortus, ölü doğum, ektopik gebelik, plasenta previa, ablasyo plasenta, erken membran rüptürü
Fetal etkileri:	düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, solunum fonksiyonlarında azalma
Ani bebek ölümü sendromu	
Alt solunum yolu enfeksiyonları:	bronşiyolit, bronkopnömoni, pnömoni, bronşit
Astma ve astmanın alevlenmesi	
Kronik solunum semptomları:	tekrarlayıcı öksürük, hışıltılı solunum, balgam
Solunum fonksiyonlarında azalma,	
Orta kulak enfeksiyonu,	
Büyüme geriliği	
Algılama ve davranış bozuklukları	
Kanser	

Tablo III. Pasif sigaranın solunum sistemi hastalıkları üzerindeki etki mekanizmaları.

Duyusal uyarım:	Burun irritasyonu, bronkospazm
Mukozal ödem:	Orta kulak enfeksiyonu
Azalmış siliyer temizleme:	Orta kulak enfeksiyonu, kronik öksürük, balgam, ASYE
Goblet hücre hipertrofisi-aşırı salgılama:	Kronik öksürük, balgam, burun akıntısı
Enfeksiyon riskinde artma/enfeksiyonun şiddetlenmesi:	ASYE, hışıltı, bronşiyal hiperreaktivite

Bildiriler

1. Keskinoglu P, Giray H, Karakus NE, Aksakoğlu G. Gebelerde aktif ve pasif sigara içiciliği ve etkileyen etmenler. Üreme Sağlığı Kongresi Nisan 2005- Ankara
2. Keskinoglu P, Çımrın D, Aksakoğlu G. 2-12 yaş grubu çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonunda pasif sigara içiciliğinin etkisinin saptanması. 3. Ulusal Ana Çocuk Sağlığı Kongresi, 22-24 Eylül-2005 İZMİR. (Birincilik ödülü)
3. Keskinoglu P, Çımrın D, Aksakoğlu G. 2-12 yaş grubu çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonunda pasif tütün dumanı maruziyetinin etkisi. 8.Uluslararası Toraks Kongresi 2005 Antalya