

## Geç Başlayan Astımın Klinik Özellikleri

Jülide Çeldir, Zeynep Aytemur Solak, Mustafa Hikmet Özhan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Sık görülmesine rağmen, geç başlayan astıma (GBA) genellikle tanı konulamamakta ve gözden kaçmaktadır. Bu durum, yaşlılarda hastalığın klinik ve fonksiyonel özelliklerini yitirmesi ve eşlik eden kardiyak ve diğer solunum sistemi hastalıklarının sıklığındaki artışla açıklanabilir. Bu retrospektif çalışmada, GBA'nın klinik özellikleri ve erken başlayan astımla (EBA) arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. Elli yaşından sonra astım tanısı alan 52 GBA olgusu ile yaşamının ilk dekadlarında tanı konulan 50 EBA olgusu çeşitli klinik parametreler açısından karşılaştırılmıştır. GBA, kadınlarda daha sık bulunmuştur ( $p<0.01$ ); ailede allerjik hastalık anamnezi EBA olgularında anlamlı olarak yüksektir (%25'e karşılık %66,  $p<0.001$ ). EBA'da allerjik rinit görülme sıklığı artmıştır (%15.3'e karşılık %36,  $p<0.05$ ). GBA'da FEV<sub>1</sub> düzeyi düşüktür ( $p<0.001$ ). EBA'da çevresel allerjenler başlıca tetikleyici olarak bulunmuştur (%32.7'ye karşılık %72,  $p<0.001$ ) ve deri testi pozitifliği bu grupta daha sıktır ( $p<0.05$ ). GBA'lı olgularda ise başlıca tetikleyici infeksiyonlardır. Sonuçta, GBA ile EBA arasında klinik özellikler açısından farklılık bulunmuştur. GBA, EBA'dan daha ağırdır ve atopi ve allerjik hastalık sıklığı EBA'a göre düşüktür.

Anahtar sözcükler: geç başlayan astım, erken başlayan astım, atopi

*Toraks Dergisi, 2005;6(3):197-201*

### ABSTRACT

#### Clinical Features of Late-Onset Asthma

Despite the frequent occurrence of late-onset asthma (LOA), diagnosis generally remains unrecognized and overlooked. This may be explained by the lack of clinical and functional features of the disease in the elderly and high prevalence of associated cardiac or other respiratory diseases. In this retrospective study, we investigated the clinical features of LOA and its differences with early onset asthma (EOA). Various clinical parameters were compared in 50 subjects with EOA in which asthma was diagnosed in the first decades of life and 52 subjects with LOA in which asthma was diagnosed after 50 years of age. LOA was found significantly more frequent in women ( $p<0.01$ ). The history of allergic disease in family was significantly higher in the subjects with EOA (66% vs. 25%,  $p<0.001$ ). Frequency of allergic rhinitis was higher in subjects with EOA (36% vs. 15.3%,  $p<0.05$ ). FEV<sub>1</sub> values were lower in LOA group ( $p<0.001$ ). Environmental allergens were found as primary triggers in EOA (72% vs. 32.7%,  $p<0.001$ ) and positive skin prick test was significantly more frequent in this group ( $p<0.05$ ). Infections were found as primary triggers in subjects with LOA. In conclusion, some differences in clinical features were found between EOA and LOA. LOA is more severe than EOA and the prevalence of atopy and allergic diseases is lower than EOA.

Keywords: late onset asthma, early onset asthma, atopy

*Toraks Dergisi, 2005;6(3):197-201*

Geliş tarihi: 21.10.2004

Kabul tarihi: 07.01.2005

Yazışma Adresi: Dr. Zeynep Aytemur Solak  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir  
Tel : (0232) 388 14 23  
E-posta : zaasolak@med.ege.edu.tr

Türk Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur.

## GİRİŞ

Astım, daha çok, genç yaşlarda başlayan bir hastalık olarak bilinmekle beraber, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Yaşlılarda astımın sık görüldüğü ve 65 yaş üzerinde başlayan astım görülme sıklığının yılda 60-100/100 000 olduğu bildirilmektedir. Bu sıklık, genç ve orta yaş grubu erişkinlerdekinden farklı değildir [1]. Ancak, GBA'da tanı koymada güçlük yaşanmakta ve tanı gözden kaçmaktadır [2]. Tanı güçlüğü yaşanma nedeni çeşitli faktörlerle açıklanmaktadır [3]. Yaşamının erken döneminde astım ortaya çıkan olgularda allerjik faktörler önemli rol oynarken, GBA olgularında allerjik etiyojoloji daha seyrek [4]. Astımda karakteristik kabul edilen klinik ve fonksiyonel kriterler, ileri yaşlarda niteliğini yitirmektedir. Akciğerler ve göğüs duvarındaki anatomik ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle, semptomlar gençlerdeki kadar belirgin olmayabilir veya yaşla ilişkilendirilebilir. Bu olgularda görülme sıklığı, artan gastroözofageal reflü, kardiyak hastalıklar veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astımın klinik ve fonksiyonel özelliklerini değiştirebilmektedir [5,6]. Yine çoğu GBA hastasında, geçmişte sigara içme öyküsü bulunması da tanıda yanılgıya yol açabilir. Söz edilen faktörler hastalığı maskeleyebildiğinden, GBA'nın klinik özellikleri EBA'nunki kadar iyi tanımlanamamaktadır.

Bu çalışma, GBA'nın klinik özelliklerini araştırmak ve EBA ile klinik farklılığı olup olmadığını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgular

Retrospektif yürütülen çalışmada, GBA olgularını saptamak için üniversitemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Astım Polikliniği'nde bilgisayar hasta takip programına kaydedilmiş 859 olgudan, yaşı 50 ve üzerinde olan 87'sinin kayıtları incelenerek, yakınmaları 50 yaşından sonra başlayanlar seçilmiştir. Bu olgulardan kalp hastalığı, KOAH, bronşektazi ve gastroözofageal reflü gibi ek kronik hastalık anamnezi ve klinik bulgusu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma kriterlerine uygun 52 olgunun verileri değerlendirilmeye alınmıştır. EBA olguları için, yaşamının ilk iki dekadında astım tanısı alanlardan, protokol numaralarına göre ardışık 50 olgu çalışmaya alınmıştır.

İki gruptaki olguların dosyaları çeşitli klinik parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

### Yöntem

Olgular sigara içme durumu, ailede astım ve allerjik hastalık anamnezi, astımın şiddeti, eşlik eden hastalıklar (sinü-

zit, nazal polip, allerjik rinit) ve hastalığı tetikleyen faktörler (çevresel allerjenler, mevsim değişiklikleri, infeksiyonlar, psikojenik, mesleki maruz kalma, kimyasal iritanlar, ilaçlar, egzersiz) açısından değerlendirilmiştir.

Astım tanısı için geçerli kriterler, uygun klinik bulgular eşliğinde reversibl hava yolu obstrüksiyonunun ve/veya metakolin provokasyon testiyle hava yolu aşırı duyarlılığının saptanması olarak kabul edilmiştir [7]. Çalışmada, olguların atak dışı dönemde yapılan SFT sonuçları kayda alınmıştır. Reversibilite testi, ilk spirometrik ölçümden sonra 400 mcg salbutamol inhale ettirilip 20-30 dakika sonra testin tekrarlanmasıyla elde edilmektedir. Provokasyon testindeyse, metakolinin 0.03, 0.06, 0.250, 0.50, 1, 2, 4, 8 mg/ml konsantrasyonları kullanılmaktadır. En düşük konsantrasyonla başlanmakta, FEV<sub>1</sub>'de %20 düşmeye neden olan konsantrasyon belirleninceye kadar teste devam edilmektedir.

Hastalığın şiddetine göre olgular, hafif intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak gruplandırılmıştır. Buna göre, gündüz semptomları haftada 2'den, gece semptomları ayda 2'den az, atak dışında SFT'leri normal olgular hafif intermittan gruba dahil edilmiştir. Gündüz semptomları haftada 2'den, gece semptomları ayda 2'den sık olup, FEV<sub>1</sub> düzeyi beklenenin %80 ve üzeri olanlar hafif persistan grupta yer almışlardır. Hastanın her gün semptomu varsa ve gece semptomları haftada 2'den sıkırsa, SFT'de FEV<sub>1</sub> beklenenin %60-80'iye, orta persistan kabul edilmiş; fiziksel aktivitelerini kısıtlayan sürekli semptom tanımlayan ve gece semptomları yüzünden uyku düzeni bozulmuş, beraberinde FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %60'ının altında olan olgular ağır persistan olarak değerlendirilmiştir [7].

Sinüzit, nazal polip ve allerjik rinit tanıları kulak burun boğaz hekimi tarafından konulmuştur. Sinüzit tanısı için Water grafisi çekilmiştir.

Spirometrik ölçümlerin yanı sıra, kan eozinofil sayısı, atopik olguları saptamak üzere kanda total ve spesifik IgE düzeyleri ve deri "prick" testi sonuçları incelenmiştir.

Kan eozinofil sayısı, biyokimya laboratuvarının kullandığı referans aralığa göre >300/mm<sup>3</sup> ise, eozinofili olarak kabul edilmektedir. Bir tarama testi olarak kullanılan kanda spesifik IgE, bazı ot, ağaç polenleri, küf mantarları ve hayvan tüylerine karşı duyarlılığı saptamak için bakılmaktadır. Bunlardan herhangi birine karşı pozitiflik saptanması halinde, spesifik IgE pozitif olarak değerlendirilmektedir; ancak hangi allerjene duyarlılık saptandığı bildirilmemektedir. Doğada yaygın bulunan aeroallerjenlerin standardize edilmiş solüsyonlarıyla yapılan deri "prick" testindeyse ot, hububat ve ağaç polenleri, hayvan tüyleri, küf mantarları, ev tozu ve hamamböceğine duyar-

lık araştırılmaktadır. Bu allerjenlerden birine karşı testin uygulandığı yerde 3 mm veya daha büyük çapta ödem meydana gelmişse ve histaminle yapılan pozitif kontrol yerinde de ödem 3 mm veya daha büyükse, olgu o allerjene duyarlı olarak tanımlanmaktadır.

### İstatistiksel Analiz

“SPSS 10.0 for Windows” paket programında GBA ve EBA olgularının demografik ve klinik özellikleri ki-kare analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu özellikler arasında normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  $p<0.05$  olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Olguların demografik özellikleri incelendiğinde, GBA’da kadın olgu sayısının daha fazla olduğu ( $p<0.01$ ) ve EBA olgularının ailelerinde allerjik hastalık sıklığının anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo I). Sigara içen olgu sayısı iki grupta benzerdir. İçen olgular arasında EBA’da  $9.38\pm6$  (2-20), GBA’da  $18.7\pm15.7$  (3-50) paket-yılı sigara anamnezi vardır. İki grup arasında paket-yılı bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır. EBA’da olguların 3’ü (%37), GBA’da ise 2’si (%20) sigara içmeyi sürdürmektedir.

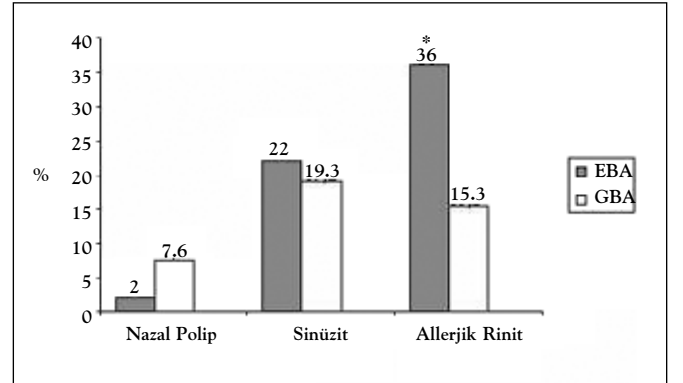
Tablo I. Olguların özellikleri		
	Erken Başlayan Astım	Geç Başlayan Astım
Olgu sayısı (n)	50	52
Yaş (ort±SD)	29.6±9.8 (17-51)	69.52±7.7 (50-89)
Cinsiyet: K/E (n)	26/24	40/12*
Sigara içme öyküsü (n, %)	8 (%16)	10 (%19.2)
Ailede astım (n, %)	19 (%38)	13 (%25)
Ailede allerjik hastalık (n, %)	33 (%66)**	13 (%25)
Hastalığın süresi (ort±SD)	10.9±7.8	10.3±6.8
FEV <sub>1</sub> düzeyi (n, %)		
≥%80 (beklenenin)	30 (%60)**	10 (%19.2)
%60-80 (beklenenin)	12 (%24)	26 (%50)**
≤%60 (beklenenin)	8 (%16)	16 (%30.8)**
* $p<0.01$ .		
** $p<0.001$ .		

Tablo II. Hastalığın şiddetine göre iki grupta hastalık sürelerinin dağılımı

FEV <sub>1</sub>	EBA Hastalık süresi*	GBA Hastalık süresi*
≥%80 (beklenenin)	11±8.3	11.3±6.8
%60-80 (beklenenin)	15.8±10.2	9.15±5.5
≤%60 (beklenenin)	13.1±5.9	10.5±6.9
*Ortalama yıl±SD.		

Astım tanısı konduğu tarihten çalışmanın yapıldığı tarihe kadar olan hastalık süresi her iki grupta benzerdir (Tablo I). İki grupta da hastalığın süresi ile şiddeti arasında bir ilişki yoktur (Tablo II).

Astımın şiddeti GBA’da daha ağırdır (Tablo I). Bu olgularda FEV<sub>1</sub> değerleri düşük bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ). Bronş provokasyon testi, EBA olgularının 27’sinde (%54), GBA olgularının 11’inde (%21) yapılmıştır. Hava yolu aşırı duyarlılığı ( $PC_{20}\leq 8$  mg/ml) açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

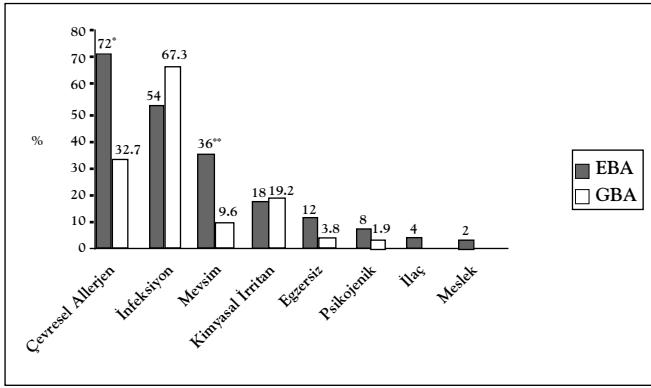


Şekil 1. Astıma eşlik eden hastalıklar.

\* $p<0.05$ .

Astıma eşlik eden sinüzit ve allerjik hastalıklar açısından incelendiklerinde, allerjik rinitin EBA olgularında görülme sıklığının arttığı dikkati çekmektedir ( $p<0.05$ ) (Şekil 1).

Gruplar, anamneze göre hastalığı tetikleyen faktörler açısından karşılaştırılmış, EBA’da çevresel allerjenler ve mevsim (ilkbahar) etkisinin ön plana çıktığı ve GBA ile aradaki farkın anlamlı olduğu gözlenmiştir (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ) (Şekil 2). İnfeksiyonlarsa yaşlı grupta en sık tetikleyici faktördür; ancak gruplar arası fark anlamsızdır. Kimyasal iritanlar, egzersiz, psikojenik faktörler ve ilaçlar açısından iki grup arasında fark yoktur. İlaç allerjisi EBA olgularında 2 kişide vardır. Bunlardan biri penisilin, diğeri sülfonamid allerjisidir.



Şekil 2. Astımda tetikleyici risk faktörlerinin gruplara göre dağılımı.  
\*p<0.001, \*\*p=0.001.

Kan eozinofil sayısı EBA'da 40 (%80), GBA'da 35 (%67) olguda bakılmış, >300/mm<sup>3</sup> eozinofil saptanan olgular açısından farklılık saptanmamıştır. Total IgE ve spesifik IgE düzeyleri EBA olgularının 26'sında (%52), GBA olgularının 9'unda (%17) araştırılmıştır. Total IgE düzeyi >100 IU/ml ve spesifik IgE sonuçlarının pozitif olmasına göre iki grup arasında fark yoktur. Spesifik IgE, EBA'de %57.7, GBA'da %50 oranında pozitifdir. Deri "prick" testi, IgE düzeyi bakılan olgular dahil olmak üzere, genç grupta 37 (%74), yaşlı grupta 13 (%25) olguda yapılmıştır. EBA olgularının 31'inde (%83.8), GBA'da ise 6 (%46.2) olguda bir veya birden fazla aeroallerjene duyarlılık saptanmış olup, aradaki fark anlamlıdır (p<0.05).

## TARTIŞMA

GBA'nın EBA ile farklılıklarının araştırıldığı bu çalışmaya göre GBA, kadınlarda daha sık görülmektedir. Atopi ve allerjik hastalıkla ilişkisi daha zayıftır. Tetikleyici faktörler arasında enfeksiyonlar ilk sırada yer almaktadır. GBA'da SFT değerlerine göre hastalık daha ağırdır.

Bugüne kadar yapılmış çalışmaların çoğunda, allerjen duyarlılığı ve eşlik eden allerjik hastalıkların GBA'da EBA'ya kıyasla daha az görüldüğü bildirilmektedir [1,3,4,8-11]. Vergne-negre ve ark. [11], EBA olgularının %100'ünde allerjik etioloji saptarken, GBA olgularında bu oran %40 olarak bulunmuştur. Diğer yandan Braman ve arkadaşlarının çalışmasında [12], astım tanısı alan genç olguların %62'sinin önceden allerjik hastalık anamnezi verdiği, GBA olgularının hiçbirisinde allerjik hastalık bulunmadığı bildirilmektedir. Literatürle uyumlu olarak olgularımızın sonuçları da atopi ve allerjik hastalıkların GBA etiolojisinde daha geri planda olduğunu desteklemektedir. Kan eozinofil sayısı, IgE düzeyleri açısından fark bulamadığımız çalışmamızda, iki grup arasında deri testlerinde allerjen duyarlılığı açısından farklılık bulunmuştur. Test yapılan olgu sayısı çok az olmakla beraber, yaşlılarda pozitif so-

nuç elde edilenlerin sayısı anlamlı olarak düşüktür. Braman ve arkadaşlarının çalışmasında da [12], benzer şekilde IgE ve kan eozinofil sayısı açısından yaşlı grupta da hafif yükseklik bulunmakla birlikte, genç grupla arasında anlamlı fark yoktur. Ek olarak, araştırmacılar yaşlı grupta hiçbir olguda deri testi pozitifliği saptamamışlardır. Yaşlılarda deri testleri pozitifliğinin azalması ya da saptanamaması, deri yanıtının azalmasına bağlı yalancı negatiflik artışından kaynaklanabilir [13].

Atopi yaşla ilişkili bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Geçmiş yıllara dayalı çalışmalarda allerjik astım başlama insidansının yaşla birlikte belirgin derecede azaldığı, 60 yaş üzerinde %3.8'e düştüğü [14], yaşamın ilk 3 dekadı sırasında deri testi pozitifliği en yüksek seviyede iken, 50 yaşından sonra hızla düştüğü bildirilmektedir [15]. Bazı GBA olgularında atopi, astım patogenezinde rol oynuyor görünse de, genel olarak aeroallerjenlerle tetiklenen astımın bu grupta seyrek olduğu kabul edilmektedir [2,16,17]. Bunun nedeni, ilerleyen yaşla birlikte allerji yanıtının azalması olabilir [12].

Yaşlılardaki astımda enfeksiyonun rolü önemli görünmektedir. GBA olgularının yarısından fazlasında ilk semptomların bir üst solunum yolu enfeksiyonuyla (ÜSYE) başladığı ve bundan sonraki astım ataklarının ÜSYE ile tetiklendiği bildirilmektedir [1]. Olgularımızda da enfeksiyon, ilk sırada yer almaktadır. Beasley ve ark. [18], çoğu olgunun ilk semptomlarının ÜSYE sonrasında başladığını ileri sürmektedirler. Çalışmalarından çıkan sonuca göre, enfeksiyonlar astım atağına yol açmaktan çok, astımın başlamasında rol oynamaktadır. Bu veriler göz önüne alındığında, enfeksiyon ileri yaş astımında ön plana çıkmaktadır. Bu durum, ilerleyen yaşla birlikte atopi ve allerjik hastalık sıklığındaki azalmaya bağlı görece bir artıştan kaynaklanabilir.

Çalışma sonuçlarımıza göre, GBA kadınlarda daha sıktır. Bunu bir nedeni, erkeklerde daha sık görülen [19] KOAH'ın eşlik ettiğini düşündüğümüz astımlıların dışlanması olabilir. Ancak, geç yaşta astım gelişen kadınların erkeklerden daha çok olduğunu vurgulayan birçok araştırmaya rastlanmaktadır [1,20-24]. Gerekçe olarak olguların astım anamnezlerinin menopozdan sonra ortaya çıkmasına dikkat çekilip hormonlarla ilişkisi üzerinde durulmakta [21,22], hormon replasman tedavisinin astım gelişme riskini artırdığı bildirilmektedir [25]. Kadınların erkeklere göre daha uzun ömürlü olmaları da görece bir artışa neden olabilir [1]. Öte yandan, erkeklerde daha sık olan sigara içme öyküsü nedeniyle, yakınmaların KOAH ile ilişkilendirilmesi kadınlardaki artışı açıklayabilir [26,27]. Son yıllarda obezitenin astım için bir risk faktörü olduğuna dair veriler giderek artmakta [28,29] ve obeziteyle astım arasındaki ilişkinin kadınlarda daha güçlü olduğu vurgulanmaktadır [29]. Bugüne kadar, nedeni ve patogenezi konusunda kesinlik kazanmış bir açıklama olmamakla beraber, görünüşte kadınlar GBA'dan daha çok etkilenmektedir.

GBA'nın bir başka özelliği, EBA'dan daha ağır seyretmesidir [24]. Bazı araştırmalarda, yaşamının erken dönemlerinde astım tanısı alan yaşlılarda solunum fonksiyonlarının, GBA'lı yaşlılardakinden daha düşük olduğu bildirilmektedir [3,5,12]. Araştırmacılar, fonksiyon kaybını hastalığın başlama yaşı ve süresinin uzun olmasıyla açıklamaktadır. Bu çalışmalarda, 65 yaş üzerinde astım tanısı alanlarla daha erken tanı alan yaşlılar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar dikkate alındığında, uzun süredir astımı olan yaşlılarda fonksiyon kaybının, hastalık tanısını yeni almış GBA'lılardakinden daha belirgin olması sürpriz değildir. Kliniğimizde yürüttüğümüz çalışmada, genç astımlılarla GBA olguları karşılaştırılmıştır. Uzun süredir hasta olan yaşlılarla GBA olguları karşılaştırılmadığı için yorum yapılamamaktadır. Vergenegr ve arkadaşlarının çalışmasında [11], sonuçlarımızla uyumlu olarak 50 yaşından sonra astım tanısı alanlarda, çocukluk çağında astım başlayan olgulara göre, astım daha ciddi seyretmektedir. GBA olgularının fonksiyon kayıpları gençlerle kıyaslandığında daha belirgindir. Çalışmamızda, hastalık süresinin solunum fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Hem EBA hem de GBA olgularında hastalık süreleri birbirine benzer olmasına rağmen, yaşlı grupta hastalık daha ağırdır. Fonksiyon kaybı, semptomların yaş nedeniyle hasta ve hekim tarafından önemsenmesinden ya da başka kronik hastalıklarla karıştırılmasından kaynaklanabilir. Genellikle yaşlılarda SFT ölçümleri de ihmal edilmektedir [1]. Dolayısıyla, yaşlılarda astım tanı ve tedavisinin gecikmesi söz konusu olabilir [2,6].

Retrospektif çalışmamızda, olguların klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Oldukça heterojen bir hastalık olan astımın ileri yaşlarda ortaya çıkan formunun daha iyi tanınması, patogenezi ve prognozu araştırmaya yönelik prospektif çalışmalarla sağlanabilecektir.

Sonuç olarak, GBA, kadınlarda sık görülmesi, atopi ve allerjik hastalıkla ilişkisinin daha zayıf olması, kliniğinin daha ağır seyretmesiyle EBA'dan farklı özelliklere sahip bir hastalık görünümündedir. Olasılıkla bu durum, GBA'da patofizyolojik süreçteki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW et al. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population based study in Rochester, Minnesota. *Chest* 1997;111:303-10.
- Braman SS. Asthma in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2003;19:57-75.
- Zureik M, Orehek J. Diagnosis and severity of asthma in the elderly: results of large survey in 1,485 asthmatics recruited by lung specialists. *Respiration* 2002;69:223-8.
- Kulczycki A Jr. Role of immunoglobulin E and immunoglobulin E receptors in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:5-14.
- Weiner P, Magadle R, Waizman J et al. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998;12:564-8.
- Sherman CB. Late-onset asthma: making the diagnosis, choosing drug therapy. *Geriatrics* 1995;50:24-33.
- National Institutes of Health. Practical Guide for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication No. 97-4053, 1997.
- Ulrik CS, Backer V, Dirksen A et al. Extrinsic and intrinsic asthma from childhood to adult age: a 10-year follow-up. *Respir Med* 1995;89:50:24-33.
- Papi A, Corbetta L, Fabbri M. What can we learn from late-onset and occupational asthma? *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 5):174-80.
- Burrows B, Martinez FD, Halonen M et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
- Vergenegr A, Antonini MT, Bonnaud F et al. Comparison between late onset and childhood asthma. *Allergol Immunopathol* 1992;20:190-6.
- Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM. Asthma in the elderly. A comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:336-40.
- Mungan D. Allerji deri testleri. In: Mirici A, Yıldız F; eds. Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri-2. 1. baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic A.Ş.; 2003:194-204.
- Smith JM. Incidence of atopic disease. *Med Clin North Am* 1974;58:3-24.
- Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, Burrows B. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. *Ann Int Med* 1976;84:129-33.
- Barbee RA. Epidemiology and natural history. In: Barbee RE, Bloom JW; eds. Asthma in Elderly. New York: Marcel Dekker Inc.; 1997:1-31.
- Quadrelli SA, Roncoroni AJ. Is asthma in the elderly really different? *Respiration* 1998;65:347-53.
- Beasley R, Cushley M, Holgate ST. A self management plan in the treatment of adult asthma. *Thorax* 1989;44:200-4.
- Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM; eds. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill; 1998:1398-420.
- Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:567-75.
- Ayres JG. Late onset asthma. This common clinical syndrome needs appropriate management. *BMJ* 1990;300:1602-3.
- Asthma, progesterone and pregnancy. *Lancet* 1990;335:(8683):204.
- Schatz M, Camargo CA Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:553-8.
- De Marco R, Locatelli F, Cerveri I et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:228-35.
- Barr RG, Camargo CA Jr. Hormone replacement therapy and obstructive airway diseases. *Treat Respir Med* 2004;3:1-7.
- Kitch BT, Levy BD, Fanta CH. Late onset asthma. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2000;17:385-97.
- Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
- Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship asthma severity and obesity. *J Asthma* 2004;41:521-6.
- Kim S, Camargo CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: The behavioral risk factor surveillance system 2000. *Ann Epidemiol* 2003;13:666-73.