



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

**ASTIMLI HASTALARDA İNTERLÖKİN-4 (IL-4) VE
LÖKOTRIEN C4 SENTAZ (LTC4S) GENLERİNİN
YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMET MESUT NEZİR ENGİN**

DÜZCE-2020



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

**ASTIMLI HASTALARDA İNTERLÖKİN-4 (IL-4) VE
LÖKOTRİEN C4 SENTAZ (LTC4S) GENLERİNİN
YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMET MESUT NEZİR ENGİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖNDER KILIÇASLAN**

DÜZCE-2020

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen ve her türlü problemimizde çözüm için kendisine koştığımız değerli hocam Dr. Öğr. Üy. Önder KILIÇASLAN'a

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan ve bir baba gibi şefkatini her daim hissettiğimiz değerli hocam Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a,

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, hastaların toplanması ve klinik takipleri sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Uzm. Dr. Ramazan Cahit TEMİZKAN'a,

Tez çalışmamda bana yol gösteren, genetik analiz ve yorumlama konusunda yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Recep ERÖZ'e,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU, Dr. Öğr. Üy. Nadide Melike SAV, Dr. Öğr. Üy. Seda Erişen KARACA, Uzm. Dr. Sevim TÜRAY'a

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum Dr. Öğr. Üy. Aybars ÖZKAN, Dr. Öğr. Üy. Murat KAYA ve Dr. Öğr. Üy. Murat KABAKLIOĞLU başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta eş kıdemlim Dr. Fatih KAYA olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Bugünlerimi görmesini çok istediğim, maalesef şuanda yanımda olmayan dedelerim Rahmetli Mehmet ENGİN ve Muhittin İZGİ'ye

Tıp eğitimim, uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde sürekli arkamda varlığını hissettiğim canım babam Cengiz ENGİN'e, anneme, kardeşlerime, kayınvalideme, kayınpederime ve bütün akrabalarım

İhtisas sürecimde sürekli yanımda olan, fikirleriyle bana yön veren ve tez sürecinde emeği geçen sevgili eşim Uzm. Dr. Esra ÖZEN ENGİN'e ve oğlum Selim'e

Tez çalışmamı 2018.04.03.891 numaralı proje ile destekleyen Düzce Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'ne

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Muhammet Mesut Nezir ENGİN

ÖZET

Giriş: Astım farklı uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ile karakterize, genetik ve çevresel risk faktörlerinin birleşiminden kaynaklanan tekrarlayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görülenidir. Günümüze kadar sürekli olarak prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi artan bir hastalık haline gelmiştir. Astım oluşumunda üç aşama sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, artmış havayolu duyarlılığı, havayolu inflamasyonu ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonudur. Astım multifaktöryel bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Astımlı ebeveynlerin çocuklarında astım riski arttığı uzun zamandır bilinmektedir ve astım prediktivite indeksinin üç majör risk faktöründen biridir. Astım, basit Mendelian kalıtım sergilemeyen karmaşık genetik yapıya sahip bir hastalıktır. Astım genetiği ile ilgili günümüzde yapılan birçok çalışma mevcuttur, ama hala net olarak astım genetiği anlaşılamamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde IL-4 veya LTC4S geninin yeni nesil dizi analizi yöntemi ile değerlendirildiği çalışma yoktur. Biz bu çalışma ile astım tanısıyla takip edilen hastalarda yeni nesil dizi analizi ile IL-4 ve LTC4 genindeki değişimleri ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde GINA kriterlerine göre astım tanısı konulup takip edilen 50 hasta üzerinde yapılmış prospektif bir çalışmadır. İlk olarak rutin amaçlı istenilen tam kan örneklerinden geriye kalan atık kanlardan DNA izolasyon işlemi yapıldı. İzole edilen DNA örneklerinden hedeflenen gen bölgeleri, bu bölgelere spesifik primerler kullanılarak çoğaltılıp saflaştırma işlemi uygulandıktan sonra hedefe yönelik yeni nesil dizi analizi yöntemiyle bu bölgelerdeki mutasyonlar saptandı. Ayrıca hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 32'si (%64) erkek, 18'si (%36) kız olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaşı ortalama $7,12 \pm 3,8$ yıl (1-16 yıl), semptom başlama yaşı ise ortalama $2,73 \pm 3,2$ yıl (3 ay-13 yıl) idi. Çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 31'inde (%62) mutasyon saptanmıştır. Astımlı olgu grubunda IL-4 geninde intron 1'de c.-33C>T, intron 3'de c.361-9C>A, ekzon 4'te c.23G>A ve intron 3'de c.360+18 C>A

mutasyonları saptandı. LTC4S geninde intron 4'te c.312-16 T>C, intron 3'de c.230-12 T>C, intron 1'de c.59-10 C>A, intron 1'de c.-33 C>T ve intron 3'de c.361-9 C>A mutasyonları tanımlandı.

Sonuçlar: Astıma en sık eşlik eden hastalık allerjik rinit ve alerjik konjonktivit olarak değerlendirildi. Astım tanısı koyarken MPV düşüklüğünün kriterlerden biri olabileceği kanaatindeyiz. Total IgE düzeylerinin astım tanısında önemli parametrelerden birisi olduğu çalışmamızda da görüldü. IL-4 geninde mutasyon taşıyıcı bireylerde akut ürtiker oluşma olasılığı, taşıyıcı olmayanlara göre 5,6 kat daha fazla olduğu görüldü. IL-4 geninde homozigot olarak mutasyon saptanan olguların kliniğinin heterozigot olanlara göre daha kötü olması IL-4 gen mutasyonlarının astım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda LTC4S geninde yüksek oranda gözlenen intron 4'te c.312-16 T>C genetik değişimi astımla ilişkilendirildi. Çalışmamızın astımın genetik alt yapısı ve farmakogenetik konusu üzerine yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

Anahtar kelimeler: Astım, Çocuk, IL-4 geni, LTC4S geni, Yeni Nesil Dizi Analizi

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a recurrent chronic inflammatory disease caused by a combination of genetic and environmental risk factors, characterized by increased airway sensitivity to different stimuli and reversible airway obstruction. It is the most common childhood chronic respiratory disease. To date, its prevalence, morbidity and mortality have become increasingly common. Three stages are held responsible for the occurrence of asthma. These are increased airway sensitivity, airway inflammation and reversible airway obstruction. Asthma is considered as a multifactorial disease. The risk of asthma in children of asthmatic parents has long been known and is one of the three major risk factors of the asthma predictive index. Asthma is a complex genetic disease that does not exhibit simple Mendelian inheritance. There are many studies on asthma genetics, but asthma genetics is still not clearly understood.

To the best of our knowledge, there are no studies in the literature in which the IL-4 or LTC4S gene have been investigated by the next generation sequence analysis method. In this study, we aimed to reveal the changes in IL-4 and LTC4 genes by the next generation sequencing in patients followed up with asthma diagnosis.

Materials and Method: This study is a prospective study conducted on 50 patients who were diagnosed with asthma according to GINA criteria and followed at the Pediatrics Clinic of Düzce University Medical Faculty. DNA isolation was performed from the remaining blood after routine whole blood samples. The targeted gene regions from the isolated DNA samples were amplified and purified using primers specific to these regions and mutations in these regions were determined by targeted next generation sequencing. In addition, demographic, clinical and laboratory data of the patients were recorded.

Results: A total of 50 patients, 32 (64%) male and 18 (36%) female, were included in this study. The mean age of the patients was 7.12 ± 3.8 years (1-16 years) and the mean age of onset of symptoms was 2.73 ± 3.2 years (3 months-13 years). Mutations were detected in 31 (62%) of the 50 patients included in our study. Mutations detected in the IL-4 gene were c.-33C>T in intron 1, c.3619 C>A in intron 3, c.23 G>A in exon 4, and c.360+18 C>A in intron 3. Mutations identified in the

LTC4S gene were c.312-16 T>C in intron 4, c.230-12 T>C in intron 3, c.59-10 C>A in intron 1, c.-33 C>T in intron 1, and c.361-9 C>A in intron 3.

Discussion: Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis were the most common comorbidities of asthma. We believed that low MPV might be one of the criteria in the diagnosis of asthma. Total IgE levels were found to be one of the important parameters in the diagnosis of asthma. The probability of acute urticaria in mutation carriers of the IL-4 gene was 5.6 times higher than in non-carriers. The fact that cases with homozygous mutations in the IL-4 gene were worse than those with heterozygous. Clinical findings in asthmatic cases showed that IL-4 gene mutations were associated with asthma. In our study, c.312-16 T> C genetic change in intron 4, which is highly observed in LTC4S gene, was associated with asthma. We hope that our study will shed light on larger and controlled studies on the genetic background and pharmacogenetics of asthma.

Keywords: Asthma, Child, IL-4 gene, LTC4S gene, Next-Generation Sequencing

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
TABLolar	IX
ŞEKİLLER	XI
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Astım	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Topluma maliyeti.....	4
2.1.4 Etiyoloji	5
2.1.5 Patogenez.....	12
2.1.6 Fizyopatoloji.....	21
2.1.7 Tanı.....	21
2.1.8 Ayırıcı Tanı.....	29
2.1.9 Astım Sınıflaması	30
2.1.10 Astım Tedavisi.....	32
2.2 Astım ve Genetik	46
2.3 İnterlökin-4 (IL-4) ve Astım.....	47
2.4 Lökotrien C4 (LTC4) ve Astım.....	49
2.4.1 Lökotrien C4 Sentaz (LTC4S).....	51
2.5 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi	52
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1 Araştırma Tipi, Yeri ve Hastaların Seçimi	53

3.2	Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	53
3.3	Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri	53
3.4	Araştırmanın Genel Planı.....	54
3.5	Genetik Çalışmalar	55
3.5.1	PCR.....	55
3.5.2	DNA İzolasyonu	57
3.5.3	Primerlerin tasarımı	58
3.5.4	Çalışma stratejisi.....	58
3.5.5	PCR.....	58
3.5.6	Yeni Nesil Dizi Analizi (Next-Generation Sequencing).....	59
3.5.7	Nextera Protokol.....	61
3.6	İstatistiksel Analiz	62
4	BULGULAR.....	64
4.1	Demografik Bulgular	64
4.2	Klinik Bulgular.....	64
4.3	Laboratuvar Bulguları	66
4.4	Genetik Bulgular	67
4.4.1	<i>IL-4</i> Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri 69	
4.4.2	<i>IL-4</i> Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Genetik Özellikleri.....	69
4.4.3	<i>LTC4S</i> Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	73
4.4.4	<i>LTC4S</i> Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Genetik Özellikleri	73
5	TARTIŞMA.....	77
6	SONUÇLAR.....	87
7	KAYNAKLAR	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	Antijen sunan hücreler
API	Astım prediktif indeksi
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
C/S	Sezaryen
CFC	Kloroflorokarbon
CysLT	Sisteinil lökotrien
FEV1	Zorlu ekspiratuar akım birinci saniye
FVC	Zorlu vital kapasite
HFA	Hidrofloroalkan
HPA	Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı
IFN-γ	İnterferon-gama
IL-4	İnterlökin-4
ISAAC	International study of asthma and allergies in childhood
İKS	İnhale kortikosteroid
KEBA	Kısa etkili inhale β 2- agonistlerden
KTİ	Kuru toz inhaler
LX	Lipoksin
LT	Lökotrien
LTC4	Lökotrien C4
LTC4S	Lökotrien C4 Sentaz
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
MHC	Major Histocompatibility Complex
MPV	Ortalama trombosit hacmi
NGS	Next-Generation Sequencing
NKT	Natural killer T hücreleri
ÖDİ	Basıncılı ölçülü doz inhaler
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PEF	Zirve ekspiratuar akım
PG	Prostaglandin
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
SABA	Hızlı etkili inhale β 2- agonist
SFT	Solunum fonksiyon testi
Taq	Thermus aquaticus
TCR	T hücre reseptörleri
Th	Yardımcı T hücresi
Th2	T helper 2
TNF	Tümör nekroz faktörü
TX	Tromboksan
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR

Tablo 1. Astım etiyoijisinde etkili risk faktörleri

Tablo 2. Astımda havayollarındaki inflamatuvar hücrelerin özellikleri

Tablo 3. Astım patogeneğinde rol alan havayolu yapısal hücreleri

Tablo 4. Astım oluşumunda rol oynayan ana mediatörlerin özellikleri

Tablo 5. Hava yolundaki yapısal değişiklikler

Tablo 6. Beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı düşündüren anamnez bulguları

Tablo 7. Tanı kriterleri

Tablo 8. Astımı Kontrol Altına Alan Tedaviye Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi

Tablo 9. GINA Rehberine Göre Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi

Tablo 10. Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemi

Tablo 11. Beş yaş ve altı çocuklarda günlük düşük doz inhale kortikostereoidlerin dozları

Tablo 12. 6-11 yaş arası çocuklarda inhale kortikostereoidlerin tahmini eşdeğer dozları

Tablo 13. 12 yaş üzeri çocuklarda inhale kortikostereoidlerin tahmini eşdeğer dozları

Tablo 14. Astım ile ilişkili genlerin fonksiyonel kategorileri

Tablo 15. PCR reaksiyon mikş içeriğı

Tablo 16. Yapılacak olan PCR işlemin için hazırlanmış olan döngüleri ve süresini gösteren protokol

Tablo 17. Olguların semptomatik durumları

Tablo 18. Astım Prediktif İndeksine göre olguların durumu

Tablo 19. Astımlı olgularda risk faktör sorgulaması

Tablo 20. Astımlı olgularda diğer alerjik hastalık görülme durumu

Tablo 21. Olguların laboratuvar bulguları

Tablo 22. Mutasyon tespit edilen hastaların demografik bulguları ve diğer alerjik hastalıklarla birlikteliği

Tablo 23. IL-4 geninde mutasyon olan ve olmayan olguların demografik bulgularının karşılaştırılması

Tablo 24. IL-4 geninde mutasyon olan ve olmayan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 25. LTC4S geninde mutasyon olan ve olmayan olguların demografik bulgularının karşılaştırılması

Tablo 26. LTC4S geninde mutasyon olan ve olmayan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

ŞEKİLLER

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

Şekil 2. Astım patogenezinde rol oynayan mekanizmalar

Şekil 3. Astımda havayolu obstrüksiyonu

Şekil 4. Virüs ile tetiklenen hışıltı ve epizodları olan beş yaş altı çocuklarda semptom paterninin astım tanısı olasılığı veya tedavi yanıtı ile ilişkisi

Şekil 5. İlk kez başvuran hastalarda tanısal yaklaşım algoritması

Şekil 6. Beş yaş ve altı çocuklarda basamaklara göre tedavi yaklaşımı

Şekil 7. İnterlökin-4 yapısı

Şekil 8. IL-4 geninin genomik görünümü

Şekil 9. IL-4'ün B ve T hücresi üzerine biyolojik olan etkisi gösterilmektedir

Şekil 10. Lökotrien C4 yapısı

Şekil 11. Araşidonik asit metabolizması

Şekil 12. LTC4S geninin genomik görünümü

Şekil 13. PCR siklusu ve sıcaklık değerleri

Şekil 14. Yeni Nesil Dizi Analizi akış şeması

Şekil 15. Olguların astım şiddet skorlamasına göre dağılımı

Şekil 16. Olguların mutasyonlara göre dağılımı

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Astım farklı uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ile karakterize, genetik ve çevresel risk faktörlerinin birleşiminden kaynaklanan tekrarlayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Çocukluk çağı kronik solunum yolları hastalıklarının en sık görülenidir. Günümüze kadar sürekli olarak prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi artan bir hastalık haline gelmiştir (2–4). Gelişmiş ülkelerde International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) yöntemi ile astım prevalansı %4-23 arasında saptanmıştır (5). Ülkemizde ise ISAAC yöntemiyle yapılan çocukluk çağı prevalans çalışmalarında kümülatif astım prevalansı %13,7-15,3 arasında değişmektedir (6).

Astım oluşumunda üç aşama sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, artmış havayolu duyarlılığı, havayolu inflamasyonu ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonudur. Hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak klinik semptomlar görülür. Obstrüksiyona katkıda bulunan birçok faktör söz konusudur; inflamasyon, bazal membran kalınlaşması, subepitelyal kollajen birikmesi, düz kas ve mukus bezi hipertrofisi, havayolu düz kas kontraksiyonu, havayolu mukozal ödemi ve mukus hipersekresyonu bunların başlıcalarıdır (7,8).

Astımda oluşan inflamasyon aşırı duyarlılık tip 1 reaksiyonudur. Solunan alerjenler antijen sunan hücreler (APC) ile karşılaşır ve aktivasyon sonrası saf T hücreleri yardımcı T2 (TH2) hücrelerine farklılaşır. Bu hücrenden salınan interlökin-4 (IL-4) ve IL-13 ile plazma hücreleri B lenfositine dönüşür ve antijene spesifik immünglobulin (Ig) E yapımı başlar. Kanda dolaşan Ig E bazofil, lenfosit, eozinofil ve makrofaja bağlanır. Bu bağlanma sonucu mediatörler (lökotrienler, prostoglandinler, serotonin gibi) perifere salınırlar ve erken faz reaksiyonuna yol açarlar. Geç faz reaksiyonu ise, 6-8 saat sonra gelişir. T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler doku hasarına yol açar. Remodelling (yeniden yapılanma) diye adlandırılan bu olaylar havayolunun geri dönüşümsüz değişimine neden olur. Astımda Th2 düzeyi artmıştır. Th2; IgE ve IL-4,

IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 sentezinde rol oynar. Astım tedavisinde amaç Th2'yi azaltıp, Th1'i arttırmaktır. Çünkü Th2'den salınan IL-4 ve IL-13 IgE sentezinin artmasında, IL-3, IL-5 ve GM-CSF ise eozinofilik inflamasyon oluşumunda rol oynar (7–10).

Bronşiyal astım patogeneğinde rol oynayan en önemli mediyatörlerden biri de sisteinil lökotrienlerdir. Lökotrienlerin etkileri; astımda bronş hiperreaktivitesini artırır, bronkospazm yapar, vasküler permeabiliteyi artırır, mukus sekresyonunu uyarır, eozinofillerin toplanmasını artırır ve astımın oluşumunda alerjik reaksiyon dışında solunum yoluna etkili nöral mekanizmaların rol almasını sağlar (7–10).

Astım multifaktöryel bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Astımlı ebeveynlerin çocuklarında astım riski arttığı uzun zamandır bilinmektedir. Basit Mendelian kalıtım sergilemeyen karmaşık genetik yapıya sahip bir hastalıktır. Astım genetiği ile ilgili günümüzde yapılan birçok çalışma mevcuttur, ama hala net olarak astım genetiği anlaşılamamıştır.

Biz bu çalışma ile çocuk yaş grubundaki astımlı hastalarda yeni nesil dizi analizi yaparak etyolojiden sorumlu genetik değişimi ortaya koymayı amaçlıyoruz. Astımda inflamasyon oluşum mekanizmasına baktığımızda birçok yolda IL-4 ve Lökotrien C4 Sentaz (LTC4S) yer alır. Çalışmamızda astımlı hastalarda IL-4 ve LTC4S genlerinin yeni nesil dizi analizi ile taramasını yaparak patogeneze neden olan mutasyonları saptamayı amaçladık. Daha önce astımlı çocuk hastalarda böyle bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışma sonucunda hastalığın oluşumunda IL-4 ve LTC4S genlerinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurularak uygulanılacak olan terapötik yaklaşımlar ile tedavi maliyetinin ucuzlamasının yanı sıra hastalar için yan etkileri az olduğu yeni bir tedavi stratejisinin geliştirilmesine katkı sağlanabilecektir. Buna ek olarak, mutasyon taşımasına rağmen klinik açıdan henüz bulgu vermemiş olan bireylerin çok erken aşamada tanı alması sağlanabilecek ve oluşabilecek morbidite ve mortalitelerin önüne geçilebilecektir.

Sonuç olarak hastaların ileriki yaşantıları için hayat kaliteleri artırılabilirliği gibi, gereksiz zaman kaybı, harcanan tedavi masrafları ve hastane giderleri erken tanı sayesinde önlenilecektir. Bunlara ilaveten bu çalışmayla birlikte bu konu ile ilgili literatürde eksik olan astım hastalığının genetik temeli ile ilgili bilgiler giderilmiş olacaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Astım

2.1.1 Tanım

Astım; öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı, balgam çıkartma, göğüste sıkışma hissi, göğüs ağrısı gibi tekrarlayan ve şiddeti zaman içinde farklılık gösteren semptomlarla karakterize kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin birleşiminden kaynaklanan değişik uyaranlara karşı hava yolu duyarlılığında artış ve tekrarlayan geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Obstrüksiyon kendiliğinden ya da tedavi ile düzelebilir. Astımda hava yolu inflamasyonu, sitokinler, artmış inflamatuvar hücreler, adezyon molekülleri, kemokinler, enzimler ve reseptörler ile karakterizedir. Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterir. Astım uygun bir tedavi ile kontrol altına alınabilir. Kontrol altında olduğunun en iyi klinik göstergesi, az sayıda alevlenme veya atak yaşanmamasıdır. Hasta veya toplum açısından yüksek maliyetli bir hastalıktır, fakat hastalığın tedavi edilmemesinin maliyeti daha da yüksektir (3,4,11,12).

2.1.2 Epidemiyoloji

Çocukluk yaş grubunun en sık gözlenen kronik hastalığı astımdır. Hastalığın prevalansı ile ilgili veriler, ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir ve farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha çok gözlemlendiği tespit edilmiştir. Astım her yaşta görülebilir, ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk yaş grubudur. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla ergenlik döneminde remisyona uğramaktadır. Ancak ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kronik ağır astım hastası olmaktadır (13).

Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisini araştırmak için temel olarak üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar ISAAC anketi, Amerikan Toraks Derneğinin uyarlanan anketi ve Aberg anket ve yöntemleridir.

Çocukluk çağında astım ve allerjik hastalık prevalansı, özellikle gelişmiş ülkelerde belirgin olmak üzere, giderek artmaktadır (14,15). Son yapılan çalışmalarda ise özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklığın artış gösterdiği saptanmıştır (13).

Prevalans artışının kesin sebepleri ise henüz bilinmemekle birlikte çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, değişen yaşam koşulları, iç ve dış ortam alerjenlerinin artması, çevre ve hava kirliliği, giderek daha çok kapalı ortamlarda yaşanması, günlük yaşamda azalan egzersiz, sigara ve diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve henüz tam olarak açıklanamamış genetik etkenler bu artışta suçlanmaktadır (16).

Dünyada 300 milyon astım hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca her 250 ölümden birinin astım nedeniyle olduğu ve astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü bilinmektedir. Kentleşmiş ve batı yaşam tarzını benimsemiş toplumlarda astım oranı giderek artmaktadır. Hatta bu oranın 2025 yılında kentleşmiş topluluklarda sıklığının %45-59'a ulaşması beklenmektedir. Dolayısıyla 2025 yılında tüm yaş gruplarında 400 milyon kişinin astım olabileceği tahmin edilmektedir (17).

Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışmasına göre (ISAAC) merkezler arasında çeşitli farklılıklar saptanmış ve prevalansın %1 ile %30,8 arasında değiştiği gözlenmiştir. Gelişmiş, gelişmekte olan ve az gelişmiş 56 ülkeyi içeren 155 merkezde yürütülmüş, 13-14 yaş grubu arası çocuklarda yapılan Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Anket Çalışmasında astım prevalansı %1,6-36,8 arasında bulunmuştur. Ülkemizde ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) anketi kullanılarak 27 ilde 0-17 yaş grubu 46.813 çocukta yapılan çalışma sonucunda; son 12 aydaki astım prevalansı %2,8, hayat boyu astım prevalansı %14,7 ve doktor tanıli astım prevalansı %0,7 olarak saptanmıştır (18–20).

2.1.3 Topluma maliyeti

Astım bireylerin yaşam kalitesini bozan bir rahatsızlık olmakla birlikte hasta ve devlet bazında da yüksek maliyetli bir hastalıktır. Astım tanı, tedavi ve takip ile kontrol altına alınabilir. Hasta uyumsuzluğu, tanı konmaması veya yanlış tedavi şekline dolaylı nedenlerle tedavi edilmemesinin maliyeti daha da yüksektir. Hastalığın kontrol altında olduğunun en iyi klinik belirtisi atak görülmemesi veya az sayıda atak görülmesidir (3,4).

Astımın yol açtığı maliyetler iki kategoriye ayrılabilir. Hastaneye yatış giderleri, acil servis kullanımları ve ayaktan tedavi giderleri tıbbi giderlerdir. Tıbbi olmayan giderler ise, astım kontrolü için kullanılan ürünler (antialerjik ürünler gibi),

rutin ev işleri, evlerde yapılan ana tamirat ve hastaneye ulaşım giderleri sayılabilir. Aynı zamanda ebeveynlerin çocuklarıyla ilgilendikleri dönemde iş gücü kaybı olması da dolaylı bir giderdir (21,22).

Erişkin astımlılar arasında Ankara ilinde yapılan prospektif bir çalışmada yıllık toplam maliyet $1467 \pm 111,8$ dolar olarak saptanmıştır (23). Başka retrospektif bir çalışmada, üçüncü basamak sağlık merkezlerinde astım atak başına düşen direk maliyet değerlendirilmiş ve atak başına ortalama 219,9 euro maliyet tespit edilmiştir. Maliyet hafif ataklar için 128,6 Euro, orta ataklar için 172,6 Euro, ağır ataklar için ise 308,2 euro olarak hesaplanmıştır (24).

Çocuklukta başlayan astım sıklıkla ergenlik döneminde remisyona uğradığı bilinmektedir (13). Astım hastaları tanı almadığında veya yanlış tedavi şekli uygulandığında progresyon gösterdiği ve ergenlik çağından sonra da kronikleştiği bilinmektedir. Bu durumda birey ve devlet açısından maliyet yükü oluşturmaktadır. Bundan dolayı astım hastalarının tanı alması ve doğru tedavi uygulanması maliyet kaybını önleyecektir.

2.1.4 Etiyoloji

Hastalığın gelişmesinde rol oynayan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler kişisel ve çevresel olarak üzere iki gruba ayrılır, bazı faktörler her iki grupta da rol alabilir (3) (Tablo 1). Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin hastalığın gelişmesini ve ortaya çıkarmasını sağlayan mekanizmaları karmaşıktır (25). Genetik yatkınlık, bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve enfeksiyonla karşılaşmanın zamanlaması bireylerde astım gelişimi açısından önemlidir (25,26). Multifaktöryel bir hastalık olan astımın ortaya çıkmasında en önemli faktör genetik iken, astım alevlenmesine yol açanlar genellikle çevresel faktörlerdir (4).

Tablo 1. Astım etiyolojisinde etkili risk faktörleri (3)

KONAK FAKTÖRLERİ
- Cinsiyet - Obezite - Genetik Faktörler - Atopi gelişimine yatkınlık oluşturan genler - Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık sağlayan genler
ÇEVRESEL FAKTÖRLER
- Alerjenler - İç ortam: ev içi akarları, kürklü hayvanlar (fare, kedi, köpek), mantarlar, küf, mayalar - Dış ortam: polenler, mantarlar, küf, mayalar - Enfeksiyonlar (özellikle viral) - Mesleksel duyarlaştırıcılar - Sigara: Hem aktif hem de pasif içiciler - Hava kirliliği: iç ve dış ortam hava kirliliği - Diyet

2.1.4.1 Konağa Ait Risk Faktörleri

2.1.4.1.1 Cinsiyet

Çocukluk çağında astım erkeklerde daha sık gözlenmekteyken, ergenlerde ve erişkin yaş grubundaysa kadınlarda sık görülür (3,4,27,28). Bunun sebebi ergenlik öncesi erkek çocuklarda hava yolu çapının daha dar, hava yolu tonusunun daha güçlü ve IgE düzeyinin daha üst seviyede olmasıdır (29). Ayrıca cinsiyete göre hastalığın kalıcılığı ve klinik remisyonunda da belirgin fark görülmektedir (30).

2.1.4.1.2 Obezite

Yapılan çalışmalarda obezitenin astım için risk faktörü olduğu görülmüştür (31). Obezitenin nörojenik, hormonal ve genetik etkilerine ilaveten akciğer mekaniği aracılığıyla solunum fonksiyonlarını etkilediği, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına neden olduğu öngörülmektedir (32). Astım ve obezite ilişkisini açıklamak için bazı mekanizmaların üzerinde durulmaktadır. Bunlardan bir kaçına bakacak olursak; obez kişilerdeki artmış yağ dokusunun göğüs duvarına bası yaparak kompliyansı azaltması, solunum çabasının artmasına bağlı olarak oksijen tüketiminin artması ve bunların

sonucu olarak dispnenin oluşmasıdır (33). Ayrıca leptin gibi belli mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma yatkınlığı arttırması söz konusu olabilir (3,34).

Prospektif kohort bir çalışmada, beş yıl boyunca izlenen yaklaşık 86.000 yetişkinin Vücut kitle indeksi (VKİ) ile astım gelişme riski açısından pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (35). VKİ ile astım insidansı ilişkisini erişkinlerde değerlendiren yedi prospektif çalışmanın (333.102 kişi) bir meta-analizinde; astım obez olan hastalarda normal kilodaki kişilere göre daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak VKİ arttıkça astım insidansı artmıştır (31).

2.1.4.1.3 Genetik

Astım genetik geçişli bir hastalık olmakla birlikte kalıtsal özelliği kompleks bir hastalıktır (3,4). Anne ya da babadan biri astımlı ise çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e kadar varmaktadır (36). İkizler arasında yapılan bir çalışmada astım, mevsimsel alerjik rinit ve egzema karşılaştırıldığında monozigotlarda dizigotiklere göre daha yüksek konkordans bulunmuştur (26).

Şu ana kadar astım ile ilişkilendirilmiş 600'ün üzerinde aday gen tanımlanmıştır (26). Astım birden fazla genin birbiri arasındaki ilişkisi ve bu ilişki ile çevrenin yoğun olarak etkileşimi sonucu multifaktöryel olarak ortaya çıkar. Astımın genetik geçişi oldukça karmaşık bir süreç sonucu gerçekleşmektedir. Çocukluk çağında bu geçiş iki farklı şekilde açıklanmaktadır.

1) Heterojen geçiş; birbirinden bağımsız olarak birçok farklı gen astıma neden olabilmektedir.

2) Poligenik geçiş; farklı genlerde oluşan polimorfizmlerin birbirleriyle karşılıklı etkileşimi sonucu oluşan genetik riskin, polimorfizmin tek başına oluşturduğu riskten farklı olması (epistasis) ve bireysel genetik riskin oluşturulmasıdır (26,37).

Birbirinden farklı kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler bulunmuşsa da, spesifik bir gen henüz bulunamamıştır. Astım genetiği çok bileşenli ve

çok bilinmeyenli bir denklemler içermekte olup heterojen, poligenik bir kalıtım gösterdiği öngörülmektedir.

Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört ana başlıkta toplanmıştır:

- a) Hava yolu aşırı duyarlılığında rol oynayan genler
- b) Allerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimini etkileyen genler
- c) Kemokin, sitokin ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezinde görev alan genler
- d) Th1 ve Th2 immun yanıt arasındaki dengenin sağlanmasında rol alan genler (3,4).

2.1.4.2 Çevresel Risk Faktörleri

Çevresel faktörler astımın oluşmasına sebep olmakla birlikte hastalık semptomlarının artmasına da neden olur. Bununla birlikte bazı alerjenler ve özellikle hava kirliliği astım semptomlarına neden olurken, astım oluşumundaki etkileri tam olarak bulunmamıştır (3).

2.1.4.2.1 Alerjenler

Alerji, bir etkenin bazı kişilerde aşırı reaksiyon göstermesi olarak tanımlanır. Alerjik reaksiyon oluşturan maddeler cilt, solunum ve sindirim yoluyla vücuda girip etkilerini gösterirler. Çocuklarda astım hastalığı gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisi erken yaşta allerjene maruz kalma ve sonrasında duyarlılaşmadır (38).

Alerjenler, iç ortam ve dış ortam alerjenleri olmak üzere iki başlıkta incelenmektedir. İç ortam alerjenleri; ev tozu akarları, hamam böceği ve evcil hayvanlardır. Dış ortam alerjenleri ise polen ve mantarlardan oluşmaktadır (39). Ev tozu akarları, polenler, küf ve hayvan tüyleri en önemli alerjen etkenlerdendir. İç ve dış ortamdaki alerjenlerin astım ataklarına yol açtıkları iyi bilinmesine karşın, astım gelişimindeki rolleri tam açıklık kazanmamıştır (3,40,41).

Yapılan araştırmalarda ev tozu akarlarına, kedi veya köpek kaynaklı alerjenlere ve Aspergillus küflerine duyarlılaşmanın üç yaşına kadar olan çocuklarda astım

benzeri semptomlar için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu duyarlılaşma, alerjen maddenin ne olduğuna, maruziyet süresine, doza, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlıdır (42).

2.1.4.2.2 Enfeksiyonlar

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) astım riskini artırıp artırmadığı araştırılmaya devam eden konulardan biridir. Yapılan çalışmalarda ASYE nedeniyle hastanede yatışın astım gelişimine zemin hazırladığı ve ayrıca astımlılarda atak sıklığını arttırdığı gözlenmiştir (43,44). Gold ve ark.'larının (45) yaptığı çalışmada ASYE geçirenlerde geçirmeyenlere göre astım atak sıklığının iki kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Bakteriyel ve özellikle viral enfeksiyonlar, astım patogeneğinde önemli faktörlerdendir. Respiratuar sinsityal virüs (RSV), çocukluk yaş grubunda sıklıkla bronşiolite neden olmaktadır. Hâlâ mekanizması bilinmesede, RSV bronşioliti de sıklıkla tekrarlayan vizing, astım ve alerjik duyarlanmaya neden olur (46). Hastaneye yatırılan ve sonrasında RSV enfeksiyonu saptanan çocuklarda uzun süreli ileriye yönelik yapılan birkaç araştırmada, bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı bulunmuştur (46). Buna karşın erken çocukluk dönemlerinde geçirilen bazı solunum yolu enfeksiyonlarının astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğini gösteren veriler vardır. Ancak bu veriler kesin sonuçlara varılması için yetersizdir (47,48). Ayrıca viral enfeksiyonlar astımlı kişilerde, alerjen maruziyeti, alerjik duyarlılık ve hava akışı obstrüksiyonunun akut ataklarının indüksiyonunda kofaktör gibi davranmaktadır (49). Parazit enfeksiyonları astıma karşı koruyucu olmamakla birlikte kancalı kurt enfeksiyonlarının astım gelişme riskini azaltabileceği bildirilmiştir (50).

Astımdaki “hijyen hipotezi”, yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalınmasının, çocuğun bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve buna bağlı astımla birlikte diğer alerjik hastalıkların gelişme riskinde azalmayla sonuçlandığını öne sürmektedir. Hijyen hipotezinin doğruluğu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir, bu yaklaşım doğumdaki sıralama, aile büyüklüğü ve kreşe gitmenin astım riskini hangi mekanizmayla azalttığını açıklamaya yardımcı olabilir. Örneğin, büyük kardeşlerle

yetişen veya kreşe giden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, alerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (3).

Mikrobiyata ile ilgili birçok çalışma yapılmakta ve birçok hastalıkla ilişkilendirilmeye çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bireyin hem kendisinin hem de yaşadığı çevrenin mikrobiyatası o bireyde astım gelişimine veya gelişmesinin önlenmesine yol açabilir (51). Alerjik duyarlılığı olan bebeklerin bağırsak mikrobiyatasında Bacteroides, Lactobacilli ve Bifidobacteria türlerinin sayıca azalmış olduğu; koliform bakterilerin, Clostridia ve enterokok türlerinin ise artmış olduğu tespit edilmiştir (52). Ayrıca sezaryen (C/S) ile doğan bebeklerde astım gelişimi vajinal yolla doğanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (28). Burada mekanizma olarak vajinal doğum esnasında bebeğin doğum kanalı boyunca mikrobiyal etkenlere maruz kalarak mikrobiyatasının olgunlaştığı ve koruyucu anlamda erken bir immün modülasyon edindiği düşünülmektedir.

2.1.4.2.3 Mesleksel Duyarlastırıcılar

Mesleksel astım, iş yerinde maruz kalınan etkenler nedeniyle oluşmaktadır. Mesleksel astım 300'den fazla madde ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında hava yolu duyarlanmasına sebep olan irritanlar, yüksek derecede reaktif olan izosiyanat, platinyum gibi immunojenler, bazı hayvansal ve IgE yapımını artıran kompleks bitkisel ürünler vardır. Boyacılar, temizlik işçileri, çiftçiler ve plastik fabrikasında çalışanlarda özellikle mesleksel astım daha fazla görülür (3,53).

2.1.4.2.4 Sigara

Sigara dumanı maruziyeti çocuklarda astım gelişiminde rol oynayan bir risk faktörüdür. Sigara dumanı hava yollarında inflamasyona yol açarak obstrüksiyona neden olur (54). Yapılan çalışmalarda yenidoğan ve infantlarda hava yollarında düz kasta hiperplaziye ve ekstrasellüler matriks üretimini arttırarak hava yolu hastalıklarının artmasına neden olur (55).

Gebelik döneminde annelerin sigara içmesi bebeklerinin akciğer gelişiminde olumsuzluklara yol açmaktadır (3). Anneleri sigara içen infantlarda ilk yılda hışıltılı solunum görülme olasılığı, anneleri sigara içmeyen infantlara göre dört kat daha yüksek saptanmıştır (56). Tütün dumanı astım tedavisinde kullanılan inhaler ve

sistemik steroidlerin etkilerinin azalması ve astım kontrolünde güçlüklerle sebep olur (57).

Sonuç olarak sigara astım sıklığını artırır, astım hastalığını tetikler, solunum fonksiyonlarının azalmasına sebep olur, hastalığın daha ağır seyretmesine ve tedaviden daha az fayda görmesine neden olur (58).

2.1.4.2.5 Hava Kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliği, astım oluşumunda ve astım alevlenmelerinde önemli bir risk faktörüdür (4). Hava kirliliği inflamasyona ve oksidatif strese, astım şiddetinin artmasına ve muhtemel astım gelişiminde rol oynayan mekanizmalara neden olması nedeniyle hastalığın seyri ve tedavisini olumsuz etkilemektedir (59).

İç ortam hava kirliliği tütün ve biyokütleden kaynaklanan duman, bina inşaatında kullanılan formaldehit ve asbest gibi malzemeler, pestisid ve çeşitli ev malzemeleri, ev tozu akarları, küf ve hamam böceği gibi pek çok farklı kaynak sonucu oluşmaktadır (4). Dış ortam hava kirliliğini oluşturan etkenlerden araba egzoz dumanları, kimyasal madde depo atıkları, enerji santralleri yakıt atıkları ve endüstriyel sanayi atıkları astım için en fazla risk taşıyan hava kirleticilerindendir (60). Kirleticilerden astım ile ilişkilendirilmeye çalışılan ve en çok araştırılan partiküler maddedir (4).

Yapılan çalışmalarda trafik kaynaklı hava kirliliğinin astım atağıyla ilişkili olduğu görülmüştür (61). Örneğin trafik yoğunluğunun fazla olduğu yollara yakın bölgelerde yaşayan veya okula giden ve yüksek seviyelerde egzoz dumanına maruz kalan çocuklarda astım ve hışıltı insidans ve prevalansının arttığı saptanmıştır (60).

2.1.4.2.6 Diyet

Beslenme şekli ile astım ve diğer alerjik hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır üzerinde durulan ve çalışmalar yapılan konular arasındadır. Bu çalışmaların özellikle büyük kısmı infant döneminde anne sütü ile beslenmeyle alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiye yöneliktir. Çalışmalar göstermiştir ki anne sütüyle beslenme erken çocukluk çağında atopik dermatit, astım ve alerjik rinit gelişimine karşı koruyucu etki göstermektedir (62). Formula mama ile beslenenler anne sütü ile beslenenlerle karşılaştırıldığında erken çocukluk çağında hışıltı ve atopik dermatit gelişme oranının

daha fazla olduğu gör÷lmektedir (63). Gebelikte ise fazla kilo alımı ve maternal obezitenin çocukta astım oluşma riskini artırdığı bilinmektedir (64).

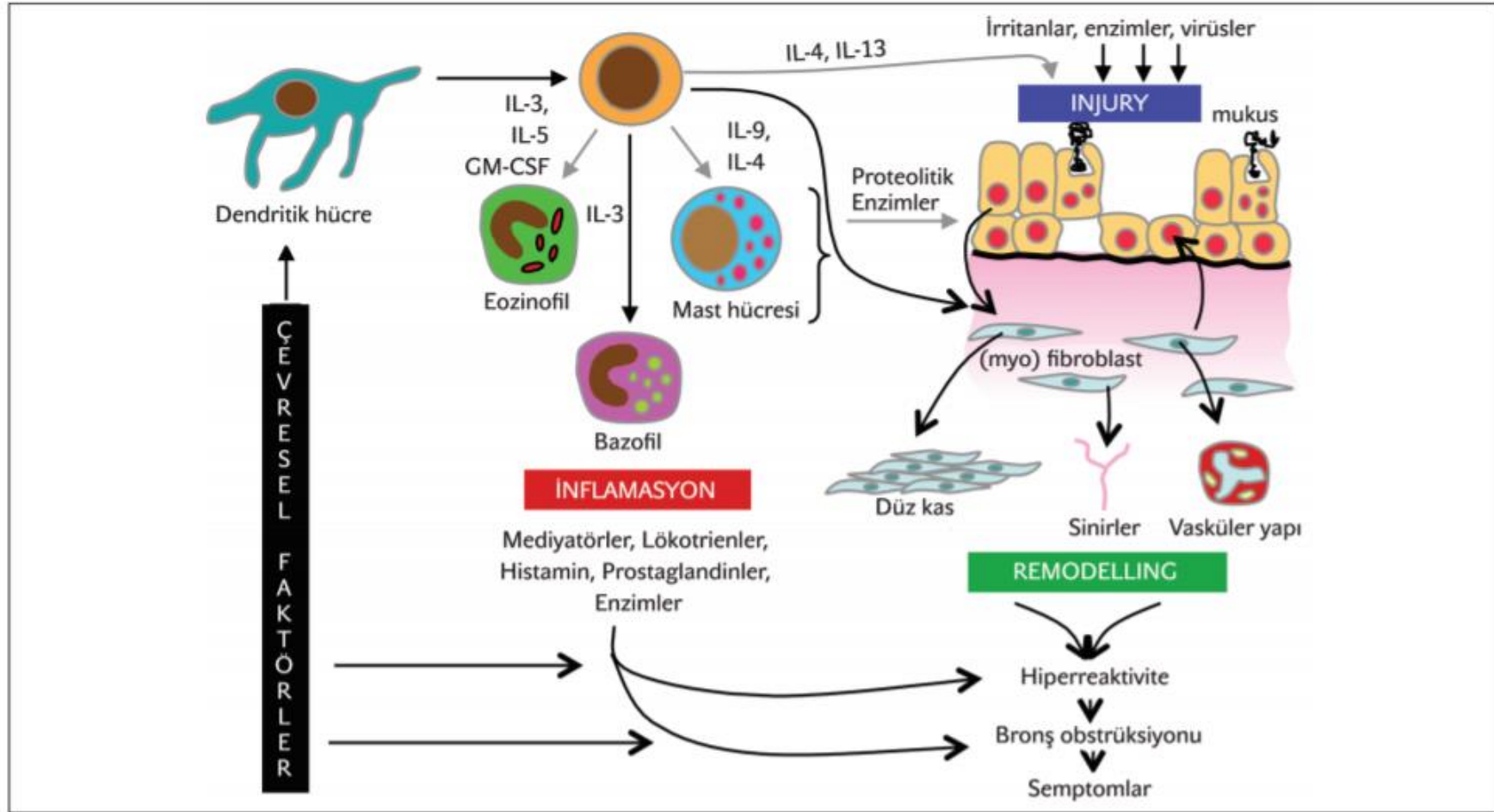
Hazır gıdayla beslenmenin artması, omega-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) tüketiminin artması, antioksidan (meyve, sebze) tüketiminin azalması ve balıkta bulunan omega-3 poliansatüre yağ asidi tüketiminin azalması, astım ve atopik hastalıklarının artmasına neden olduğu öngörülmektedir (64).

Vitamin D son zamanlarda hastalıklarla ilişkisi araştırılan konular arasındadır. Astım ve diğerk alerjik hastalıklar ile ilişkisi de yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinin yüksek IgE seviyesi ile ilişkili olduğu, vitamin D eksikliği olan çocuklarda astım ve diğerk alerjik hastalık prevalansının daha yüksek gör÷ldüğü ve alerjik rinitli hastalarda sağlıklı kişilere göre ciddi vitamin D eksikliği gör÷ldüğü saptanmıştır (65–67). Bir meta-analizde vitamin D'nin astım alevlenmelerini önlemede etkili olacağı bulunmuştur (68).

Ayrıca diyetle alınan antioksidanlar ile astım ve diğerk alerjik hastalıklar arasındaki bağ çalışmalarda araştırılan bir diğerk konudur. Örneğink çocuklarda yapılan bir çalışmada diyetle beta karoten alımının artmasıyla alerjik duyarlılaşmanın azaldığı ve IgE seviyesinin azaldığı bulunmuştur (69). Bu konuda astım tedavisinde ileride antioksidanlarında yer alabileceğini düşündürmektedir.

2.1.5 Patogenez

Astım çok sayıda inflamatuvar hücre ve mediyatörün rol oynadığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli çevresel ajanlarla karşılaşma sonrasında ortaya çıkan, artmış havayolu duyarlılığı, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ve hava yollarında inflamasyon ile karakterize tekrarlayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3,70–73). Astım patogenezinde en önemli mekanizma, hava yolu inflamasyonudur. İnflamasyon sürecinin başlamasıyla havayollarında duyarlılıkta artış, havayolu obstrüksiyonu, mukozal ödem ve mukus hipersekresyonu meydana gelmektedir. İnflamasyon sürecinin uzaması sonucu, havayolu epitel hücrelerinde hasar oluşmakta ve buna bağlı yeniden yapılanma (remodeling) süreci başlamaktadır (Şekil 1a,1b) (3,4).



Şekil 1a. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (3,4).

PATOGENEZ



Şekil 1b. Astım patogenezi (3,4).

Astım patogenezinde hava yolu inflamasyonunun ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) sürecinin temel mekanizmayı oluşturduğu kabul edilmektedir. Burun dahil olmak üzere tüm hava yollarında inflamasyon vardır, fakat en belirgin olduğu yer orta boy bronşlardır (74,75).

2.1.5.1 Hava yolu İnflamasyonu

Astımda hava yolu inflamasyonu sürekli, fakat semptomlar epizodik olarak meydana gelir. İnflamasyon yoğunluğu ile astım şiddeti arasındaki ilişki net olarak saptanamamıştır (76). İnflamasyon paterni astımın klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer özellik göstermektedir. Genellikle burun ve üst hava yollarını içeren tüm hava yollarını etkileyen inflamasyon mevcuttur, ancak fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir.

Astımda oluşan inflamasyon aşırı duyarlılık tip 1 reaksiyonudur. Solunan alerjenler, hava yolu hattını düzenleyen APC ile karşılaşır. APC antijenleri peptidlere ayırır. MHC (Major Histocompatibility Complex) class II doku uyum antijeni ile CD4 (+) T lenfositlerine sunulur. CD4 (+) T lenfositler, T hücre reseptörleri (TCR) ile sunulan antijeni algılayıp aktivite olurlar, Th1 ve Th2 lenfositler olmak üzere iki ayrı

gruba diferansiye olurlar. Th1 lenfositler hücrel sitotoksiste, Th2'ler ise Ig E sentezinden sorumludur (77).

TH2 hücrelerinden salınan IL-4 ve IL-13 ile plazma hücreleri B lenfositine dönüşür ve antijene spesifik Ig E yapımı başlar. Kanda dolaşan Ig E yüksek affiniteli Ig E reseptörü taşıyan doku mast hücresi bazofile ve düşük affiniteli Ig E reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofaja bağlanır. Organizma aynı antijen ile tekrar karşılaştığında antijen kendine spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinde önceden mevcut (histamin, serotonin gibi) mediatörler ve antijen bağlanmasından sonra yapılan mediatörler (Lökotrienler, prostoglandinler) degranüle olarak perifere salınırlar ve birkaç dakikada gelişen erken faz reaksiyonuna yol açarlar. Sitoplazmada depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, IgE uyarısı ile lökotrien ve prostaglandinler (PG'ler) gibi yeni mediatörler de sentezlenir. Mast hücre kaynaklı bu mediatörler bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, mukus sekresyonu ve sonrasında bronkospazm oluşturarak astımlı hastalarda akut ataklara sebep olurlar. Endotele sıkıca bağlanarak inflamasyon bölgesinde tutulan eozinofiller interstisyel dokuya geçiş yaparlar (7–10,76–78).

Geç faz reaksiyonu ise, 6-8 saat sonra gelişir. T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF, kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E-P selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de kemokinler ile sağlanır. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Remodelling diye adlandırılan bu olaylar havayolunun geri dönüşümsüz değişimine neden olur. Astımda Th2 düzeyi artmıştır. Th2; IgE ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 sentezinde rol oynar (Şekil 1,2) (7–10).

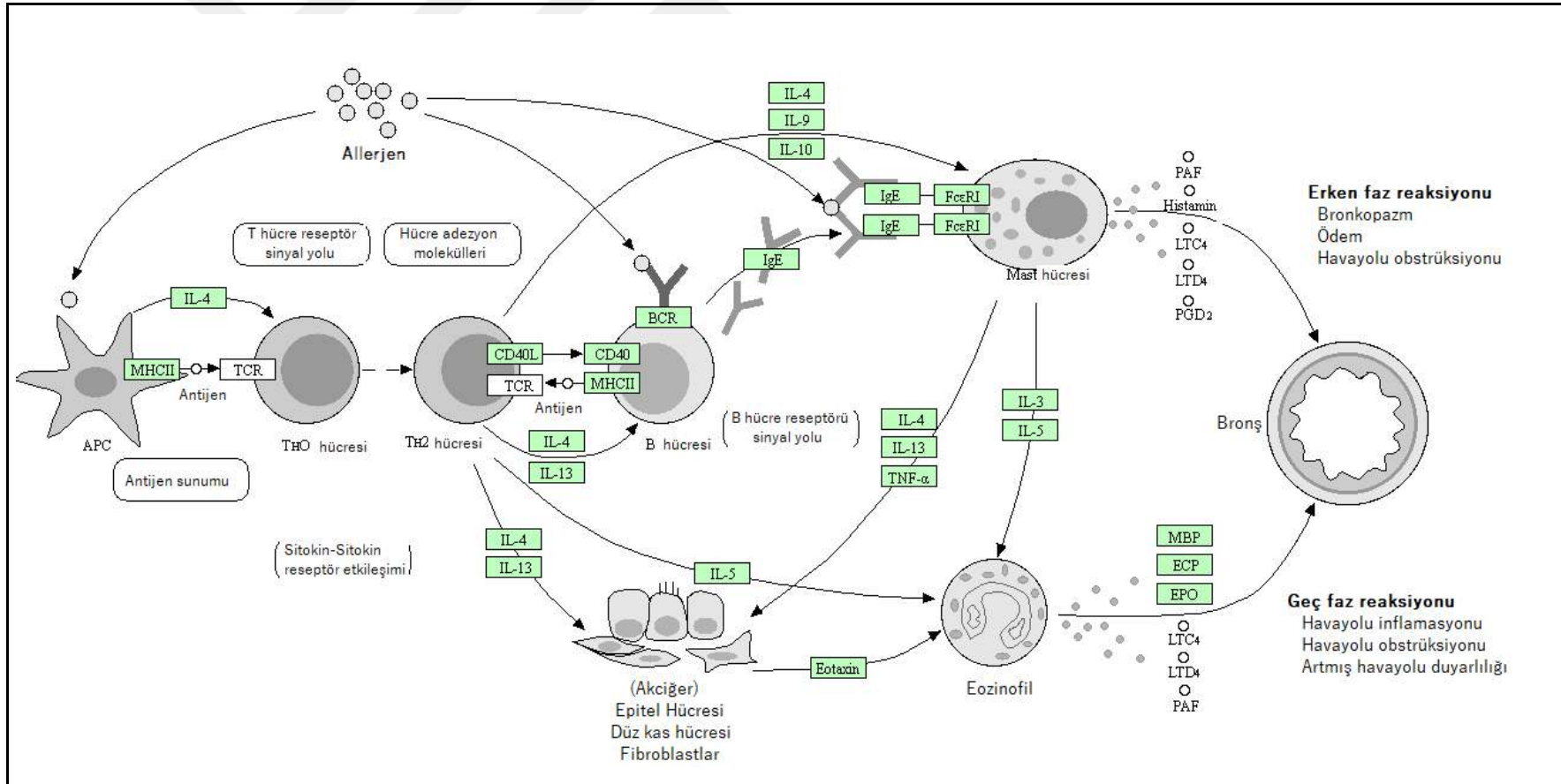
İnflamasyondan sorumlu hücreler Th2 lenfositlerdir. Astım tedavisinde ise amaç Th2'yi azaltıp, Th1'i arttırmaktır. Çünkü Th2'den salınan IL-4 ve IL-13 IgE sentezinin artmasında, IL-3, IL-5 ve GM-CSF ise eozinofilin maturasyonu, inflamasyon zemininde çoğalması, aktive olması ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak astımda hava yollarında meydana gelen eozinofilik inflamasyonda önemli rol üstlenirler (Şekil 1,2) (7–10,76–78).

Bronşiyal astım patogeneğinde rol oynayan en önemli mediyatörlerden biri de sisteinil lökotrienlerdir. Sisteinil lökotrienleri salgılayan hücreler arasında makrofajlar, bazofiller, eozinofiller, monositler ve mast hücreleri vardır. Araşidonik asit lipooksijenaz enzimiyle yıkılır ve açığa lökotrienler çıkar. Lökotrienlerin etkileri; astımda bronş hiperreaktivitesini artırır, bronkospazm yapar, vasküler permeabiliteyi artırır, mukus sekresyonunu uyarır, eozinofillerin toplanmasını artırır ve astımın oluşumunda alerjik reaksiyon dışında solunum yoluna etkili nöral mekanizmaların rol almasını sağlar (Şekil 2) (7–10,79).

Sonuç olarak inflamasyonda; eozinofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler, makrofaj, natural killer T (NKT) hücreleri, T helper 2 (Th2) lenfositleri ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler (Tablo 2) ile beraber epitel, düz kas, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri gibi havayolu yapısal hücreleri rol alır (Tablo 3) (3,75,80–87).

Hava yollarındaki kompleks inflamatuvar yanıtı astım ile ilişkilendirilmiş 100’den fazla farklı mediatörün oluşturduğu gösterilmiştir. Astım patogeneğinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1b, tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13’ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve PG D2’dir (Tablo 4) (3,88–93).

Bronş mukozası böylece kronik inflamasyon ve akut inflamatuvar ataklar sonucunda zedelenir. Bu zedelenmeyi onarmak amacıyla; subepitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, yeni damar oluşumları gibi kalıcı yapısal değişiklikler (remodelling) ortaya çıkar (Tablo 5). Bu değişikliklerin bir bölümü astımın ağırlığına bağlıdır ve hava yollarında geri dönüşümlü darlıkla sonuçlanabilir (94). Th2 yönünde farklılaşma ve atopi gelişiminde çevresel faktörlerin yanı sıra genetik etkenler de önemli rol oynamaktadır.



Şekil 2. Astım patogenezinde rol oynayan mekanizmalar (79).

Tablo 2. Astımda Havayollarındaki İnflamatuvar Hücrelerin Özellikleri (4)

EOZİNOFİLLER
Havayollarında artmış sayıda bulunurlar. Bazik protein salınımına neden olarak havayolu epitel hücrelerinde hasarlanmaya yol açarlar. Büyüme faktörlerinin salınımı ve havayolu yeniden yapılanması ile ilişkilerinin olabilecekleri düşünülmektedir.
MAST HÜCRELERİ
Aktive mukozal mast hücrelerinden çeşitli bronkokonstrüktör mediatörler salınır (histamin, sisteinil lökotrienler, prostoglandin (PGD ₂). Bu hücreler yüksek affiniteli Ig E reseptörleri aracılığı ile allerjenler ve osmotik uyarılar tarafından aktive edilir.
T LENFOSİTLER
Havayollarında artmış sayıda bulunurlar. İnterlökin (IL) 4, 5, 9, 13 gibi spesifik sitokinlerin salınımına neden olarak eozinofilik inflamasyonu kontrol eder ve B lenfositlerden IgE yapımına neden olurlar.
DENTRİTİK HÜCRELER
Havayolu yüzeyinden allerjenleri seçerek regülatuar T hücreleri ile biraraya gelebileceği bölgesel lenf nodlarına göçederler ve naif T hücrelerinden Th 2 hücrelerinin oluşumunu stimüle ederler.
MAKROFAJLAR
Havayollarında artmış sayıda bulunurlar, düşük affiniteli Ig E reseptörleri aracılığı ile allerjenler tarafından aktive edilirler ve inflamatuvar cevapta rolü olan mediatörlerin ve sitokinlerin salınımına yol açarlar.
NÖTROFİLLER
Ağır astımlı ve sigara içen astımlı hastaların havayolu ve balgamlarında artmış olarak bulunurlar.

Tablo 3. Astım Patogenezinde Rol Alan Havayolu Yapısal Hücreleri (4)

HAVAYOLU EPİTEL HÜCRELERİ
Astımda kemokin, lipid mediyatörler ve sitokinler gibi çeşitli inflamatuvar proteinlerin salınımını sağlar. Virüsler ve hava kirleticileri, epitel hücreleri ile etkileşim halindedir.
HAVAYOLU DÜZ KAS HÜCRELERİ
Benzer inflamatuvar proteinlerin epitel hücrelerine salınımını sağlarlar.
ENDOTEL HÜCRELERİ
İnflamatuvar hücrelerin dolaşımdan çıkıp havayolunda toplanmalarında rol oynar.
FİBROBLAST VE MİYOFİBROBLASTLAR
Havayolu remodelinginde rol oynayan kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üretirler.
HAVAYOLU SİNİRLERİ
Kolinerjik sinirler hava yolundaki refleks tetikleyiciler vasıtasıyla aktive olabilir, bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonuna sebep olabilir. Nörotrofinler gibi inflamatuvar uyarılarla aktive olan duyuşal sinirler, refleks değişikliklere, öksürük ve göğüs sıkışması gibi semptomlara ve inflamatuvar nöropeptitlerin salınımına sebep olabilir.

Tablo 4. Astım Oluşumunda Rol Oynayan Ana Mediatörlerin Özellikleri (4)

KEMOKİNLER
İnflamatuvar hücrelerin havayoluna taşınmasında görev alırlar ve başlıca havayolu epitel hücreleri tarafından sekrete edilirler. Eotaksin, eozinofiller için relatif olarak seçicidir.
SİSTEİNİL LÖKOTRİENLER
Mast hücreleri ve eozinofillerden köken alan potent bronkokonstrüktör ve proinflamatuvar mediatörlerdir.
SİTOKİNLER
Astımdaki inflamatuvar yanıtı ve ağırlığını belirlemede ana rol oynarlar. Astımda önemli rol oynayan sitokinler inflamatuvar yanıtı arttıran IL-1 β , Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve havayolundaki eozinofil yaşamını arttıran Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör(GM-CSF)'dür. Th 2 kökenli sitokinler; eozinofil farklılaşması ve yaşamı için gerekli olan IL-5, Th 2 hücre farklılaşması için önemli olan IL-4 ve IgE yapımı için gerekli olan IL-13'tür.
NİTRİK OKSİT
Havayolu epitel hücrelerindeki nitrik oksit sentazın aktivasyonu ile oluşan potent bir vazodilatördür.
PROSTAGLANDİN D2
Başlıca mast hücrelerinden köken alan bir bronkokonstrüktördür ve havayoluna Th 2 hücre göçünde rol oynar.

Tablo 5. Hava yolundaki yapısal değişiklikler (4)

SUBEPİTELİYAL FİBROZİS
Kollajen liflerinin ve proteoglikanların bazal membran altında toplanması ile subepitelyal fibrozis meydana gelir. Hava yolu duvarının diğer katmanlarında da aynı şekilde birikimle yine fibrozis görülür.
DÜZ KAS HÜCRELERİNDE ARTIŞ
Hipertrofi ve hiperplaziyle oluşur, hava yolu duvarı kalınlaşır. Büyüme faktörleri gibi inflamatuvar hücreler tarafından gerçekleşir, hastalığın ağırlığıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
HAVA YOLU DUVARINDAKİ KAN DAMARLARINDA ARTIŞ
Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri sonucu olur, hava yolu duvar kalınlık artışına katkıda bulunur.
MUKUS SEKRESYON ARTIŞI
Submukozal bezler ve goblet hücre artışına bağlı gelişir.

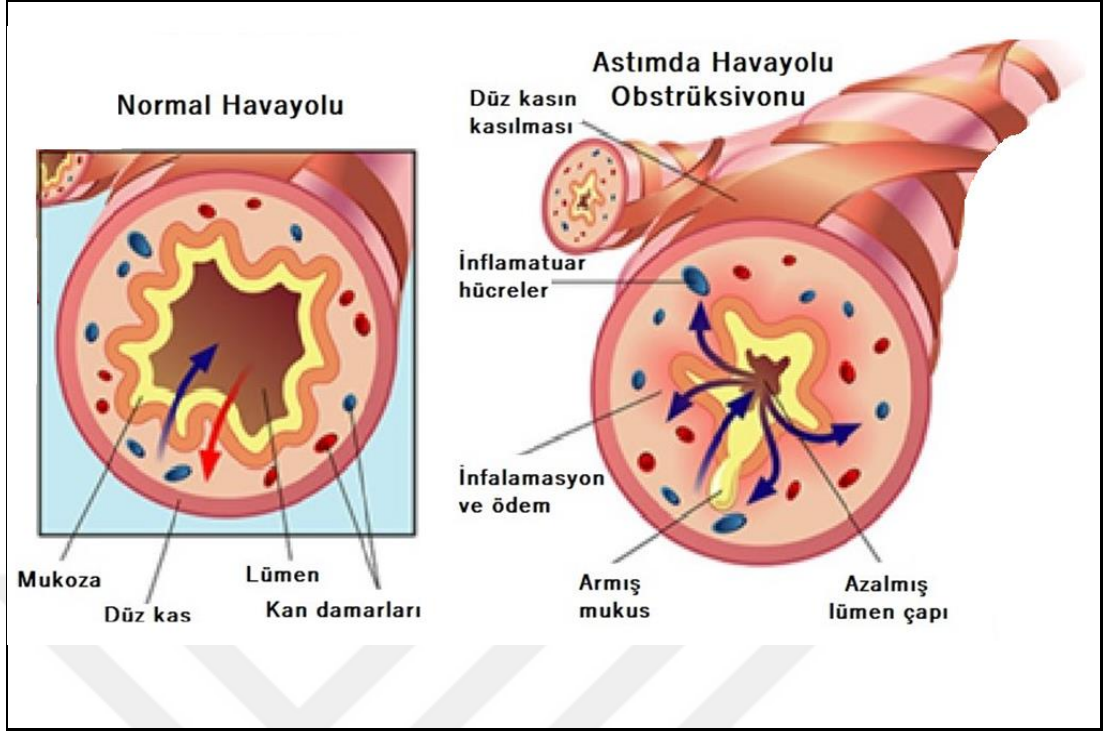
2.1.5.2 Havayolu Aşırı Duyarlılığı

Duyarlılığı artan hava yollarının sağlıklı bireyleri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile aşırı bronkokonstrüktör yanıt vermesidir ve astımdaki tipik işlevsel bozukluktur. Sağlıklı bir insanda zararsız olacak bir uyarana yanıt oluşmazken, astım hastalarında havayollarında daralma meydana gelir. Bu daralma değişken hava akım kısıtlılığına ve tekrarlayan astım semptomlarına sebep olur (3).

Kronik hava yolu inflamasyonu, havayolunda daralma ile birlikte, bronş epitel yıkımına da neden olarak havayolu aşırı duyarlılığının oluşmasına neden olur. Toz ve duman gibi nonspesifik uyarılar bu duyu sinirlerine daha kolay ulaşp kolinerjik afferent uyarıyı oluştururlar. Vagal sinirler efferent uyarıyı oluşturur ve efferentlerle oluşan akson refleksi bronş düz kasının kasılmasına yol açar. Epitel harabiyeti sonrası bronş düz kas tonusu artar. Kronik inflamasyon ve yapısal değişiklikler sonucunda havayolu aşırı duyarlı hale gelir ve hava yolları küçük uyarılarla bile daralabilme özelliği kazanır. Havayolu aşırı duyarlılığını ölçmek için metakolin ve histamin gibi direk uyarılarla yapılan teste ise bronkoprovokasyon testi denir. Havayolu aşırı duyarlılığı hem inflamasyona hem de havayolunun onarımına bağlı olarak gelişir ve tedavi ile kısmen geri dönüşlüdür (3,95).

2.1.5.3 Havayolu Obstrüksiyonu

Astımlı hastalardaki oluşan semptomlar havayolu daralmasına bağlı meydana gelir. Aynı zamanda oluşan obstrüksiyon havayolu yeniden yapılanması için kendi başına bir uyarandır (96). Ana mekanizma bronkokonstrüktör mediatör ve nörotransmitterlere yanıt olarak gelişen havayolundaki düz kasların kasılmasıdır. Mukoza ödemi, mukus tıkaçları ve havayolu yeniden yapılanmasına bağlı gelişen havayolu kalınlaşması da obstrüksiyona katkıda bulunan diğer etkenlerdir. Bronkokonstrüksiyon bronkodilatör ilaçlarla büyük oranda geri çevrilebilir, fakat havayolu kalınlaşması güncel tedavilerle tam olarak geri çevrilememektedir ve şiddetli hastalıkta daha önemli hale gelmektedir (Şekil 3) (3).



Şekil 3. Astımda havayolu obstrüksiyonu

2.1.6 Fiziopatoloji

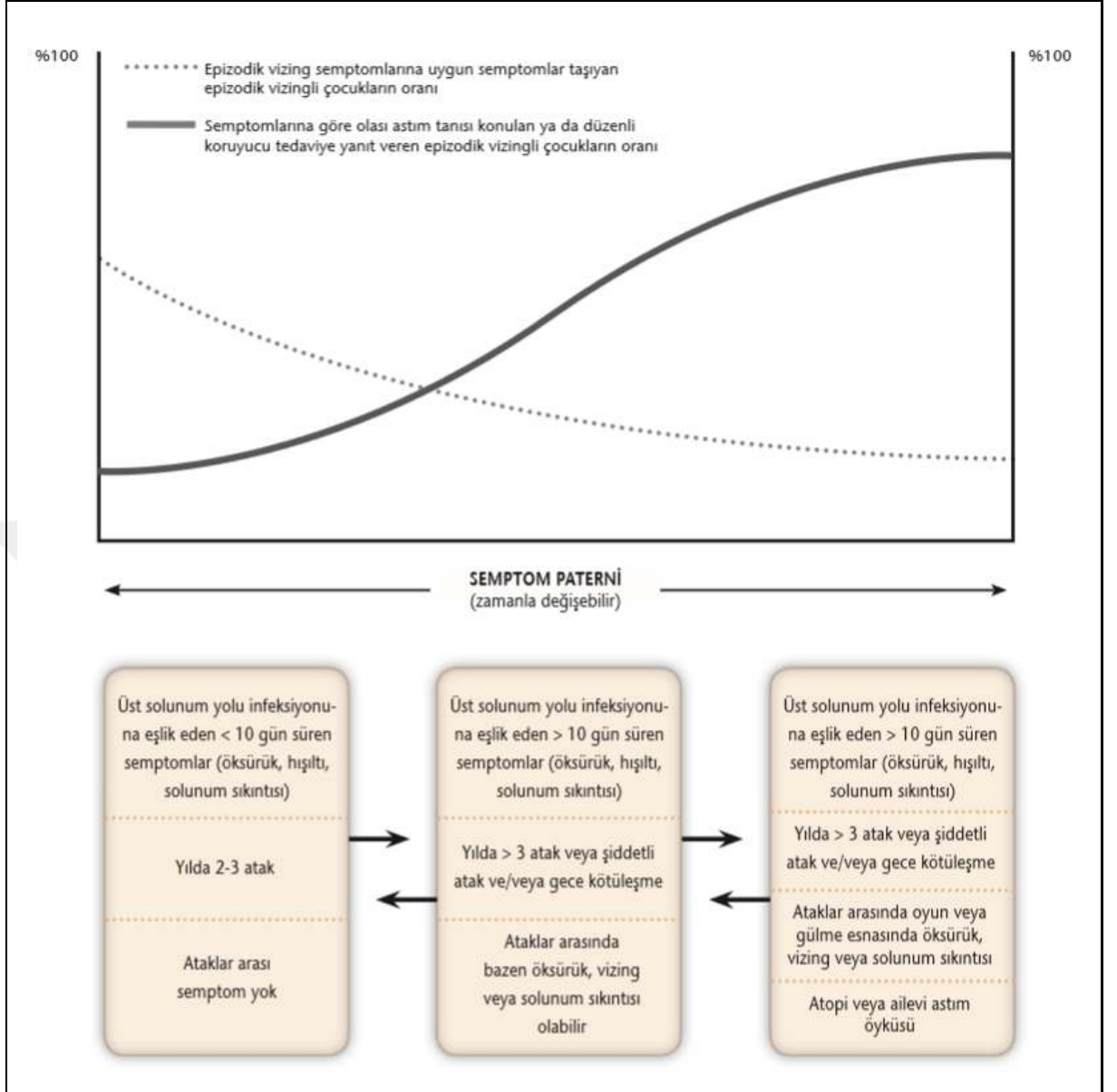
Astımdaki fizyolojik değişiklikler ve oluşan semptomu neden olan ana neden havayolu obstrüksiyonudur. Astım tanımının bileşenlerinden biri olan havayolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma hava akımının kısıtlanmasına ve buna bağlı aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkilidir. Havayolu aşırı duyarlılığının mekanizmasında, birkaç hipotez ileri sürülmüşse de astımın mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Şu anki verilere göre havayolu düz kaslarının aşırı kontraksiyonu, havayolu obstrüksiyonu ve havayolu duvarında kalınlaşmanın inflamasyon nedeniyle daha duyarlı hale gelen duyuşal sinirlere bağlı olduğu düşünülmektedir (4,71,72,94,97).

2.1.7 Tanı

Astım tedavisinin başarılı olması için doğru tanı oldukça önem arz etmektedir. Tanı için temel olan hastanın hikayesi ve klinik bulgularıdır. Doğru tanı için; öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi gibi solunumsal semptomların karakteristik seyrinin ve değişken hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi gereklidir.

Astım semptomları aralıklı olarak görüleceğinden ve bu hastalığa spesifik olmadıklarından hem hekim hem de hastalar tarafından yeterince önemsenmeyebilir. Çocukluk çağında özellikle yanlış tanı daha sık olmakta ve hastalık bronşitin değişik formları veya krup ile karışmakta ve yetersiz tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilmesi gecikmektedir (3,4).

Beş yaş ve altı çocuklarda astımın kesin tanısını koymak oldukça güçtür. Çünkü bu yaş grubunda astımlı olmamasına rağmen özellikle de 0-2 yaş arasında öksürük ve hışıltı gibi semptomlar sıkça gözlenir. Bu nedenle tekrarlayan hışıltısı olan okul öncesi bir çocuğa olasılık hesabına dayanan bir yaklaşımda bulunulması gerekir (Şekil 4) (4). Gereksiz ve yetersiz tedavi uygulamasının önüne geçmek için her hasta ayrı olarak değerlendirilmelidir. Bu yaş grubunda koruyucu tedavi uygulama kararı vermek her zaman güçtür ve verilme kararı alınması durumunda bunun bir deneme olarak görülmesi ve sonrasında yanıtın mutlaka 2-3 ay sonra değerlendirilmesi gereklidir. Yapılan araştırmalar çocukların önemli oranında zamanla semptom paterninin farklılaşabileceği göstermektedir. Bu nedenle her klinik vizitte semptom paterni yeniden değerlendirilmelidir. Hastada erken dönemde gözlenen allerjik duyarlanma ve ailede atopik hastalık öyküsü astım tanısını öngörür. Sonuç olarak beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı büyük oranda semptom paternine, astım gelişimini öngören risk faktörlerinin varlığına ve koruyucu tedavi sonrası gözlenen yanıtı bağlı konur (3,4,98,99).



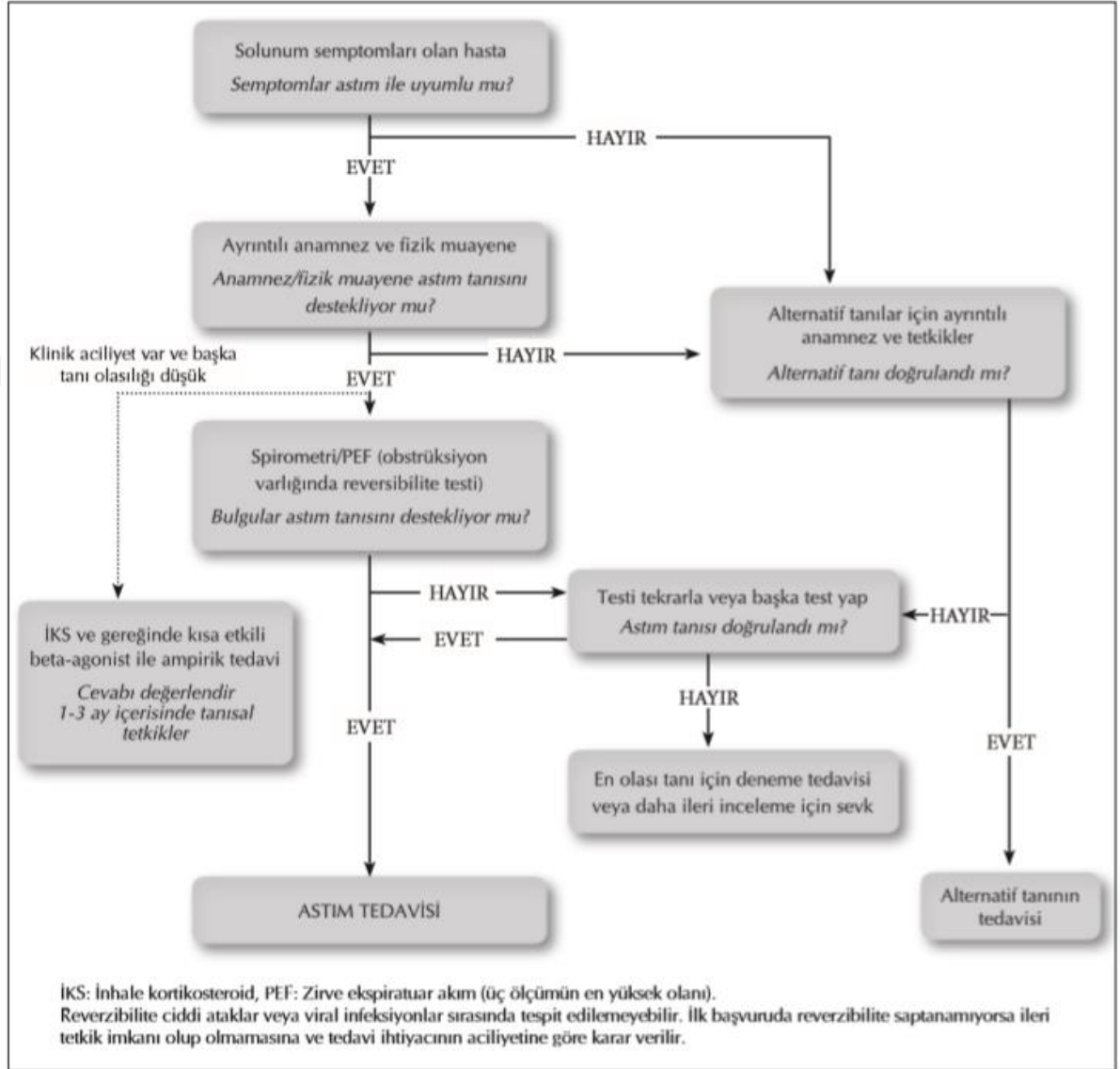
Şekil 4. Virüs ile tetiklenen hışıltı ve epizodları olan beş yaş altı çocuklarda semptom paterninin astım tanısı konulması veya tedavi yanıtı ile ilişkisi (4)

2.1.7.1 Anamnez

Çocuklarda astım tanısı büyük oranda anamnez ile konur, iyi alınmış bir anamnez tanıda altın standarttır. Bunla beraber, semptomların tipik olmadığı hastalarda sadece anamnez ile tanı koymak oldukça zordur ve tanısal testlere ihtiyaç duyulabilir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler fakat negatif olması tanıyı dışlamaz (Şekil 5) (4).

Ataklar halinde gelen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomların varlığı ile tanı konur (100). Semptomlarda gün içinde

veya mevsimsel farkındalık görülmesi, çeşitli kokular, sis, duman, alerjen ya da iritan maddeler, solunum yolu enfeksiyonları veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri arması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (4).



Şekil 5. İlk kez başvuran hastalarda tanısal yaklaşım algoritması (4)

Ailede astım veya atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir (101). Eşlik edebilecek atopik dermatit, alerjik rinit, ürtiker, besin alerjisi, allerjik konjonktivit, sinüzit, gastroözofageal reflü ve özellikle analjezik başta olmak üzere ilaç alerjisi yönünden hastalar mutlaka sorgulanmalıdır (102).

Beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı düşündür en özellikler Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı düşündürülen anamnez bulguları (4)

ANAMNEZ BULGULARI	ASTIM DÜŞÜNDÜREN KARAKTERİSTİK BULGULAR
Öksürük	Gece kötüleşebilen veya hışıltı ve solunum güçlüğünün eşlik edebildiği tekrarlayıcı veya persistan non-produktif öksürük Üst solunum yolu infeksiyonunun belirgin olmadığı durumda gülme, ağlama, egzersiz veya sigara ile tetiklenen öksürük
Hışıltı	Uykuda veya gülme, ağlama, aktivite, sigara maruziyeti veya hava kirliliği gibi tetikleyicilerle tetiklenen tekrarlayan hışıltı
Nefes darlığı	Gülme, ağlama veya egzersiz ile ortaya çıkan
Azalmış aktivite	Diğer çocuklar ile aynı güçte koşamama, oynayamama veya gülememe; yürürken çabuk yorulma (Örnek; kucakta taşınmak isteme)
Aile Öyküsü	Diğer allerjik hastalıkların varlığı, birinci derece akrabalarda astım
Lüzum halinde kısa etkili beta2-agonist ve düşük doz inhale kortikosteroid ile tedavi denemesi	2-3 aylık kontrol edici tedavi ile klinik düzelme sağlanması ve tedavi sonlandırıldığında kötüleşmesi

Astım tanısı koyarken anamnezde yanıtlarından yararlanılacak sorular vardır:

- Hastanın hiç hışıltı/vizing atağı oldu mu? Eğer evet ise kaç kez hışıltısı oldu?
- Hastanın geceleri şiddetli öksürüğü oluyor mu?
- Hastanın egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürüğü oluyor mu?
- Aeroallerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın hışıltı/ vizing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu?
- Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu? Veya soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu?
- Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu?

2.1.7.2 Fizik Muayene

Astım ataklar halinde semptom gösterdiği için semptom göstermediğinde solunum sistemi muayenesi normal olabilir. Bundan dolayı fizik muayenenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık gözlenen muayene bulgusu hışıltı ve ronküstür. Bununla birlikte solunum muayenesi normal olanlarda zorlu ekspirasyon yaptırılabilirse ronküs duyulabilir. Göğüs ön arka çapının artması, rinit, burun kemiğinin şiş ve kızarıklık olması, nazal polip olması, atopik dermatit ve ürtiker varlığı tanıya yardımcı diğer muayene bulgularıdır. Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu

muayenesinin de yapılması önerilir. Ciddi astım ataklarında solunum yollarında hava akımının engellenmesi ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı ronküs ve hışıltı duyulmamasına “sessiz akciğer” denir. Bu tablo hava giriş ve çıkışının tamamen durması ile ortaya çıkar. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, taşikardi, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer fizik muayene bulguları görülmektedir (3,4,100).

2.1.7.3 Laboratuvar Bulguları

2.1.7.3.1 Solunum Fonksiyon Testleri

Astımlı hastalarında tanı, tedavi ve takip açısından solunum fonksiyon testi (SFT) sonucunun değerlendirilmesi önem taşır. Pratikte en sık kullanılan cihaz spirometredir. Derin inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiratuar manevra esnasında, hava yolu ve akciğer hacimleri ölçülür. Ölçüm sırasında derin bir inspirasyon ile güçlü, hızlı ve üfleyemez duruma gelene kadar bir ekspirasyon yapılmalıdır. Bu testin yapılması için görüldüğü gibi hasta kooperasyonu gerekir. Kılavuzlarda 5 yaşından sonra spirometrik testlerin yapılabileceği belirtilse de pratikte her çocukta gerekli kooperasyon sağlanamamaktadır (103).

Solunum fonksiyonlarının ölçümü hava yolu obstrüksiyonunun ağırlığını, reverzibilitesini ve değişkenliğini göstererek astım tanısının desteklenmesini sağlamaktadır. Fakat SFT’nin normal olması astım tanısını ekarte ettirmez. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon bulunmadığı halde bu ölçümler astım kontrolünün diğer yönleri için tamamlayıcı bilgiler sağlarlar (104,105).

Spirometre ve PEF metre hastalarda özellikle hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için kabul edilen yöntemlerdendir. Bunlarda kullanılan parametreler; spirometre ile ölçülen zorlu ekspiratuar akım birinci saniye (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve PEF metre ile ölçülen zirve ekspiratuar akım (PEF) ölçümleridir. FEV1, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen cinsiyet, yaş ve boy parametrelerine göre belirlenir (4,106).

Değişkenlik ve reverzibilite kavramları, kendiliğinden veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişiklikler sonucu oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder. Reverzibilite terimi, hızlı etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhale kortikosteroidler gibi kontrol edici ilaçların uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan genellikle FEV1 (veya PEF) değerinde olan düzelmeyi ifade eder. Değişkenlik kavramıysa semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmelerin zaman içerisinde oluşmasını kastetmektedir. Bir günün içinde olabileceği gibi, günler, aylar veya mevsimler arasında da olabilir. Öyküde bu şekilde bir değişkenliğin varlığı astım tanısını koymada önemli bir faktördür. Semptomları olan hastada solunum fonksiyonlarındaki değişkenlik ne kadar sık ve ne kadar yüksek oranlarda saptanırsa hastanın astım olma olasılığı o kadar fazladır (4).

2.1.7.3.2 Havayolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi

Havayolu obstrüksiyon bulgusu olmayan fakat astımla uyumlu semptomları kişilerde havayolu aşırı duyarlılığını göstermek için bronş provakasyon testi yapılabilir. Hava yollarının histamin, adenozin, metakolin, mannitol ya da egzersize duyarlılığının ölçüldüğü bir testtir. Bu testin astım tanısında sensitivitesi orta düzeyde iken spesifitesi düşüktür. Hava yolu aşırı duyarlılığı allerjik rinit, kistik fibrozis veya bronşektazi gibi hastalıklarda da pozitif bulunabilir. Pozitif bronş provokasyon testi her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez, fakat inhale steroid kullanmayan bir kişide negatif sonuç astım tanısını ekarte eder (3,101,107,108).

2.1.7.3.3 Deri Testleri

Muayenede alınan anamnezde allerji düşündürecek bulguları olan hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir, fakat bu testlerle atopi varlığının gösterilmesi astım tanısı için anlamlı değildir. Bununla birlikte etyolojik faktörlerin değerlendirilmesi ve buna yönelik olarak bir yaklaşım belirlenmesi konusunda yardımcı olmaktadır (109).

2.1.7.3.4 Total veya Spesifik IgE Ölçümü

Atopi varlığını göstermede serum total IgE ölçümü kaba bir yöntemdir, hiçbir değeri yoktur. Serum total IgE seviyesi düşük saptananlar atopik olabilecekleri gibi yüksek IgE değerleri ise atopi dışında bazı immun yetersizlikler, paraziter

infeksiyonlar ve neoplastik hastalıklarda da gözlenebilir. Ancak optimal tedavi ile astım kontrolünde sorun yaşanan, ağır astım düşünülen ve anti-IgE tedaviye aday olgularda total IgE ölçümü gereklidir. Spesifik IgE ölçümü, atopinin değerlendirilmesi için kullanılabilir fakat pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Bu yöntem koopere olamayan, yaygın cilt hastalığı veya anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda tercih edilebilir (3,102,110,111).

2.1.7.3.5 Akciğer Grafisi

Astıma spesifik bir akciğer grafisi bulgusu yoktur. Astım atağı sırasında diyafragmalarda düzleşme, saydamlık artışı, interkostal aralıklarda genişleme görülür. Bunun dışında yapısal anomali ve kronik enfeksiyonların ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır.

2.1.7.3.6 Ekshale nitrik oksit

Tanı için çok kullanışlı ve çok yaygın olmayan bir yöntemdir. Üst solunum yolu enfeksiyonundan (ÜSYE'den) dört hafta sonra yapılan ölçümlerde yüksek sonuçların elde edilmesi astım tanısını destekler (112).

2.1.7.4 Beş Yaş ve Altı Çocuklara Özgü Diğer Değerlendirmeler

2.1.7.4.1 Tedavi Yanıtı

Gerektikçe kullanılan kısa etkili β_2 -agonist ve iki-üç aylık düşük doz inhale kortikosteroid yanıtı astım tanısı için yarar sağlayabilir. Bu yanıtın değerlendirilmesinde semptomların gece ve gündüz değişkenliğine, hışıltı epizodlarının ve atakların sıklığına bakılır. Belli yarar görülmesi ve bu yararın tedavinin kesilmesi ile kaybolması tanıyı destekler (4).

2.1.7.4.2 Risk Profili

Hastalarda risk profilini değerlendirirken farklı araçlar üretilmiş ve klinik faydaları değerlendirilmiştir. Tucson kohortu çalışmasının verilerinden oluşturulan Astım Prediktif İndeksi (API) son bir yılda dört ve üstü hışıltı epizodu olan 3 yaş ve altı çocuklar için geliştirilmiştir. API'nın pozitifliği durumunda astım gelişimi olasılığının 4-10 kat arttığı ama negatif olması durumunda %95 olasılıkla astımı ekarte ettiği bildirilmiştir. Bu indekste majör ve minör kriterler vardır. Bir majör risk veya iki

minör risk varlığı astım semptomlarının 6 yaş sonrasında devam edebileceğine işaret eder (Tablo 7) (4).

Tablo 7. Tanı Kriterleri (4)

ASTİM PREDİKTİF İNDEKSİ
<u>Major Risk Faktörleri</u>
· Ebeveynde Astım
· Atopik Dermatit
· Aeroallerjen duyarlılığı
<u>Minor Risk Faktörleri</u>
· Eozinofili (>%4)
· Soğuk algınlığı olmadan vizing
· Allerjik Rinit

2.1.8 Ayırıcı Tanı

Astım tanısı koymak için patognomonik bir test yoktur ve astım semptomları spesifik değildir. Bundan dolayı astım tanısı koyarken ayırıcı tanı önem arz etmektedir. Astım tanısı genellikle hasta takibi ve diğer tanıların ekartasyonu sonrasında konur. Çocuk hastalarda ayırıcı tanı da yaş grubuna göre farklılık göstermektedir (29).

2.1.8.1 Beş yaş ve altı çocuklar

Bu yaş grubunda astım tanısı anamnez, klinik değerlendirme ve fizik inceleme sonucunda konur. En sık görülen semptom tekrarlayan hışıltı ve öksürüktür. Atopi varlığı, aile öyküsünün olması ve alerjen duyarlılığının tespit edilmesi astım gelişimi için majör risk faktörleridir. Büyüme geriliğinin olması, semptomların yenidoğan döneminde başlaması, konjenital anomalilerin olması, komorbid hastalıkların eşlik etmesi, fokal akciğer veya kardiyovasküler bulguların eşlik etmesi durumunda ileri incelemelerin yapılması ve astım dışı hastalıkların tanıda mutlaka düşünülmesi gerekmektedir (3,4).

Ayırıcı tanıda bulunurken düşünülmesi gereken hastalıklar şunlardır:

- Üst solunum yolu öksürük sendromu
- Viral alt solunum yolları enfeksiyonları
- Kistik fibrozis
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Konjenital kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği

- Tüberküloz
- Bronkopulmoner displazi
- Primer silier diskinezi sendromu
- İntratorasik hava yollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar
- İmmün yetmezlikler
- Hiperventilasyon sendromu ve panik ataklar
- Vokal kord disfonksiyonu

2.1.8.2 Beş Yaş Üzeri Çocuklar ve Adolesanlar

Dikkatli anamnez ve fizik muayene ile solunum fonksiyon testindeki değişken hava yolu obstrüksiyonu tanı koymayı sağlar. ÜSYE'den sonra görülen hava yolu aşırı duyarlılığı öksürüğe neden olabilir. Enfeksiyon hikayesinin olması ve genellikle üç aydan uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır. Postnazal akıntı, kronik sinüzit, gastroözefageal reflü, ACE inhibitörü kullanımı gibi patolojiler tekrarlayıcı öksürük semptomu nedeniyle, öksürükle seyreden astım türü ile karışabilirler. Ayrıntılı bir anamnez, spirometre, PEF takibi, erken ve geç reverzibilite testleri ile ayırıcı tanı yapılır (4).

Ayrıcı tanıda bulunurken düşünülmesi gereken hastalıklar şunlardır:

- Yabancı cisim aspirasyonu
- Bronşektazi
- Kistik fibrozis
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Bronkopulmoner displazi
- Konjenital kalp hastalığı
- Primer silier diskinezi
- Vokal kord disfonksiyonu
- Hiperventilasyon

2.1.9 Astım Sınıflaması

Astımın fizyopatolojisi, tedaviye yanıtı ve doğal seyri hakkında yeni bilgiler arttıkça astımın sınıflandırmasında farklı kavramlar ortaya çıkmıştır. İlk olarak astım

alerjik ve alerjik olmayan diye ikiye ayrılmıştır, sonradan astım sınıflandırması şiddeti temel alınarak yapılmış ve semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılmıştır (3). GINA rehberinde 2019 yılında yapılan güncellemeyle astım şiddeti hastalığı kontrol altına alan tedaviye göre hafif astım, orta derecede astım ve şiddetli astım olarak sınıflandırıldı (3) (Tablo 8). Güncel olarak astım şiddeti, semptomları ve alevlenmeleri kontrol edebilmek için verilmesi gereken tedavi seviyesinden retrospektif olarak değerlendirilmektedir. Astım şiddeti statik bir özellik değildir aylar veya yıllar içinde değişebilir. Epidemiyolojik çalışmalara ve klinik çalışmalara katılanların tanımları için, astım şiddetinin sınıflandırılması genellikle öngörülen tedavi adımına dayanmaktadır (3). Beş yaş altında hışıltı fenotiplerinin ise değişik sınıflandırmaları vardır, ama bunların hiçbirisi hem prognozu öngörmede hem de klinik gereksinimleri karşılamada yeterince yol gösterici değildir (4). Hastalık şiddeti için “fenotip” ve hastada tam kontrol sağlamak için ne kadar tedaviye ihtiyaç duyduğunu öngörebilmesi nedeniyle “kontrol” kavramları kullanılmaktadır.

Tablo 8. Astımı Kontrol Altına Alan Tedaviye Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi (3)

HAFİF ASTIM
Gerektikçe düşük doz İKS ve/veya SABA Günlük düşük doz İKS Günlük düşük doz İKS ve SABA Günlük LTRA
ORTA DERECEDE ASTIM
Günlük orta doz İKS Günlük düşük doz İKS ve LABA Günlük düşük doz İKS ve LTRA
ŞİDDETLİ ASTIM
Günlük orta doz İKS ve LABA Günlük yüksek doz İKS Günlük yüksek doz İKS ie birlikte LABA, tiotropium ve/veya LTRA Anti-IgE veya Anti-IL-5 Verilen tüm tedavilere yanıtızsızlık

İKS: İnhaler Kortikosteroid

SABA: Hızlı etkili inhale β_2 - agonistler

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti

LABA: Uzun Etkili β_2 -Agonist

2.1.9.1 Astım Fenotipleri

Astımlı hastalardaki genetik yapı ile çevresel etkileşimden ortaya çıkan ortak özellikler doğrultusunda oluşan gruplardır. Günümüzde astım hastalarının demografik,

klirik, hastalık Şiddeti ve hava yolu inflamasyonu gibi çeşitli özellikleriyle oluşturulan küme analizlerine dayanan farklı klinik fenotipler tanımlanmıştır. Bu fenotipik farklılıkların mekanizmasını açıklamak için, patolojik, genetik ve moleküler özelliklere yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu alıŐmalar genellikle inflamatuar fenotiplerle ilgilidir ve hava yollarındaki inflamasyon içeriğinin kişiye özgü tanımlanabilmesi, hastalığın tedavi ve maliyetindeki büyük değışikliklere neden olabilir. Ayrıca gelecekte yapılan genetik araştırmalar sonucunda hatalı genlerin işlevlerinin yeniden düzenlenmesi ya da gen aktarımı yoluyla bu genlerin sağlıklı olanlarıyla değıştirilmesiyle astımlı hastalarda kalıcı tedavi sağlanacağı öngörülmektedir.

2.1.9.2 Astım Kontrolü

Astımda kontrol, hasta tedavi altında iken astımın uygulanan tedaviye verilen cevabını gösterir. Son bir aydaki gündüz ve gece semptomlarının sıklığı, rahatlatıcı ilaç kullanım gereksinimi ve egzersiz durumu belirlenerek yeni tedavi düzenlenir (113). Astım kontrolünü bölgelere, erişkin ve çocuklara göre ölçen anketler ve ölçekler bulunmaktadır (114). Bu soru formları astım kontrolünün ne derecede başarılı ya da baŐarısız olduğunu gösteren objektif araçlardır (Tablo 9).

Tablo 9. GINA Rehberine Göre Astım Kontrolünün Değerlendirilmesi (3)

ASTIM SEMPTOM KONTROLÜ		ASTIM SEMPTOM KONTROL SEVİYESİ		
Son 4 hafta içinde hastanın;		İyi Kontrollü	Kısmen Kontrollü	KontROLSüZ
Gündüz astım semptomları haftada iki kereden fazla mı?	Evet ☐ Hayır ☐			
Astım nedeniyle herhangi bir gece uyanma?	Var ☐ Yok ☐			
Belirtiler için rahatlatıcı ilaç kullanımı haftada iki kereden fazla mı?	Evet ☐ Hayır ☐	Hiçbiri	1-2'si	3-4'
Astım nedeniyle herhangi bir aktivite sınırlaması?	Var ☐ Yok ☐			

2.1.10 Astım Tedavisi

Tedavinin amacı astım semptomlarının kontrolünü sağlayıp, ilerleyen dönemde akciğer fonksiyon kaybı, astım atakları gibi riskleri önlemektir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar, çoğu zaman antiinflamatuar etkileri sayesinde astımın kontrol altında tutulmasını sağlamakla birlikte düzenli olarak her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ederek bronkokonstrksiyonu geri döndüren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır.

- İdeal bir kronik astım tedavisinin amaçları;
- Normal yaşam kalitesini sağlamak,
- Klinik semptomları en aza indirmek
- Atak sıklığını azaltmak,
- Akciğer fonksiyonlarını düzeltmek,
- Beta-2 agonist gibi akut tedavide kullanılan ilaç gereksinimini azaltmak ve
- Uzun süre kullanılması gerekli olan ilaçlarla oluşabilecek yan etkilerin en az düzeyde olmasını sağlamaktır (3).

Astım tedavisi inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral olarak uygulanabilmektedir. Çocuklarda astım tedavisinde en önemli yeri inhaler tedaviler tutmaktadır. İnhaler tedavinin avantajı, düşük sistemik yan etki görülmesiyle ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesi ve daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesidir. Kullanılan inhaler ilaçlar; kuru toz inhaleri (KTİ), basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ), nefesle harekete geçen ÖDİ ve nebulizasyon şeklinde bulunmaktadır (4,115,116). Nebülizer yerine ÖDİ'lerin çocuklarda aracı tüp ile kullanımı önerilmektedir. Bu yöntemle ilacın akciğere ulaşımı daha fazla olmakla birlikte yan etkiler ve maliyet azalmaktadır. Çocuklarda yaşa göre inhalasyon yönteminde farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 10). Nebülizerlerin akciğerlere ilettiği doz çok değişken olmakla birlikte yan etkisi fazladır. Aracı tüpler ise partiküllerin orofarenkste birikmesini engelleyerek ilacın oral ve gastrointestinal sistemden emilimini azaltır ve bu sayede istenmeyen sistemik etkileri engeller (117). Nebülizerler inhaler cihazları kullanamayan çocuklarda tercih edilebilir. Hafif-orta atakta aracı tüp ile ÖDİ kullanımı nebulizer ile aynı etkinliktedir ancak ağır ataklarda nebulizer kullanımı önerilmektedir. ÖDİ'de bulunan ilaçlar, kloroflorokarbonların (CFC) içinde süspansiyon olarak veya hidrofloroalkanların (HFA) içinde solüsyon oluşturacak şekilde hazırlanır ve bu sayede daha küçük partikül boyutu sağlanabilir. Modülite teknolojisi eklenmiş olanlarda ise yavaş gaz bulutu sayesinde ağız ve boğazda birikim azalır, periferik ulaşım daha fazla olur (118).

Tablo 10. Astımlı Çocuklarda Yaşa Göre Önerilen İnhalasyon Yöntemi (4)

YAŞ	1.TERCİH	2.TERCİH
<4 yaş	ÖDİ + Yüz maskeli aracı tüp	Yüz maskeli nebulizer
4-6 yaş	ÖDİ + Ağız maskeli aracı tüp	Ağız parçalı nebulizer
>6 yaş	Yapabiliyorsa kuru toz inhaler veya solunumla aktifleşen ölçülü doz inhaler ya da ÖDİ + Ağız parçalı aracı tüp	Ağız parçalı nebulizer

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler

2.1.10.1 Kontrol Edici İlaçlar

2.1.10.1.1 İnhaled Kortikosteroidler

İnhaled kortikosteroidler (İKS) günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır, bundan dolayı astımlı hastalarda tedavide ilk olarak tercih edilmesi önerilir. İKS etkisini inflamatuvar sitokinlerin ve diğer proteinlerin transkripsiyonlarını nükleer reseptörler üzerinden baskılayarak gösterir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; İKS'ler aşırı havayolu duyarlılığını, havayolu inflamasyonunu, astım semptomlarını, atak sıklığını, atak şiddetini, acil başvurularını ve astıma bağlı mortaliteyi azaltır. Sonuç olarak yaşam kalitesini ve akciğer fonksiyonlarını arttırarak astımın kontrol altına alınmasındaki etkinliğini göstermiştir (119–126).

İKS tedavisi sonrası semptomların kontrolü ve solunum fonksiyonlarının düzelmesi 1-2 haftada sağlanır ancak artmış havayolu duyarlılığı üzerine etkisi aylar sonra ortaya çıkar (126). Düşük doz İKS tedavisinin aracı cihaz ile birlikte kullanımı hastaların büyük çoğunluğunda yarar sağladığı görülmüştür (127,128). Yüksek doz İKS'nin kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamasına karşın yan etki riskini artırmaktadır (129,130). İKS kullanmayan hastalarda remodelling ve akciğer fonksiyon kaybı açısından riskleri artmıştır, bundan dolayı koruyucu tedavi kullanılması önem arz etmektedir (131,132). Çocuk yaş gruplarında İKS'lerin doz aralığı Tablo 11, Tablo 12 ve Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 11. Beş yaş ve altı çocuklarda günlük düşük doz inhale kortikostereoidlerin dozları* (3)

İLAÇ	DÜŞÜK DOZ (mcg/gün)
Beklometazon dipropiyonat	100
Budesonid inhaler	200
Budesonid nebul	500
Flutikazon propiyonat	100

*Günlük düşük doz; güvenliğin değerlendirildiği çalışmalarda yan etkilerin ilişkili olmadığı doz olarak tanımlanmıştır. Mometazon furoat ve siklesonid bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir

Tablo 12. 6-11 yaş arası çocuklarda inhale kortikosteroidlerin tahmini eşdeğer dozları (3)

İLAÇ	DÜŞÜK DOZ (mcg/gün)	ORTA DOZ (mcg/gün)	YÜKSEK DOZ (mcg/gün)
Beklometazon dipropiyonat	100-200	200-400	>400
Budesonid inhaler*	100-200	200-400	>400
Budesonid nebul	250-500	500-1000	>1000
Flutikazon propiyonat	100-200	200-500	>500
Mometazon furoat*	110	220-440	≥ 440
Siklesonid*	80	80-160	>160

*Hafif astımlı hastalarda günlük tek doz kullanımı onaylanmıştır

Tablo 13. 12 yaş üzeri çocuklarda inhale kortikosteroidlerin tahmini eşdeğer dozları (3)

İLAÇ	DÜŞÜK DOZ (mcg/gün)	ORTA DOZ (mcg/gün)	YÜKSEK DOZ (mcg/gün)
Beklometazon dipropiyonat	100-200	200-400	>400
Budesonid (KTİ)*	200-400	400-800	>800
Flutikazon propiyonat	100-250	250-500	>500
Mometazon furoat	110	220-440	≥ 440
Siklesonid	80-160	160-320	>320

*KTİ: Kuru toz inhaler

Viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışıltısı olan çocuklarda ise atak döneminde sistemik steroid veya İKS'lerin kullanılması tartışmalı bir konudur (133). Bazı çalışmalarda aralıklı İKS tedavisinin hışıltı semptomlarına az yarar sağladığı gözlenmiş, yine bazı çalışmalarda katkısının olmadığı bulunmuştur (134).

Yan etkileri:

Çalışmalar göstermiştir ki İKS'nin günlük 100-200 mcg dozunda büyüme üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı, büyüme geriliğinin yüksek doz İKS verilen astım hastalarında geliştiği bildirilmiştir. Büyüme üzerine etkileri yaşa göre farklılaşmakta

olup 2-10 yaş grubu olanlar adolesanlara göre daha fazla etkilenmektedirler. İKS tedavisi alan astımlı çocuklar takip edildiğinde erişkin boylarının azalmadığı, ancak bu boya daha uzun zamanda ulaştıkları görülmüştür (135,136). Bununla birlikte kontrol altında olmayan ya da şiddetli astımın da büyüme üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir.

İKS'lerin lokal yan etkileri ses kısıklığı (disfoni), orofaringeal kandidiyaz ve üst solunum yolu irritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür (137). Aracı tüp kullanılarak ÖDİ'lerde bu yan etkilerin sıklığı azaltılabilir. Ayrıca inhalasyon sonrası ağız çalkalamak koruma için önerilmektedir (138). İKS'lerin diş çürüğüne ise neden olmadığı bilinmektedir. Ancak astımlı çocuklarda dental erozyon daha sık gözlenmektedir (139).

İlacın akciğerlerden emilimi sistemik biyoyararlanımın bir bölümünden sorumludur. İKS'lerin yol açtığı sistemik istenmeyen etkiler, bu ilaçların dozuna, gücüne, sistemik biyoyararlanımlarına, yarılanma ömrüne ve uygulama için kullanılan cihaza bağlıdır (140). Birkaç karşılaştırmalı çalışmada eş güçteki budesonid, siklesonid ve flutikazon propionat dozlarında daha az sistemik etkiler gözlenmiştir (140–143).

Hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aks supresyonu ise İKS'lerin en önemli sistemik yan etkisidir. Eksojen kortikosteroidlerin HPA aks üzerine negatif feedback etkisine sekonder olarak aks supresyonu görülür. Yüksek dozlar ve kronik maruziyet HPA aksının yetersizliğine, adrenal bezlerde atrofi gelişmesine ve yeterli miktarda kortizol üretilmemesine sebep olur. Tedavi kesilmesinden sonra da bir yıl kadar bu etki sürebilir. Hastalar baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik gibi nonspesifik semptomlarla başvurabileceği gibi, senkop, hipoglisemi, hipotansiyon, hiponatremi, büyüme geriliği gibi daha ciddi semptomlarla da başvurabilir (144,145). Budesonide tedavisinin 200 mcg ve daha düşük dozlarda HPA aks üzerine olumsuz etkisi gözlenmemiş, ancak daha yüksek dozlarda supresyon gelişebileceği bildirilmiştir. Yüksek doz inhale flutikazon tedavisi ile HPA aks supresyonu geliştiğini de gösteren çalışmalar mevcuttur (146,147).

İKS tedavisinin saldırganlık, hiperaktif davranış, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu gibi etkileri olduğu bildirilmiş olmakla birlikte yapılan çalışmalarda böyle

bir etki gösterilememiştir (125,126). Katarakt ve glokom ile de ilişkilendirilmiştir; fakat yapılan prospektif çalışmalarda, posterior subkapsüler katarakt yaptığına dair kanıta rastlanmamıştır (148–153). Kemik dansitesi üzerine olumsuz bir etkisi olduğu ve kırık riskini artırdığı gösterilememiştir (154,155). Tüberküloz insidansı yüksek olan ülkelerde, astımlı hastalarda, İKS kullanımının tüberküloz riskini artırabileceğine dair veriler çelişkilidir (156,157). Aktif tüberkülozlu hastalar İKS kullanabilir (158).

2.1.10.1.2 Uzun Etkili β_2 -Agonist ve İn hale Steroid Kombinasyonları

Sadece İKS ile astım kontrolü sağlanamıyorsa, tedaviye uzun etkili β_2 -agonist ve inhale steroid kombinasyonları ile devam edilebilir. Bu kombinasyon ile astımın klinik bulgularında düzelme, astım ataklarında azalma sağlanır (4). Aynı zamanda astıma bağlı hastaneye yatışlar artmaz (159). Ayrıca astımın klinik kontrolü tek başına inhale steroid kullanımına kıyasla daha düşük inhale steroid dozuyla sağlanmış olur (160).

Günümüzde astım tedavisinde onaylanmış uzun etkili β_2 -agonist ve inhale steroid kombinasyonları:

- Beklometazon/formoterol
- Budesonid/formoterol
- Flutikason furoat/vilanterol trifenoat (günde bir defa/ 3., 4. veya 5. Basamak tedavisinde)
- Flutikazon propionat/formoterol
- Flutikazon propionat/salmeterol

Yan etkileri:

İnhale β_2 -agonistler yavaş salınımlı oral forma göre daha az sistemik yan etki potansiyeline sahiptir. Fakat inhale formlarda kramplar ve baş ağrısı gözlenebilir. β_2 -agonistlerin düzenli olarak kullanılması taşifilaksiye açabilir (161). Salmeterol kullanan küçük bir hasta grubunda astıma bağlı mortalite oranında artış ilişkisi saptanması ve tek başına uzun etkili β_2 -agonist kullanımı ile atak oranında artış saptanması verilerine dayanarak, uzun etkili β_2 -agonistlerin mutlaka doktor kontrolüyle ve uygun doz inhale steroid ile birlikte kullanılması önerilmiştir (162–

164). Bu formların beş yaşından küçük çocuklarda kullanımı ilgili veriler kısıtlıdır ve tavsiye edilmemektedir.

2.1.10.1.3 Lökotrien Antagonistleri

Lökotrien antagonistlerinden sadece lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) montelukast beş yaş ve üzerindeki çocuklarda astımın her derecesinde klinik yarar sağlamaktadır. Fakat LTRA'nın tek başına etkisi düşük doz İKS'lerin etkisinden daha azdır ve İKS kullanmakta olan hastalarda LTRA'ya geçiş astım kontrolünde bozulmaya yol açabilir (165–167).

Düşük doz İKS tedavisi ile kontrol altına alınmayanlarda LTRA'ların tedaviye eklenmesi iyileşmeye katkı sağlar (168). Orta ve şiddetli astımda LTRA tek başına kullanılmaz, ama tedaviye eklenmesi orta ve ağır persistan astımda İKS dozunun azaltılmasını sağlayabilir (169). Hafif astımda ise tek başına kontrolü sağlayabilir. Yapılan çalışmalar LTRA'nın öksürük gibi solunum semptomlarını azalttığını, akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığını, hava yolu inflamasyonunu baskıladığını ve astım ataklarını azalttığını göstermiştir (170,171).

Yan etkileri:

LTRA iyi tolere edilir. LTRA kullanımı ile eozinofilik granümatöz polianjitis gelişmesi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Buna rağmen mevcut vaka bildirimleri doğrultusunda bu bağlantıyı tam olarak ekarte etmek mümkün değildir (172,173). İntihara yatkınlık riskiyle ilgili endişeler üzerine yapılan vaka kontrol çalışmalarında, adolesanlarda böyle bir ilişki saptanmamıştır (174).

2.1.10.1.4 Uzun Etkili Antikolinerjik (Antimuskarinik) İlaçlar

Uzun etkili antikolinerjik tiotropium parasempatik sinir sistemi muskarinik reseptörlerinin blokajı ile etkilerini gerçekleştirirler. Kontrol altında olmayan astımlılar için ek tedavi seçeneği olarak planlandığı çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı ve atak sayısını azalttığı bulunmuştur (4).

Yan etkileri:

Kısa dönem güvenlik çalışmaları kabul edilebilir seviyededir. Bu tedaviyi kullananlarda ağız kuruluğu %2'den az hastada bildirilmiştir (4).

2.1.10.1.5 Teofilin

Astım tedavisinde beş yaşından büyük çocuklarda teofilinin yararı olduğu bilinmektedir. Koruma tedavisinde teofilin düşük dozlarda hafif antiinflamatuvar etkisi olan diğer ilaçlara göre daha zayıf bir bronkodilatördür (175–178). Buna karşın beş yaşından büyük eozinofilik fenotipi olan çocuklarda yapılan çalışmada, İKS tedavisi ile birlikte verilen teofilin tedavisinin sadece İKS tedavisi ile karşılaştırıldığında antiinflamatuvar etkinliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (179). İKS ile kontrol sağlanamazsa teofilin eklenmesi yarar sağlayabilir, fakat uzun etkili inhale β_2 -agonist eklenmesine kıyasla etkinliği daha azdır (176,180). Bunun dışında potansiyel yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır.

Yan etkileri:

Teofilin, özellikle yüksek dozlarda (>10 mg/kg/gün) önemli yan etkilere sebep olabileceği için dikkatli olarak doz seçimi ve plazma düzeyi izlemi gerektirir, bu durumdan dolayı kullanımı kısıtlıdır (4). Bulantı, kusma, iştahsızlık ve baş ağrısı en sık gözlenen yan etkilerdendir. Taşikardi, aritmiler, hafif merkezi sinir sistemi stimülasyonu, karın ağrısı, ishal ve mide kanaması diğer nadir yan etkileridir.

2.1.10.1.6 Oral β_2 -Agonistler

Inhale ilaç kullanamayan az sayıda hastada kısa etkili oral β_2 -agonistlerin kullanılması uygun olabilir; ama istenmeyen etki prevalansı daha yüksektir. Uzun etkili oral β_2 -agonistler ise terbutalin ve salbutamolun yavaş salınımlı formlarını içerir. Bunlar ise nadir durumlarda, ek bronkodilatasyon gerektiğinde kullanılır (4).

Yan etkileri:

Taşikardi, anksiyete ve iskelet kasında tremor olup inhale β_2 -agonistlere göre daha sık görülür. Düzenli olarak tek tedavi olarak kullanılması zararlıdır ve her zaman inhale steroidler ile bir arada kullanılmalıdır (4).

2.1.10.1.7 Sistemik Steroidler

Şiddetli ve kontrol altına alınamayan astımda iki haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir; ancak yan etki potansiyeli nedeniyle kullanımını sınırlıdır (4). Parenteral (IM ya da IV) yolun çizgili kas üzerine etkisi fazla, yarılanma ömrü

uzun ve doz uygulaması keskin olduğu için tercih edilmez. Uzun süre oral steroid verilecekse, sistemik yan etkileri azaltan önlemler alınmalıdır (181).

Yan etkileri:

Sistemik yan etkiler hipertansiyon, diyabet, osteoporoz, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması, katarakt, obezite, glokom, deride stria oluşumu ve kolay morluk oluşumuna yol açan deri incilmesi ve kas zayıflığıdır (182–184). Oral steroidlerin kesilmesi nadir de olsa adrenal yetersizliğe sebep olabilir veya eozinofilik granümatöz polianjitis gibi altta yatan bir hastalığı ortaya çıkarabilir (185,186).

2.1.10.1.8 Anti-IgE

Anti-IgE (Omalizumab), steroidler (inhale/oral) ve uzun etkili β_2 -agonistlerle kontrol altına alınamayan ağır ve şiddetli persistan alerjik (IgE aracılı) astımı olan hastalarda endikedir (3,187,188). Omalizumab serbest IgE'ye bağlanarak mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan reseptörüyle etkileşimini engeller. Bu sayede görülebilecek alerjik astım semptomlarını azaltır. Yapılan çalışmalarla da semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanım gereksiniminin ve astım ataklarının azalmasını sağlayarak astım kontrolünde önemli rol üstlendiği saptanmıştır (189–191). Ama bu etkiler bütün çalışmalarda doğrulanamamıştır, serum total IgE düzeyi 30-1500 IU/mL arasında olan astımlılarda kullanılabilir.

Omalizumab tedavisinin maliyetli olması, düzenli olarak enjeksiyon yapılması ve enjeksiyon sonrasında da hastanın gözlenmesi gerekliliği nedeniyle hangi hastalara tedavi yapılacağına iyi belirlenmesi gerekmektedir. Uygulanan tedaviye rağmen yılda 5 veya daha fazla hastanede yatışı olan veya 20 gün ve üzerinde hastanede yatışı devam eden çocuklarda omalizumab tedavisi önerilmektedir (4). Etkinliği kanıtlanmadığı için altı yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Yan etkileri:

Ürtiker, döküntü, kızarıklık ve kaşıntı gibi nonspesifik yan etkiler görülebilmektedir. Çalışmalarda anti-IgE tedavisi güvenli görülmesine karşın anafilaksi riski (1/1000) bildirildiğinden, enjeksiyonlar uygun koşulların sağlandığı yerlerde yapılmalı ve sonrasında anafilaksi açısından hastalar ilk üç enjeksiyonda en

az iki saat, sonrakilerde yarım saat bekletilmelidir (192). Uzun dönem güvenliği ve etkinliği konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

2.1.10.1.9 IL-4 Antagonistleri

IL-4, Th2 lenfositlerinin saf T hücrelerinden farklılaşmasını indüklemek ve zaman içinde alerjik cevabın sürdürülmesine yardımcı olmak için gerekli bir anahtar sitokindir. Sonrasında Th2 inflamasyonunun sonucu olarak astım semptomlarının olduğu düşünüldüğü için anti-IL-4 tedavisi bir araştırma hedefi haline geldi. Yapılan ön çalışmalarda solunum yolundan verilen IL-4 etkisine bir antagonist olarak görev yapması öngörülen altrakinept atopik astım tedavisi için umut verici görüldü. Fakat sonradan yapılan faz III çalışmalarında etkinlik gösterilemedi. Benzer şekilde bir monoklonal antikör olan pascolizumabın astım tedavisinde etkisiz olduğu bulunmuştur (193–196).

2.1.10.1.10 IL-5 Antagonistleri

Monoklonal IL-5 antikoru olan benralizumab, mepolizumab ve reslizumab eozinofilik astımı olan hastalarda kullanılmaktadır. Şiddetli eozinofilik astımı olan hastalar için sık ve sürekli oral kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyan veya azami inhaler tedavisine rağmen yetersiz astım kontrolü olan hastalarda kullanılabilir. FDA (United States Food and Drug Administration) tarafından benralizumab ve mepolizumab 12 yaş ve üstü hastalar için, reslizumab ise 18 yaş ve üstü hastalar için onaylanmıştır.

2.1.10.1.11 IL-13 Antagonistleri

Monoklonal IL-13 antikoru olan lebrikizumab ve tralokinumabın astım tedavisinde net etkisi olup olmadığı çalışma aşamasındadır (193).

2.1.10.1.12 Diğer Kontrol Sağlayıcı İlaçlar

Nonsteroid antienflamatuar ajanlar olan nedokromilin ve sodyum kromoglikat ile ilgili yeterli veri yoktur. Günde 3-4 kez kullanılmasının gerekmesi ve ülkemizde bulunmaması sebebiyle tedavide tercih edilmemektedir.

2.1.10.2 Rahatlatıcı İlaçlar

2.1.10.2.1 Hızlı Etkili İn hale β 2-Agonistler

Hızlı etkili inhale β 2-agonistler (SABA) en etkili bronkodilatör ilaçlardır, bu nedenden dolayı tüm yaş gruplarındaki astım alevlenmelerinde ilk tercih edilen tedavidir. Egzersiz sırasında oluşacak bronkospazmı önlemek amacıyla da kullanılırlar. İn hale yolla alındığında oral veya intravenöz yolla alıma göre daha hızlı etki gösterir ve daha düşük dozlarla aynı etki elde edilir. Ayrıca hastalarda kullanımın sıklaşması astım kontrolünde kötüleşme anlamına gelir ve tedavi yeniden gözden geçirilmesi gerekir (4).

Yan etkileri: Taşikardi, baş ağrısı, iskelet kasında tremor, hipokalemi ve ajitasyon görülebilecek yan etkileridir.

2.1.10.2.2 Antikolinerjikler

İpratropium bromide ve oksitropium bromide bronkodilatör etkisi olup astım tedavisinde kullanılan kısa etkili antikolinerjik ilaçlardır. Kolinerjik uyarı ile oluşan bronkokonstrüksiyonu inhibe ederek bronkodilatör etki gösterirler. Akut astım tedavisinde kısa etkili inhale β 2-agonistlerden (KEBA) daha az etkili olmakla birlikte KEBA'larla birlikte kullanılabilirler (4).

Yan etkileri: Ağızda kuruluk ve acı tada sebep olabilirler.

2.1.10.2.3 Sistemik Kortikosteroidler

Astım alevlenmelerinde verilen sistemik steroid tedavisi acil başvurularını, hastaneye yatışları, morbiditeyi azaltmakta, acil tedavi sonrası nüksleri engellemektedir. Semptomlar gerilediğinde ve akciğer fonksiyonları düzeldiğinde oral kortikosteroid aniden kesilebilir, iki haftadan uzun kullanımda ise azaltılarak kesilmelidir (4,181).

Yan etkileri: Uzun dönem kullanıma bağlı yan etkilerin görülme riski daha fazladır. Fakat kısa süreli yüksek doz steroid tedavisi sırasında iştah artışı, sıvı retansiyonu, kilo alımı, glukoz metabolizmasında geri dönüşümlü bozulma, yüzde dolgunlaşma (aydede yüz), uykusuzluk, peptik ülser ve femur başı aseptik nekrozu gibi yan etkiler bildirilmiştir (3,4).

2.1.10.2.4 İntravenöz Magnezyum Sülfat

İntravenöz magnezyum sülfat, atak tedavisinde rutin olarak önerilmesede, tek doz olarak uygulanmasının bazı hastalarda hastane yatışlarını engellediği gösterilmiştir. Bu hastalar arasında acilde ilk yapılan müdahaleye cevap vermeyen ve hipoksemik hastalar sayılabilir (4).

2.1.10.2.5 Antihistaminikler

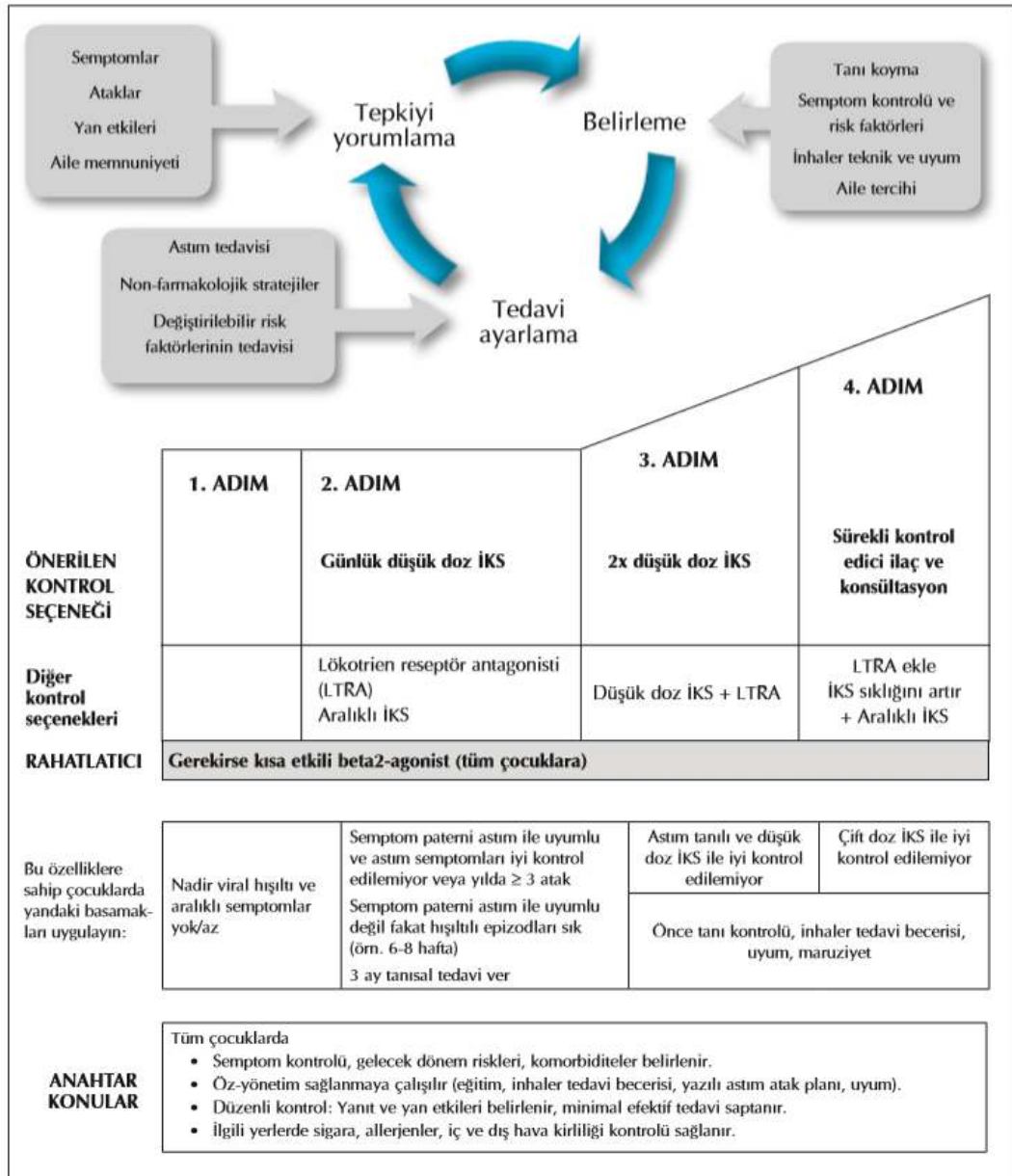
Antihistaminiklerin astımın klasik tedavi şemasında yerleri bulunmamaktadır (3).

2.1.10.3 İlaç Dışı Uygulamalar

Allerjen immünoterapisi, bronşiyal termoplasti, bariatrik cerrahi, tamamlayıcı ve alternatif tıp ise günümüzde astım tedavisinde kullanılan ilaç dışı uygulamalardır.

2.1.10.4 Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Basamaklara Göre Tedavi Yaklaşımı

Astım tedavisindeki ana hedef, klinik kontrolün sağlanması ve bu kontrolün devam ettirilebilmesidir. Hastanın takibi düzenli aralıklarla yapılmalı, tedavi ihtiyacı belirli aralıklarla hastanın kontrol düzeyine göre yeniden ayarlanmalı ve kontrol sağlanana kadar basamak yükseltilerek tedavi yeniden düzenlenmelidir (3,4) (Şekil 6). Astımlı hastanın her vizitte astım semptomları, risk faktörleri ve tedavi ile ilişkili istenmeyen etkileri değerlendirilmelidir.



Şekil 6. GINA tedavi rehberine göre beş yaş ve altı çocuklarda basamaklara göre tedavi yaklaşımı (3,4).

2.1.10.4.1 Birinci Basamak: Gerektiğinde Rahatlatıcı Tedavi

Aralıklı şikayetleri olan hastalarda İKS tedavisi gerekmez, semptomatik dönemlerde inhale KEBA tedavisi önerilir. Oral bronkodilatörler etkilerinin yavaş başlaması ve istenmeyen etkilerinin fazla olması sebebiyle önerilmemektedir. Epizodlar arasında KEBA tedavisi yeterli olmadığında intermittan İKS tedavisi verilebilir (4).

2.1.10.4.2 İkinci Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi ve Gerektiğinde Rahatlatıcı Tedavi

Beş yaş ve altı hastalarda koruyucu tedavi gereksinimi olduğunda ilk seçenek düşük doz inhale İKS'lerdir (Tablo 11). Alternatif olarak LTRA verilebilir. Astım kontrolü sağlandığının görülebilmesi için tedavi en az 3 ay süre ile uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda sık hışıltısı olan çocuklarda düzenli İKS kullanımı, ihtiyaç olduğunda İKS kullanımına göre daha etkili bulunmuştur. Sonuç olarak okul öncesi çağda sık geçirilen viral infeksiyonun tetikleme sonrası hışıltı atağı geçiren çocuklarda; aralıklı İKS kullanımı düşünülebilir fakat düzenli İKS kullanımı ilk tercih olmalıdır (4,197,198).

2.1.10.4.3 Üçüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (Bir veya İki İlaç)

Hastaya verilen üç aylık tedavi sonrası astım kontrolü sağlanamadıysa basamak artışı yapılmadan önce semptomların astımdan ileri geldiğinden, altta yatan farklı hastalık olmadığından, uyumun yeterliliğinden, ilaç kullanma tekniğinin doğru olduğundan ve çevre kontrolünün sağlanmış olduğundan emin olunmalıdır. İlk tercih hastanın kullandığı İKS dozunun iki katına artırılmasıdır, düşük doz İKS'ye LTRA eklenmesi ise diğer bir alternatiftir. Ayrıca uzun süre orta doz İKS kullanılacak hastaların tedavinin riskleri açısından bir astım merkezine konsülte edilmeleri önerilir (4,199,200).

2.1.10.4.4 Dördüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedaviye Devam Et ve Bir Uzmanla Yönlendir

Bu basamakta ilk olarak İKS dozu iki katına artırılmasına rağmen kontrol sağlanamamış hastalar astım merkezlerine yönlendirilmelidir. Hastalar yönlendirilmeden önce mutlaka semptomların astımdan ileri geldiğinden, altta yatan farklı hastalık olmadığından, uyumun yeterliliğinden, ilaç kullanma tekniğinin doğru olduğundan ve çevre kontrolünün sağlanmış olduğundan emin olunmalıdır. Bu basamakta hangi tedavinin en iyi olduğuna dair yeterli veri yoktur. Hastada kontrol sağlanana kadar İKS dozunun daha da artırılması veya ilaç eklenmesi (teofilin, LTRA veya düşük doz oral kortikosteroid) veya düzenli İKS tedaviyle aralıklı yüksek doz İKS verilmesi değerlendirilebilir. Bundan sonraki her vizitte verilen tedavilerin gerekliliği, faydaları ve yan etkileri yeniden gözden geçirilip mümkünse basamak

inilmelidir. Tedavinin amacı ve riskleri hasta ve ailesi ile tartışılarak karar sürecine mutlaka katkıları sağlanmalıdır (3,4).

2.2 Astım ve Genetik

Astım genetiği konusunda ilk sistematik sınıflandırma Cooke ve Vander Veer tarafından 1916'da yapılmıştır (201). Astımın genetik alt yapısına yönelik yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Bu genetik çalışmalar, DNA'daki baz çiftlerinin dizilimindeki değişikliklerin tanımlanmasına, astımın altında yatan biyolojinin daha iyi anlaşılmasına ve hastalığın gelişiminde rol oynayan ve şimdiye kadar bilinmeyen durumların keşfine yardımcı olabilir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar sonucu astım ile ilişkili 600'ün üzerinde aday gen tanımlanmıştır. Bazı kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır. Sonuç olarak yapılan çalışmalar sonucunda astımın genetik alt yapısının heterojen olması ve genetik geçişte tek bir genin sorumlu olmaması nedeniyle hala net olarak astım genetiği anlaşılamamıştır (26,202–205) Bunlarla birlikte farklı genlerde meydana gelen polimorfizmlerin astım gelişimini, astım ağırlığını ve astım tedavi yanıtını etkilediği pek çok çalışmayla gösterilmiştir (202).

Çalışmalar sonucunda astım ile ilişkilendirilmiş genler; sitokinler, beta-2 adrenerjik reseptör geni, sinyal proteinleri ve Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin reseptör genleridir. IL-4, IL4RA, LTC4 Sentaz, interferon gama reseptör 1 (IFNGR1), interferon gama (IFNG), Signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6), ADAM, GATA3, TBX21, IL-13, IL-13 reseptör, TLR4, CD14 ve FCER1B geni astımla ilişkilendirilen bazı genlerdir (Tablo 14) (26,202,203,206)

Astım genetiği yapılacak çalışmalar sonucunda net olarak anlaşılınca, hatalı genlerin işlevlerinin yeniden düzenlenmesi ya da gen aktarımı yoluyla bu genlerin sağlıklı olanlarıyla değiştirilmesiyle astımlı hastalarda kalıcı tedavi sağlanacağı düşünülebilir.

Tablo 14. Astım İle İlişkili Genlerin Fonksiyonel Kategorileri (206)

Th2 aracılı hücre cevabı	
GATA-3	TBX21
IL-4	IL-4RA
STAT-6	IL-12B
IL-13	FcεR1
İnflamasyon	
IL-18	UL-18R1
TNFα	ALOX-5
LTC4 Sentaz	
Çevresel duyarlılık, mikroplara karşı bağışıklık reseptörleri	
CD14	TRL-2
TLR-4	TLR-6
TLR-10	NOD1/CARD4
HLA sınıf II genler	
Hava yolu yeniden yapılanması	
ADEM33	COL6A5
DPP10	GPRA
Bronkokonstrüksiyon	
CHRNA3/5	PDE4D
NOS1	
Epitel bariyer disfonksiyonu	
Filaggrin	DEFB1
CC16	
CCL-5, 11, 24, 26	

2.3 İnterlökin-4 ve Astım

İnterlökin-4 geni 5. kromozomun uzun kolunda (5q31.1) yer alan 5 ekzondan oluşan bir gendir. IL-4 bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan sitokindir (Şekil 7,8). Antijen ve APC tarafından aktivasyonun tanınması üzerine saf periferik CD4⁺ T hücreleri sitokinleri sentezlemeye ve salgılamaya başlar, burdaki esas uyaran IL-4'tür. Sentezlenen sitokinler otokrin büyüme ve farklılaşma faktörleri olarak işlev görür. Sonrasında saf T hücreleri çoğalır ve efektör hücrelere farklılaşır. Tip 1 Th hücreleri IL-2, interferon-gama (IFN-γ) ve TNF salgımlarken, tip 2 Th hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13'ü üretir. IL-4 birçok hücre tipi üzerinde pleiotropik etki gösteren 15 kD'lik bir polipeptittir. IL-4 reseptörü, IL-4 bağlama afinitesine sahip bir α alt ünitesinden ve aynı zamanda diğer sitokin reseptörlerinin bir parçası olan ortak bir alt üniteden oluşan bir heterodimerdir.

IL-4

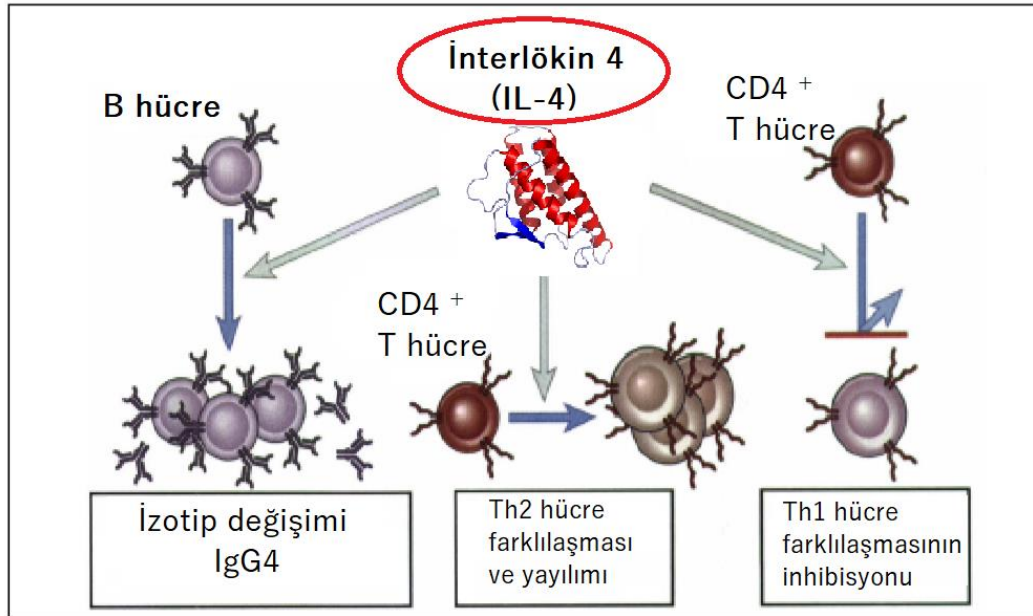
IL-4 reseptörü

Saf T hücrelerinin yardımcı T hücrelerine farklılaşmasında genetik alt yapının önemli bir rolü bulunmaktadır, genetik mutasyon sonucu bu yolda patolojiler görülebilir. IL-4 geninde meydana gelecek mutasyonlar atopiye yol açabilir. IL-4 reseptörü geninin mutant formları, IL-4 ligasyonu sonrasında artmış reseptör sinyalleşmesine neden olur. Bunun sonucunda IgE üretimi ve atopik astımın artmasına neden olur. Son zamanlarda yapılan daha kapsamlı bağlantı çalışmaları, Th hücre farklılaşmasında birçok genin rol alabileceği bildirilmiştir. Ama ilgili genler henüz tanımlanmamıştır. Th1/Th2 alt kümesi farklılaşmasının uygun şekilde düzenlenmesi, immün tepkilerin oluşumu ve düzenlenmesi için önemlidir. Bu faktörlerin tanımlanması, etkileşimlerinin açıklanması ve genetik mutasyonların saptanması sonucunda terapötik müdahalede yapılabilecektir (207,209–211).



IL-4'ün astımda önemli rol oynadıkları yaygın olarak kabul edilmiş ve desteklenmiş bir bulgudur. IL-4'ün etki gösterdiği mekanizmalara bakacak olursak;

- IL-4 eozinofillerde ve bazofillerde granül-bağlı peptid halindeki öncül yapıda allerjik reaksiyona karşı salınabilir.
- IL-4, B hücreleri tarafından MHC sınıf II B7 (CD80/CD86), CD40, yüzey IgM ve düşük afiniteli IgE reseptör (CD23) sentezlenmesini tetikler.
- IL-4 IgM'den IgE'ye immünoglobülin izotip dönüşümünü uyarır.
- IL-4 T lenfositlerin büyümesinde, değişiminde ve hayatta kalmasında önemli rol oynar.
- Saf Th0 lenfositlerin Th2 lenfositlere doğru değişimlerini yönlendirir, makrofaj aktivasyonunu inhibe eder.
- T lenfositlerin apoptozunu engelleyerek allerjik immün yanıtın devam etmesinde rol oynar (Şekil 9) (212–216).

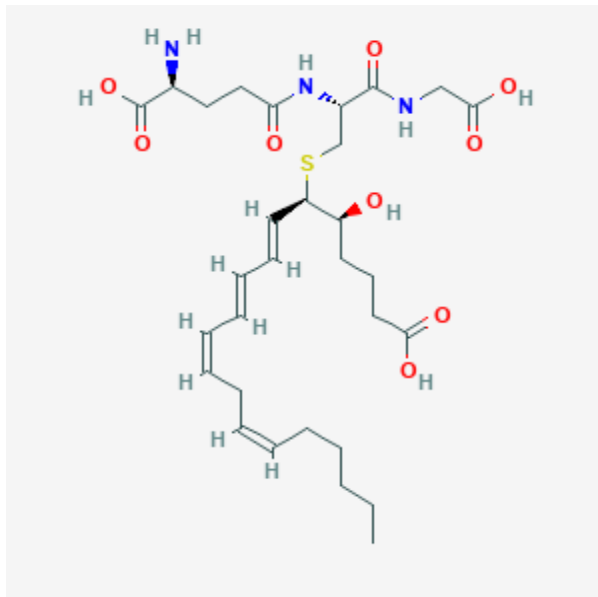


Şekil 9. IL-4'ün B ve T hücresi üzerine biyolojik olan etkisi gösterilmektedir (216).

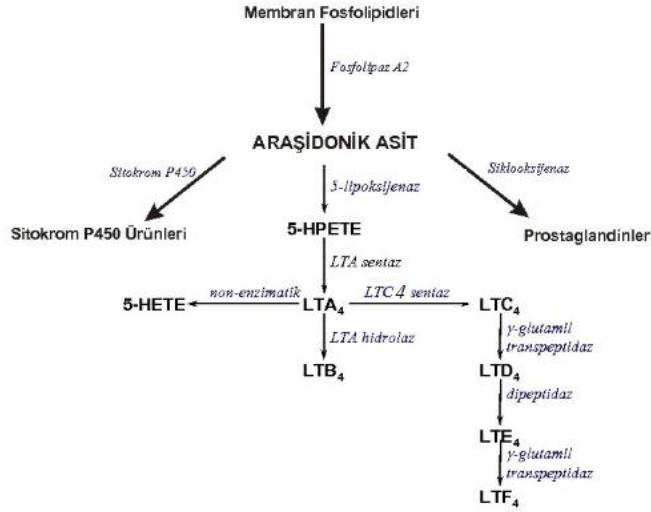
2.4 Lökotrien C4 ve Astım

Lökotrien C4 güçlü bir inflamatuvar mediatör ailesi olan bir sisteinil lökotriendir (CysLT). LTC4'ün kimyasal formülü $C_{1-30}H_{47}N_3O_9S$ şeklindedir (Şekil 10). Eozinofiller ve araşidonik asidin (AA) oksidatif metabolizmasından üretilen lökotrienler allerjik inflamasyon patogenezinde önemli rol oynayan lipid

mediatörlerdir (Şekil 11). Aktive olan eozinofiller, normal eozinofillerden daha fazla miktarda LTC₄ üretebilir. Bu aktive edilmiş eozinofiller bu nedenle sonraki uyaranlara cevap olarak arttırılmış LTC₄ üretimi için hazırlanır. Eozinofillerin alerjik inflamasyon bölgesine alımına katılabilecek kemoatraktanlar (örneğin; eotaksin ve PAF) bu hazırlık aşamasında görev alır. Kemoatraktanlar ve diğer aktive edici sitokinler (örneğin; IL-5) veya hücre dışı matris bileşenleri (örneğin; fibronektin) eozinofil eikosanoid oluşumunu arttırır, bu eikosanoidler alerjik inflamasyonun parakrin mediatörleridir. Eikosanoid ise PG, tromboksan (TX), LT ve lipoksinden (LX) oluşur. Eritrositler dışındaki tüm memeli hücreleri, eikosanoidleri sentezler. Eozinofiller de dahil olmak üzere hücreler içinde sentezlenen eikosanoidlerin aynı zamanda hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde intrakrin rolleri olması muhtemeldir. Hücre dışı olarak hareket eden CysLT'ler LTC₄ ve bunun hücre dışı türevleri, LTD₄ ve LTE₄, astım ve alerjik hastalıklarla ilgili anahtar parakrin mediatörleridir. Reseptör aracılı etkileri bronkokonstriksiyon, mukus hipersekresyonu ve artmış havayolu duyarlılığıdır. Eozinofiller ana CysLT kaynaklarıdır ve astımlı bireylerin bronşiyal mukozal biyopsilerinde başlıca LTC₄ sentaz eksprese eden hücreler olarak tanımlanmıştır (217,218). LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ bronşiyal epitelyal hücrelerden mukus salgılanmasını uyarır ve postkapiller venüllerde endotel hücre kasılması yoluyla pulmoner vasküler geçirgenliği arttırarak astım semptomlarının oluşmasında rol oynar.



Şekil 10. Lökotrien C₄ yapısı (217)



Şekil 11. Araşidonik asit metabolizması (218).

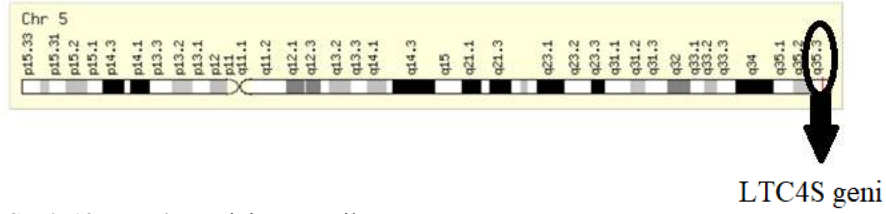
5-HPETE: 5-Hidroksiperoxi-eikosatetraenoik asit

LTC4, LTD4, LTE4: Sisteinil lokotrienler.

2.4.1 Lökotrien C4 Sentaz

Lökotrien C4 sentaz geni 5. kromozomun uzun kolunda (5q35.3) yer alan 5 ekzondan oluşan bir gendir. LTC4S 5-lipoksijenaz/LTC4 sentaz yolunun 18 kD'lik bir integral membran enzimidir ve sisteinil lökotrienlerin oluşumu için en önemli ve sadece işlenmiş enzim olarak konumlandırılır. LTC4'ü oluşturmak için lökotrien A4'ü glutatyon ile katalizler, sonrasında ise sırayla lökotrien D4 ve E4 sentezlenir. LTC4S proteini eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller ve makrofajlar dahil olmak üzere alerjik inflamasyona katılan sınırlı sayıda hematopoetik hücrenin perinükleer membranlarında bulunur. Genin cDNA'sı iki hidrofilik halka ile ayrıştırılmış üç hidrofobik alanlı, 150 amino asitlik bir monomerik proteini kodlar. Sahaya yönelik mutajenik çalışmalar, enzimin bir homodimer olarak işlev gördüğünü ve birinci hidrofilik halkadaki arginin-51'in ve ikinci hidrofilik halkadaki tirozin-93'ün, sırasıyla LTA4 ve glutatyonun asit ve baz katalizesinde rol oynadığını ortaya koymaktadır. LTC4S için gen, 2,5 kb uzunluğundadır ve alerjik inflamasyonun gelişmesinde ve sürdürülmesinde önemli olan sitokinler ve reseptörlerden uzak bir bölgede lokalizedir (219) (Şekil 12). Astım ve alerjik hastalıklarla LTC4S geni üzerine yapılan çalışmalar

mevcut olmasına karşın, bildiğimiz kadarıyla yeni nesil dizi analiz kullanılarak genin dizilendiği hiçbir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız bu anlamda ilk çalışma özelliğini göstermektedir.



Şekil 12. LTC4S geninin genomik görünümü

2.5 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi

Dizisi bilinen bir DNA bölgesinin in vitro olarak çoğaltılmasını sağlayan ve DNA molekülünün milyonlarca, hatta milyarlarca kopyasını kısa zamanda yapmaya olanak sağlayan bir tekniktir. Bu tekniğe bugünkü ismini ilk olarak Kary Mullis vererek uygulamaya koymuş ve bu fikri ile 1993 yılında Nobel Kimya Ödülünü kazanmıştır (220).

Nükleik asit dizilerinin canlı dışında, kolay bulunabilen bir ekipman ile kısa bir süre içerisinde ve yüksek miktarda çoğaltılmasına olanak sağlayan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) keşfedildikten sonra birçok uygulamanın önünü açmış ve yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur. Öyle ki PCR moleküler genetikteki devrim niteliğindeki buluşlardan biridir. DNA'nın polimer zincir şeklinde artmasını sağlar ve teorik olarak sadece 20 döngüde 1 milyon kez çoğalma sağlanabilir. Ayrıca ısıya dayanıklı DNA polimeraz (Taq DNA polimeraz) enziminin kullanılması, PCR için otomasyonun kolayca uygulanmasını sağlamıştır (221,222). PCR hücre bölünmesi esnasındaki DNA replikasyonun basit bir şekline benzetilebilir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tipi, Yeri ve Hastaların Seçimi

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde astım ile takip edilen 50 hasta üzerinde yapılmış prospektif bir çalışmadır. Astımlı hasta ve ailelerine araştırma ile ilgili sözlü ve yazılı bilgi verilerek ve yazılı olarak sunulan katılımcı bilgilendirme formunu onaylayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir.

GINA kriterlerine göre öksürük, hışıltı, nefes darlığı veya göğüste sıkışma semptomlarından birkaçı veya hepsinin özellikle soğuk algınlığı, egzersiz, alerjene maruz kalma, kahkahalar veya araba egzoz dumanı, duman veya güçlü kokular gibi tahriş edici maddeler tarafından tetiklenmesi durumu ve laboratuvar bulgularına bakılarak çocuklara astım tanısı konuldu. Ayrıca tanı alan hastaların tümünde API'ye göre en az 1 major veya 2 minor risk faktörü ve yılda üçten fazla atak görülme durumu vardı. Astım tanısı konulan çocukların hepsinin ayrıntılı öykü, fizik muayeneleri ve tedavi düzenlemeleri yapılarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde takibe alındı. Hastalığın kontrol durumu ve/veya şiddetini değerlendirmede GINA rehberi kullanıldı.

3.2 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 6 aydan büyük olan
2. 18 yaşından küçük olan
3. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde astım nedeniyle takip edilen
4. Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış, bilgilendirilmiş olur vermiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3 Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

1. 6 aydan küçük olma

2. 18 yaş üstünde olma
3. Astım dışı solunum yolunu ilgilendiren kronik hastalığı olanlar
4. Başvuru sırasında ÜSYE ve ASYE olan hastalar
5. Astım dışı nedenlerle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde takip ve tedavi edilen hastalar
6. Bilgilendirilmiş olur vermeyen hastalar

3.4 Araştırmanın Genel Planı

Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul onay tarihi: 30.07.2018 ve Onay numarası:2018/144) (**Ek 1**). Araştırmanın maliyeti, 2018.04.03.891 numaralı proje ile Düzce Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından karşılanmıştır. Hastalara ve ailelerine sözlü olarak araştırmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verilmesinin ardından çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıdan ve/veya velisinden bilgilendirilmiş onam formu alındı (**Ek 2**).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı ve cinsiyeti, doğum şekli, semptom başlama yaşları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, ebeveynlerin eğitim durumları, antropometri bulguları, semptomlarının özellikleri, API'deki majör ve minör risk faktörleri, alerjik hastalık öyküsü [ürtiker, alerjik rinit, besin alerjisi, atopik dermatit ve alerjik konjonktivit], çevresel risk faktörleri, tedavi ve takip durumu, astım kontrolü, atak sayısı, rutin yapılan laboratuvar incelemeleri [hemogloblin değeri, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, eozinofil sayı ve oranı, ortalama trombosit hacmi (MPV), total IgE ve 25-OH Vit D düzeyi] anket formuna ebeveyn eşliğinde kaydedildi (**Ek 3**).

Çalışmaya katılan 50 çocuğun ağırlık ve boy ölçümleri yapıldı. Ölçümler referans persentil değerleri ile karşılaştırıldı (223). Ölçümler aynı ekip tarafından, çocukların üst giysileri ve ayakkabıları çıkartılarak, aynı tartı aleti ve boy-ölçer kullanılarak gerçekleştirildi. Ağırlıkları ADE marka digital tartı cihazı ile ölçüldü, boyları ise duvara monte Stadiometre (Harperden) ile dik ve ağırlık iki ayağa eşit dağıtılmış pozisyonda, baş arkaya dik yaslanmış şekilde ve ayakkabısız ölçüldü.

Tam kan sayımı testi laboratuvarımızda bulunan BECKMAN COULTER LH780 cihazı ile çalışıldı. Total Ig E laboratuvarımızda bulunan BECKMAN

COULTER IMAGE 800 cihazında Elecsys IgE II immunoassay kitiyle çalışıldı. 25-OH Vitamin D testi laboratuvarımızda bulunan ROCHE cobas 6000 cihazında Elecsys Vitamin D total II kitiyle çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan genetik analiz için ekstra kan alınmadı. Rutin amaçlı alınan kanlardan geriye kalan atık kanlar kullanıldı. Atık kanlardan 2 cc EDTA'lı (Etilenediaminetetraasetik asit) tüpe kan örnekleri alındı. Örnekler, örnek toplama işlemi tamamlanıncaya kadar -20°C'de saklandı.

3.5 Genetik Çalışmalar

Genetik çalışmaya başlarken tüm olguların periferik kanlarından DNA izolasyon yapıldı. İzole edilen DNA örneklerinden hedeflenen gen bölgeleri, bu bölgelere spesifik primerler kullanılarak çoğaltıldı, daha sonra saflaştırma işlemi uygulandıktan sonra hedefe yönelik yeni nesil dizi analizi yöntemiyle bu bölgelerin moleküler genetik analizi yapıldı. Yapılan işlemlerin detayları aşağıda sunulmuştur.

3.5.1 PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi çoğaltılması (replikasyon) istenen DNA veya RNA'nın, bir tüp içerisine gereken diğer maddelerle birlikte konularak üç değişik ısıda, bir döngü (siklus) içerisinde tutularak ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanır.

İşlem sırasında ortama konmuş olan *Thermus aquaticus* (Taq) polimerazı veya başka ısıya dayanıklı polimerazlar, uygun sentez sıcaklığı olan 72-74°C'de hedef DNA'ya yapışmış primerlerin 3' ucundan başlayarak istenen DNA bölgesinin kopyasını sentezler. Bu tekrarlayan sentezleme işlemi sonunda milyonlarca kopyalık çok yüksek yoğunluğa ulaşan hedef DNA/RNA molekülü, PCR sonrası agaroz jel elektroforezi gibi bir yöntemle gösterilebilir.

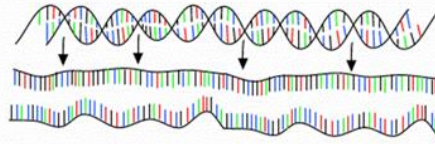
Polimeraz zincir reaksiyonu döngüsünde ilk aşamada DNA'nın iki zinciri yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılır (denatürasyon), amplifiye edilecek kalıp DNA başlangıçta 95-100°C'ye kadar ısıtılır ve sonrasında çift iplikçikli DNA iki tek iplikçiğe ayrılmış olur.

Primerler 15-30 bazlık oligonükleotidlerdir. İkinci aşamada sıcaklığın 50°C'ye düşürülmesi ile primerler tek iplikçik halindeki kalıp DNA'ya spesifik olarak

bağlanırlar (annealing). Primerlerden biri kendine ait 5' ucu ile hedef DNA'lardan birinin 3' ucuna ve diğer primerler de, ikinci tek iplikçik DNA'nın, anti paralel olarak diğer ucunda bulunan 3' ucuna bağlanarak, DNA polimeraz'ın çalışma yönüne uygun olarak (5'-3') bağlanırlar. Üçüncü aşamada 72-74 °C'de sentez veya zincir uzaması aşaması (polimerizasyon) olur (Şekil 13) (224). Primerlerle sınırlandırılmış olan bölgenin taq polimeraz enzimi ile amplifikasyonu gerçekleşir. Yeni şekillenmiş olan sarmal, orijinal hedef DNA'dan denatürasyon yolu ile ayrılır. Bu üç basamak bir siklusu oluşturur ve her özgül DNA parçası kopyalanarak iki katına çıkarılmış olur. Sonradan yeni sentezlenen DNA da bir sonraki döngüde kalıp olarak kullanılır ve bu DNA parçaları logaritmik (üssel) bir artış gösterir. Burada önemli olan konu çalışılacak olan DNA parçasının her iki ucunun nükleotid diziliminin bilinmesidir. Çünkü bu bilgi, ilgilenilen DNA parçasının her iki ucu için primer geliştirilmesini zorunlu kılar. Primerler oluşturulduktan sonra iki uç arasındaki bölüm PCR kullanılarak çoğaltılabilir.

Kalıp DNA

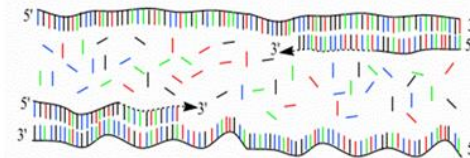
1. Aşama Denatürasyon (94°C'de 1 dakika)



2. Aşama Primer Bağlanması (50-54°C'de 1 dak)



3. Aşama Yeni Zincir Sentezi (72°C'de 2 dakika)



Şekil 13. PCR siklusu ve sıcaklık değerleri (223)

Denatürasyon ve uzama aşamalarındaki ısılar değişmezken, bağlanma ısısı istenen DNA/RNA dizisinin AT/GC içeriğine göre değişiklik gösterir. Bu üç aşama yaklaşık olarak 30-45 siklus kadar devam eder, bunun sonucunda hedef DNA/RNA parçasının yüz milyonlarca kopyasının oluşması sağlanır.

Polimeraz zincir reaksiyonu için; DNA/RNA örneği, bir çift sentetik primer, DNA polimeraz enzimi, nükleotid bazlar (A,T,C,G), uygun pH ve iyon koşullarını sağlayan tampon karışımı gereklidir.

3.5.2 DNA İzolasyonu

Hastalardan alınan EDTA'lı kanlardan spin kolon yöntemi ile DNA izole edildi. DNA izolasyonu REALPURE SPIN KIT–REAL kiti (Durviz, S.L.U) ile yapıldı. DNA izolasyonu için geliştirilmiş bu kit için kullanılan prosedür aşağıdaki gibidir:

1. 1,5 ml'lik tüp içerisine 100 µl tam kan eklendi.
2. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
3. 180 µl Tissue Lysis Buffer (REAL-E22) ve 20 µl proteinaz K (20 mg / ml) eklendi.
4. 55°C'de 30 dakika inkübe edildi.
5. 200 µl Lysis/Binding Buffer (REAL-REA01) eklendi.
6. 70°C'de 10 dakika inkübe edildi.
7. 300 µl saf izopropanol (MP Biomedicals-No: 19400690) eklendi.
8. Karışım toplama tüpü (REAL-R30) içerisine yerleştirilen kolon (REAL-RSC01) içerisine eklendi.
9. 8000 rpm'de 60 saniye çevrildi (Eppendorf–Centrifuge 5415R).
10. Toplama tüpü atıldı, kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
11. 500 µl Disinhibition Buffer (REAL-REA03) eklendi.
12. 8.000 rpm'de 60 saniye çevrildi (Eppendorf–Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltıldı.
13. 500 µl Wash Buffer (REAL-REA04) eklendi.
14. 8.000 rpm'de 60 saniye çevrildi (Eppendorf–Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltıldı.
15. 13. ve 14. basamaklar tekrar edildi.
16. En yüksek hızda 90 saniye çevrilir (Eppendorf–Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atılarak kolon 1,5 ml'lik steril tüpe yerleştirildi.
17. 70°C'ye ısıtılmış 10 µl Elution Buffer (REAL-REA05) kolona eklendi. 70°C'de 60 saniye inkübe edildi.
18. En yüksek hızda 90 saniye çevrildi (Eppendorf–Centrifuge 5415R).

19. 17. ve 18. basamaklar iki defa tekrar edildi.

20. Kolon atıldı. 1,5 ml’lik tüpte izole edilen DNA vardır.

3.5.3 Primerlerin tasarımı

Hastalarımızda IL-4 ve LTC4S genleri taranmıştır. Bu çalışma kapsamında 50 astım hastasının her birinden gen ekzonlarının ve 2 adet promoter bölgenin DNA dizi analizi, yeni nesil DNA dizileme teknolojisi kullanılarak yapıldı.

Primer tasarımında “PRIMER©–Primer Designer v.2.0 (Scientific & Educational Software)” yazılımı kullanılmıştır. Primerler Metabion International AG’ye sentezletilmiştir. Primerler IL-4 ve LTC4S genleri için tasarlanmıştır. Bu genlerin kodlayan bölgeleri, ekzon-intron bağlantı bölgeleri dahil olacak şekilde dizi analizi planı ve primer tasarımı yapılmıştır.

3.5.4 Çalışma stratejisi

MISEQ-Illumina yeni nesil dizileme cihazında havuzlama yöntemi ile DNA’ları eşit oranda karıştırılarak değerlendirilmiş, mutasyon olduğu belirlenen ekzonlar tüm hastalarda yine yeni nesil ve Sanger dizi analizi teknikleri kullanılarak her bir hastada ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu sayede tüm hastalarda her bir hasta için ekzonlar ayrı ayrı dizilenmemiş, her çalışma grubunda sınırlı sayıda ekzon, tüm hastalarda dizilenmiştir. Böylece ciddi bir maliyet avantajı sağlanmıştır.

3.5.5 PCR

Hedeflenen gen bölgelerinin amplifikasyonları aşağıda verilen Tabloda gösterilen reaksiyon koşullarında PCR reaksiyon miksleri kullanılarak yapıldı.

Tablo 15. PCR reaksiyon miks içeriği

İÇERİK	MİKTAR (µl)
dH2O	15
5x Tampon (MgCl2’li)	5
dNTP karışımı, her biri 10mM (ThermoFisherScientificInc.)	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
Phire II Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific Inc.)	0,5
Kalip DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam Hacim	25

PCR reaksiyonu için hazırlanmış olan mixler PCR tüplerine konularak T100 (BioradInc.) termal döngü cihazlarına yerleştirilmiş ve aşağıdaki protokol uygulanarak amplifikasyon işlemi gerçekleştirildi.

Tablo 16. Yapılacak olan PCR işlemi için hazırlanmış olan döngüleri ve süresini gösteren protokol

SICAKLIK (°C)	SÜRE (dk:sn)	DÖNGÜ SAYISI
95	01:00	1
95	00:10	45
60	00:10	
72	00:20	
72	01:00	1
4	Süresiz	1

3.5.6 Yeni Nesil Dizi Analizi (Next-Generation Sequencing)

Next-Generation Sequencing (NGS) olarak adlandırılan yeni nesil dizi analizi yönteminin temeli DNA'nın enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalara ayrılarak çok sayıda DNA parçasıyla bir kütüphane oluşturulması ve sonrasında bu DNA parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır. Online Mendelian Inheritance in Man tarafından yapılan araştırmalara göre günümüzde 6000'den fazla tek gen hastalığı bulunmaktadır, bunlardan daha önemlisi bu hastalıkların nerdeyse %70'inin moleküler temeli bilinmemektedir. NGS yöntemiyle birçok hastalığın moleküler temelini anlaşılmada büyük ilerlemeler kaydedilmeye başlanmıştır. NGS teknolojileri ile tüm genom ve tüm ekzom dizilenmesinin yanında hedefe yönelik olarak oluşturulan NGS panelleri ile etiyojisi genetik heterojenite gösteren hastalıklar için çok sayıda gen aynı anda dizilenebilmektedir. Bu sayede astım gibi fenotipik ve genotipik heterojenite gösteren hastalıkların genetik temelini ortaya konması mümkün olmaktadır. Hastalıklara neden olan genetik patolojinin gösterilmesiyle hastalara daha doğru genetik danışmanlık verilebilmekte, risk faktörü olan bireyler hızlıca taranabilmekte ve ayrıca gelecekte yapılan genetik araştırmalar sonucunda hatalı genlerin işlevlerinin yeniden düzenlenmesi ya da gen aktarımı yoluyla bu genlerin sağlıklı olanlarıyla değiştirilmesiyle hastalarda kalıcı tedavi sağlanacağı öngörülmektedir (225).

Çalışma Prensipleri

Yeni Nesil Dizi Analizi yönteminin temeli DNA'nın enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalara ayrılarak çok sayıda DNA parçasıyla bir kütüphane oluşturulması ve sonrasında bu DNA parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır. Milyonlarca küçük DNA parçasının paralel sekanslama ile eş zamanlı olarak dizilenmesi sağlanmakta; bu sayede genomdaki her bir bazın birden çok kez okunması mümkün olmakta ve varyasyonlar daha doğru bir biçimde saptanabilmektedir. Sistem ana hatlarıyla; çalışma yapılacak biyolojik materyalin elde edilmesi, elde edilen biyolojik materyallerden genomik DNA'nın izolasyonu, izole edilen DNA'daki hedef bölgelerin seçilmesi, DNA'nın enzimatik reaksiyonla kesilerek DNA kütüphanesinin oluşturulması, kütüphaneyi oluşturan DNA parçalarının çoğaltılması, DNA parçalarının dizilenmesi, dizileme sonrası ham verinin oluşturulması, kaynak dizi üzerine haritalama, olası değişimlerin tanımlanarak yorumlanması, sanger dizileme veya NGS ile doğrulama ve segregasyon analizi, aday patojenik değişimlerin belirlenmesi ve son olarak da elde edilen bu verilerin raporlanması basamaklarından oluşmaktadır (Şekil 14) (225).



Şekil 14. Yeni Nesil Dizi Analizi akış şeması

Bu çalışmada ise MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılmış ve hedefe yönelik dizileme (Targeted resequencing) yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntem için önce tasarlanan primer ile dizilenecek bölgeler çoğaltılmış ve ardından da barkodlanarak dizilenmiştir.

3.5.7 Nextera Protokol

Yeni Nesil Dizi Analizi için kütüphane hazırlığında Nextera V2 kit kullanılmaktadır. Kütüphane hazırlığı aşamaları aşağıdaki gibidir.

3.5.7.1 PCR Amplifikasyonu

1. Her bir amplicon kendi metot talimatına göre hazırlanır.
2. Tüm ampliconlar exosap ile purifiye edilir.
3. Purifiye edilmiş ampliconların DNA konsantrasyonları nanodrop ile ölçülür.
4. Verilen listedeki havuzlar oluşturulur ve her amplicon havuzu qubid ile ölçülür.

5. Havuzdaki örnkeler 0,2ng/ul olacak şekilde seyreltilir ve sonraki aşamalara geçer.

3.5.7.2 DNA Tagmentasyonu

1. Tagmentasyon aşaması (VTA plate)
2. 5ul örnek enzimatik olarak parçalanır ve sonrasında enzim aktivitesini durdurmak için nötralizasyon aşaması uygulanır.

3.5.7.3 Indeks PCR

1. Tagmentasyon yapılmış örneklere 5 ul (i7) ve 5ul (i5) indeks primeri ile çift taraflı olarak barkot eklenir. Bu aşama kısa bir PCR işlemi ile uygulanır.

3.5.7.4 PCR Purifikasyonu

1. Bu aşamada Ampure magnetik beadler kullanılarak örnekler purifiye edilir.

3.5.7.5 Kütüphane Havuzlama ve Miseq Cihazına Yükleme

1. Bu aşamada her bir barkotlu örnek havuza eklenir. Bu örnek havuzu NaOH ile denatüre edilir, üzerine gerekli miktarda HT1 eklenerek 600ul örnek kütüphanesi kartuşa yüklenir ve koşum başlatılır.

3.5.7.6 Analiz

1. Koşum sonrası cihazda 3 tip veri elde edilir (BAM, VCF, FASTQ).
2. VCF dosyaları variant studio programı ile analiz edilir.
3. Sonrasında elde edilen sonuçlar FASTQ dosyasından Nextegene analiz programı ile konfirme edilir.
4. BAM dosyaları kullanılarak her gendeki farklı bölgelerin kaplamı kontrol edilir ve zayıf amplifikasyon bölgeleri tespit edilir.

3.6 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri bilgisayar ortamında SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçta tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ölçümle belirlenen değişkenler için ortalama ve standart sapma şeklinde tanımlayıcı veriler hesaplandı. Öncelikle kullanılan verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi yapılmış ve normal dağılım göstermediği ($p < 0,05$) saptandı. Bundan dolayı istatistiksel analizde non-parametrik testler yapılması uygun bulundu. İkili kıyaslamalarda Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla kıyaslamalarda

Kruskal–Wallis Testi kullanıldı. Korelasyon testi ile iki grup arasındaki ilişki araştırıldı. Çapraz tablo (Cross Tab) analizi ile iki kategorik (isimsel veya dereceli) değişken arasındaki ilişki incelendi. Elde edilen 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05 olarak kabul edildi.



4 BULGULAR

4.1 Demografik Bulgular

Çalışmaya 32'si (%64) erkek, 18'si (%36) kız olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Hastaların yaşı ortalama $7,12 \pm 3,8$ yıl (1-16 yıl), semptom başlama yaşı ise ortalama $2,73 \pm 3,2$ yıl (3 ay-13 yıl) idi. Hastaların 38'inin (%76) sezaryen ve 12'sinin (%24) normal vajinal yolla doğduğu görüldü. Antropometrik ölçümlere göre incelendiğinde olguların ortalama ağırlık persentili $61,6 \pm 28,2$ (<3p-97p), boy persentili $50,3 \pm 31,2$ (<3p-97p) ve VKİ $17,3 \pm 4,1$ (13-28,4) olarak saptandı.

Annelerin eğitim durumları incelendiğinde 18'i (%36) ilkokul mezunu, 23'ü (%46) lise mezunu, 8'i (%16) üniversite mezunu ve 1'inin (%2) okur yazar olmadığı görüldü. Babaların eğitim durumlarına baktığımızda 19'unun (%38) ilkokul mezunu, 18'inin (%36) lise mezunu ve 13'ünün (%26) üniversite mezunu olduğu görüldü.

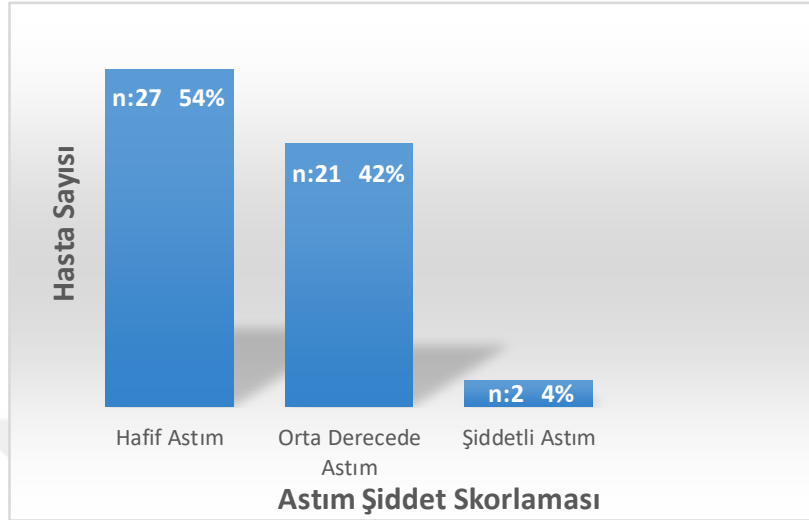
4.2 Klinik Bulgular

Hastalara semptom (hışıltı/vizing, nefes darlığı, öksürük gibi) özellikleri sorgulandığında bütün hastalarda hışıltı atakları olduğu, 44'ünde (%88) gece şiddetli öksürük olduğu, 44'ünde (%88) egzersiz sonrası semptomların olduğu, 39'unda (%78) aeroallerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın semptomları gözlemlendiği, 48'inde (%96) geçirilen soğuk algınlığının akciğerlere indiği, 47'sinde (%94) soğuk algınlığının 10 günden uzun sürdüğü ve astım tedavisi verildiğinde tüm hastalarda semptomların gerilediği saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Olguların semptomatik durumları

Semptom Özellikleri	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
Hastanın hiç hışıltı/vizing atağı oldu mu?	50	100	0	0
Hastanın geceleri şiddetli öksürüğü oluyor mu?	44	88	6	12
Hastanın egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürüğü oluyor mu?	44	88	6	12
Aeroallerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın hışıltı/ vizing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu?	39	78	11	22
Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu?	48	96	2	4
Soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu?	47	94	3	6
Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu?	50	100	0	0

Astım şiddet skorlamasına göre olguların 27'si (%54) hafif astım, 21'i (%42) orta derecede astım ve 2'si (%4) şiddetli astım olarak değerlendirildi (Şekil 15).



Şekil 15. Olguların astım şiddet skorlamasına göre dağılımı

Hastalarımızda API'ye göre en az 1 major veya 2 minor risk faktörü vardı. Hastalarımızda bir yıl içerisinde görülen ortalama atak sayısı $11 \pm 6,3$ (5-24) idi. Hastalarımızın hepsinde yılda >3 atak durumu mevcuttu. Astım prediktif kriterleri ortalama değerleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Astım Prediktif İndeksine göre olguların durumu

Major Risk Faktörleri	Var		Yok	
	n	%	n	%
Ebeveynde Astım	14	28	36	72
Atopik Dermatit	15	30	35	70
Aeroallerjen duyarlılığı	38	76	12	24
Major Risk Faktörleri	Var		Yok	
	n	%	n	%
Eozinofili (>4)	12	24	38	76
Soğuk algınlığı olmadan vizing	47	94	3	6
Allerjik Rinit	31	62	19	38

Hastaların risk faktörleri sorgulandığında 34'ünün (%68) kreş veya okula gittiği, 31'inin (%62) sigara maruziyeti olduğu, 14'ünün (%28) ebeveynlerden birinin astımlı olduğu, 11'inin (%22) astımlı kardeşi olduğu, 37'sinde (%74) ailede astım öyküsü olduğu, 15'inin (%30) soba ile ısındığı, 17'sinin (%34) evinde rutubet olduğu ve 10'unun (%20) kırsal kesimde ikamet ettiği saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Astımlı Olgularda Risk Faktör Sorgulaması

Risk Faktörleri	Evet/Var		Hayır/Yok	
	n	%	n	%
Çocuk kreş veya okula gidiyor	34	68	16	32
Sigara maruziyeti	31	62	19	38
Ebeveynde astım öyküsü	14	28	36	72
Kardeşte astım öyküsü	11	22	39	78
Ailede astım öyküsü	37	74	13	26
Ev ısınması sobayla mı?	15	30	35	70
Evde rutubet	17	34	33	66
İkamet edilen yer kırsal bölge mi?	10	20	40	80

Alerjik hastalıklar sorgulandığında hastaların 31'inde (%62) alerjik rinit, 27'sinde (%54) alerjik konjonktivit, 17'sinde (%34) atopik dermatit, 13'ünde (%26) besin alerjisi ve 18'inde (%36) ürtiker olduğu gözlemlendi (Tablo 20).

Tablo 20. Astımlı Olgularda Diğer Alerjik Hastalık Görülme Durumu

Diğer Alerjik Hastalıklar	n	%
Alerjik Rinit	31	62
Alerjik Konjonktivit	27	54
Atopik Dermatit	17	34
Besin Alerjisi	13	26
Ürtiker	18	36

4.3 Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde ortalama hemoglobin $12,7 \pm 1$ g/dL, beyaz küre sayısı $9,1 \pm 2,9$ bin/uL, trombosit sayısı 387 ± 106 bin/uL, eozinofil sayısı 300 ± 400 /uL, eozinofil oranı $\%3,7 \pm 3,6$, ortalama trombosit hacmi (MPV) $7,7 \pm 1$ fL, total IgE düzeyi $219,4 \pm 367,7$ IU/mL ve 25-OH Vit D düzeyi $18,8 \pm 7,4$ ng/mL olarak saptandı. Astımlı hastalarımızın ortalama değerleri incelendiğinde total IgE'nin yüksek, MPV ve 25-OH Vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptandı (Tablo 21).

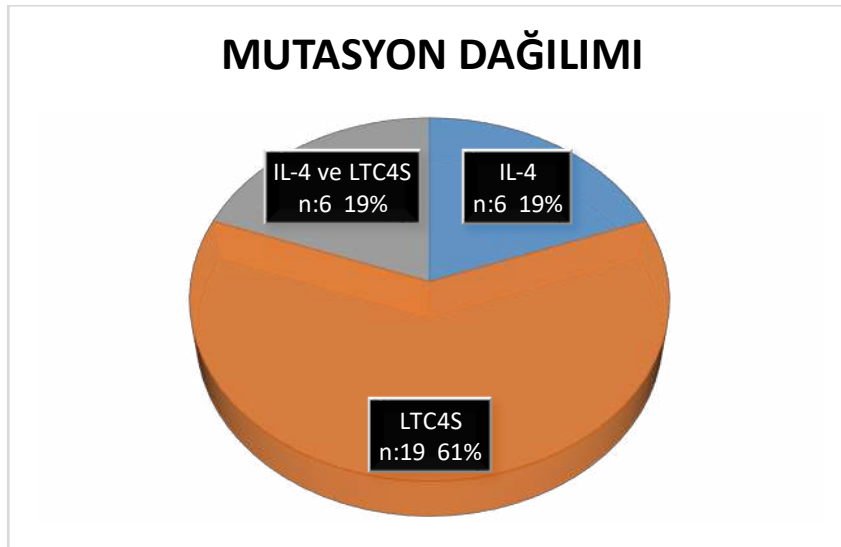
Tablo 21. Olguların Laboratuvar Bulguları (n:50)

Laboratuvar Parametreleri	Ortalama $\pm$ SD	Referans Aralığı
Hemoglobin (g/dL)	12,7 $\pm$ 1* (11,2-16,1)**	8-17
Beyaz küre sayısı (bin/ μ L)	9,1 $\pm$ 2,9 (3,6-16)	3-15
Trombosit sayısı (bin/ μ L)	387 $\pm$ 106 (145-746)	150-400
Eozinofil sayısı (/ μ L)	300 $\pm$ 400 (50-2500)	0-400
Eozinofil oranı (%)	3,7 $\pm$ 3,6 (0,2-16,3)	0-6
Ortalama trombosit hacmi (fL)	7,7 $\pm$ 1 (5,8-9,7)	9-13
Total IgE düzeyi (IU/mL)	219,4 $\pm$ 367,7 (4-2000)	0-165
25-OH Vit D düzeyi (ng/mL)	18,8 $\pm$ 7,4 (6,4-35)	30-100

*ortalama $\pm$ standart sapma, ** (minimum–maksimum)

4.4 Genetik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 31 tanesinde (%62) genetik mutasyon saptandı. Hastalarımızın 6'sında (%12) sadece IL-4 geninde mutasyon, 19'unda (%38) sadece LTC4S geninde mutasyon ve 6'sında da (%12) hem IL-4 hem LTC4S geninde mutasyon saptandı (Şekil 16). Mutasyon tespit edilen olguların demografik bulguları ve diğer alerjik hastalık tanıları olup olmadığı **Tablo 22'**de gösterilmiştir.



Şekil 16. Olguların mutasyonlara göre dağılımı

Tablo 22. Mutasyon tespit edilen hastaların demografik bulguları ve diğer alerjik hastalıklarla birlikteliği

Hasta Numarası	Cinsiyet	Yaş	Semptom Başlama Yaşı	Allerjik Rinit	Allerjik Konjonktivit	Atopik Dermatit	Besin Alerjisi	Ürtiker	IL-4 geni mutasyonu	LTC4S geni mutasyonu
2	Kız	10	6	-	-	-	-	+	İntron 1'de c.-33C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
4	Kız	14	11	+	+	-	-	-	İntron 1'de c.-33C>T homozigot ve intron 3'de c.361-9C>A homozigot	İntron 3'de c.230-12 T>C heterozigot
5	Erkek	6	3	+	+	+	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
6	Erkek	9	5	+	-	+	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
8	Erkek	5	<1	+	+	+	+	+	Ekzon 4'te c.*23G>A homozigot ve intron 3'de c.360+18 C>A homozigot	Yok
10	Erkek	2	<1	-	-	+	-	-	Yok	İntron 3'de c.230-12 T>C heterozigot
12	Erkek	14	11	+	+	-	+	+	Ekzon 4'te c.*23G>A heterozigot ve intron 3'de c.360+18 C>A heterozigot	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
15	Erkek	7	4	+	-	-	-	+	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
16	Erkek	6	2	+	+	-	-	-	İntron 3'de c.361-9C>A heterozigot ve intron 3'de c.360+18 C>A heterozigot	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot ve intron 1'de c.59-10 C>A heterozigot
17	Erkek	5	1	-	-	-	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot ve intron 1'de c.59-10 C>A heterozigot
18	Erkek	4	<1	-	-	+	+	+	Ekzon 4'te c.*23G>A heterozigot ve intron 3'de c.360+18 C>A heterozigot	Yok
19	Erkek	9	<1	+	-	-	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
20	Kız	4	<1	-	+	-	-	-	Yok	İntron 3'de c.230-12 T>C heterozigot
21	Erkek	2	<1	-	-	-	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
24	Erkek	12	1	+	+	-	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
27	Erkek	8	1	+	+	+	-	+	İntron 1'de c.-33C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
28	Erkek	9	<1	+	+	+	+	+	Yok	İntron 1'de c.-33 C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9 C>A heterozigot
30	Kız	8	5	-	-	-	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
32	Kız	5	2	+	-	-	+	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot ve intron 1'de c.59-10 C>A heterozigot
33	Kız	6	4	-	-	-	-	+	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
36	Erkek	4	2	+	-	+	-	+	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
38	Erkek	4	2	+	+	-	-	+	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
40	Kız	13	10	+	+	-	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
42	Erkek	13	<1	-	+	+	-	-	İntron 1'de c.-33C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot	Yok
43	Kız	7	<1	+	-	+	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
44	Kız	4	2	-	-	-	-	-	Yok	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot
45	Erkek	4	<1	-	-	+	+	+	İntron 1'de c.-33C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot	Yok
46	Erkek	14	4	+	+	-	+	-	İntron 1'de c.-33C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot	Yok
47	Erkek	8	8	-	-	-	-	+	İntron 1'de c.-33C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot	Yok
49	Kız	3	1	-	-	-	+	-	Yok	İntron 1'de c.59-10 C>A heterozigot
50	Erkek	15	1	+	+	-	-	+	İntron 1'de c.-33C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot	İntron 4'te c.312-16 T>C heterozigot

4.4.1 *IL-4* Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Bu grupta tanı alan olgu sayısı 12 olup, bu olguların 10'u (%83) erkek, 2'si (%17) kız idi. Olguların yaşı ortalama $10 \pm 4,3$ yıl ve semptom başlama yaşı ise ortalama $3,7 \pm 4,1$ yıl idi. Olguların 8'inin (%67) sezaryen ve 4'ünün (%33) normal vajinal yolla doğduğu saptandı. Antropometrik ölçümlere göre olguların ortalama vücut ağırlığı $39,2 \pm 23,1$ kg ve boyu $136,3 \pm 27,4$ cm olarak saptandı. *IL-4* geninde mutasyonu saptanan olguların, mutasyon saptanmayan olgulara göre istatistiksel olarak vücut ağırlığı ($p=0,012$) ve boy ölçüleri ($p=0,004$) daha fazla saptanmıştır. *IL-4* geninde mutasyon olan olguların yaş ortalaması mutasyon saptanmayanlara göre daha yüksektir, fakat istatistiksel olarak sınırda anlamlılık vardır ($p=0,069$). Cinsiyet, doğum şekli, anne eğitim durumu, baba eğitim durumu, vücut ağırlığı persentili ve boy persentilinde *IL-4* geninden mutasyon saptanan olgularla mutasyon saptanmayan olgular arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 23).

IL-4 geninde mutasyon olan olgularda evde rutubet olma durumu ($p=0,041$), ürtiker tanısı birlikteliği olma durumu ($p=0,011$) ve hemoglobin değerinde ($p=0,008$) mutasyon saptanmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Beyaz küre sayısı oranı *IL-4* geninde mutasyon olan olgularda olmayan olgulara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,055$). Diğer bulgular incelendiğinde *IL-4* geninden mutasyon saptanan olgularla mutasyon saptanmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24). Ayrıca *IL4* geninde mutasyon taşıyıcı bireylerde akut ürtiker oluşma olasılığı, taşıyıcı olmayanlara göre 5,6 kat daha fazla olduğu saptandı (OR:5,6; CI1.380-22.724) ($\chi^2=6,445$; $p=0,011$).

4.4.2 *IL-4* Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Genetik Özellikleri

2, 27, 42, 45, 46, 47 ve 50 numaralı olgularda *IL-4* geni **intron 1'de c.-33C>T (rs2070874)** heterozigot ve **intron 3'de c.361-9C>A (rs2243290)** heterozigot mutasyonu saptandı. Üç olgu hafif astım fenotipli ve dört olgu orta derecede astım fenotipli olarak değerlendirildi. 42 numaralı olguda kunduracı göğsü mevcuttu ve astım tanısı öncesi adenoidektomi olma öyküsü vardı. İntron 1'de c.-33C>T mutasyonu daha önce tanımlanmıştı. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *IL-4* geni, c.DNA üzerinde 33. pozisyonda sitozin yerine timin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. İntron 3'de c.361-9C>A mutasyonu daha önce

tanımlanmıştı. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup IL-4 geni, c.DNA üzerinde 361-9 bölgesinde sitozin yerine adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. 42 numaralı olgunun eozinofil oranı %10,6, 46 numaralı olgunun ise %8,4 bulundu.

4 numaralı olguda IL-4 geni **intron 1'de c.-33C>T (rs2070874)** homozigot ve **intron 3'de c.361-9C>A (rs2243290)** homozigot mutasyonu tespit edildi. Bu olgu orta derecede astım fenotipli olarak değerlendirildi. Bu olgu düzenli olarak inhaler salmeterol ve flutikazon kombinasyonu kullanmaktadır. Tedavi öncesi astım semptomları tekrarlayıcı ve yaşam kalitesini bozmuşken tedavi sonrası şikayetleri gerilemiştir.

8 numaralı olguda IL-4 geni **ekzon 4'te c.23G>A (rs201210927)** homozigot ve **intron 3'de c.360+18 C>A (rs71645916)** homozigot mutasyonu tespit edildi. Bu olgu şiddetli astım fenotipli olarak değerlendirildi. Ekzon 4'te c.23G>A mutasyonu daha önce tanımlanmamıştı. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup IL-4 geni, c.DNA üzerinde 23. pozisyonda guanin yerine adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. İntron 3'de c.360+18 C>A heterozigot mutasyonu daha önce tanımlanmıştı. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup IL-4 geni, c.DNA üzerinde 361+18 bölgesinde sitozin yerine adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu olguda sorgulanan alerjik hastalıkların hepsi birlikte bulunmaktadır. Özellikle ürtikeri tedaviye dirençli olup ve dermatoloji kliniği ile birlikte takip edilmektedir. Bu olgu inhaler flutikazon, montelukast, nazal steroid, antihistaminik ve astım atağında inhaler salbutamol tedavisi almaktadır.

12 ve 18 numaralı olgularda IL-4 geni **ekzon 4'te c.23G>A (rs201210927)** heterozigot ve **intron 3'de c.360+18 C>A (rs71645916)** heterozigot mutasyon tespit edildi. 12 numaralı olgu orta derecede astım fenotipli ve 18 numaralı olgu hafif astım fenotipli olarak değerlendirildi. 12 numaralı olgu düzenli olarak inhaler flutikazon tedavisi alırken, diğer olguda atak durumlarında nebulizatörle budesonid ve salbutamol tedavisi almaktadır.

16 numaralı olguda IL-4 geni **intron 3'de c.361-9C>A (rs2243290)** heterozigot ve **intron 3'de c.360+18 C>A (rs71645916)** heterozigot mutasyonu

bulundu. Bu olgu orta derecede astım fenotipli olarak değerlendirildi. Bu olgu inhaler flutikazon, montelukast, nazal steroid, antihistaminik ve astım atağında inhaler salbutamol tedavisi almaktadır.

Tablo 23. IL-4 geninde mutasyon olan ve olmayan olguların demografik bulgularının karşılaştırılması

	IL-4 Geninde Mutasyon var (n=12) (%)	IL-4 Geninde Mutasyon yok (n=38) (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	10 (83)	22 (58)	0,109
Kız	2 (17)	16 (42)	
Yaş (yıl)	10 ± 4,3	6 ± 3,4	0,069
Doğum şekli			
Normal vajinal doğum	4 (33)	8 (21)	0,385
Sezaryen doğum	8 (67)	30 (79)	
Anne eğitim durumu			
Okur yazar değil	0 (0)	1 (3)	
İlkokul veya ortaokul	4 (33)	14 (37)	0,939
Lise veya dengi	6 (50)	17 (45)	
Üniversite ve Üstü	2 (17)	6 (16)	
Baba eğitim durumu			
Okur yazar değil	0 (0)	0 (0)	
İlkokul veya ortaokul	4 (33)	15 (39)	0,888
Lise veya dengi	5 (42)	13 (34)	
Üniversite ve Üstü	3 (25)	10 (26)	
Vücut ağırlığı (kg±SD)	39,2 ± 23,1*	21,1 ± 9,7	0,012
Vücut ağırlığı persentili	66,5 ± 32,7	58,4 ± 26,3	0,205
Boy (cm±SD)	136,3 ± 27,4	107,5 ± 24,9	0,004
Boy persentili	60 ± 33,3	45,1 ± 29,9	0,177

*ortalama ± standart sapma

Tablo 24. IL-4 geninde mutasyon olan ve olmayan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	IL-4 Geninde Mutasyon var (n=12) (%)	IL-4 Geninde Mutasyon yok (n=38) (%)	p
Geceleri şiddetli öksürüğü olma durumu	9 (75)	35 (92)	0,112
Egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürük görülme durumu	11 (92)	33 (87)	0,654
Aeroallerjenler ile karşılaştığında hastada astım semptomları olma durumu	8 (67)	31 (82)	0,277
Geçirilen soğuk algınlığının akciğerlere inme durumu	12 (100)	36 (95)	0,417
Soğuk algınlığının 10 günden uzun sürede düzelme durumu	11 (92)	36 (95)	0,696
Astım tedavisi verildiğinde semptomlarda düzelme durumu	12 (100)	38 (100)	0,334
Kreş veya okula gitme durumu	10 (83)	24 (63)	0,245
Sigara maruziyeti olma durumu	8 (67)	23 (61)	0,702
Ebeveynde astım öyküsü olma durumu	2 (17)	12 (32)	0,316
Kardeşte astım öyküsü olma durumu	2 (17)	9 (24)	0,609
Ailede astım öyküsü olma durumu	9 (75)	28 (74)	0,928
Evde soboyla ısınma durumu	3 (25)	12 (32)	0,665
Evde rutubet olma durumu	7 (58)	10 (26)	0,041
Kırsal bölgede yaşama durumu	2 (17)	8 (21)	0,741
Aeroallerjen duyarlılığı olma durumu	7 (58)	31 (82)	0,1
Soğuk algınlığı olmadan vizing görülme durumu	11 (92)	36 (95)	0,696
Alerjik Rinit tanısı olan	7 (58)	24 (63)	0,764
Alerjik Konjonktivit tanısı olan	8 (67)	19 (50)	0,313
Atopik Dermatit tanısı olan	5 (42)	12 (32)	0,312
Besin Alerjisi tanısı olan	5 (42)	8 (21)	0,156
Ürtiker olma tanısı olan	8 (67)	10 (26)	0,011
Hemoglobin (g/dL)	13,4 ± 1,2*	12,5 ± 0,8	0,008
Beyaz küre sayısı (bin/ μ L)	7,9 ± 1,6	9,4 ± 3,1	0,055
Trombosit sayısı (bin/ μ L)	386 ± 128,5	387 ± 99,6	0,427
Eozinofil sayısı (/ μ L)	0,33 ± 0,20	0,34 ± 0,45	0,197
Eozinofil oranı (%)	4,3 ± 2,9	3,4 ± 3,8	0,082
Ortalama trombosit hacmi (fL)	7,7 ± 0,9	7,6 ± 0,9	0,467
Total IgE düzeyi (IU/mL)	235 ± 311	214 ± 388	0,255
25-OH Vit D düzeyi (ng/mL)	17,6 ± 6,8	19,1 ± 7,6	0,66

*ortalama ± standart sapma

4.4.3 LTC4S Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Bu grupta tanı alan olgu sayısı 25 olup, bu olguların 15'i (%60) erkek, 10'u (%40) kız idi. Olguların yaşı ortalama $7\pm3,8$ yıl ve semptom başlama yaşı ise ortalama $3\pm3,2$ yıl idi. Olguların 17'sinin (%68) sezaryen ve 8'inin (%32) normal vajinal yolla doğduğu saptandı. Antropometrik ölçümlere göre olguların ortalama vücut ağırlığı $25,6\pm17,6$ kg ve boyu $113,2\pm32,4$ cm olarak saptandı. Cinsiyet, yaş, doğum şekli, anne eğitim durumu, baba eğitim durumu, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı persentili, boy ve boy persentilinde LTC4S geninden mutasyon saptanan olgularla mutasyon saptanmayan olgular arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 25).

Kardeşte astım olma durumu LTC4S geninde mutasyon olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,088$). Diğer bulgulara bakıldığında LTC4S geninden mutasyon saptanan olgularla mutasyon saptanmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 26).

4.4.4 LTC4S Geninde Mutasyon Saptanan Olguların Genetik Özellikleri

2, 5, 6, 12, 15, 19, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 38, 40, 43, 44 ve 50 numaralı 17 olguda LTC4S geni **intron 4'te c.312-16 T>C (rs2306795)** heterozigot mutasyon tespit edildi. İntron 4'te c.312-16 T>C mutasyonu daha önce tanımlanmıştır, fakat literatürde bu mutasyonun saptandığı olgu veya olgulara rastlanmamıştır. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup LTC4 geni, c.DNA üzerinde 312-16 bölgesinde timin yerine sitozin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Yedi olgu hafif astım fenotipli ve on olgu orta derecede astım fenotipli idi. 38 numaralı olgunun tip 1 diabetes mellitus tanısı mevcuttu. 40 numaralı olgu iki yıl boyunca dış merkezde takip edilmiş ve immünoterapi almasına rağmen tekrarlayan astım semptomları mevcuttu. Bu olgumuza inhaler salmeterol ve flutikazon kombinasyonu başlandıktan sonra şikayetleri kontrol altına alındı. 5 numaralı olgunun eozinofil oranı %15,5 olarak bulundu. Bu gruptaki olguların 12'sinde (%71) alerjik rinit tanısı mevcuttu.

4,10 ve 20 numaralı olgularda LTC4S geni **intron 3'de c.230-12 T>C (rs188919983)** heterozigot mutasyon tespit edildi. İntron 3'de c.230-12 T>C mutasyonu daha önce tanımlanmıştır, fakat literatürde bu mutasyonun saptandığı olgu

veya olgulara rastlanmamıştır. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup LTC4 geni, c.DNA üzerinde 230-12 bölgesinde timin yerine sitozin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. İki olgu hafif astım fenotipli ve bir olgu orta derecede astım fenotipli idi.

16, 17 ve 32 numaralı olgularda LTC4S geni **intron 4'te c.312-16 T>C (rs2306795)** heterozigot ve **intron 1'de c.59-10 C>A (rs145738814)** mutasyonu tespit edildi. İntron 1'de c.59-10 C>A mutasyonu daha önce tanımlanmıştır, fakat literatürde bu mutasyonun saptandığı olgulara rastlanmamıştır. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup LTC4 geni, c.DNA üzerinde 59-10 bölgesinde sitozin yerine adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Üç olguda orta derecede astım fenotipli idi. 16 ve 17 numaralı olgular kardeş olup iki olguda montelukast ve inhaler flutikazon almaktadır. Bu gruptaki üç olguda da sigara maruziyeti bulunmaktadır ve soba ile ısınmaktadırlar.

28 numaralı olguda LTC4S geni **intron 1'de c.-33 C>T (rs2070874)** heterozigot ve **intron 3'de c.361-9 C>A (rs2243290)** heterozigot mutasyon tespit edildi. İntron 1'de c.-33 C>T mutasyonu daha önce tanımlanmamıştır. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup LTC4 geni, c.DNA üzerinde 33. pozisyonda sitozin yerine timin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. İntron 3'de c.361-9 C>A mutasyonu daha önce tanımlanmamıştır. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup LTC4 geni, c.DNA üzerinde 361-9 bölgesinde sitozin yerine adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu olgu şiddetli astım fenotipli idi. Olgu 9 yaşında olup astım semptomları 6 aydan önce başlamıştı. Olguda sorgulanan alerjik hastalıkların hepsi birlikte mevcuttu ve tedavi olarak inhaler flutikazon, montelukast, nazal steroid, antihistaminik ve astım atağında inhaler salbutamol tedavisi almaktadır.

49 numaralı olguda LTC4S geni **intron 1'de c.59-10 C>A (rs145738814)** heterozigot mutasyon tespit edildi. Olgu hafif astım fenotipli idi. Düzenli olarak tedavi verilmeyen olgu, atak durumlarında inhaler flutikazon ve salbutamol tedavisi almaktadır.

Tablo 25. LTC4S geninde mutasyon olan ve olmayan olguların demografik bulgularının karşılaştırılması

	LTC4S Geninde Mutasyon var (n=25) (%)	LTC4S Geninde Mutasyon yok (n=25) (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	15 (60)	17 (68)	0,556
Kız	10 (40)	8 (32)	
Yaş (yıl)	7 ± 3,8	7 ± 3,9	0,542
Doğum şekli			
Normal vajinal doğum	8 (32)	4 (16)	0,185
Sezaryen doğum	17 (68)	21 (84)	
Anne eğitim durumu			
Okur yazar değil	0 (0)	1 (4)	0,306
İlkokul veya ortaokul	10 (40)	8 (32)	
Lise veya dengi	13 (52)	10 (40)	
Üniversite ve Üstü	2 (8)	6 (24)	
Baba eğitim durumu			
Okur yazar değil	0 (0)	0 (0)	0,094
İlkokul veya ortaokul	6 (24)	13 (52)	
Lise veya dengi	10 (40)	8 (32)	
Üniversite ve Üstü	9 (36)	4 (16)	
Vücut ağırlığı (kg±SD)	25,6 ± 17,6*	25,3 ± 14,2	0,892
Vücut ağırlığı persentili	59,2 ± 27,5	61,4 ± 28,8	0,726
Boy (cm±SD)	113,2 ± 32,4	115,6 ± 23,7	0,786
Boy persentili	49 ± 28,6	48,4 ± 33,9	0,984

*ortalama ± standart sapma

Tablo 26. LTC4S geninde mutasyon olan ve olmayan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	LTC4S Geninde Mutasyon var (n=25) (%)	LTC4S Geninde Mutasyon yok (n=25) (%)	p
Geceleri şiddetli öksürüğü olma durumu	22 (88)	22 (88)	1
Egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürük görülme durumu	23 (92)	21 (84)	0,384
Aeroallerjenler ile karşılaştığında hastada astım semptomları olma durumu	18 (72)	21 (84)	0,306
Geçirilen soğuk algınlığının akciğerlere inme durumu	25 (100)	23 (92)	0,149
Soğuk algınlığının 10 günden uzun sürede düzelme durumu	24 (96)	23 (92)	0,552
Astım tedavisi verildiğinde semptomlarda düzelme durumu	25 (100)	25 (100)	0,212
Kreş veya okula gitme durumu	10 (40)	16 (64)	0,696
Sigara maruziyeti olma durumu	14 (56)	17 (68)	0,382
Ebeveynde astım öyküsü olma durumu	5 (20)	9 (36)	0,208
Kardeşte astım öyküsü olma durumu	8 (32)	3 (12)	0,088
Ailede astım öyküsü olma durumu	16 (64)	21 (84)	0,107
Evde soboyla ısınma durumu	9 (36)	6 (24)	0,355
Evde rutubet olma durumu	8 (32)	9 (36)	0,765
Kırsal bölgede yaşama durumu	7 (28)	3 (12)	0,157
Aeroallerjen duyarlılığı olma durumu	18 (72)	20 (80)	0,508
Soğuk algınlığı olmadan vizing görülme durumu	23 (92)	24 (96)	0,552
Alerjik Rinit tanısı olan	16 (64)	15 (60)	0,771
Alerjik Konjonktivit tanısı olan	11 (44)	16 (64)	0,156
Atopik Dermatit tanısı olan	7 (28)	10 (40)	0,37
Besin Alerjisi tanısı olan	4 (16)	9 (36)	0,107
Ürtiker olma tanısı olan	9 (36)	9 (36)	1
Hemoglobin (g/dL)	12,8 ± 0,8*	12,6 ± 1,1	0,361
Beyaz küre sayısı (bin/ μ L)	9 ± 2,1	9,2 ± 3,5	0,793
Trombosit sayısı (bin/ μ L)	395 ± 85,7	378 ± 124	0,432
Eozinofil sayısı (/ μ L)	0,30 ± 0,32	0,37 ± 0,48	0,47
Eozinofil oranı (%)	3,5 ± 3,6	3,7 ± 3,6	0,485
Ortalama trombosit hacmi (fL)	7,4 ± 0,8	7,8 ± 1	0,19
Total IgE düzeyi (IU/mL)	199 ± 391	240 ± 348	0,787
25-OH Vit D düzeyi (ng/mL)	20,6 ± 7,9	16,9 ± 6,5	0,117

*ortalama ± standart sapma

5 TARTIŞMA

Astım çeşitli klinik fenotiplerde kendini gösteren farklı uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ve havayolu inflamasyonu ile karakterize kompleks bir hastalıktır (1). Adölesan ve erişkinlerde astımlı hastalar incelendiğinde birçoğunda hastalığın başlangıcı çocukluk çağına dayanmaktadır. Astım ve astım benzeri semptomların ailede geçiş göstermesi astımın genetik geçiş gösterdiğinin açık bir kanıtıdır. Astım basit Mendelian kalıtım sergilemeyen karmaşık genetik yapıya sahip bir hastalıktır. Astım ve alerji ile ilgili genetik lokusların belirlenmesine yönelik yapılan araştırmalar ve ileri genetik yöntemlerin ortaya çıkması sonrasında astım patogenezinde önemli yollar keşfedilmiştir. Genetik çalışmalardaki büyük ilerlemeye rağmen astımın kompleks bir hastalık olması nedeniyle hala net olarak astım genetiği anlaşılamamıştır (1,226).

Dünyada 300 milyon astım hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca her 250 ölümden birinin astım nedeniyle olduğu ve astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü bilinmektedir. Kentleşmiş ve Batı yaşam tarzını benimsemiş toplumlarda astım oranı giderek artmaktadır. 2025 yılında tüm yaş gruplarında 400 milyon kişinin astım olabileceği tahmin edilmektedir (17).

Çalışmamızda astımlı çocuk hastaların demografik ve klinik bulguları, risk faktörleri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. IL-4 ve LTC4S genleri yeni nesil dizi analizi ile taranarak hastalarda var olan mutasyonlar saptandı. Aynı gende mutasyon saptanan hastalar ile mutasyon saptanmayan hastaların demografik bulguları, klinik bulguları, risk faktörleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Çocuklarda astım oluşma potansiyelini belirleyen ve günümüzde de en sık kullanılan astım klinik indeksi Tucson çalışmasının verileri kullanılarak oluşturulmuştur. Tucson kohortu çalışmasının verilerinden oluşturulan API son bir yılda dört ve üstü hışıltı epizodu olan 3 yaş ve altı çocuklar için geliştirilmiştir. API'nın pozitifliği durumunda astım gelişimi olasılığının 4-10 kat arttığı ama negatif olması durumunda %95 olasılıkla astımı ekarte ettiği bildirilmiştir. Bu indekste majör ve minör kriterler vardır. Bir majör risk veya iki minör risk varlığı astım semptomlarının 6 yaş sonrasında devam edebileceğine işaret eder (4). Topal ve ark.'larının 2015 yılında Bolu'da beş yaş ve altı 70 ağır hışıltı atağı geçiren hasta ile yaptığı bir

çalışmada API hastaların %38,1'inde (n:27) pozitif olarak saptanmıştır (227). Çalışmamızda API kriterlerine göre astım tanılı hastalarımızın hepsinde en az 1 major veya 2 minor risk faktörü vardı.

Dünyada obezite artışına paralel olarak astım insidansı da artmaktadır. Astımlı çocukların egzersiz yapabilme kapasitesinin az olduğu, benzer şekilde obez çocuklarda mekanik olarak solunumsal yakınmaların sık olduğu bilinmektedir. Astım ve obezite arasında ilişki genellikle bu mekanizmalara bağlanmaktadır. Ama astım ve obezite arasındaki ilişki mekanik, hormonal, inflamatuvar ve genetik mekanizmaları barındıran bundan daha karmaşık ve oldukça spesifik bir fenomendir (228). Hancox ve ark.'ları (229), Guerra ve ark.'ları (230), Gilliland ve ark.'ları (231), Gold ve ark.'ları (232) ve Castro-Rodriguez ve ark.'ları (233) tarafından yapılan prospektif çalışmalar çocuklarda obezitenin astımla birlikteliğini vurgulamakla birlikte astımın obezite nedeni olmadığını göstermiştir. Ancak yine bu çalışmalar, obezitenin astıma öncülük edip astımı kötüleştirdiğini saptamıştır. Bununla birlikte To ve ark.'ları (234) ile Vignolo ve ark.'larının (235) yaptıkları kesitsel çalışmalarda çocuk ve adolesan hastalarda astım ve obezite arasında düşük ya da negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda olguların ortalama ağırlık persentili $61,6 \pm 28,2$ (<3p-97p), boy persentili $50,3 \pm 31,2$ (<3p-97p) ve VKİ $17,3 \pm 4,1$ (13-28,4) olarak saptandı. Ortalama VKİ 17,3 değeri normal ağırlıklı bireylere karşılık gelirken olgularımızın %6'sı (n:3) obezite grubunda yer almaktaydı. Çalışmamızda astım ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Obez olan olguların mutasyon durumunu incelediğimizde, bir olgumuzda IL-4 geni ekzon 4'te c.23G>A ve intron 3'de c.360+18 C>A heterozigot ile LTC4S geni intron 4'te c.312-16 T>C heterozigot mutasyonu saptandı. Bir olgumuzda IL-4 geni intron 1'de c.-33C>T ve intron 3'de c.361-9C>A heterozigot ile LTC4S geni intron 4'te c.312-16 T>C heterozigot mutasyonu saptandı, diğer olgumuzda herhangi bir mutasyon saptanmadı.

GINA kılavuzunda 2019 yılında yapılan güncellemeyle astım şiddeti hastalığı kontrol altına alan tedaviye göre hafif astım, orta derecede astım ve şiddetli astım olarak sınıflandırıldı (3). Astım şiddeti, semptomları ve alevlenmeleri kontrol edebilmek için verilmesi gereken tedavi seviyesinden retrospektif olarak değerlendirilmektedir. Astım şiddeti statik bir özellik değildir aylar veya yıllar içinde değişebilir. Çalışmamızda ise astım şiddet skorlaması olguların 27'si (%54) hafif astım

fenotipli, 21'i (%42) orta derecede astım fenotipli ve 2'si (%4) şiddetli astım fenotipli olarak değerlendirildi

Astım risk faktörleri değerlendirildiğinde çocukluk döneminde erkek cinsiyet astım için önemli bir risk faktörüdür (236). Erkeklerde bronş çapı daha küçük olduğundan bronkokonstrüksiyon görülme olasılığı daha fazladır (227). Castro-Rodriguez ve ark.'ları, geç başlangıçlı hışıltının erkek cinsiyette 2,1 kat daha fazla olduğunu rapor ettiler (233). Astımlılarda akciğer fonksiyonlarının bozulmasının hızlanması ve semptomların artarak belirginleşmesine tütün dumanına maruziyet sebep olur (3). Visser ve ark.'ları ise 1105 infant ile yaptıkları ve 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada rutubetli ortamda yaşamının, tekrarlayan hışıltı atakları için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (237). Buna karşın Rylander ve ark.'ları ilk kez hışıltı ile hastaneye yatırılan 199 hastada yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında tozlu rutubetli ortam ile tekrarlayan hışıltı atakları arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır (238). Engin ve ark.'larının yaptığı çalışmada tekrarlayan hışıltılı çocuklarda sezaryen ile doğum yapanların oranı %70 olarak gözlemlendi (28). Burada ise mekanizma olarak vajinal doğum esnasında bebeğin doğum kanalı boyunca mikrobiyal etkenlere maruz kalarak mikrobiyatasının olgunlaştığı ve koruyucu anlamda erken bir immün modülasyon edindiği düşünülmektedir. Çocukluk çağı astım gelişiminde ailede atopi veya astım öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda risk faktörleri incelendiğinde hastaların %64'ünün (n:32) erkek olduğu, %76'sının (n:38) sezaryen ile doğduğu, %62'sinin (n:31) sigara maruziyeti olduğu, %74'ünde (n:37) ailede astım öyküsü olduğu ve %34'ünün (n:17) evinde rutubet olduğu gözlemlendi. Erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, sigara maruziyeti ve ailede astım öyküsü oranı çalışmamızda astımlı hastalarda yüksek olarak saptandı.

Atopik dermatit ve alerjik rinit başta olmak üzere alerjik hastalıklar astım riskini artırmaktadır. Alerjik rinitin astım gelişimi açısından bir risk faktörü olup olmadığının değerlendirildiği ilk çalışmada, Settipane ve ark.'ları 23 yıllık bir takip süresi içerisinde, mevsimsel veya perennial alerjik riniti olan 18 ve 19 yaşındaki erişkinlerin astıma yakalanması ihtimalinin kontrollere göre 3 kat yüksek olduğunu göstermişlerdir (239). Bu sonuçlar daha sonra Finlandiya'da 18-45 yaş arasındaki bireyler üzerinde yapılan prospektif bir çalışmayla doğrulanmıştır (240).

Almacioğlu'nun çocuklarda astıma yatkınlık ve fenotipik özelliklerle ilgili 2014 yılında 59 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmada astımlı hastaların %93,3'ünde (n:55) allerjik rinit, %35,6'sında (n:21) atopik dermatit ve %78'inde (n:46) allerjik konjunktivit birlikteliği tespit edildi (241). Bu çalışmada astımlı hastalarda astıma en sık eşlik eden hastalık allerjik rinitti. Çalışmamızda hastaların %62'sinde (n:31) allerjik rinit, %54'ünde (n:27) allerjik konjunktivit, %34'ünde (n:17) atopik dermatit, %26'sında (n:13) besin alerjisi ve %36'sında (n:18) ürtiker bulunduğu saptandı. Almacioğlu'nun çalışmasına benzer olarak çalışmamızda astıma en sık eşlik eden hastalık allerjik rinitti.

Trombositler hemostaz dışında inflamasyon, allerjik reaksiyonlar, anjiogenezis, dokuların tamir ve yenilenmesinde de önemli rol oynamaktadırlar ve güçlü inflamatuvar yanıt oluşturan mediatörler içerirler (242). MPV'nin trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (243). MPV uzun süreden beri tam kan sayımı incelemesinde hesaplanmasına rağmen, çeşitli hastalıklar ve trombosit hacim değişkenleri arasındaki ilişki son yıllarda dikkati çekmiştir. MPV'deki düşüklük, kemik iliğinde sitokinlerin megakaryopoezi uyarak küçük hacimli trombositlerin salınmasına ve inflamasyonda geniş hacimli trombositlerin tüketilmesine bağlanmıştır. Bu bulgularla MPV'nin astım inflamasyonunun aktif döneminde aktivasyon belirteci olabileceği öne sürülmüştür (244). Allerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, sepsis ve kanser ile MPV düzeyi arasındaki ilişki son zamanlarda yapılan güncel çalışma konularındandır. Sun ve ark.'ları astımlı hastalarda sağlıklı gruba göre MPV'yi daha düşük olarak bulmuşlardır (245). Ergül ve ark.'ları akut bronşiolitli hastalarda sağlıklı çocuklara göre MPV düzeyini daha düşük olarak bulmuştur (246). Buna karşın Tuncel ve ark.'ları astım atağı geçirenler ile sağlıklı bireylerin MPV değerlerini karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır (247). Aynı hastalık üzerinde yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlara rastlamak mümkündür. Çalışmamızda astımlı hastalarda MPV $7,7 \pm 1$ fL (9-13) olarak oldukça düşük saptandı.

Total IgE düzeylerinin astım tanı ve takibinde önemli parametrelerden birisi olduğu kabul edilmektedir. Dursun ve ark.'ları, Tülübaş ve ark.'ları ve Al-Daghri ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda astımlı hastaların total IgE düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı artış olduğunu bulmuşlardır (248–250). Çalışmamızda astımlı

hastaların ortalama total IgE düzeyi $219,4 \pm 367,7$ IU/mL olarak saptandı, literatürle uyumlu olarak yüksek olduğu gözlemlendi.

D vitamini eksikliği astım için sosyodemografik risk faktörleri arasında sayılmaktadır (251). D vitamininin astım üzerindeki etkilerini inceleyecek olursak, astım patogeneğinde immün fonksiyonları iyileştirerek, glukokortikoidlerin etkilerini güçlendirip steroid direncini azaltarak, anti-inflamatuvar etki göstererek, hücre döngüsünü yavaşlatarak ve remodellingi azaltarak rol oynadığı düşünülmektedir. İtalya, Kıbrıs, Türkiye, İran ve Katar'da yapılan çalışmalarda astımlı çocuklarda D vitamini düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu bulunmuştur (252). Türkeli ve ark.'larının 2016 yılında Eskişehir'de 115 astımlı çocuk ile 115 sağlıklı çocuk arasında yaptığı çalışmada astımlı çocuklarda D vitamini eksikliğinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda olduğu gösterildi (252). Çalışmamızda olgularda ortalama 25-OH Vit D düzeyinin $18,8 \pm 7,4$ ng/mL bulunarak literatürle uyumlu olarak düşük olduğu saptandı.

Astım genetiği konusunda ilk sistematik sınıflandırma Cooke ve Vander Veer tarafından 1916'da yapılmıştır (201). Astımın genetik alt yapısına yönelik yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Çalışmalar sonucunda astım ile ilişkilendirilmiş genler; sitokinler, beta-2 adrenerjik reseptör geni, sinyal proteinleri ve Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin reseptör genleridir. IL-4, IL4RA, LTC4S, IFNGR1, IFNG, STAT6, ADAM, GATA3, TBX21, IL-13, IL-13 reseptör, TLR4, CD14 ve FCER1B genleri astımla ilişkilendirilen bazı genlerdir (26,202,203,206). Literatürü incelediğimizde bildiğimiz kadarıyla henüz IL-4 veya LTC4S geninin yeni nesil dizi analizi ile tarandığı hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamız bu nedenle ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

İnterlökin-4 bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan sitokindir. IL-4 geninde meydana gelecek mutasyonlar atopiye yol açabilir. IL-4 reseptörü geninde meydana gelen mutasyona bağlı olarak IgE üretimi ve atopik astım insidansı artar. Fakat bu mekanizmayla ilgili genler henüz tam olarak belirlenmiş değildir. Th1/Th2 alt kümesi farklılaşmasının uygun şekilde düzenlenmesi, immün tepkilerin oluşumu ve düzenlenmesi için önemlidir. Bu faktörlerin tanımlanması, etkileşimlerinin açıklanması ve genetik

mutasyonların saptanması sonucunda hastalığın tedavi edilmesinde yeni tedavi stratejileri geliştirilebilecektir (207,209–211).

Literatürde IL-4 ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Kabesh ve ark.'larının 2003 yılında Almanya'da 1120 hastada yaptıkları bir çalışmada IL-4 genindeki C-589T, C-33T, VE6523, G3551C, G7235T ve G2979T varyasyonları belirlemişlerdir. C-589T, C-33T ve VE6523 polimorfizmleri ile astım arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptanmıştır. G2979T ve astım arasındaki ilişki istatistiksel olarak sınırda anlamlıyken, G3551C ve G7235T polimorfizmleri ile astım arasında bir ilişki saptanmamıştır (253). Hosseini-Farahabadi ve ark.'larının 2007 yılında İran'da 30 hasta ile yaptıkları bir çalışmada IL-4 genindeki -590C>T ve IL-13 genindeki R130Q polimorfizmlerini astımla ilişkili olarak bulmuşlardır (254). Hussein ve ark.'larının 2017 yılında Irak'ta IL-4 -590 (C>T) geninin genotiplenmesiyle ilgili yaptıkları bir çalışmada astım riskinin artması C alleli ve CC genotipi ile ilişkilendirilmiştir (255). Li ve ark.'larının 2008 yılında yayınladığı bir meta analizde IL-4 genindeki C-589T polimorfizmi astım ile ilişkili bulunmuştur (256). Zhang ve ark.'larının 2016 yılında Çin'de yaptıkları bir çalışmada IL-4 -590 C>T polimorfizmi bronşiyal astım ile ilişkili bulunmuştur (257). Amat ve ark.'larının 2017 yılında Fransa'da 317 tekrarlayan hışıltısı olan üç yaşından küçük çocuklarda yaptıkları 16 polimorfizm genotiplemesinde IL-4 geninde rs2070874 polimorfizminin tekrarlayan viral kaynaklı hışıltı şiddetiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş (258). Li ve ark.'larının 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada IL-4R 576 Q/R varyantının RR genotipinin astım riskini arttırdığı ve bu etkiyi uygularken sigara ve evcil hayvanlar ile ilgili ortamlarda olabileceği saptandı. Lakin IL-4 rs2243250 ve rs2070874 genetik değişimlerinde anlamlı ilişki saptanmadı (259). Miyake ve ark.'ları 2013 yılında Japonya'da IL-4'teki polimorfizmler ile astım arasındaki ilişki üzerine yapılan bir çalışmada rs2243250, rs2070874 ve rs2227284 polimorfizmleri ile astım arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın rs2243290 polimorfizminin astım riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (260).

Çalışmamızda IL-4 genin yeni nesil dizilemesi sonucu, olguların %24'ünde (n:12) IL-4 geninde mutasyon saptanmıştır. İntron 1'de c.-33C>T (rs2070874) ve intron 3'de c.361-9C>A (rs2243290) mutasyonları astımla ilişkilendirildi. Literatürdeki çalışmalarda IL-4 rs2243290 mutasyonu çalışmamızdaki gibi astımla

ilişkilendirilmiş. IL-4 rs2070874 mutasyonu ile ilgili bir çalışmada tekrarlayan viral kaynaklı hışıltı şiddetiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bir çalışmada ise astım riski ile ilgili belirgin ilişki bulunamamışken çalışmamızda astımla ilişkilendirildi. Ayrıca literatürde çalışmamızda saptanmayan IL-4 genindeki C-589T, C-33T, VE6523 ve -590 C>T genetik değişimleri astımla ilişkilendirilmiştir. Daha önce tanımlanan ama literatürde astımla ilgili veri olmayan intron 3'de c.360+18 C>A (rs71645916) mutasyonu 8, 12, 16 ve 18 numaralı olgularda saptandı. Ayrıca ekzon 4'te c.23G>A (rs201210927) mutasyonu 8, 12 ve 18 numaralı olgularda saptandı.

İnterlökin-4 geninde mutasyon saptanan olgular ile mutasyon saptanmayan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında IL-4 geninde mutasyon olan olguların evinde rutubet olma durumu ($p=0,041$), ürtiker tanısı birlikte bulunma durumu ($p=0,011$) ve hemoglobin değeri ($p=0,008$) mutasyon saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Beyaz küre sayısı oranı IL-4 geninde mutasyon olan olgularda mutasyon olmayan olgulara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,055$). IL-4 geninde mutasyon taşıyıcı bireylerde hemoglobin değerinin yüksek ve beyaz küre sayısının düşük olması ile ilgili daha net bilgiler elde etmek için daha çok olguyu içeren ilave çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. IL-4 geninde mutasyon taşıyıcı bireylerde akut ürtiker birlikte bulunma olasılığının, taşıyıcı olmayanlara göre 5,6 kat daha fazla olduğu görüldü (OR:5,6;CI1.380-22.724) ($\chi^2=6,445;p=0,011$), böylece IL-4 genindeki mutasyonlar ile ürtiker arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rutubetin IL-4 gen üzerinde mutajenik etkisi olduğu düşünülebilir, ama bununla ilgili daha kapsamlı ilave çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

İnterlökin-4 geninde mutasyon saptanan hastaların genetik özellikleri incelendiğinde intron 1'de c.-33C>T ve intron 3'de c.361-9C>A homozigot mutasyon saptanan olgunun astım kliniği heterozigot mutasyon saptanan olgulara göre daha kötüydü. Ekzon 4'te c.23G>A ve intron 3'de c.360+18 C>A homozigot mutasyon saptanan 8 numaralı olgunun kliniği ise oldukça kötüydü. Bu vakada sorgulanan tüm alerjik hastalıklar birlikte gözlenmekteydi ve astım tedavisine dirençliydi. Buna karşın ekzon 4'te c.23G>A ve intron 3'de c.360+18 C>A heterozigot mutasyon saptanan hastaların kliniği daha iyi gözlemlenmiştir. Sonuç olarak IL-4 geninde homozigot olarak mutasyon saptanan astımlı olgunun kliniği heterozigot olanlara göre daha

kötüdür, bu da bize IL-4 geninin intron 1'de c.-33C>T, intron 3'de c.361-9C>A, ekzon 4'te c.23G>A ve intron 3'de c.360+18 C>A mutasyonlarının astım ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Lökotrien C4 güçlü bir inflamatuvar mediatör ailesi olan bir CysLT'dir. LTC4 üretimi için LTC4S enzimi gereklidir. LTC4S 5-lipoksijenaz/LTC4 sentaz yolunun 18 kD'lik bir entegral membran enzimidir ve sisteinil lökotrienlerin oluşumu için en önemli ve sadece işlenmiş enzim olarak konumlandırılır (219). Astımda farmakogenetik çalışmaların konusu olan enzimlerden biri LTC4S'dır. Lökotrien biyosentezinde birden fazla variantın kombine etkisi olup olmadığı yakın gelecekte antilökotrien tedavi çalışmalarına yeni bir alternatif getirmesi beklenen bir araştırma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır (261).

Sayers ve ark.'larının 2003 yılında 341 astımlı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada LTC4S genindeki -1072 (G/A) ve 444 (A/C) polimorfizmi genotiplendirmesinde astımla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (262). Sanz ve ark.'larının 2006 yılında İspanya'da 208 astımlı hasta ile yaptığı bir çalışmada 444 (A/C) polimorfizmi genotiplendirmesinde astımla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (263). Zhang ve ark.'larının 2012 yılında 13 vaka kontrol çalışmasında toplam 3042 olgu ve 1902 kontrol grubunu dahil ederek yaptığı bir meta analizde LTC4S genindeki -444A/C polimorfizminin Kafkasyalılarda ve aspirine toleranslı popülasyonlarda astım için bir risk faktörü olacağını ileri sürmüştür (264). Thompson ve ark.'larının 2016 yılında sisteinil lökotrienlerin yol genleri, atopik astım ve ilaç yanıtı konulu yaptıkları bir derlemede sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerini kodlayan CYSLTR1 ve CYSLTR2 olmak üzere iki ayrı gen olduğu belirtilerek, LTC4S genindeki 444A>C polimorfizminin şiddetli astım, lökotrien yükü ve CYSLTR1'in LTRA'lara karşı değişen yanıt ile ilişkili olduğu saptanmış (265). Astım ve alerjik hastalıklarla LTC4S geni üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur, bazı çalışmalarda -444A/C polimorfizminin astımla ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda LTC4S genin yeni nesil dizilemesi sonucu, astımlı hastaların %50'sinde (n:25) LTC4S geninde mutasyon saptanmıştır. Çalışmamızda intron 4'te c.312-16 T>C (rs2306795), intron 3'de c.230-12 T>C (rs188919983), intron 1'de c.59-10 C>A (rs145738814), intron 1'de c.-33 C>T (rs2070874) ve intron 3'de c.361-9 C>A

(rs2243290) mutasyonları tanımlandı. Literatürde genotiplleme çalışmaları sonucu astım ile ilişkisi bazı çalışmalarda bulunan LTC4S geninde c.444 A>C genetik değişimi hastalarımızda saptanmadı.

Lökotrien C4 Sentaz geninde mutasyon saptanan olgular ile mutasyon saptanmayan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında kardeş astım bulunma durumu LTC4S geninde mutasyon olan hastalarda istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,088$). Diğer bulgular incelendiğinde LTC4S geninde mutasyon saptanan olgularla mutasyon saptanmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte intron 4'te c.312-16 T>C ve intron 1'de c.59-10 C>A mutasyon saptanan üç hastamızın ikisinin kardeş olduğu gözlemlendi. Kardeş astım tanısı oranının yüksek olması ve kardeş olan 16 ile 17 numaralı olgularda LTC4S geni intron 4'te c.312-16 T>C ve intron 1'de c.59-10 C>A heterozigot mutasyonu saptanması LTC4S geninde genetik geçişin fazla görüldüğünü düşündürmektedir, ama bununla ilgili daha kapsamlı ilave çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Lökotrien C4 Sentaz geninde mutasyon saptanan olguların genetik özelliklerini incelediğimizde tüm olguların %34'ünde (n:17) ve LTC4S geninde mutasyon saptanan olguların %68'inde (n:17) intron 4'te c.312-16 T>C mutasyonu tespit edildi. Çalışmamızda yüksek oranda intron 4'te c.312-16 T>C genetik değişimi astımla ilişkilendirildi. İtron 1'de c.-33 C>T heterozigot ve intron 3'de c.361-9 C>A heterozigot mutasyon saptanan olgumuzun klinik semptomlarının 6 aydan önce başladığı, sorgulanan tüm alerjik hastalıkların birlikte bulunduğu, inhaler flutikazon, montelukast, nazal steroid, antihistaminik ve astım atağında inhaler salbutamol tedavisine rağmen şikayetlerinin tam olarak gerilemediği ve tekrarladığı öğrenildi. Astım genotip ve fenotip ilişkisiyle ilgili gelecekte yapılan çalışmalara bu olguda gözlenen intron 1'de c.-33 C>T ve intron 3'de c.361-9 C>A mutasyonun katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Astım hastaları tanı almadığında veya yanlış tedavi şekli uygulandığında ilerleme gösterdiği ve kronikleştiği bilinmektedir. Bu durumda astımlı hasta açısından morbidite ve mortalite oranı artarken, devlet açısından ise maliyet yükünde artış oluşturmaktadır. Bundan dolayı astım hastalarının erken tanı alması ve doğru tedavi uygulanması astıma bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltırken maliyet kaybını da

önleyecektir. Biz çalışmamızda astımlı hastalarda mevcut veriler eşliğinde hastalığın patogenezisine katkı sağlayabileceğini düşündüğümüz 9 farklı genetik değişim saptadık.

Çalışmamızın astımlı hastalarda IL-4 ve LTC4S genlerinin yeni nesil dizi analizi ile çalışılmış ilk çalışma olması oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu çalışma sayesinde astımlı hastalarda söz konusu iki genin tamamında meydana gelebilecek genetik değişikliklerin tamamı moleküler düzeyde bakılmış olup, genlerde meydana gelen bu değişikliklerin hastalığın prognozu, olası patojenik etkileri ve fenotipik yansımaları ayrı ayrı hasta bazında incelenmiştir. Aynı zamanda genlerde meydana gelen bu değişikliklerin hastalığın mevcut tedavi stratejisine etkileri, uygulanan ilaçlara verilen yanıtların başarısı da hasta bazında ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda IL-4 ve LTC4S genlerinde saptanan genetik değişimlerin astımın tanısı, prognozu, tedavisinde etkisiz olduğu bilinen IL-4 antagonisti (pascolizumab), astım tedavisinde sıklıkla kullanılan lökotrien antagonisti (montelukast) ve diğer tedavi stratejileri ile ilgili ileride yapılacak farmakogenetik çalışmalarına ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Astım genetiğinin tam olarak anlaşılmasıyla astımdan kötü etkilenen kişilerin, astımda rol alan genetik bozukluklardan kaynaklı genlerin yapısı, ifadesi ve fonksiyonlarında meydana gelen bozuklukların gen susturma, gen regülasyonu, gen aktarma vb. yöntemlerle düzeltilmesi ile iyileşebileceklerini düşünüyoruz. Böylece astımlı hastaların hastalıktan kaynaklı olumsuzlukları, psikolojik durumu, iş gücü kaybı, devlete mali yük, sık hastaneye yatıştan kaynaklı sağlık personelinin harcadığı zaman vb kayıplar engellenebilecektir. Mevcut konu ile ilgili daha net bilgi elde edebilmek için geniş serileri içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

6 SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir;

1. Astım şiddet skorlamasına göre olguların 27'si (%54) hafif astım, 21'i (%42) orta derecede astım ve 2'si (%4) şiddetli astım olarak değerlendirildi.
2. Çalışmamızda risk faktörleri değerlendirildiğinde erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, sigara maruziyeti ve ailede astım öyküsü oranı astımlı hastalarda olmayanlara göre yüksek olarak saptandı.
3. Astıma en sık eşlik eden hastalık allerjik rinit ve allerjik konjonktivit olarak saptandı.
4. Astımlı olgularda olmayanlara göre MPV $7,7 \pm 1$ fL (9-13) olarak oldukça düşük saptandı. Astım tanısı koyarken MPV düşüklüğünün kriterlerden biri olabileceği kanaatindeyiz.
5. Ortalama total IgE düzeyi $219,4 \pm 367,7$ IU/mL olarak saptandı, literatürle uyumlu olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda da total IgE düzeyinin astım tanısında önemli parametrelerden biri olduğu saptandı.
6. Ortalama 25-OH Vit D düzeyinin $18,8 \pm 7,4$ ng/mL olarak düşük olduğu saptandı. D vitamini eksikliğinin saptanıp D vitamini tedavisi verilmesinin astım etyolojisinde D vitamini eksikliği risk faktörünün eliminasyonunun astım tedavisinde pozitif yönde katkısı olacağını düşünüyoruz.
7. IL-4 geninde literatürle benzer olarak intron 1'de c.-33C>T (rs2070874) ve intron 3'de c.361-9C>A (rs2243290) mutasyonu astımla ilişkilendirildi. Daha önce tanımlanan ama literatürde astımla ilgili veri olmayan intron 3'de c.360+18 C>A (rs71645916) mutasyonu saptandı. Ayrıca ekzon 4'te c.23G>A (rs201210927) mutasyonu tanımlanıp astımla ilişkilendirildi.
8. IL-4 geninde mutasyon taşıyıcı astımlı olgularda ürtiker birlikteliği olasılığı, taşıyıcı olmayanlara göre 5,6 kat daha fazla olduğu saptandı (OR:5,6;CI1.380-22.724) ($\chi^2=6,445$;p=0,011), bundan da anlaşılabacağı üzere IL-4 genindeki mutasyonlar ile ürtiker arasında ilişki olduğu gösterildi.
9. IL-4 geninde mutasyon olan olguların %58'inde (n:7) gözlenen evlerinde rutubet bulunma durumu (p=0,041) mutasyon saptanmayan olgulara göre istatistiksel olarak

anlamli derecede yu'ksek bulundu. Rutubetin IL-4 gen u'zerinde mutajenik etkisi oldu'gu du'su'nulebilir, ama bununla ilgili daha kapsamlı ilave c'alişmaların yapılmasına ihtiya'c vardır.

10. IL-4 geninde homozigot olarak mutasyon saptanan olguların klini'gi heterozigot olanlara g'ore daha ciddi seyirlidir, bu da IL-4 geninin intron 1'de c.-33C>T, intron 3'de c.361-9C>A, ekzon 4'te c.23G>A ve intron 3'de c.360+18 C>A mutasyonlarının astım ile ilişkili olabilece'ğini g'ostermiştir.
11. LTC4S geninde intron 4'te c.312-16 T>C (rs2306795), intron 3'de c.230-12 T>C (rs188919983), intron 1'de c.59-10 C>A (rs145738814), intron 1'de c.-33 C>T (rs2070874) ve intron 3'de c.361-9 C>A (rs2243290) mutasyonları tanımlandı.
12. Kardeşte astım olma durumu LTC4S geninde mutasyon olan olguların %32'sinde (n:8) olmayanlara g'ore istatistiksel olarak sınırda anlamli olarak daha yu'ksek bulundu (p=0,088). Kardeşte astım tanısı oranının yu'ksek olması ve kardeş olan 16 ile 17 numaralı olgularda LTC4S geni intron 4'te c.312-16 T>C ve intron 1'de c.59-10 C>A heterozigot mutasyonu saptanması LTC4S geninde genetik ge'cişin fazla g'oru'lebilece'ğini duşu'ndurmektedir.
13. LTC4S geninde mutasyon saptanan hastaların %68'inde (n:17) intron 4'te c.312-16 T>C mutasyonu tespit edildi. C'alişmamızda yu'ksek oranda g'ozlenen intron 4'te c.312-16 T>C genetik mutasyonu astımla ilişkilendirildi.
14. Astım genotip ve fenotip ilişkisiyle ilgili gelecekte yapılan c'alişmalara tedaviye diren'cli refrakter a'ğır persistant hastamızda g'ozlenen LTC4S geninde intron 1'de c.-33 C>T ve intron 3'de c.361-9 C>A mutasyonun katkı sa'ğlayaca'ğını duşu'nmekteyiz.

7 KAYNAKLAR

1. Spahn J, Covar R, Stempel DA. Asthma: Addressing consistency in results from basic science, clinical trial, and observational experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:490–502.
2. Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin N Am.* 2003;50:523–38.
3. Global Initiative For Asthma (GINA) web site [homepage on the internet] <http://www.ginasthma.com/>.
4. Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi 2016. Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi2016.pdf>.
5. The ISAAC steering commity worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. The international study of asthma and allergies in childhood. *Lancet.* 1998;1225–32.
6. Akcakaya T, Kulak K, Hassanzade A, Camcıoğlu Y, Cokuğras H. Prevalance of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:693–9.
7. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Unites States of America: WB Saunders Company. 2004;760–74.
8. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzade A, Camcıoğlu Y, Cokuğras H. Latex allergy the incidence among Turkish children with atopic disease and with neural tube defects. *Allergol Immunopathol.* 1999;27:141–4.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics, 2002: National Asthma Education and Prevention Program , National Instutues of Health, *J Allergy Clin Immunol.* 2002;141.
10. Global strategy for asthma management and prevention. National Instutues of

Health. NIH publication no: 02-3659, 2005.

11. Karaman Ö. Pediatrik astımda tanı. Güncel Pediatr. 2006;4:12–4.
12. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: gold executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(6):532–55.
13. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. Allergol Immunopathol (Madr). 2012. Available from: doi:10.1016/j.aller.2012.03.001.
14. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. Arch Dis Child. 2001;84:20–23.
15. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child. 1989;64:1452–6.
16. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). Allergy. 2006;61(12):1448–53.
17. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59:469–78.
18. Mutlu B, Balcı S. Çocuklarda Astım: Risk Faktörleri, Klinik Özellikler ve Korunma. TAF Prev Med Bull. 2010;9(1).
19. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectiona.
20. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated

symptoms in Turkish children. The Turkish journal of pediatrics. 2001;43(1):1-11.

21. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;111:1212-1218.
22. Gergen PJ. Understanding the economic burden of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;107:445-448.
23. Celik GE, Bavbek S, Pasaoglu G, Mungan D, Abadoglu O, Harmanci E, Misirliligil Z. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004;71:587-593.
24. Bavbek S, Mungan D, Türkteş H, Mısırlıgil Z, Gemicioğlu B; ADVISE Study Group. A cost-of-illness study estimating the direct cost per asthma exacerbation in Turkey. *Respir Med* 2011;105:541-548.
25. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:274-278.
26. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(6):1139–1146.
27. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*. 1985;75(5):859-868.
28. Engin MMN, Temizkan RC, Kılıçaslan Ö, Aslantaş M, Cangür Ş, Kocabay K. Recurrent wheezing in children: a tertiary care hospital data. *Fam Pract Palliat Care*. 2018;3(1):7-11.
29. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-138.
30. Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61:869-877.

31. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a metaanalysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-669.
32. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:35-43.
33. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS One*. 2014;9(12):e113996.
34. Guler N, Kırerler E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-259.
35. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2582-8.
36. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:895-901.
37. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005;60:1485-1492.
38. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):939-945.
39. Bayram A, Oymak S, Gülmez İ, Demir R, Büyükoğlu H. Astımda Atopi ve Alerjik Rinit Sıklığı. *Erciyes Tıp Derg*. 2010;32(1).
40. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-142.
41. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 5:451-455.

42. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):763-769.
43. Gurwitz D, Mindorff C, Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr*. 1981;98(4):551-555.
44. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6330):1665-1669.
45. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of Repeated Wheeze in the First Year of Life The Relative Roles of Cockroach, Birth Weight, Acute Lower Respiratory Illness, and Maternal Smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;
46. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-1507.
47. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*.1999;354:541–545.
48. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*.1996;347:1792–1796.
49. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *Br Med J*. 2002;324(7340):763.
50. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514-523.
51. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129(5):950-960.

52. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):25-30.
53. Malo JL, Lemiére C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:57–61.
54. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3) - NHLBI, NIH. <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines>. Accessed October 12, 2016.
55. Vogel ER, VanOosten SK, Holman MA, et al. Cigarette smoke enhances proliferation and extracellular matrix deposition by human fetal airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(12):978-986.
56. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-410.
57. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-1311.
58. Ferrante G, Antona R, Malizia V, Montalbano L, Corsello G, La Grutta S. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: a review of current evidence. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(6):454-461.
59. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1113-1124.
60. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, et al. Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environ Res* 2012;117:36-45.
61. Jerrett M, Shankardass K, Berhane K, et al. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environ Health Perspect*. 2008;116(10):1433-1438.
62. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*.

2002;87(6):478-481.

63. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1238-1248.
64. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-1117.
65. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1195-1202.
66. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Family Community Med.* 2014;21(3):154-161.
67. Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava S-K, Aminlou M. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac Allergy.* 2012;2(1):45-48.
68. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy.* 2015;70(4):339-354.
69. Patel S, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy.* 2009;64(12):1766-1772.
70. Busse WW, Lemanske RF. Jr. Asthma. *N Engl J Med.* 2001; 344: 35062.
71. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123:417-22.
72. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:2-17.
73. Birben E, Saçkesen C. Astım Patogenezi. Güler N (ed). *Çocuk Sağlığında*

- Astım. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi. 2015; 3: 25-60.
74. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815.
75. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):58-65.
76. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):976-82.
77. <http://file.lookus.net/TGHYK/tghyk.81.pdf>.
78. Etyoloji TH. Patogenez. *Ulus Verilerle Astma Kalyoncu AF, Türkteş H ed Kent Matbaa, Ankara*. 1999;39-89.
79. https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map=hsa05310&show_description=show.
80. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-1745.
81. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961-968.
82. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25:477-482.
83. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:450-463.
84. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1117-1129.
85. Çokugraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcıoğlu Y, Sarımurat N, Aksoy F.

- Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax* 2001;56:25-29.
86. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004;16:702-708.
 87. Sin B, Misirligil Z, Demirel YS, Gurbuz L, Bavbek S, Acican T. Increased chemotactic responses of neutrophils in intrinsic and mixed asthmatic patients. *Allergol Immunopathol* 1994;22:204-208.
 88. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1622-1628.
 89. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:667-683.
 90. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52:1-14.
 91. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731-765.
 92. Türктаş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, et al. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma* 2003;4:425-430.
 93. Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E, et al. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. *Biochemistry* 2004;69:462-467.
 94. Wang L, McParland BE, Paré PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*. 2003;123(3):356– 362.
 95. Eymers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):482–489.
 96. Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2006-2015.

97. Black JL. Asthma—more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:980-981.
98. Pedersen S. Preschool asthma not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007;16:4-6.
99. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-1082.
100. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:20-34.
101. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:94-138.
102. Çelik G. Astımda tanı. In: Çelik G. Astım. Ankara: Grafitürk Medya, 2012:37-56.
103. Quanjer P, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1997;10(24):2.
104. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-1115.
105. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Dutch CNSLD*.
106. Castile RG, Davis SD. Pulmonary function testing in children. In: Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Elsevier Inc.; 2012:211-233.

107. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
108. Karaağaç G, Çelik N, Başlılar S, Yılmaz T. Astımda direkt ve indirekt uyaranlara yanıt farklılıkları. *Toraks Dergisi* 2003;4:161-167.
109. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selcuk ZT, Emri AS, Kolacan B, Kocabaş A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy*. 1995;50(5):451-455.
110. Tanaç R. Çocukluk çağında astım tanısı. Öneş Ü (ed). *Güncel Çocuk Sağlığı-Pediatric Alerji*. 1. Baskı. İstanbul: RNA Yayıncılık. 2008; 1: 47-52.
111. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: How to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J*. 2006; 15: 228-236.
112. Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013;68:531-538.
113. Aydın Ö, Erkeköl FÖ, Turan V, Yıldız B, Elmas TŞ, Sönmez N, et al. Astımda direkt maliyeti etkileyen faktörler 8 yılda değişti mi? *Asthma Allergy Immunol Allerji Immunoloji*. 2009;7(2).
114. <http://www.asthmacontroltest.com/>.
115. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest*. 2005;127(1):335-371.
116. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-728.
117. Zar H, Weinberg E, Binns H, Gallie F, Mann M. Lung deposition of aerosol a comparison of different spacers. *Arch Dis Child*. 2000;82(6):495-498.
118. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related healthservice use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-1746.
119. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM,

- Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *The American review*.
120. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-1063.
 121. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *The American review of*.
 122. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 19.
 123. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-336.
 124. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum 2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J*. 2010;17(1):15-24.
 125. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* (London, England). 2003;361(9363):1071-1076.
 126. Szeffler S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson N, Bender B, Cherniack R. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1054-1063.
 127. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old

- asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1500-1506.
128. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):540-546.
129. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Australia* 2003;178:223-225.
130. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-418.
131. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;30:452-456.
132. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, Group SI. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
133. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354(19):1998-2005.
134. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A, IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet (London, England)*. 2006;36.
135. Pedersen S. Do Inhaled Corticosteroids Inhibit Growth in Children? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):521-535.
136. Agertoft L, Pedersen S. Effect of Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide on Adult Height in Children with Asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1064-1069.
137. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006;61:518-526.

138. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126:213-219.
139. Shaw L, Al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child*. 2000;67(2):102-106.
140. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med* 1999;159:941-955.
141. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:531-538.
142. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1739-1748.
143. Lee DK, Bates CE, Currie GP, Cowan LM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93.
144. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(1):13.
145. Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):457-461.
146. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J*. 2003;21(4):633-636.
147. Zöllner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1512-1519.

148. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27:1168-1174.
149. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
150. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or openangle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-727.
151. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-135.
152. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-579.
153. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993;342:776-778.
154. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Fractures in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):469-473.
155. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(4):458-466.
156. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-678.
157. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-1113.
158. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM.

Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculinpositive asthmatic children. *Ped Inf Dis J* 2000;19:215-218.

159. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, et al. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1009-1116.
160. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-844.
161. Anderson GP. Current issues with beta2-adrenoceptor agonists: pharmacology and molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:119-130.
162. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:
163. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:CD006924.
164. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;3:CD006922.
165. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):233-242.
166. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr*. 2005;147(2):213-220.
167. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled

corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(5):CD002314.

168. Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr*. 2001;138(5):694-698.
169. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1138-1144.e4.
170. Diczpinigaitis P V, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*. 2002;39(4):291-297.
171. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*. 2000;55(6):478-483.
172. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of ChurgStrauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007;16:620-626.
173. Kalyoncu A, Karakaya G, Sahin A, Artvinli M. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: an accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol et Immunopathol* 2001;29:185-190.
174. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested casecontrol study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:368-375.
175. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-1008.
176. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal

- of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-1914.
177. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-818.
 178. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:9016.
 179. Ortemenka YP. Evaluation of the clinical efficacy of sustained release theophylline in a complex basic therapy of eosinophilic phenotype of bronchial asthma in school age children. *Likars'ka Sprav / Minist okhorony zdorov'ia Ukrainy*. 2014;(9-10):118-122.
 180. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD001281.
 181. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):CD000195.
 182. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arth Rheum* 1996;39:1791-1801.
 183. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM, Research Committee of the British Thoracic S. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term or.
 184. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoidinduced osteoporosis: an update. *J Int Med* 1998;244:271-292.
 185. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheum* 2005;32:107680.
 186. Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. *Semin Respir*

Crit Care Med 2004;25:535-545.

187. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE.
188. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;1:CD003559.
189. Milgrom H, Fick RB Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. N Engl J Med 1999;341:1966-1973.
190. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:184-190.
191. Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. Respir Med 2008;102:71-76.
192. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. Clin Mol Allergy 2008;6:4.
193. Kau AL, Korenblat PE. Anti-Interleukin 4 and 13 for Asthma Treatment in the Era of Endotypes. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14(6):570-575.
194. Coffman RL. Converging discoveries: The first reports of il-4. Journal of immunology. 2013; 190(3):847–848.
195. Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, Agosti JM, Group I-RAS. Efficacy of soluble il-4 receptor for the treatment of adults with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001; 107(6):963–970.

196. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: Refining strategies to induce tolerance. *Nature medicine*. 2012; 18(5):736–749.
197. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002738.
198. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Beclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-1471.
199. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-1997.
200. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1043-50.
201. Blumenthal MN. What we know about the genetics of asthma at the beginning of the 21st century. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;22:22-32.
202. Lewis DA, Ganderton D, Meakin BJ, Brambilla G. Modulite®: a simple solution to a difficult problem. *Respiration*. 2005;72(Suppl. 1):3–5.
203. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. In: *International forum of allergy & rhinology*. Wiley Online Library; 2015:11-16.
204. Postma DS, Koppelman GH. Genetics of Asthma: Where Are We and Where Do We Go?. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009;6(3):283-287.
205. Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009;19(3):279-282.
206. Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*, 2013. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Available from: www.eaaci.org.
207. Choi P, Reiser H. IL-4: role in disease and regulation of production. *Clin Exp*

- Immunol 1998; 114:317-319.
208. Paul WE. Interleukin 4: signalling mechanisms and control of T cell differentiation. Ciba Found Symp 1997;204:209-216.
 209. Thomas NS, Wilkinson J, Holgate ST. The candidate region approach to the genetics of asthma and allergy. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:144-151.
 210. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao X-Q et al. Ile50Val variant of IL4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. Nature Genet 1998;19:119-120.
 211. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL4>.
 212. Coffman RL, Ohara J, Bond MW, Carty J, Zlotnik A, Paul WE. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharideactivated B cells J. Immunol. 1986;136:4538-4541.
 213. Romagnani S. Regulation and deregulation of human IgE synthesis. Immunol Today 1990;11:316-321.
 214. Vella A, Teague TK and Ihle J et al. Interleukin 4 (IL-4) or IL-7 prevents death of resting T cells: Stat-6 is probably not required for the effect of IL4 J. Exp. Med. 1997;186:325-330.
 215. Enelow R, Baramki DF, Borish LC. Inhibition of effector T lymphocytes mediated through antagonism of IL-4. J. Allergy Clin. Immunol. 2004;113:560-562.
 216. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology, 2007:293-294.
 217. Bandeira-Melo C, Weller PF. Eosinophils and cysteinyl leukotrienes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003;69(2-3):135-143.
 218. Cingi C, Oğhan F, Ünlü H, Tekat A, Okuyucu Ş. Efficacy of montelukast and desloratadine combination in allergic rhinitis. J Med Updates 2011;1(1):3-16.
 219. Penrose JF, Austen KF. The Biochemical, Molecular, and Genomic Aspects of Leukotriene C4 Synthase. Proc Assoc Am Physicians. 1999;111(6):537-546.

220. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, ve ark. Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science. 1988;239(4839):487-91.
221. Syvanen AC, Bengtstrom M, Tenhunen J, Soderlund H. Quantification of polymerase chain reaction products by affinity-based hybrid collection. Nucleic acids research. 1988;16(23):11327-38.
222. Dennis Lo YM. Introduction to the polymerase chain reaction. Methods in molecular medicine. 1998;16:3-10.
223. No Title. Bamba V, Kelly A Assess Growth 21st Ed Nelson Textb Pediatr Chapter 27.
224. <https://genotyping.files.wordpress.com/2007/03/pcr.gif>.
225. Doğan M, Eröz R, Yüce H, Özmerdivenli R. The Known about Next-Generation Sequencing (NGS) (Review of the Literature). Duzce Medical Journal 2017;19(1):27-30.
226. Birben E, Saçkesen C, Kalaycı Ö. Astım Genetiği: Çevre ve Gen Etkileşimleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5(3).
227. Topal E, Çatal F, Aslan M, Özdemir R, Karadağ A, Demirtaş G ve ark. Okul öncesi dönemde ağır hıšıltı atağı ile ilişkili risk faktörleri. Abant Med J 2015;4(1):1-5.
228. Yılmaz Özbek Ö. Astım ve Obezite. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5(3):50-4.
229. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR, et al. Sex differences in the relationship between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:440-5.
230. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:78-85.
231. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland

- SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158:406-15.
232. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:514-21.
233. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.
234. To T, Vydykhan TN, Dell S, Tassoudji M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children? *J Pediatr* 2004;144:162-8.
235. Vignolo M, Silvestri M, Parodi A, Pistorio A, Battistini E, Rossi GA, et al. Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents. *J Asthma* 2005;42:185-9.
236. Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
237. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(2):149-156.
238. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordvall L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 1993;9(5):517-526.
239. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.*1994;15:21-25.
240. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest*. 1999;115:928-936.

241. Almacioğlu M. Çocuklarda Astıma Yatkınlığı Ve Fenotipik Özelliklerini Etkileyen Bazı Genlerin Ekspresyonları Ve Fonksiyonel Etkilerinin Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Gaziantep, 2014.
242. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, et al. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood* 2014; 123: 2759-67.
243. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 175-8.
244. Gasparyan, A.Y., A. Sandoo, A. Stavropoulos-Kalinoglou, ve ark., Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology international*, 2010. 30(8): p. 1125-9.
245. Sun WX, Zhang JR, Cao ZG, et al. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. *Respiration* 2014; 88: 31-7.
246. Ergül AB, Torun YA, Uytun S. Akut bronşiolitli çocuklarda ortalama trombosit hacminde azalma Reduction in mean platelet volume in children with acute bronchiolitis. 2016;51:40-5.
247. Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu AB, et al. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergol Immunopathol* 2012; 40: 104-7.
248. Dursun F, Koç AN. Ig E, Eosinophil, CRP Levels and Atopy in the Asthmatic Children. *Journal of Health Sciences* 2007; 16: 80-5.
249. Al-Daghri NM, Alokail MS, Abd-Alrahman SH, Draz HM, Yakout SM, Clerici M. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and pediatric asthma in children: a case-control study. *Environmental health : a global access science source* 2013; 12: 1.
250. Tülübaş F, Gürel A, Donma MM, Nalbantoğlu B, Topçu B, Yıldız ZD. Astımlı Çocuklarda Tedavi Sonrası Total IgE, CRP ve Tam Kan Sayım Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi* 2013; 15(1): 7-10.

251. Brehm JM. Vitamin D and asthma-life after VIDA? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:461.
252. Türkeli A, Ayaz O, Uncu A, Özhan B, Kavaz Tufan A ve Baş VN ark. Çocuklarda D Vitamini Eksikliğinin Astım Kontrolü ve Şiddeti Üzerine Etkisi. *Asthma Allergy Immunol* 2016;14:148-156.
253. Kabesh M, Tzotvheva I, Carr D, Höfler C, Weiland SK, Frittsch C et al. A complete screening of the IL4 gene: Novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:893-8.
254. Hosseini-Farahabadi S, Tavakkol- Afshari J, Rafatpanah H, Farid-Hosseini R, Daluci MK. Association between the Polymorphisms of IL-4 Gene Promoter (-590C>T), IL-13 Coding Region (R130Q) and IL-16 Gene Promoter (-295T>C) and Allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* March 2007; 6(1) 9-14.
255. Hussein IA, Jaber SH. Genotyping of IL-4 -590 (C>T) Gene in Iraqi Asthma Patients. *Dis Markers*. 2017;2017:5806236.
256. Li Y, Guo B, Zhang L, Han J, Wu B, Xiong H. Association between C-589T polymorphisms of interleukin-4 gene promoter and asthma: A meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2008;102:984–992.
257. Zhang JH, Zhou GH, Wei TT, Chang ZS. Association between the interleukin 4 gene -590C>T promoter polymorphism and asthma in Xinjiang Uighur children. *Genet Mol Res*. 2016;15(3). doi: 10.4238/gmr.15038363.
258. Amat F, Louha M, Benet M, Guiddir T, Bourgoin-Heck M, Sait-Pierre P et al. The IL-4 rs2070874 polymorphism may be associated with the severity of recurrent viral-induced wheeze. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52:1435–1442.
259. Li L, Li Y, Zeng XC, Li J, Du XY. Role of interleukin-4 genetic polymorphisms and environmental factors in the risk of asthma in children. *Genet Mol Res*. 2016;15(4). doi: 10.4238/gmr15048873.
260. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Relationship Between Polymorphisms in

- IL4 and Asthma in Japanese Women: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; Vol. 23(4): 242-247.
261. Saçkesen C, Kalaycı Ö. Astım tedavisinde farmakogenetik yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 292-298.
262. Sayers I, Barton S, Rorke S, Beghe B, Hayward B, Eerdewegh PV et al. Allelic association and functional studies of promoter polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene (LTC4S) in asthma. *Thorax* 2003;58:417–424.
263. Sanz C, Isidro-García M, Dávila I, Moreno E, Laffond E, Lorente F. Analysis of 927T >C CYSLTRI and –444A> C LTC4S Polymorphisms in Patients with Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(6): 331-337.
264. Zhang Y, Huang H, Huang J, Xiang Z, Yang M, Tian C, Fan H. The -444A/C polymorphism in the LTC4S gene and the risk of asthma: a meta-analysis. *Arch Med Res.* 2012 Aug;43(6):444-450.
265. Thompson MD, Capra V, Clunes MT, Rovati GE, Stankova J, Maj MC et al. Cysteinyl Leukotrienes Pathway Genes, Atopic Asthma and Drug Response: From Population Isolates to Large Genome-Wide Association Studies. *Front Pharmacol.* 2016;1(7):299.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Astımlı Hastalarda IL-4 ve LTC4 Genlerinin Yeni Nesil Dizisi Analizi ile Taraması						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama					
	SİGORTA	☐						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐						
	BIYOLÖKİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐						
	İLAN	☐						
	YILLIK BİLDİRİM	☐						
	SONUÇ RAPORU	☐						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/144	Tarih: 30.07.2018						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerektirdiği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr.Gülbin SEZEN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Atilla Serih MAYDA	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Muhammet Ali KAYIKÇI	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr Öğr Üyesi Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr Öğr Üyesi Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr Öğr Üyesi Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Dr Öğr Üyesi Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Dr Öğr Üyesi Abdullah BELADA	KBB	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Mustafa Salih EROL	Biyoetik Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg. ve Araştırma Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varellar Demir Çelik Ürünleri San. ve Tic. Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müavirliği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Astımli Hastalarda IL-4 ve LTC4 Genlerinin Yeni Nesil Dizi Analizi ile Taraması'dır. Bu araştırmanın amacı, astımli hastalarda daha önceden hiç çalışılmamış olan IL-4 ve LTC4 Geninin Yeni Nesil Dizi Analizi ile Taramasıdır. Bu çalışmada size normal rutinde hastanede yapılması gerekli tedaviler ya da işlemler dışında herhangi bir işlem uygulanmayacaktır. Bu çalışmada normal rutin polikliniğe başvurduğunuz zaman dilimi hariç herhangi bir yer almanız öngörülen süre bulunmamakta olup, çalışmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 50 kişi olarak yer olacak'dır.

Bu araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk veya rahatsızlıklar söz konusu değildir; ancak sizin için beklenen olası yararlar hastalığınız tedavisi için bu hiç çalışılmamış genlerin ne gibi rolünün olduğunu belirlemesidir.

Bu araştırmanın tedavisinde normal rutin tedavide kullanılacak işlemler haricinde hiçbir işlem yapılmayacak olup uygulanacak olan bu işlemlerde araştırma ile bir alakası olmayıp normal rutin tedaviniz için yapılacak işlemlerdir. Bu nedenle araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

Araştırma sırasında araştırma komitesi sizi bilgilendirebilecek ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için her zaman 05426378810 no.lu telefondan (cep telefonu olarak) Dr. Muhammet Mesut Nazir ENGİN'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme mükateli yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAP, (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada ver almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada ver almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin vararlarınıza engel duruma vel açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmeniz, çalışma programını akşamınız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, size ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın inleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

(Biyolojik materyaller elde edilecek ise) Sizden elde edilebilecek biyolojik materyaller (aşağıda belirtilmelidir) normal rutin tetkikler için kullanılacak olup bu araştırma için rutin tetkikler için alınan kandan tüpten dışında ve çeperinde kalan yalnızca etik kan kullanılacak olup çalışma için herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce bana verilmesi gereken tüm bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Akılma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana, aşağıda adı belirtilen araştırmacı hekim tarafından yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana bu araştırma kapsamında yapılacak olan tedavi ve/veya uygulamalar ile çalışmaya ait tıbbi bilgilerin gözetim, geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya hiçbir zorlama ve baskı altında olmadığımı kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

(Araştırmacı açık tam adı) araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.):

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
☐ Herde yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Velayet veya velayet altında bulunmalar için veli veya vasisin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Otur alma işlemine bağından sonuna kadar tamlik eden kuruluş görevlilerinin/görüşme tamgını, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:



Düzce Üniversitesi
Uygulama ve Araştırma Merkezi

HASTA NO:

ASTIMLI HASTALARDA ANKET FORMU

KİŞİSEL BİLGİLER

- 1) Adı Soyadı: TC: Doğum tarihi: Şekli:
2) Cinsiyeti: ()Kadın ()Erkek TEL:
3) Yaş grubu: () 6 ay- 1yaş () 1-6 yaş () 7-12 yaş () 13-18 yaş Kilo: p: Boy: p:
4) Anne eğitim durumu: () Okuryazar değil () Okuryazar () İlkokul / Ortaokul () Lise ve dengi okul () Üniversite ve üstü
5) Baba eğitim durumu: () Okuryazar değil () Okuryazar () İlkokul / Ortaokul () Lise ve dengi okul () Üniversite ve üstü

Semptom Sorgulama

- 1) Hastanın hiç hıslıltı/vizing atağı oldu mu? ()Hayır ()Evet Kaç kez hıslıltısı oldu?:
2) Hastanın geceleri şiddetli öksürüğü oluyor mu? ()Hayır ()Evet
3) Hastanın egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürüğü oluyor mu? ()Hayır ()Evet
4) Aeroallerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın hıslıltı/vizing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu? ()Hayır ()Evet
5) Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu? ()Hayır ()Evet
6) Soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu? ()Hayır ()Evet
7) Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu? ()Hayır ()Evet
8) Semptom sıklığı: () <1 kez/hafta () >1 kez/hafta ama <1 kez/gün () her gün var
9) Alevlenmeler: () Kısa () Aktivite ve uykuyu etkiliyor () Sık
10) Gece Semptomları: () ≤2 kez/ay () >2 kez/ay () Sık gece semptomları var
11) Ek not:

Tanı Kriterleri Açısından Sorgulama Major Risk Faktörleri

- Ebeveynde Astım ()Var ()Yok
- Atopik Dermatit ()Var ()Yok
- Aeroallerjen duyarlılığı ()Var ()Yok

Minor Risk Faktörleri

- 1) Eozinofili (>%4) ()Var ()Yok
2) Soğuk algınlığı olmadan vizing ()Var ()Yok
3) Allerjik Rinit ()Var ()Yok

Allerjik Hastalıklar

- 1) Ürtiker ()Var ()Yok
2) Allerjik Rinit ()Var ()Yok
3) Besin Alerjisi ()Var ()Yok
4) Atopik Dermatit ()Var ()Yok
5) Allerjik Konjonktivit ()Var ()Yok

Risk Faktörleri Sorgulama

- 1) Semptom başlama yaşı:
2) Astım nedeniyle hastanede yatış sayısı: () <2 () 2-4 () >4 ()yok
3) Çocuğun bakımı: ()Ev ()Kreş ()Okul
4) Evde sigara içimi: ()Var ()Yok
5) Ebeveynde astım öyküsü: ()Var ()Yok
6) Kardeşinde astım öyküsü: ()Var ()Yok
7) Ailede astım öyküsü: ()Var ()Yok
8) Ailede alerji öyküsü: ()Var ()Yok
9) Evde yaşayan kişi sayısı: () <3 () 3-5 () >5
10) Ev ısıınması: ()Kalerifer ()Soba
11) Evde Rutubet: ()Var ()Yok
12) İkamet edilen yer: ()Şehir ()Kırsal
13) Ek Not:

Tedavi ve Takip

- 1) Hasta nerde takipli? ()Pediatri ()Çocuk Alerji ()Diğer ()Takipsiz
2) Kullanılan ilaçlar: ()İnh.B2 mimetik ()İnh. Korti. ()Montelukast ()Hiçbiri
3) Düzenli takipte kullanılan ilaçlar: ()İnh.B2 mimetik ()İnh. Korti. ()Montelukast ()Hiçbiri

Laboratuvar

- 1) Hgb: Wbc: PLT:
2) Eozinofil sayısı: oranı:
3) Total IgE:
4) 25-OH Vit D Düzeyi: