

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AKUT ASTIM ATAĞINDA ADROPİN,
ÇÖZÜNEBİLİR CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86
KOSTİMÜLATUVAR MOLEKÜLLERİNİN PLAZMA
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melike ACAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet KILIÇ

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden “Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet KILIÇ

_____**Danışman**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile eğitimime büyük katkıda bulunan, sabrı ve hoşgörüsü nedeniyle kendisine minnettar olduğum değerli tez hocam Prof. Dr. Mehmet KILIÇ'a,

Tüm bilgi birikimlerini hiçbir karşılık beklemeden benimle paylaşan ve beni evlatları kabul eden başta Prof. Dr. Erdal YILMAZ olmak üzere tüm saygı değer hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Biyokimya AD.'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Süleyman AYDIN ve Arş. Gör. Dr. Meltem YARDIM'a,

Tezimin tüm aşamasında desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Ufuk ACAR'a ve canım kızım Sena ACAR'a,

Bu günlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, başarılarımda büyük katkıları olan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Astım çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görülenidir ve birçok hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. CD28, CTLA-4 ve B7 kostimülatuar yolakları, astımda havayolu hipersensitivitesinin ve havayolu enflamasyonunun gelişiminde önemli bir role sahiptir. Bu yollar T-hücresi tepkilerinin ince ayarını, engellenmesini ve aktivasyonunu düzenleyen ikinci anahtar sinyalleri sağlar.

Bu çalışmada, çocukluk çağı akut astım atağında adropin çözülebilir CTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 düzeylerinin çocuklardaki astım alevlenmesinin şiddetini tespit etmede tanı ve tedavi yaklaşımına yeni bir bakış açısı kazandırmak amaçlandı.

Çalışmaya 6-18 yaş arası, 42 astımlı çocuk çalışma grubu ve 40 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak katılmıştır. Hasta grubu allerjik ve non-allerjik olarak iki gruba ayrılmıştır. Adropin, çözünebilir CTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 düzeyleri enzim-bağımlı immunsorbent tahlilleri (ELISA) üç vizitte ölçülmüştür. Ölçümler hasta ve kontrol Grupları arasında ve kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Eozinofil sayı (yüzdesi), serum total IgE ortalamaları, solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri çözünebilir kostimülatuar moleküllerin plazma konsantrasyonları ışığında analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve derecesini ölçmek için korelasyon analizi yapılmıştır.

Absolü eozinofil sayısı açısından Gruplar arasında istatistiksel fark incelendiğinde anlamlılık tespit edilmiş, yapılan post hoc analizlerde bu farkın Grup I'den kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı durum eozinofil yüzdelерinin değerlendirilmesinde de görülmüştür. Tüm SFT parametreleri için Grup I ve Grup II açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Buna rağmen FEV1/FVC hariç diğer tüm SFT parametreleri ile Gruplar arasında, Grup III'ten kaynaklanan bir istatistiksel anlamlılık söz konusudur ($p<0.05$). Bütün Gruplardaki olguların CTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani farklı Gruplarda olmanın CTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 ölçümleri üzerinde istatistiksel fark yaratmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Buna rağmen ise, Grup ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların farklı zamanlarda ölçülen ortalama

plazma CTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). İlk vizitteki akut astım atak olgularında sCD-28'in sCD-86 ile ($r=0.679$, $p<0.01$) ve sCD-80'in sCD-86 ile ($r=0.822$, $p<0.01$) güçlü, pozitif anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur.

Sonuç olarak; plazma sCTLA-4, sCD28, sCD86 ve sCD80 çocuklardaki astım alevlenmesinin ölçülmesi için potansiyel belirteçler olabilir. Bizim çalışmamız astımda T-hücre aktivasyonundaki kostimülatuar moleküllerin rolüne bir bakış sağlamaktadır ve daha geniş hasta Gruplarıyla daha ileri yatay çalışmaların yapılmasını gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca adropinin astım patogenezinde hangi noktada bulunduğu dair ileri moleküler çalışmalar desteklenmelidir ve daha geniş hasta Gruplarıyla karıştırıcı faktörler kontrol altına alınarak araştırmalar planlanmalıdır. Bunun yanında adropinin yaş, cinsiyet, etnisite gibi farklılıklara göre referans aralıkları belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Adropin, CTLA-4, CD28, CD80, CD86.

ABSTRACT

EVALUATION OF PLASMA LEVELS OF ADROPIN, SOLUBLE CTLA-4, CD28, CD80 AND CD86 COSTIMULATOR MOLECULES IN ACUTE ASTHMA IN CHILDHOOD

Asthma is the most common chronic childhood disease and is a chronic and inflammatory airway disease in which many cell components play a role. CD28, CTLA-4 and B7 costimulatory patellas have an important role in the development of airways hypersensitivity and airway inflammation in asthma. These pathways provide second key signals that regulate T-cell responses to fine tuning, inhibition and activation.

In this study, it was aimed to give a new perspective to the diagnosis and treatment approach of adropin, soluble CTLA-4, sCD28, sCD80 and sCD86 levels in childhood acute asthma attack determining the severity of asthma exacerbation in children.

In the study aged 6-18 years, 42 asthmatic children as a study group and 40 healthy children as a control group participated. The patient group was divided into two groups as allergic and non-allergic. Adropin, soluble CTLA-4, sCD28, sCD80, and sCD86 levels were measured in three vials of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Measurements were compared between patient and control groups and between themselves. Eosinophil count (%), serum total IgE averages, respiratory function test parameters were analyzed in the light of plasma concentrations of soluble costimulant molecules. A correlation analysis was conducted to measure the degree and extent of the relationship between the variables. When the statistical difference between the groups was examined in terms of absolute eosinophil counts, significance was determined. In the post hoc analyzes, this difference was found to be due to group I ($p < 0.05$). The same has been observed in the evaluation of eosinophil percentages. No statistically significant difference was found for all SFT parameters when compared separately for group I and group II ($p > 0,05$). However, all other SFT parameters except FEV1 / FVC and between group were statistically significant originating from group III ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the CTLA-4, sCD28, sCD80 and sCD86 measurements in all groups, ie, CTLA-4, sCD28, sCD80 and sCD86 measurements in different groups

($p > 0.05$). However, there was a significant difference ($p < 0.05$) between the mean plasma concentrations of CTLA-4, sCD28, sCD80 and sCD86 measured at different times in the study groups without group discrimination at 0.05 level. A strong positive correlation was found between sCD-28 with sCD-86 ($r = 0.679$, $p < 0.01$) and sCD-80 with sCD-86 ($r = 0.822$, $p < 0.01$) in acute asthmatic attacks at first visit .

As a result; plasma sCTLA-4, sCD28, sCD86 and sCD80 may be potential markers for the measurement of asthma exacerbations in children. Our study provides an overview of the role of costimulatory molecules in T-cell activation in asthma and supports the need for further horizontal studies with larger patient groups. In addition, advanced molecular studies should be supported on the location of adropin in the pathogenesis of asthma and investigations should be planned by controlling confounding factors with wider patient groups. Besides, reference intervals should be determined according to differences such as age, sex, ethnicity.

Key words: Asthma, Adropin, CTLA-4, CD28, CD80, CD86.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Astım	1
1.1.1. Astımın Tanımı	1
1.1.2. Astımın Epidemiyolojisi	1
1.1.3. Astım etiyojisi ve risk faktörleri	2
1.1.3.1. Konağa ait faktörler	3
1.1.3.1.1. Genetik	3
1.1.3.1.2. Obezite	4
1.1.3.1.3. Cinsiyet	5
1.1.3.2. Çevresel Faktörler	5
1.1.3.2.1. Allerjenler	5
1.1.3.2.2. Enfeksiyonlar	6
1.1.3.2.3. Mesleksel duyarlılaştırıcılar	7
1.1.3.2.4. Sigara	7
1.1.3.2.5. Hava kirliliği	8
1.1.3.2.6. Beslenme	8
1.1.4. Astım patogenezi	9
1.1.4.1. Allerjik immün yanıtın gelişimi	9
1.1.4.2. Remodelling (Yeniden yapılanma)	13
1.1.5. Astım tanısı	16
1.1.5.1. Anamnez	16
1.1.5.2. Astım Prediktif İndeksi (API)	18

1.1.5.3. Fizik Muayene	18
1.1.5.4. Laboratuvar Bulguları	19
1.1.5.4.1. Eozinofili	19
1.1.5.4.2. Serum Total Ig E ve Allerjen Spesifik Ig E düzeyleri	19
1.1.5.4.2.1. Serum total IgE	19
1.1.5.4.2.2. Serum spesifik IgE	20
1.1.5.4.3. Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi:	20
1.1.5.4.4. Akciğer Grafisi	20
1.1.5.5. Solunum Fonksiyon Testleri	21
1.1.5.6. Provokasyon testleri	22
1.1.5.7. Deri Testleri	22
1.1.5.8. Fraksiyone ekshale nitrik oksit ölçümü	23
1.1.6. Astımın sınıflandırılması	24
1.1.6.1. Etyolojiye Göre Sınıflama	24
1.1.6.2. Patogeneze Göre Sınıflama	24
1.1.6.2.1. Ig E'ye bağlı yol (allerjik astım)	24
1.1.6.2.2. Ig E'ye bağlı olmayan yol (non allerjik astım)	24
1.1.6.3. Şiddetine Göre Sınıflama	25
1.1.7. Akut astım atağı	26
1.1.7.1. Akut Astım Atağının Sınıflandırılması	27
1.1.7.2. Astım atağı nedenleri	28
1.1.7.3. Akut astım atağı tedavisi	29
1.1.8. Astım tedavisi	32
1.1.8.1. Farmakoterapi	32
1.1.8.1.1. Semptom giderici ilaçlar	32
1.1.8.1.1.1. Kısa etkili inhaler β 2-agonistler	32
1.1.8.1.1.2. Antikolinerjikler	33
1.1.8.1.1.3. Teofilinler	33
1.1.8.1.1.4. Kortikosteroidler	33
1.1.8.1.1.5. İntravenöz magnezyum sülfat	33
1.1.8.1.1.6. Helyum-oksijen terapisi	34
1.1.8.1.2. Kontrol edici ilaçlar	34

1.1.8.1.2.1. İn hale Kortikosteroidler	34
1.1.8.1.2.2. Lökotrien modifiye edici ilaçlar	35
1.1.8.1.2.3. Uzun etkili inhaler $\beta 2$ agonistler	36
1.1.8.1.2.4. Mast hücre duvarı stabilizatörleri	36
1.1.8.1.2.5. Fosfodiesteraz inhibitörleri	36
1.1.8.1.2.6. Uzun etkili anti kolinerjik ilaçlar	37
1.1.8.1.2.7. Anti-IgE antikor (omalizumab)	37
1.1.8.1.2.8. Anti IL-5 (Mepolizumab)	37
1.1.8.1.2.9. Astımda basamak tedavisi	38
1.1.8.3. Astımlı hastalarda tedavinin izlemi	39
1.1.9. Ayırıcı Tanı	39
1.2. Adropin	40
1.2.1. Adropin İle Yapılmış Çeşitli Çalışmalar	41
1.3. T hücre sinin ko-stimülatuvar ve inhibitörleri: CD28 ailesi ile astım ilişkisi	44
2. GEREÇ ve YÖNTEM	47
2.1. Çalışmaya kabul kriterleri	47
2.2. Çalışma düzeni	47
2.3. Solunum fonksiyon testi	48
2.4. Deri testi (Prik testi)	49
2.5. Plazma adropin, sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 düzeylerinin değerlendirilmesi	49
2.6. İstatistiksel analiz	50
3. BULGULAR	52
4. TARTIŞMA	69
5. KAYNAKLAR	76
6. EKLER	89
7. ÖZGEÇMİŞ	93

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
Tablo 2.	Astım ve allerji ile ilişkili genler	4
Tablo 3.	Astımdan şüphe edilen veya astım tanısı almış bir kişide sorgulanması önerilenler	17
Tablo 4.	Modifiye Astım Prediktif İndeksi	18
Tablo 5.	Kontrol Değerlendirmesi	26
Tablo 6.	Akut astım atak şiddetinin sınıflandırılması	28
Tablo 7.	İnhale kortikosteroidlerin günlük düşük, orta ve yüksek dozları	34
Tablo 8.	Astımda Basamak Tedavisi	38
Tablo 9.	Adropinin genel etkileri	41
Tablo 10.	Olguların demografik özellikleri	52
Tablo 11.	Gruplardaki hastaların atak şiddetine göre dağılımları	53
Tablo 12.	Olguların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi	54
Tablo 13.	Akut astım atak anında olguların SFT parametrelerinin değerlendirilmesi	55
Tablo 14.	Astım atak anında, atakta olan olguların ve kontrol grubunun SFT parametrelerinin değerlendirilmesi	55
Tablo 15.	Astım atak anında, atakta olan olguların ve kontrol grubunun çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi	56
Tablo 16.	Astım atağın 6. gününde, atakta olan olguların ve kontrol grubunun çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi	56
Tablo 17.	Astım atağın 25. gününde, atakta olan olguların ve kontrol grubunun çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi	57
Tablo 18.	Astım atak anında, grup I ve grup II'deki olguların çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi	57
Tablo 19.	Olguların çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeylerinin değerlendirilmesi	58

Tablo 20. Olguların adropin ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	59
Tablo 21. Olguların CTLA-4 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	59
Tablo 22. Olguların CD-28 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	60
Tablo 23. Olguların CD-80 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	60
Tablo 24. Olguların CD-86 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	61
Tablo 25. Akut astım atak anında olguların çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeylerinin değerlendirilmesi	64
Tablo 26. Olguların astım atak şiddetine göre adropin ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	65
Tablo 27. Olguların astım atak şiddetine göre CTLA-4 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	65
Tablo 28. Olguların astım atak şiddetine göre CD28 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	66
Tablo 29. Olguların astım atak şiddetine göre CD80 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	66
Tablo 30. Olguların astım atak şiddetine göre CD86 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi	67
Tablo 31. Olguların astım atak anında çözünebilir kostimülatuvar molekülleri ve adropinin plazma konsantrasyonlarının korelasyon analizi	67
Tablo 32. Olguların astım atak anında çözünebilir kostimülatuvar molekülleri ve adropinin plazma konsantrasyonları ile bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi	68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Antijen sunan hücre tarafından antijenin alınması, işlenmesi ve naif T hücresine sunumu	10
Şekil 2.	Th1/Th2 hücre farklılaşması	11
Şekil 3.	Th2 sitokinler ve etkileri	12
Şekil 4.	Astım patogenezi	13
Şekil 5.	Birinci basamakta astım atak tedavisi	30
Şekil 6.	Astım atağının acil serviste yönetimi	31
Şekil 7.	Adropinin kimyasal yapısı	40
Şekil 8.	T hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde CD28 ve CTLA-4'ün rolü	45
Şekil 9.	Grup I, II ve III'ün yaş özelliklerine göre yüzde dağılımı	53
Şekil 10.	Üç farklı vizitte ölçülen adropin konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.	61
Şekil 11.	Üç farklı vizitte ölçülen sCTLA-4 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.	62
Şekil 12.	Üç farklı vizitte ölçülen sCD-28 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.	62
Şekil 13.	Üç farklı vizitte ölçülen sCD-80 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.	63
Şekil 14.	Üç farklı vizitte ölçülen sCD-86 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.	63

KISALTMALAR LİSTESİ

BHR	: Bronşiyal Hiperreaktivite
cAMP	: Siklik AMP
CD	: Cluster of Differentiation
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4
CysLT1	: Sisteinil lökotrien 1
DH	: Dendritik hücreler
ECP	: Eozinofil katyonik proteini
ENCHO	: Energy Homeostasis Associated Gene
FeNO	: Fraksiyone ekshale nitrik oksit
FEV1	: Zorlu ekspiryumda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı
FVC	: Maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan havahacmi
GINA	: Global Initiative for Asthma
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
IFN-γ	: Interferon-gamma
IL	: Interlökin
Ig	: Immunglobulin
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
MBP	: Major Bazik Protein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NANC	: Non adrenerjik, non kolinerjik
NE	: Norepinefrin
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
NK	: Nörokinin
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
PAI	: Prediktif astım indeksi
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PEF	: Ekspiratuar zirve akım hızı
RSV	: Respiratuar sinsisyal virüs

STAT-4	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TGF	: Transformin Growth Factor
THR	: T Hücre Reseptörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule)
VEGF	: Vasculer Endotelyal Growth Factor



1. GİRİŞ

1.1. Astım

1.1.1. Astımın Tanımı

Astım birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir. Bu ataklar genellikle tedaviyle geri dönüşlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir (1).

1.1.2. Astımın Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında ilk sırada görülen astım, en çok çocukluk çağında görülse de, her yaşta ortaya çıkabilir. Dünyada her yıl yarım milyon yeni hastanın ortaya çıkması nedeniyle astım epidemik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir (2, 3). Astım ergenlik öncesinde erkeklerde 2 kat daha sık görülürken, ergenlik ve daha ileri yaşlarda her iki cinsten eşit olarak görülür (4). Hastalığın doğal seyrinin aydınlatılması, uygun tedavinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak, hatta yeni vakaların ortaya çıkması önlenebilecektir. Çok farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili yüzlerce bildiriye rağmen, astımın kesin ve genel kabul gören bir tanımının olmaması nedeniyle, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinin güvenilir bir karşılaştırması yapılamamaktadır. Yıllar geçtikçe astım; prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi artan bir hastalık haline gelmiştir (5). Mortalitenin artışının nedenleri, oral steroidin çok hızlı kesilmesi, inhale β_2 agonistlerin aşırı doz kullanımı, psikolojik sorunlar, tedavi ve kontrollerinin düzensiz yapılması olarak belirlenmiştir (4). Dünyada her yıl astıma bağlı 250.000 ölüm vakası görüldüğü tahmin edilmektedir ve görüldüğü kadarıyla mortalite prevalans ile doğru bir ilişki göstermemektedir (2).

Prevalans oranları, ılıman iklimli, ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde en yüksek, kırsal kesimde ve ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde düşük olma eğilimindedir ve yaşam tarzındaki refahın artmasıyla bu oranın yükseldiği görülmektedir (6).

Astım prevalans çalışmalarında sıklıkla anket yöntemi kullanılır. Bu yöntemle yapılan ve dünyanın sosyo-ekonomik olarak gelişmiş, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerini içine alan ve 56 ülke ile 156 ayrı merkezde 463.801 çocuk hasta ile yapılan Uluslar Arası Çocukluk Çağında Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC) sonuçlarına göre astımın en sık görüldüğü ülkeler İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda ve İrlanda iken, en düşük prevalans Doğu Avrupa, Uzak Doğu ve Orta Asya olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada en yüksek ve en düşük prevalansa sahip ülkeler arasındaki fark yaklaşık 20 kat (%1.6-%36.8) olarak saptanmıştır (6).

Ülkemizde ise çeşitli bölgelerde astım ve allerji prevalansı üzerine yapılan birçok çalışma rapor edilmiştir. Astım için güncel prevalans %2.8–9.8 ve kümülatif astım sıklığı %6.9–17.4 olarak rapor edilmiştir (7-10). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) yöntemi ile yapılan iki çalışmada vizingin yaşam boyu prevalansı %15.1'den %25.3'e, 12 aylık vizing prevalansının %8.2'den %11.3'e, astım prevalansının %9.8'den %17.8'e yükseldiği görülmüştür (11).

1.1.3. Astım etiyolojisi ve risk faktörleri

Astımın etiyolojisinde bulunan risk faktörleri iki ana başlık altında toplanabilir. Bunlar; hastalığın gelişmesine yol açan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörlerdir (1, 12).

Bazı faktörler ise bunlardan her ikisine de neden olabilmektedir. Birincisi, bireye ait faktörleri, ikincisi ise çevresel faktörleri kapsamaktadır. Bununla birlikte, risk faktörlerinin astım gelişmesini sağlayan mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleriyle etkileşim içindedir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

KONAK FAKTÖRLERİ

Genetik faktörler

- Atopi gelişmesine yatkınlık yaratan genler
- Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık yaratan genler

Obezite

Cinsiyet

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Allerjenler

- Ev içi: ev içi akarları, hayvan epitelleri (köpek, kedi), hamamböceği allerjisi, mantarlar, küf, mayalar
- Ev dışı: polenler, mantarlar, küf
- Enfeksiyonlar (özellikle viral)
- Mesleki duyarlılaştırıcılar
- Sigara dumanı
- Pasif içicilik
- Aktif içicilik

Ev dışı/ev içi hava kirliliği

Beslenme

1.1.3.1. Konağa ait faktörler

1.1.3.1.1. Genetik

Astım genellikle genetik bir yatkınlıkla giden yaygın kronik hastalıklardan birisidir. Multifaktöriyeldir; yani birçok gen arasındaki etkileşim üzerine, çevresel etkenler gibi genetik dışı faktörlerin etkisi sonucu kendisini gösteren karmaşık bir hastalıktır. Astım ve allerjik hastalıkların yaklaşık yarısından genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Farklı genlerin ekspresyonu hastalığın fenotipini belirler (13). İnsan genomunda birçok bölgenin astım ile alakalı olduğu bildirilmiştir. Birçok genin patogeneizde rol alması astımın farklı etnik gruplarda görülme sıklığını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır. Bunlar:

- 1- Alerjene özgü IgE antikorlarının üretimi (atopi)
- 2- Hava yolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması
- 3- Enflamatuvar medyatörlerin oluşumu
- 4- Th1 veya Th2 yönündeki yanıtı belirleyen faktörler (astımdaki hijyen hipotezi) olarak sıralanabilir (14).

Moleküler yöntemlerde olan gelişmeler sayesinde, son yıllarda astımın genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça artmıştır. Yapılan çalışmalar ile astım ve fenotipleri ile ilişkili olabilecek 19 kromozom belirlenmiştir. Fakat birçok araştırma

grubunun üzerinde birleştiği en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, 13q14-12 ve 16p olmaktadır (Tablo 2) (15).

Tablo 2. Astım ve allerji ile ilişkili genler

Kromozom	İlişkili genler
1p	IL-12 reseptörü, JAK1, PAF reseptörü, endotelin 2
2q	IL-1, IL-1Ra, ICOS, CTLA-4, CD28
3p24	bcl-6 (stat-6 bağlanması inhibisyonu), CCR4
5q23-q25	IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF, lökotrien C4 sentetaz, makrofaj-CSF reseptör, ADRB2, GR, TIM-1, TIM-3, CD14, SPINK5
6p21-p23	MHC, TNFs, antijen işlenmesi ve sunumunu kapsayan taşıyıcılar (TAP-1 ve 2), LMP partikülleri
7q11-q14	T-hücre reseptörü, gama zincir, IL-6
10q	5-LO
11q13	Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI)
12q14-q24	IFN-gama, IL-22, SCF, nitrik oksit sentetaz, NF-γβ (HLA genleri için transkripsiyon faktörü), ILGF-1, lökotrien A4 hidrolaz)
13q21-q24	Sisteinil lökotrien 2 reseptör
14q11-q13	T-hücre reseptörü (alfa/delta zincirleri)
16p11-p12	NF-κβ, MCC
17p12-p17	IL-4 reseptör
17q	CCL5 (RANTES)
19q13	CD22, TGF-β1
20p13	ADAM33
Xq13	IL-13 reseptör, yaygın γ chain
Xp	MAOB
Y	IL-9 reseptör

Astım genetiği çok bilinmeyenli ve çok bileşenli bir denklemler yumağıdır ve heterojen, poligenik bir kalıtım göstermektedir. Bu nedenle temelde yatan patolojinin basit bir-iki mekanizma ile açıklanması mümkün değildir. Özellikle çevresel faktörler ile ilişkili genlerin tanımlanması, ileride astım gelişme riski taşıyan çocuklarda yaşamlarının erken dönemlerinde koruyucu tedbirlerin alınmasına katkıda bulunacaktır (16).

1.1.3.1.2. Obezite

Obezite ve astım arasındaki ilişki için olası mekanizmalar; obezite ile ilişkili mekanik değişiklikler, havayolu inflamasyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilgili değişiklikler, fiziksel aktivite ve beslenme değişikliklerini içermektedir. Birçok prospektif çalışma; obezitenin ilerleyen dönemde astım gelişme riskini arttırdığını

göstermektedir. Ayrıca; obezitenin, astımı olan çocuklarda yaşam kalitesini azaltıcı etkisinin olduğu ve astımın klinik şiddetini arttırdığını göstermektedir (17).

1.1.3.1.3. Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörüdür. Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir. Çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkin dönemde astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Cinsiyete bağlı bu farklılıkların nedeni açık değildir. Ancak akciğerlerin boyutlarının, doğumda erkek çocuklarda kız çocuklardakinden daha küçük, erişkinlik çağında daha büyük olması ile açıklanabilir (1).

1.1.3.2. Çevresel Faktörler

1.1.3.2.1. Allerjenler

İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen, astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır. Allerjene maruz kalma konakçının allerjik duyarlanmasında çok önemlidir ve hem çocuklarda hem de erişkinlerde astmatik semptomların en sık tetikleyicisidir. Astımda hedef organ akciğerdir, fakat üst havayollarında da var olan immünoinflamatuvar olaylar astımın kontrolünü zorlaştırır. Pek çok inhale allerjen astım semptomlarını provake etmesine rağmen ev tozu akarları, hamamböceği, *Alternaria* ve muhtemelen kedi allerjeni gibi allerjenler astım patogeneğinde önemli rol oynar (18). İnhalen mantar allerjenleri iç ortam ve dış ortam mantarları olarak iki grupta incelenir. En önemli dış ortam mantarları; *Alternaria* ve *Cladosporium*'dur. Diğerleri *Helminthosporium* ve *Fusarium*'dur. Bu mantarlar tarla mantarları olarak isimlendirilir. Esas olarak ilkbahardan-sonbaharın sonlarına kadar ürerler ve ilk sert ayaz görüldüğünde büyük ölçüde azalırlar. Dış ortamdaki mantar sporları yıl boyu atmosferde bulunmakla birlikte tıpkı polenler gibi bazı dönemlerde miktar olarak artış gösterirler. Her mantarın daha bol ürediği bir mevsim vardır. Ancak genel olarak yaz ve sonbahar aylarında daha çok ürerler (19). Yapılan çalışmalarda inhalen mantar allerjenlerinin allerjik hastalıkların gelişimine neden oldukları gözlenmiştir. Astım ve rinit gibi allerjik hastalıklarda sorumlu olabilen önemli mantarlar; *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* ve *Aspergillus*'dur. Özellikle dış ortam mantarlarının astımda önemli

allerjenler olduğu gösterilmiştir (20). Yapılan çalışmalarda mantar duyarlılığı özellikle de *Alternaria* alerjisi olan astımlı vakalarda hastalık şiddetinin daha ağır olduğu gözlenmiştir. Astım ile ilişkili ölümlerin sık olduğu günlerde atmosferdeki mantar sayılarının da diğer günlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *Alternaria* spor sayıları ile astımlı hastaların yoğun bakımda yatış süreleri arasında bir pozitif korelasyon gözlenmiştir (21-23). Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile *Aspergillus*'un 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir. Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de bazı çalışmalarda, ev tozu akar allerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuşken, diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Hamam böceğinin allerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir. Kedi ve köpek antijenlerinin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken, diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür. Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur. Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (24).

1.1.3.2.2. Enfeksiyonlar

Bebeklik çağında bazı virüsler astımla ilgili fenotipin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Süt çocukluğu döneminde Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), rhinovirus ve parainfluenza bronşiolit tablosuna en sık neden olan ajanlardır ve oluşan klinik tablo çocukluk çağı astımı ile benzerlik gösterir (25, 26). Hastaneye yatırılan ve RSV olduğu belgelenen çocuklarda yapılan, uzun süreli ileriye yönelik birkaç çalışmada, bu hastaların yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astımının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Virus izolasyon tekniklerinin gelişmesi sonrası yapılan çalışmalarda rhinovirus ilişkili hışıltı geçiren çocukların astım riskinin arttığı gösterilmiştir (27, 28). Öte yandan yaşamın erken dönemlerinde geçirilen bazı solunum yolu enfeksiyonlarının (kızamık ve hatta RSV gibi) astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğine işaret eden bazı kanıtlar vardır. Veriler kesin sonuçlara varılması için yeterli değildir. Astımdaki “hijyen hipotezi”,

yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalınmasının, çocuğun bağışıklık sistemini, astım ve diğer allerjik hastalıkların gelişme riskinde azalmayla sonuçlanan, “allerjik olmayan” bir yola yönlendirdiğini öne sürmektedir. Hijyen hipotezi halen araştırılmaya devam edilmektedir; ancak bu mekanizma, ailenin kalabalıklığı, kreşlere devam etme ile astım riski arasındaki ilişkileri açıklayabilir. Örneğin, daha büyük kardeşleri olan küçük çocuklar ve kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski daha yüksektir; ancak sonraki yaşamlarında astım ve diğer allerjik hastalıklara karşı korunma geliştirmektedir (1).

1.1.3.2.3. Mesleksel duyarlılaştırıcılar

İş ortamlarında maruz kalınan etkenler nedeniyle üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu maddeler arasında, izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır. Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı olup, mesleksel duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık 10’da birinden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir (1, 24).

1.1.3.2.4. Sigara

Sigara dumanı maruziyeti ve sigara kullanma, astımlı hastalarda akciğer fonksiyonlarının bozulmasını hızlandırmakta, astımın şiddetini artırmakta, hastaları inhale ve sistemik kortikosteroid tedavilerine daha az yanıt verir duruma getirmekte ve astımın kontrol altına alınma olasılığını azaltmaktadır (29, 30).

Doğum öncesi ve sonrasında sigara dumanına maruz kalınması, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar gelişmesi riskinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Ancak allerjik hastalık riskinde artışa neden olduğu yönündeki kanıtlar kesin değildir. Annenin doğum öncesi ve sonrası dönemdeki sigara kullanımının bağımsız katkısının ayırt edilmesi zordur (31, 32). Bununla birlikte, doğumdan hemen sonra yapılan akciğer fonksiyonu çalışmalarında, annenin gebelik sırasındaki sigara kullanımının akciğer gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullanan annelerin bebeklerinde yaşamın ilk yılında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık gelişme riski 4 kat yüksektir. Bunun

aksine, gebelik sırasında sigara kullanımının allerjik duyarlılaşma üzerinde etkisi olduğuna ilişkin çok az kanıt vardır. Çevresel sigara dumanı maruziyeti (pasif içicilik) bebeklik ve çocukluk çağında alt solunum yolu hastalığı riskini artırmaktadır (33, 34). Bu sonuçlar çevresel tütün dumanının immün sistemden ziyade, havayolları ile etkileşime girdiğini düşündürmektedir.

1.1.3.2.5. Hava kirliliği

Hava kirliliğinin astım gelişimi üzerindeki rolü tartışmalıdır. Hava kirliliği olan yerlerde büyüyen çocuklarda akciğer fonksiyonu azalmaktadır; ancak bu fonksiyon kaybının astım gelişimiyle ilişkisi bilinmemektedir (35).

1.1.3.2.6. Beslenme

Astım gelişimi ile beslenme arasındaki ilişkide özellikle anne sütünün üzerinde yoğunlaşmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerle karşılaştırıldığında, inek sütü ve soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen bebeklerde hışıltılı solunum ile seyreden hastalık insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (36).

Yapılan bir çalışmaya göre; margarin ve bitkisel yağlarda bulunan omega-6 çoklu doymamış yağ asidi alımının artmasının ve özellikle yağlı balıklarda bulunan omega-3 çoklu doymamış yağ asidi alımının azalmasının, astım ve atopik hastalık sıklığındaki artışa katkı sağladığı ileri sürülmüştür. Meyve-sebze gibi antioksidan içeriğe sahip gıdaların alımının azalması ve artmış oranda işlenmiş ve hazır gıda ile beslenmenin de bununla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (37).

Vitaminlerden özellikle A, C, E vitaminleri, karotenler, pridoksin, riboflavin, çinko ve magnezyumdan yetersiz beslenen bireylerde; astım semptomları ve bronş aşırı duyarlılığı arasında ilişkili bulunmuştur (38). Son dönemde üzerinde durulan konulardan biri vitamin D alımıdır. Astım ile vitamin D arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu vitamin D'nin astım ve allerjik hastalıklardan koruyucu olduğunu desteklerken, bazı çalışmalarda ise tam aksine, vitamin D desteğinin astım ve diğer allerjik hastalıklar için risk faktörü olduğu belirtilmektedir (39).

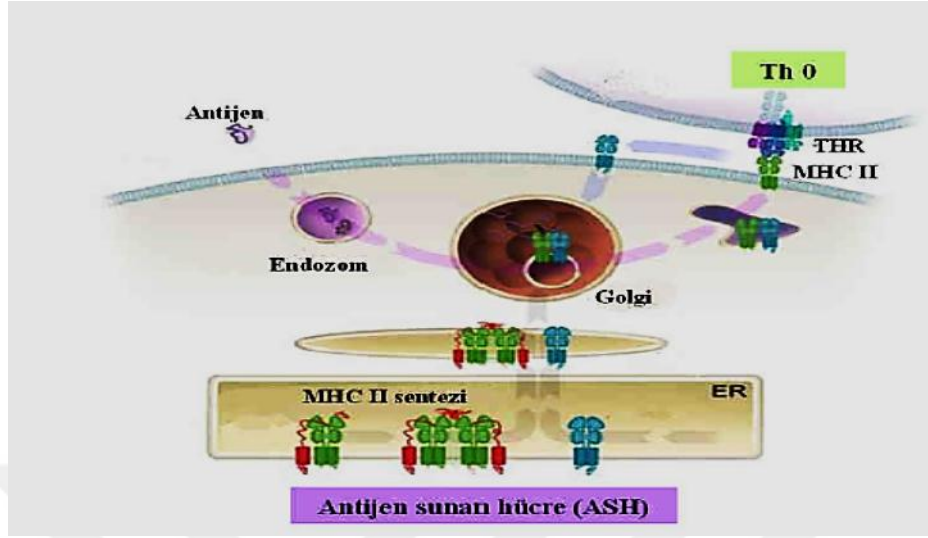
1.1.4. Astım patogenezi

Astım patogenezinin temelini, önceden belirli bir antijene (allerjene) karşı duyarlanmış hava yollarının aynı antijen (allerjen) ile tekrarlanan uyarılara verdiği immün yanıt (Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu) sonucu gelişen ve yerleşen inflamasyon oluşturmaktadır. Enflamasyon tek başına astım gelişimi için yeterli değildir. Enflamasyona paralel olarak hava yollarında yapısal değişiklikler (remodelling) meydana gelir. Kronik inflamasyon ve hava yollarının yeniden yapılanması (remodelling) astım patogenezinin iki temel unsurunu oluşturur (40, 41). Astımdaki inflamasyonun histopatolojik temeli ile ilgili ilk veriler; 1960'da Dunehill ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. Ağır astım atağıyla kaybedilen hastaların postmortem biyopsi çalışmalarında; havayolu epitelinde hasar, mukozal ödem, mukus sekresyonunda artış, goblet hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi, hava yolu duvarında mononükleer hücre ve özellikle eozinofil olmak üzere granülosit infiltrasyonu, hava yolu duvarında kalınlaşma, peribronşial düz kaslarda hipertrofi saptanmıştır (42).

1.1.4.1. Allerjik immün yanıtın gelişimi

Astım hava yollarının erken tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Bu tip reaksiyon temel olarak çeşitli hücrelerden mediatör salınımını içeren “erken faz” ve hedef dokuya efektör hücre göçü ve sonraki olayları içeren “geç faz” reaksiyonları ile gelişir. Astımda allerjik immün yanıt allerjene solunum yolu mukozasına ulaşması ile başlar. Allerjen burada antijen sunan hücre (ASH) tarafından alınır. Hava yollarında primer antijen sunan hücreler dendritik hücrelerdir (DH). DH'ler üst ve alt havayollarında hemen epitel altındaki bazal membran üzerinde bulunurlar ve astımlı olgularda sayıları artmıştır. Bu mukozal DH'ler immatürdürler, antijeni alıp işlemelerine karşın T hücrelerini uyaramazlar. Antijeni alan DH'ler daha sonra bölgesel lenf noduna göç eder ve burada olgunlaşır. Olgunlaşan DH'ler aldıkları antijeni işler ve sahip olduğu “Major Histocompatibility (MHC) Class II” üzerinden hücre yüzeyinde, naif T helper hücrelerine (Th0) sunar. MHC II molekülü ile naif T helper hücresine sunulan antijenin, T hücre reseptörüne (THR) bağlanması ile aktivasyon, proliferasyon ve

diferansiyasyon başlamış olur. Antijen sunan hücre tarafından antijenin alınması, işlenmesi ve sunumu Şekil 1’de verilmiştir (41-43).



Şekil 1. Antijen sunan hücre tarafından antijenin alınması, işlenmesi ve naif T hücrelerine sunumu

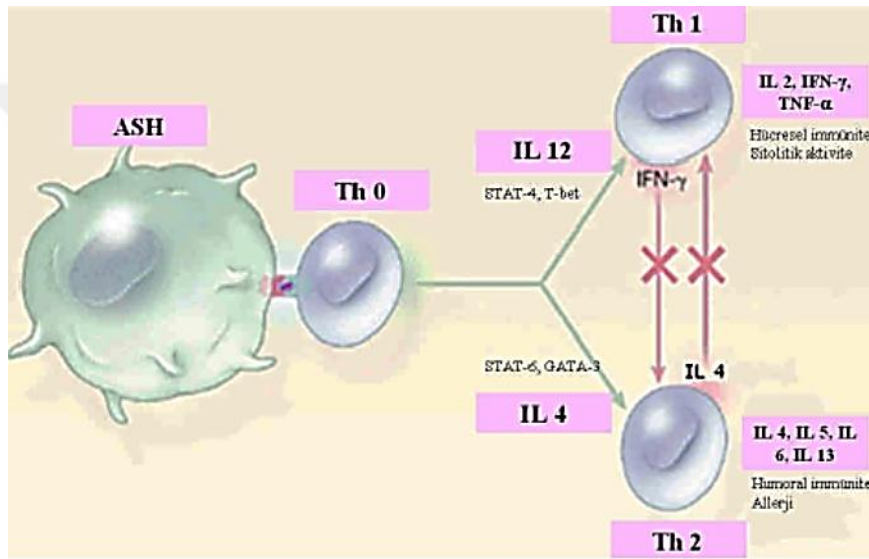
Aktivasyonun tamamlanması için MHC II-THR etkileşimine ek olarak kostimulatörlere ihtiyaç vardır. T hücre aktivasyonunda en iyi tanımlanmış kostimulatör T hücre yüzey molekülü olan “Cluster of Differentiation (CD) 28” in aktive ASH’lerde eksprese edilen B 7.1 (CD 80) ve B 7.2 (CD 86)’ye bağlanmasıdır. Bu etkileşim ile naif T hücrelerinde yaşam sürelerinde uzama, antijene karşı yanıtta artış, “İnterlökin (IL)-2” gibi sitokinlerin üretimi ve aktivasyon meydana gelmiş olur. Bu aktivasyon sırasında T hücreler CD 40 ligand (CD 40L) adı verilen bir molekül eksprese eder. T hücre yüzeyindeki CD 40L, ASH üzerindeki CD 40 ile etkileşerek CD80/86 kostimulatör moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Ayrıca aktive olan T hücrelerden salgılanan IL-2 otokrin etkiyle T hücre proliferasyonunu artırır (44, 45).

Aktive naif T hücreler, farklı aktivasyon koşullarında değişik sitokinler salgılayan ve değişik fonksiyonlar gösteren T helper (Th) 1 ve Th2 alt tiplerine farklılaşır. Bu farklılaşmada immün yanıtın erken dönemindeki uyarılar (sitokinler) etkili olmaktadır. IL-12 Th1 farklılaşmasına yol açarken, IL-4 Th2 farklılaşmasına yol açar (46).

Makrofaj ve DH’lerden intrasellüler mikroorganizmalara yanıt olarak IL-12 salınmakta ve IL-12 de T lenfosit ve “natural killer (NK)” hücrelerden “interferon (IFN) γ ” salınımına neden olmaktadır. Sonuç olarak hem IL-12 hem de IFN γ Th1

yönünde farklılaşmaya neden olmaktadır. Transkripsiyon faktörlerinden T-bet (T-box expressed in T cell) ve STAT-4 (signal transducer and activator of transcription) aktivasyonu ile başlamış olan Th1 aktivasyonu devam ettirilir. Th1 hücreler de IFN γ salgılayarak makrofajları aktive eder ve özellikle intrasellüler mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlara karşı oluşan immünolojik yanıtı başlatır (47, 48).

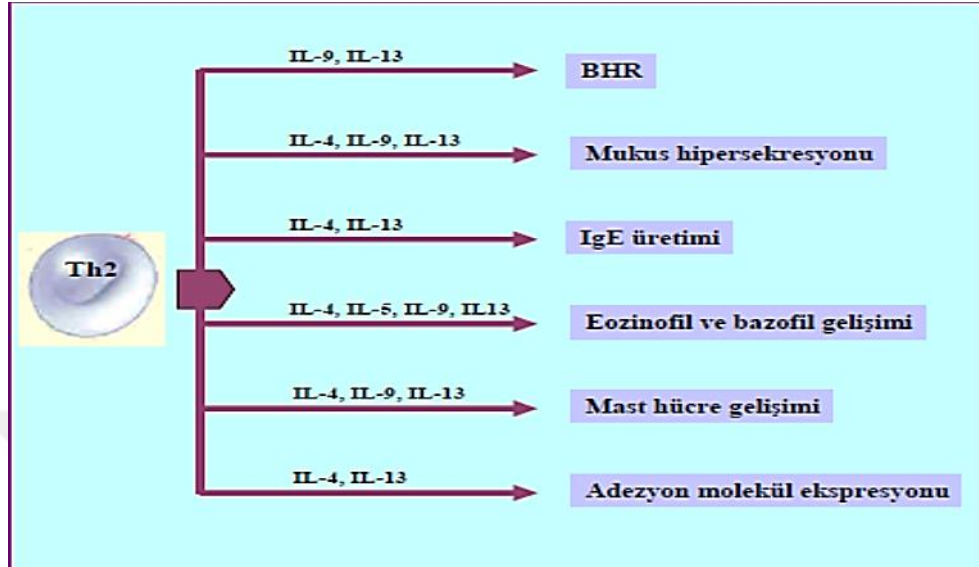
Helmintler ve allerjenlere yanıt olarak, allerjik reaksiyonlarda santral rol oynayan Th2 farklılaşması meydana gelmektedir. Bu farklılaşmada mikroçevrede var olan IL-4 ve transkripsiyon faktörlerinden STAT-6 ve GATA-3 aktivasyonu rol oynamaktadır (47, 48). Th1/Th2 hücre farklılaşması şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Th1/Th2 hücre farklılaşması

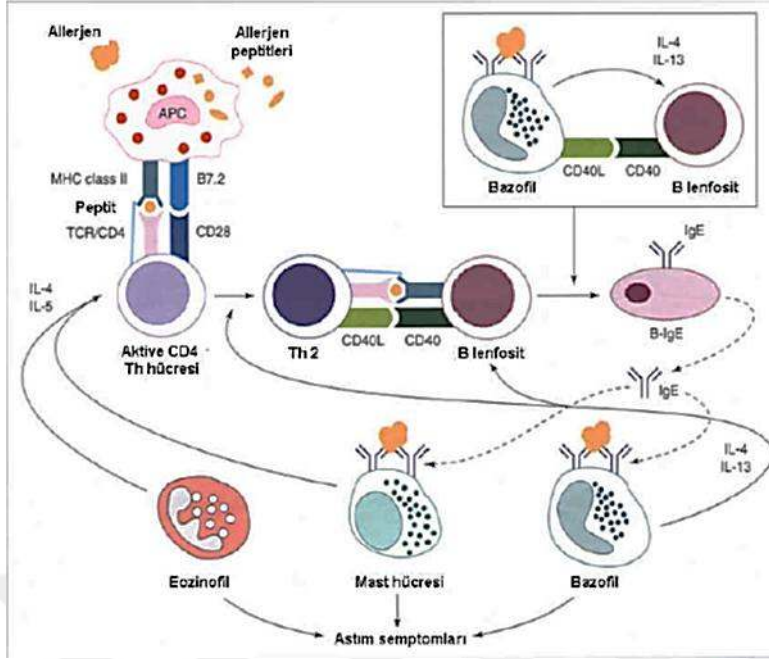
Th2 hücreler, Th2 sitokinler olarak bilinen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13 üretirler. Th2 sitokinler ve etkileri şekil 3’te özetlenmiştir. IL-4 ve IL-9 mast hücre gelişiminde rol alır. IL-4 ve IL-13, B hücrelerinde ϵ -germline transkripsiyonunu tetikleyerek ağır zincir izotip değişimi ile “Immunglobulin (Ig) E” sentezini uyarır. Bu işlem sonucunda B lenfositlerden allerjen spesifik IgE üretilir. IgE yapısındaki allerjen spesifik antikorlar bazofil ve mast hücrelerinde eksprese edilen yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (Fc ϵ RI) bağlanır. Allerjen ile tekrar karşılaşılması halinde bazofil ve mast hücreleri üzerindeki IgE antikorları allerjeni bağlar ve IgE antikorları köprüleşir. Bu işlem sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktif hale gelerek daha önceden sentezledikleri mediatörleri (histamin, lökotrienler, IL-4, IL-5, IL-13, Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α , Transformin Growth Faktör (TGF)- β) ortama salarlar. Histamin ve lökotrien C4 (LTC4) ve diğer mediatörler; bronş düz kaslarında

bronkokonstriksiyona, vasküler geçirgenlikte artış sonucu mikrovasküler kaçağa ve mukus sekresyonunda artışa neden olurlar (45, 49). (Allerjik inflamasyonun erken fazı).



Şekil 3. Th2 sitokinler ve etkileri

Bu reaksiyon ardından 2-6 saat sonra geç allerjik yanıt başlar. Mast hücrelerinden salınan $TNF-\alpha$, endotelial epitelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar. $TNF-\alpha$ ile birlikte IL-4 ve IL-13 endotel hücresinden VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule) ekspresyonunu artırarak eozinofil ve nötrofillerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. Geç allerjik yanıtın ana hücreleri eozinofil ve nötrofillerdir. Eozinofiller LTC₄, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, $TNF-\alpha$, TGF- β 1, FGF, VEGF, MMP-9 gibi birçok mediatör salgılar. Allerjik yanıtın erken ve geç evre reaksiyonları sonucunda pek çok hücre ve mediatörün kompleks etkileşimi ile havayollarında kronik bir inflamasyon meydana gelir. Hava yolu mukoza ve lümeninde eozinofiller, mast hücreleri, aktive T lenfositler, makrofajlar ve nötrofillerden oluşan infiltrasyon ile başlayan inflamasyon, hava yolunun yerli hücreleri olan epitel, endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastların ürettikleri mediatör, sitokin ve kemokinlerle devam ettirilir. Enflamatuvar yanıtla bağlı olarak hava yollarında bronkokonstriksiyon, ödem, bronş epitelinde dökülme, mukus sekresyonunda artış, mukus tıkaçları sonucunda daralma meydana gelir (49-51). Astım patogenezi Şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 4. Astım patogenezi

1.1.4.2. Remodelling (Yeniden yapılanma)

Erken ve geç faz yanıtı sırasında oluşan inflamasyona paralel olarak seyreden ve hastalığın semptomlarında önemli rol oynayan hava yollarında ortaya çıkan kalıcı yapısal değişiklikler remodelling olarak tanımlanır. Remodellingin ana bileşenleri, epitelial kalınlaşma, goblet hücre hiperplazisi, bazal membranda kalınlaşma (subepitelial fibrozis), düz kas hücreleri ve miyofibroblastlarda hiperplazi sonucu düz kas tabakasında kalınlaşma, fibröz dokuda artış ve anjiyogenezisten oluşur. Bu değişiklikler sonucunda astım kliniğine yol açan ana neden olan hava yolunda daralma sürekli hale gelmiş olur. Bu yapısal değişiklikler ayrıca hava yollarında aşırı duyarlılığa neden olmaktadır (49). Son zamanlarda havayolu epitelinin doku remodelinginde anahtar rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Astımda inflamasyon sonucunda bronş epitelinde hasar oluşur. Epitelde oluşan bu hasara yanıt olarak epitel hücrelerinden tamir mekanizmalarında rol alan büyüme faktörleri ve profibrotik mediatörler (TGF- β 1, FGF, endotelin, VEGF) salınır. Bunun sonucunda fibroblast ve miyofibroblast gibi bazal membran altında bulunan mezenşimal hücreler, kollajen (tip 3 ve tip 5 kollajen) ve ekstraselüler matriks proteinlerini üretirler. Mezenşimal hücreler tarafından üretilen kollajen ve ekstraselüler matriks proteinlerine ek olarak mast hücrelerinden salınan serin proteazlar ve büyüme faktörlerine yanıt olarak ortaya çıkan düz kas hiperplazisi

hava yolunda kalınlaşmaya neden olur. Bronşial düz kas hücreleri ve fibroblastlardan salınan PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) fibrinolizisi inhibe ederek akciğer fibrozisinde rol alır. IL-4, IL-5 ve IL-13 goblet hücre hiperplazisine, metaplazisine ve mukus sekresyonunda artışa neden olur (52-54).

Astımda “Bronşiyal Hiperreaktivite (BHR)”nin epitelyal tamir mekanizmalarındaki bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir (55). Bronş epiteli, atmosfer havası ile akciğer parankimi arasında bir bariyer görevi dışında birçok mediyatör (IL-1, IL-6, IL-8, endotelin, Granülosit Makrofaj- Colony Stimulating Factor (GM-CSF), TGF beta, fibronektin, Platelet-derived growth factor (PDGF), LTC4, LTD4) salgılamaktadır. Kronik hava yolu inflamasyonunda oluşan bronş epitel yıkımı sonucu ortaya çıkan sensoriyel sinir uçları ve ödemle oluşan permabilite artışı ile birlikte hücreler arası sıvının lümene kayması ve uyarıların daha kolay mukozaya ulaşması da BHR’ne katkıda bulunur. Ayrıca hasarlanan epitelden salınan birçok mediyatör de inflamatuvar hücrelerin hava yoluna göçüne ve mukozal inflamasyona neden olur (56).

Astımdaki BHR’nin diğer bir nedeni de otonomik nöronal kontrol mekanizmalarındaki değişikliklerdir. Havayolları ikisi eksitator, ikisi inhibitör olmak üzere dört ayrı sinirsel uyarının kontrolü altındadır. Baskın eksitator nöral kontrol vagus siniri içindeki parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Astımlı olgularda artmış parasempatik tonus (kolinerjik aktivitede artış), artmış α adrenerejik yanıt ve nonadrenerejik nonkolinerjik inhibitör sistem defekti sonucunda oluşan bronkokonstrüksiyonun, BHR’den sorumlu olduğu üzerinde durulmaktadır. Vagal efferent sinir uçlarından asetilkolin salınımının presinaptik olarak değiştirilebildiği ve asetilkolin salınımını azaltan bir dizi inhibitör mekanizmalar olduğu belirlenmiştir. Bu mekanizmalardan birisi asetilkolinin presinaptik muskarinik M2 reseptörleri üzerine olan etkisidir. Prostaglandin E2 ve β 2 agonistlerin asetilkolin salınımını inhibe ettiği, eozinofil kaynaklı MBP (Major Bazik Protein) ve tromboksan A2’nin ise asetilkolin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Sempatik sinir sisteminin havayolu düz kas hücreleri üzerinde direkt innervasyonu yoktur. Havayollarında ayrıca lokal aksonal refleksi bulunmektedir. Afferent sinir liflerinin uyarılması; substans P ve diğer nörokininler gibi havayolu düz kaslarında kontraksiyona, sekresyon oluşumuna ve mukozal ödeme yol açabilen nöropeptitlerin

salınımına yol açar. Havayolu epitelindeki hasarlanma afferent liflerin daha fazla uyarılmasına ve aksonal reflekse neden olur (57, 58).

Astım patogeneğinde güncel konulardan birisi de T reglatuvar (Treg) hücreleridir. İmmün sistemin; konağın self antijenlerine karşı tolerans gösterme, patojenlere karşı gelişen reaksiyonların aşırıya kaçmasını engelleme gibi kendi kendini kontrol etme mekanizmaları vardır. Otoreaktif T ve B hücrelerinin delesyonu self antijenlerin pek çoğuna karşı toleransın gelişmesinde rol oynar. Son yıllarda farelerde toleransta rol oynayan, otoimmün hastalıkları baskılayan, IL 2 reseptörünün α subunitini (CD25) yapısal olarak üzerinde taşıyan CD4⁺ hücreler tanımlanmış ve bu hücrelerin insandaki eşdeğerleri T reglatuvar (Treg) hücreleri olarak adlandırılmıştır (59). Treg hücreler; natural Treg (nTreg) ve adaptif-indükte edilebilir Treg (aTreg) olarak iki gruba ayrılır (60).

Natural Treg hücreleri, timusta gelişir ve yapısal olarak CD25, sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4), glukokortikoidlerle indüklenen tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörü ve bir transkripsiyon faktörü olan forkhead/winged helix transkripsiyon faktörü 3 (FOXP3) eksprese eder (61). nTreg hücreleri hem CD4⁺ hem de CD8⁺ hücreleri suprese eder (62). Bu supresyon hücre-hücre etkileşimi ile olur ve sitokinlerden (IL 4, IL 10, TGF β) bağımsızdır (63). nTreg hücre yüzeyindeki CTLA-4 ile aktive CD4⁺ hücre yüzeyindeki CD80/CD86 birleşerek supresyona neden olur (64). Ayrıca CTLA-4, ASH yüzeyindeki CD80/CD86 aracılığıyla indolamin 2,3-dioksijenazı aktive ederek triptofan metabolizmasını hızlandırır ve azalan triptofan T hücrelerin aktive olmasını engeller (65). nTreg hücreleri esas olarak self antijenlere karşı toleransta rol alır. nTreg hücre gelişiminden sorumlu FOXP3 mutasyonlarında tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar ve egzama, gıda allerjisi gibi allerjik hastalıkların sıklıkla görüldüğü “Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) sendromu” denilen lenfoproliferatif bir hastalık ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda nTreg hücrelerin Th2 tipi sitokin yanıtını aktif olarak baskıladığı gösterilmiştir (66).

Adaptif-indükte edilebilir Treg hücreler; allerjen spesifik immünoterapinin ana hücreleri olan tip 1 reglatuvar (Tr1) hücreler ve oral antijenle indüklenen T helper 3 (Th3) hücreler olarak iki gruba ayrılır. aTreg hücreler antijenle karşılaşma sonucunda oluşur, antijen spesifiktirler ve IL-10, TGF β gibi supresif sitokinler

üretirler. Bu sitokinler aracılığıyla Th2 aracılı reaksiyonları ve BHR'ni baskılar (60, 67).

1.1.5. Astım tanısı

Astım tedavisinin başarılı olabilmesi için astım tanısının doğru konulması çok önemlidir. Astım semptomları zaman zaman ortaya çıkacağından ve bu hastalığa spesifik olmadığından hem hekim hem de hastalar tarafından yeterince önemsenmeyebilir ve yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Yanlış tanı özellikle çocukluk yaş grubunda daha sık olmakta ve hastalık bronşitin değişik formları veya krup ile karışabilmektedir. Bu da uygun olmayan tedavilerin verilmesiyle sonuçlanabilmektedir (68).

1.1.5.1. Anamnez

Birçok hastalıkta olduğu gibi astım tanısında da anamnez çok önemlidir. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar en sık karşılaşılan klinik bulgulardır. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler fakat negatif olması tanıyı dışlamaz (68). Fenotipik olarak astım, oldukça heterojen bir hastalıktır. Hastaların yaşına, cinsiyetine, atopi varlığına, inflamasyonun tipine ve hastalığın şiddetine göre klinik değişmektedir. Fenotipik sınıflama; infantil ve okul öncesi dönem için yapılmış, yaşı daha büyük olan gruplar için net bir sınıflama tanımlanmamıştır (69). Astımlı hastaların çoğunda rinit semptomları da vardır. Rinit ile ilişkili astım da; hasta mevsimler arasında tamamen asemptomatik olup semptomlar aralıklı olarak ortaya çıkabilir, semptomlarda mevsimsel olarak kötüleşme olabilir ya da zeminde persistan astım bulunur. Semptomların mevsimsel veya gün içinde değişkenlik göstermesi, duman, sis, çeşitli kokular, egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (1, 24).

Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymada oldukça yardımcıdır. Bazı duyarlı bireylerde, polen, küf mantarları gibi mevsimsel artış gösteren allerjen ile astım alevlenebilir. Astım tanısını anamnezde araştırmak için gereken sorular Tablo 3'te verilmiştir (24, 70).

Tablo 3. Astımdan şüphe edilen veya astım tanısı almış bir kişide sorgulanması önerilenler

1- Semptomlar

- Öksürük
- Hışıltılı solunum
- Nefes darlığı
- Göğüste baskı hissi
- Balgam

2- Semptomların özelliği

- Mevsimsel, yıl boyu veya ikisi birlikte
- Sürekli, epizodik veya ikisi birlikte
- Başlangıç süresi, sıklığı (gece ve gündüz sıklığı, ayda veya yılda sayısı)
- Günlük değişkenlik

3- Tetikleyen ve/veya şiddeti arttıran nedenler

- Viral solunum sistemi infeksiyonları
- Ev içi (mantar, ev tozu akarları, hamam böceği, evcil hayvanlar) veya ev dışı allerjenler (ör. polen)
- Mesleki kimyasallar veya allerjenler
- Çevresel değişiklik (taşınma, iş değişikliği, seyahate gitme, kullanılan malzemelerde değişiklik)
- İrritanlar (sigara dumanı, güçlü kokular, mesleki kimyasallar, partiküller ve tozlar, buhar, gaz veya aerosoller)
- Emosyonel faktörler (korku, kızgınlık, aşırı gülme veya ağlama)
- İlaçlar (aspirin, tablet ve göz damlası şeklinde beta-blokerler, non steroid antiinflamatuvarlar)
- Gıdalar, katkı maddeleri ve koruyucular (ör: sülfidler)
- Hava koşullarında değişiklikler, soğuk havaya maruziyet
- Endokrin faktörler (menstrasyon, hamilelik, tiroid hastalıkları)

4- Hastalığın gelişimi ve tedavi

- Başlangıç yaşı ve tanı
- Hava yollarında erken yaşlarda harabiyet öyküsü (ör: bronkopulmoner displazi, pnömoni, ailesel sigara içimi)
- Hastalığın ilerlemesi (iyi veya kötüye gidiş)
- Şu anda uygulanan tedavi planı ve cevap, atak planı
- Sistemik kortikosteroid kullanım ihtiyacı ve sıklığı
- Komorbid durumlar

5- Aile öyküsü

- Yakın akrabalarda astım, allerji, rinit, sinüzit veya nazal polip öyküsü

6- Sosyal öykü

- Yaşanılan konutun özellikleri (ısınma, soğutma, halı, yemek pişirme vb.)
- Sigara içimi (hasta veya evde yaşayan diğer kişilerin)
- İş yeri, okul veya günün geçirildiği yerin özellikleri
- Madde bağımlılığı gibi hastalığı etkileyebilecek faktörler
- Eğitim düzeyi
- Çalışıyorsa iş yeri ortamı

7- Astımın hasta ve ailesi üzerine etkisi

- Planlanmamış ziyaretlerin sıklığı (acil başvuruları, hastaneye yatış)
 - Hayatı tehdit eden atak sıklığı (ör: entübasyon, yoğun bakıma yatış)
 - İşe veya okula gidilemeyen gün sayıları
 - Aktivite kısıtlanması özellikle spor ve performans gerektiren durumlarda
 - Gece uyanma öyküsü
-

-
- Büyüme, davranış ve okul ve iş performansına, yaşam biçimine etki
 - Aile rutinleri ve aktiviteleri üzerine etki
 - Ekonomik etkisi

8- Hasta ve ailesinin hastalık hakkında izlenimleri

- Hasta, ailesi ve yakınının hastalık hakkında bilgileri, hastalığın kronik seyri ve tedavisi ile ilgili bilgi durumları
 - Hastanın uzun süre ilaç kullanma ile ilgili algılama ve inançları
 - Hasta ve yakınlarının hastalık ile başa çıkma yetenekleri
 - Hasta, ailesi ve yakınlarının astım atak ciddiyetini tanıma yetenekleri
 - Ekonomik kaynaklar
 - Sosyo kültürel inançlar
-

1.1.5.2. Astım Prediktif İndeksi (API)

Astım prediktif indeksi (API) ilk kez 2000 yılında Tuscon doğum kohort çalışma grubu tarafından geliştirilerek kullanıma sunulmuştur. Astım gelişimi için yüksek risk taşıyan çocukları belirlemek üzere geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu indeks ilk üç yaş için belirlenen risk faktörleri ile özellikle okul çocuğu yaş grubuna ait astım durumunu değerlendirmeye imkan sağlar (71).

Bu çalışmada erken dönemde hışiltı (3 yaş altı, ≥ 3 atak/yıl) ile birlikte en az 1 majör veya 2 minör kriteri taşıyan çocuklarda; okul çağı döneminde (6-13 yaş aralığında) aktif astım olasılığı % 77 olarak belirtilmişken, API skoru negatif olan çocukların okul çağı döneminde aktif astım olasılığı ise %3 olarak belirtilmiştir. API, farklı ülke ve ırklar üzerinde başarıyla uygulanmakta ve günümüzde en çok tercih edilen skorlama sistemidir (72). Modifiye Astım Prediktif İndeksi Tablo 4'te gösterilmiştir (73).

Tablo 4. Modifiye Astım Prediktif İndeksi

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Ailede doktor tanıli astım öyküsü	Doktor tanıli alerjik rinit
Çocukta doktor tanıli egzema varlığı	Enfeksiyon olmadan hışiltı
Aeroallerjen duyarlılığı tanısı	Eozinofili (≥ 4)
	Gıda allerjisi tanısı

1.1.5.3. Fizik Muayene

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir. Ancak fizik incelemenin normal olması astım tanısını dışlamaz. Semptomatik dönemlerde astımda tipik muayene bulgusu oskültasyonda duyulan hışiltılı solunumdur ve bulgu hava yolu kısıtlanmasının varlığını gösterir. Hışiltı astımda tipik bir semptom olmasına karşın çok ağır astımlılarda hava akımının ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir (sessiz akciğer)

ya da yalnızca hasta kuvvetle nefes verdiğiğinde işitilebilir. Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle bilinç bulanıklığı, nefes darlığı, takipne, siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması ve interkostal, subkostal retraksiyonlar, konuşma güçlüğü, göğüste hiperinflasyon gibi diğer fizik muayene bulguları vardır (74).

Diğer klinik belirtiler genellikle yalnızca hastada semptomlar varken yapılan muayenede saptanır. Hiperinflasyon, hastaların hava yollarının dışa doğru retraksiyonunu arttırmak ve daha küçük hava yollarının (bu yapılar hava yolu düz kas kontraksiyonu, ödem ve mukus hipersekresyonu nedeniyle daralmıştır) açıklığını korumak amacıyla daha yüksek akciğer hacimlerinde solunum yapmaktan kaynaklanır. Astım alevlenmesi sırasında ortaya çıkan hiperinflasyon ve hava akımı kısıtlanması solunum işini belirgin ölçüde artırır (74).

Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir (1, 24).

1.1.5.4. Laboratuvar Bulguları

1.1.5.4.1. Eozinofili

Kanda eozinofil ölçümü astım tanısı için spesifik değildir ve izlem için rutin kullanımı önerilmez fakat eozinofili ($>400/\text{mm}^3$, $>4\%$) API'nin bir parçasıdır, pozitif prediktif indeksi %76 civarındadır (71).

1.1.5.4.2. Serum Total Ig E ve Allerjen Spesifik Ig E düzeyleri

1.1.5.4.2.1. Serum total IgE

Allerji tanısında sıklıkla kullanılan bir parametredir. Parazitozlar, çeşitli immün yetersizlikler (Wiskott-Aldrich, Hiperimmünoglobulin E sendromu), bronkopulmoner aspergilloz, IgE multiple miyeloma, pemfigoid gibi allerjik hastalıklar dışında pek çok klinik tabloda da serum total IgE seviyeleri yükselebilir. Dolayısıyla her serum total IgE yüksekliği saptanan hastada allerji tanısı koymak mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda allerjik olguların %25'inde serum total IgE değerinin normal olduğu saptanmıştır (75).

1.1.5.4.2.2. Serum spesifik IgE

Radioallergosorbent test (RAST) ve enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) ile serum spesifik IgE düzeyi ölçülebilmektedir. Allerjen duyarlanmayı göstermede yaygın olarak kullanılan güvenilir bir testtir. Maliyetinin yüksek olması nedeniyle deri testini tolere edemeyen, ağır dermografizm ve atopik dermatiti olan, antihistaminik ve beta-bloker tedavisi alanlarda tercih edilmelidir. Testin pozitif saptanması kişinin duyarlı olduğunu gösterir. Semptomlardan sorumlu olan allerjenin anamnez ve diğer provokasyon testler ile birlikte değerlendirmesi gereklidir (76).

1.1.5.4.3. Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi:

Bronşial astımda hastalar güçlükle elde edilen beyaz yapışkan inci tanesi gibi bir balgam tariflemektedirler. Balgamdaki eozinofiller kandaki eozinofillere göre astım varlığı için daha duyarlı ve  zg nd r. Balgam incelemesi küçük çocuklar yeteri kadar balgam  ıkaramamaları nedeniyle büyük çocuklarda küçük çocuklara göre daha faydalıdır. Balgamda Charcot-Leyden kristalleri (eozinofillerin sitoplazmik cisimciklerinde bulunan fosfolipaz enziminin invivo ve invitro ortamda kristalleşmesi sonucu oluşur), Creola cisimcikleri (epitel döküntülerinden oluşan cisimcikler) ve Curshmann spiralleri (bronş sekresyonlarının katılaşması sonucu kendi üzerine kıvrılmış helezon tarzı spiraller), Dittrich tıkaçları (bronşiollelerin şeklini almış sert kıvamda tıkaçlar) tespit edilebilir. Balgam örneklerinde eozinofil oranının %2.5 ve üzerinde olması eozinofilik inflamasyon anlamına gelir. Balgamda eozinofil artışının, antiinflamatuvar tedavinin kesilmesinden sonra atak görülme riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Nazal sekresyonda % 6'nın üzerinde eozinofili saptanması allerjik rinit tanısını destekler. Bol nötrofil ve bakteri görülmesi bakteriyel rinit ve sinuziti düşündürür (77, 78).

1.1.5.4.4. Akciğer Grafisi

Hastaların ilk muayenesinde diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek amacıyla PA (Posterior-anterior) akciğer grafisi çekilebilir. Genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez (24).

1.1.5.5. Solunum Fonksiyon Testleri

Astım tanısı genellikle bu hastalığın karakteristik olan semptomlarının varlığı ile konur. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun geri dönüşlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular. Çünkü astımlı hastalar semptomlarının farkında olmayabilir ve özellikle uzun süredir hastalığı olanlarda semptom ciddiyetini algılama azalmıştır. Solunum fonksiyon testi genellikle beş yaş üzeri çocuklara uygulanabilmektedir.

Testin tekniği, uygulama öncesinde çok iyi anlatılmalı ve hastaya üç kez yaptırılarak en yüksek değer dikkate alınmalıdır.

Astım tanı ve izleminde genellikle spirometre ile ölçülen dört parametre kullanılır:

1. FVC (maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi= forced vital capacity)
2. FEV1 (zorlu ekspirasyonda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı= forced expiratory volume in 1 second)
3. PEF (ekspiratuar zirve akım hızı= peak expiratory flow)
4. %MEF25-75 (zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i kadarki ortalama akım=maximal expiratory flow between 25 and 75% of the FVC).

Ekspiratuar zirve akım hızının büyük bronşlar, FEV1'in büyük ve orta çaplı bronşlar, MEF 25-75'in ise orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında fikir verdiği kabul edilmektedir. Spirometrik değerlerde etnik farklılıklar olabileceği gösterilmiş olduğundan, her hastada beklenen FEV1 ve FVC değerleri için uygun tahmin denklemleri yapılmalıdır. Gençlerde (<20 yaş) ve ileri yaştaki bireylerde (>70 yaş) normal değer aralıkları daha geniştir ve beklenen değerler daha az güvenilirdir. Birçok akciğer hastalığı FEV1 değerinde azalmaya yol açtığından, hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranı yararlı olmaktadır. FEV1/FVC oranı normal olarak 0,75-0,80'den ve çocuklarda da 0,90'dan büyüktür. Bu değerlerin altındaki değerler, hava akımı kısıtlanmasına işaret eder (1).

Bir hastanın testinde obstrüksiyon saptandığında bu obstrüksiyonun bronkodilatör ile geri dönüşümlü olup olmadığının tespiti gerekir. Bronkodilatatörlü solunum fonksiyon testinde bazal solunum fonksiyon testi yapıldıktan sonra değerler alınır ve sonra hastaya bronkodilatatör (4 puf salbutamol: 400 mikrogram veya 4 puf terbutalin: 1000 mikrogram) verilir. 15 dakika sonra test tekrarlanır ve bazal değerler

ile karşılaştırılır. Bu test sonucunda FEV1'de %12 veya 200 ml ve üzerinde, PEF değerinde %15 artış olması astımın en önemli özelliklerinden olan reverzibilitenin varlığını gösterir (24).

Bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak değerlendirilir (1, 24).

1.1.5.6. Provokasyon testleri

Solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, astım öyküsü veren hastalarda, bronş hiperreaktivitesini göstermek amacı ile yapılır.

Astım semptomları olan hastalarda çeşitli fiziksel yöntemler veya farmakolojik ajanlar kullanılarak bronkokonstrüksiyon oluşturulur. Bu testler bronş provokasyon testleri olarak isimlendirilir. Bronş provokasyon testleri kullanılan yöntemlere göre direkt (metakolin, asetilkolin, histamin) ve indirekt (adenozin, hipertonic salin, egzersiz) testler olarak sınıflandırılır (79). Burada amaç, FEV1'de bazal değere göre, % 20 düşüş sağlayan kümülatif dozu bulmaktır. FEV1'de % 20 azalmaya neden olan doza provokatif doz (PD20), ya da provokatif konsantrasyon (PC20) denir. Astımda egzersiz provokasyon testi sonrası FEV1'de en az %15 düşme olması astıma spesifik bir bulgudur (80).

Bu test astım tanısı için duyarlıdır; ancak özgüllüğü sınırlıdır. Yani testin negatif olması, inhaler kortikosteroid kullanmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez. Çünkü bronş hiperreaktivitesi, kistik fibroz, allerjik rinit, bronşiektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği gibi diğer hastalıklarda ve genel popülasyondaki asemptomatik kişilerde de görülebilir (1, 70, 81).

1.1.5.7. Deri Testleri

Başta allerjik rinit olmak üzere diğer allerjik hastalıklar ile astım arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu sebeple gerektiğinde astımlı kişilere ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Anamnez ve deri prik testi ile yapılan bu değerlendirmede semptomlara yol açan risk faktörlerinin

bazıları saptanabilir. Eğer hastanın anamnezi test sonuçları ile uygunluk göstermiyorsa bu değerlendirme anlam taşımaz. Testi yapmaktaki asıl amaç, atopik astımlıları belirlemek ve eğer kişinin bulunduğu ortamda kendisini etkileyen bir allerjen varsa ondan uzaklaşmasını sağlamaktır. Neredeyse tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizdeki atopik astımlı hastaların çoğunda ev tozu akarlarına karşı duyarlılık mevcuttur. Ülkemizin sahil kesimlerindeki akar duyarlı atopik astımlıların oranı, iç ve doğu kesimlerden fazladır (24).

Deri testinin uygulanması kolaydır ve erken faz allerjen duyarlılığını göstermektedir. Tanı koymada deri testlerinin duyarlılığı %95'in üstündedir. Bunlar prik ve intradermal olarak uygulanabilir. Prik testleri, akarlar, ot, ağaç ve tahıl poleni, hayvan epitelleri, mantarlar, hamam böceği, lateks, besinler ve yabancı otlar için uygulanabilir. Testte pozitif sonuç alabilmek için, ortamda spesifik bir allerjene karşı oluşmuş IgE antikor, mast hücrelerinden mediyatörlerin salınabilmesi, cildin histamine cevap verebilmesi ve allerjen varlığı gereklidir. 1/10-1/20 dilüsyondaki allerjenler 2 cm aralıklarla, pozitif kontrol için histamin, negatif kontrol için salin kullanılarak her iki kolun volar yüzüne uygulanır. 15-20 dakika sonra okunur ve negatif kontrole göre ≥ 3 mm kabarıklık pozitif olarak değerlendirilir. İnfant ve küçük çocuklarda histamin ve allerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür. Bu nedenle negatif bulunabilir. Prik testi genel olarak güvenilir olup nadir de olsa sistemik allerjik reaksiyon bildirilmiştir (genel sıklık %0,5'in altında). Bu tür reaksiyonlar ticari olmayan allerjenlerin kullanımında daha sık görülmektedir (82, 83).

1.1.5.8. Fraksiyone ekshale nitrik oksit ölçümü

Akciğerlerde Nitrik Oksit (NO); vazodilatör, bronkodilatör, NANC (non adrenarjik non kolinerjik) nörotransmitter olarak görev alır ve enflamatuar cevabın önemli bir mediyatörüdür. Solunum havasında NO ölçülürken ekshalasyon manevra süresi en az erişkinde 6 sn. çocukta ise 4 sn.'de sonlandırılmalıdır. En az iki plato NO değeri tespit edilmeli ve Fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) bu iki değerlerin ortalaması alınarak belirlenmelidir. Yaş, cinsiyet, atopi ve sigara kullanımından FeNO etkilenmektedir. İn hale kortikosteroid ve lökotrien reseptör antagonisti kullanımı FeNO'yu azaltmaktadır. Allerjik astımda artmış inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olarak FeNO artar. Atopi, total ve spesifik IgE ile FeNO korelasyon göstermektedir. Fraksiyone ekshale NO eozinofilik enflamasyonun bir göstergesidir

ve astım dışı durumlarda yükselmez. Spirometre değerleri ile özgülülüğü ve duyarlılığı %90'ın üzerine çıkmaktadır (84).

1.1.6. Astımın sınıflandırılması

Astımda birden çok sınıflama yöntemi kullanılmıştır. Hangi yöntemin kullanılacağı konusu hala tartışmalı olup artık GINA rehberi astım kontrol düzeylerine göre sınıflama yapılması ve tedavi verilmesini önermektedir (5). Astımın çeşitli özelliklerine göre sınıflama yöntemleri aşağıda verilmiştir.

1.1.6.1. Etyolojiye Göre Sınıflama

Astımın nedenine yönelik yapılmış bir sınıflama yöntemidir, nedenin net belirlenemediği olguların varlığı da göz önüne alınırsa kullanımında zorluklar vardır (5).

1. İlaçlara bağlı astım: Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar, Beta blokerler, ACE inhibitörleri
2. Egzersiz ile oluşan astım
3. Mesleki etkenlerle oluşan astım
4. Emosyonel (duygusal) nedenlerle oluşan astım
5. Latent (gizli) astım
6. Solunumsal enfeksiyonlarla oluşan astım

1.1.6.2. Patogeneze Göre Sınıflama

1.1.6.2.1. Ig E'ye bağlı yol (allerjik astım)

Vakaların çoğunluğu bu gruptandır. Daha çok 30 yaş altında olmak üzere, intrensek astmaya göre daha genç yaşta başlar. Dispne nöbetleri aniden gelen şiddetli nöbetler tarzındadır ve bu nöbetler haricinde hasta solunum sıkıntısından şikâyet etmez. Serumda Ig E düzeyi artmıştır. Diğer allerjik hastalıklarla birlikte bulunabilir. Ailede benzer allerjik hastalık sıklıkla vardır (5).

1.1.6.2.2. Ig E'ye bağlı olmayan yol (non allerjik astım)

Nöbetlerin ortaya çıkışında solunum yolu enfeksiyonları rol oynar. Eksojen bir allerjen tespit edilemez. Ekstrensek astmaya göre daha ileri yaşlarda genellikle orta yaşta başlar. Serum Ig E düzeyi normaldir. Nefes darlığı nöbetleri daha uzun

sürelidir ve nöbetler arasında hasta kendini sağlıklı hissetmez. Aile bireylerinde allerjik hastalık hikâyesi genellikle yoktur (5).

1.1.6.3. Şiddetine Göre Sınıflama

Daha önceki yıllarda astım ağırlığı hastanın semptomlarının yoğunluğuna, solunum fonksiyonlarının düzeyine, atak olup olmadığına göre sınıflandırılır ve astım tedavisi de hastanın ağırlığına göre düzenlenirdi. O dönemlerde astım ağırlığı ve astım kontrolü birbirleriyle karıştırılır ve genellikle de birbirlerinin yerine kullanılırdı.

Günümüzde astım ağırlığı retrospektif olarak semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır. En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü (1):

- Basamak 1-2 tedavisi (düşük doz inhale kortikosteroid, lökotrien reseptör antagonisti, sadece kurtarıcı ilaç) ile sağlanabiliyorsa “**hafif astım**”,
- Basamak 3 tedavisi (düşük doz inhale kortikosteroid + uzun etkili beta-2 agonist) ile sağlanabiliyorsa “**orta astım**”,
- Basamak 4-5 tedavisi (orta-yüksek doz inhale kortikosteroid + uzun etkili beta-2 agonist ve ek diğer ilaçlar) ile sağlanabiliyor ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa “**ağır astım**” denilmektedir.

Yüksek doz inhale steroid + uzun etkili beta-2 agonist kombinasyon tedavisine rağmen semptomları devam eden ve sık atak geçiren bir hastada ağır astım mı, yoksa kontrol altına alınamamış astım mı olduğuna karar vermek önemlidir, çünkü her iki grupta hastaya yaklaşım farklıdır. Bu grup hastaların büyük çoğunluğu ağır astım değil kontrol altına alınamamış astımdır. Tedaviye yanıt alınamayan bu grup hastada öncelikle yapılması gerekenler;

- Astım tanısı kesinleştirilir (Kalp hastalıkları, diğer kronik akciğer hastalıkları, üst solunum yolu hastalıkları vb. ekarte edilmelidir).
- Hasta uyumu sağlanır.
- Hastanın inhaler ilaçları doğru kullanması sağlanır (Astım tedavi başarısızlığındaki en önemli nedendir. Hastaların büyük çoğunluğu inhalerlerini doğru kullanamaz).
- Eşlik eden hastalıklar tedavi edilir (rinit, sinüzit, obezite, obstruktif uyku apne sendromu, gastroözefagiyal reflü).

- Tetikleyiciler uzaklaştırılır (ev içi, iş yeri ortamındaki iritanlar, sigara dumanı ve allerjenler).

Tüm bu nedenler tek tek gözden geçirilip düzeltildikten sonra verilen tedavi ile hasta kontrol altına alınabiliyorsa bu klinik tabloya “**kontrol altında olmayan astım**” denir. Ancak tüm bu önlemlere rağmen yüksek doz tedavi ile hasta kontrol altına alınamıyorsa “**tedaviye dirençli zor astım**” denir.

Astım remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalık özelliği taşıdığından, remisyon dönemlerinde hasta kontrol altındaymış gibi düşünülebilir. Bu yüzden kontrolün klinik metotlarla ölçülmesi önemlidir. Kontrole göre değerlendirme Tablo 5’de verilmiştir (24).

Tablo 5. Kontrol Değerlendirmesi (24)

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 yada daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/ uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel değerin $< \%80$ ’i
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel değerin $< \%80$ ’i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda 1 kez yada daha fazla	Haftada 1 kez

1.1.7. Akut astım atağı

Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı, buna PEF, FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesi ve klinik ve fonksiyonel düzelme için sistemik steroid gerekmesi olarak tanımlanır. Atak; astımlı hastalarda aniden, akut olarak ya da saatler, günler içerisinde subakut olarak gelişebileceği gibi daha önceden astım tanısı almamış bir kişide akut olarak da ortaya çıkabilir. Semptomların aniden ortaya çıkışı daha çok “atak” olarak tanımlanırken, kronik zayıf astım kontrolü zemininde var olan semptomların günler içerisindeki ilerleyici bozulmaları için “alevlenme” tanımı da kullanılabilir. Ataklar evde ya da birinci basamak sağlık hizmeti koşullarında tedavi edilebilen hafif-orta şiddette ataklardan, donanımlı hastane koşulları gerektiren ağır ve yaşamı tehdit edici ataklara kadar

uzanan klinik bir spektrum ile kendini gösterebilirler. Atağın şiddeti; öykü, hastanın var olan semptomları, fizik muayene, kan gazı/nabız oksimetri, erişkinler ve beş yaş üzeri çocuklar için PEFmetre/solunum fonksiyon testleri eşliğinde belirlenebilir.

“Hafif atak” günlük aktivitelerinin astım semptomları ile kısıtlanması ve 2 günden uzun sürede PEF’de %20’den fazla azalma olması şeklinde tanımlanabilir. Hastanın hala cümleler kurarak konuşabildiği, uzanmak yerine oturmayı tercih ettiği ancak ajite olmadığı, yardımcı solunum kaslarının henüz devreye girmediği, nabzın hızlanarak 100-120 civarında seyrettiği, oksijen saturasyonunun minimal düştüğü (oda havasında %90-95 saturasyon) ve PEF değerinin beklenen ya da kişinin sahip olduğu en iyi değerin yarısının üzerinde olduğu (PEF > %50) ataklar “hafif-orta atak” olarak kabul edilebilirler. “Ağır astım atağı” huzursuz, ajite hastanın ancak kelimeler ile konuşabildiği ve ortopneik durumda olduğu, solunum sayısının dakikada 30’un, nabzın 120’nin üzerine çıktığı, oda havasında oksijen saturasyonunun %90’ın, PEF’in beklenen ya da kişinin kendisine ait geçmişteki en iyi değerinin %50’sinin altına düştüğü ataklardır. “Yaşamı tehdit eden atak” ise; uykululuk ve bilinç bulanıklığının başladığı, sessiz göğüsün geliştiği ataktır. Ağır atakların hafif ya da astım kontrolü iyi giden hastalarda da meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Ayırıcı tanıda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, hiperventilasyon sendromu, akciğer tromboembolisi, sol kalp yetmezliği gibi sık görülen klinik tablolar düşünülmelidir (1, 85.)

1.1.7.1. Akut Astım Atağının Sınıflandırılması

Akut atakta mortalite ve morbidite üzerine en etkili faktör atağın şiddetinin doğru belirlenmesi ve buna göre uygun ve etkin tedavi planının çizilmesidir. Atağın şiddetinin belirlenmesinde öykü, atağa ait semptomlar, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri sonuçları ile mümkün ise arteriyel oksijenizasyon parametreleri kullanılır. Ataklar hafif, orta, ağır (şiddetli) ve hayatı tehdit edici olarak sınıflandırılmalıdır. Tablo 6’da modifiye bir sınıflama verilmiştir (1).

Tablo 6. Akut astım atak şiddetinin sınıflandırılması (1)

	Hafif	Orta	Şiddetli	Hayatı tehdit edici
Semptomlar	Yürürken	Konuşurken	Dinlenirken	
Dispne	Yatılabilir	Oturmayı tercih eder	Dik oturmayı tercih eder	
Konuşma	Cümlelerle	Birkaç sözcükle	Kelimelerle	İrrite veya
Genel durum	Huzursuz olabilir	Genellikle huzursuz	Genellikle huzursuz	konfüzyona
				eğilimli
Bulgular				
Solunum hızı	Artmış	Artmış	Genellikle >30/dk	
Çocuklarda solunum hızı				
Yaş	Normal hız			
<2ay	<60/dk			
2-12 ay	<50/dk			
1-5 yaş	<40/dk			
6-8 yaş	<30/dk			
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, Suprasternal çekilme	Genellikle yok	Sık	Genellikle var	Paradoksal solunum
Oskültasyon bulgusu	Hafif, genellikle	Yaygın uzaktan	Genellikle yaygın ve uzaktan	Wheezing
(Ronküs)	ekspirasyonun sonunda	duyulabilir, ekspirasyon boyunca	duyulabilir, inspirasyon ve ekspirasyon boyunca	kaybolur
Wheezing				Sessiz toraks gelişir
Nabız	Normal	Yüksek	Çok yüksek	Bradikardi
Yaş	Normal hız			
2-12 ay	<160/dk			
1-2 yaş	<120/dk			
2-8 yaş	<110/dk			
Pulsus paradoksus	Yok	Olabilir	Genellikle vardır	Olmaması
	<10 mmHg	10-25 mmHg	>25 mmHg (Erişkin)	solunum
			20-40 mmHg (Çocuk)	kaslarının
				yorgunluğunu gösterir
PEF (Beklenen değere göre)	%80	%50-80	<%50	
PaO₂	Normal	<60 mmHg	<60 mmHg Siyanoz gelişebilir	
SaO₂ (%)	>%95	>%91-95	<%91	
PaCO₂	<45 mmHg	<45 mmHg	≥45 mmHg	

1.1.7.2. Astım atağı nedenleri

Astım atağını tetikleyen nedenler iki ana başlık altında incelenebilir:

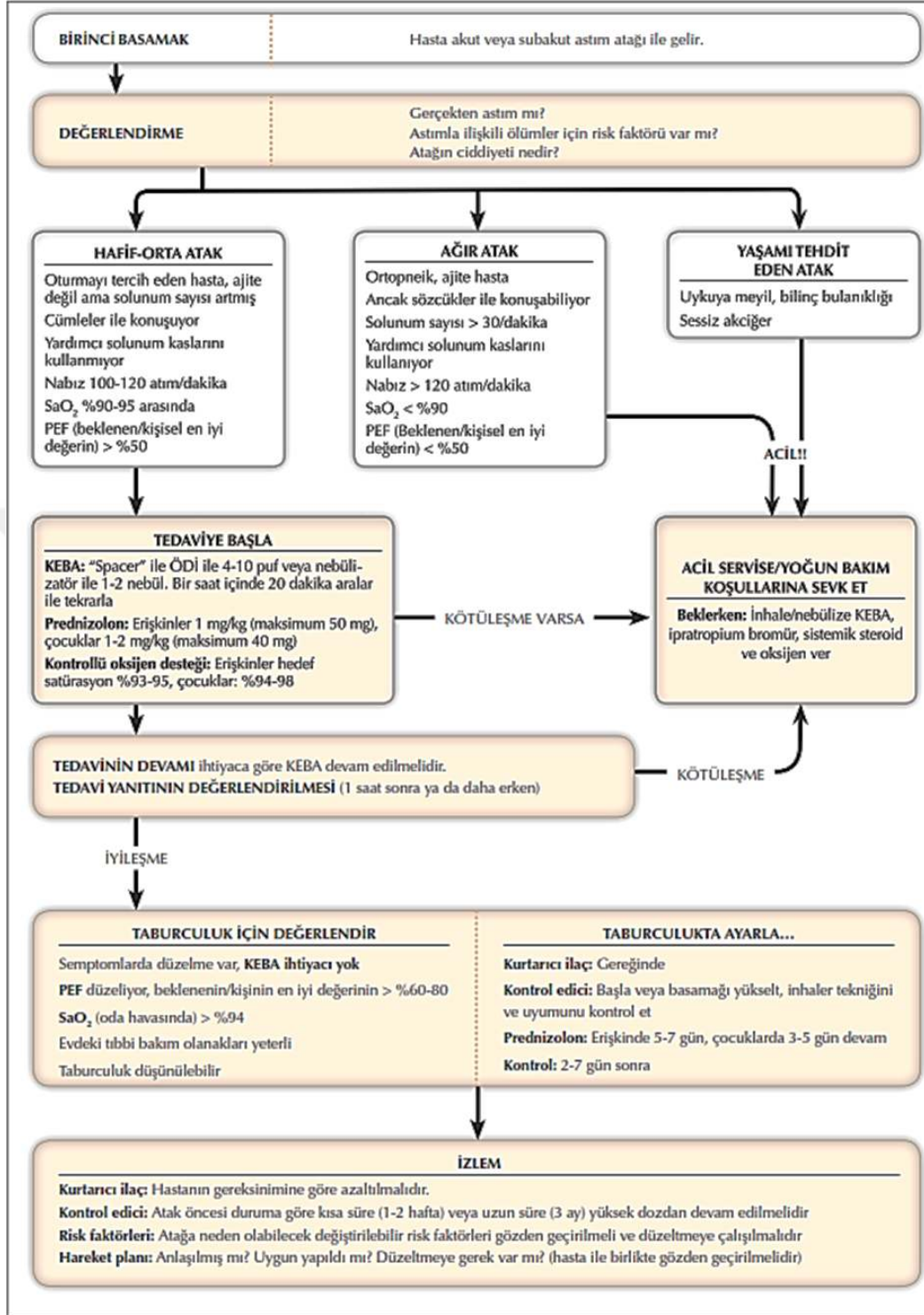
1. Tetikleyicilerle karşılaşma,
2. Kullanılan antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kalması.

Tetikleyiciler olarak; viral infeksiyonlar, allerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, gastroözefageal reflü, emosyonel faktörler gibi nonspesifik nedenler sayılabilir. Bunlardan soğuk hava ve egzersiz doğrudan düz kas spazmı yaparak; allerjenler, viral solunum yolu infeksiyonları, mesleki ajanlar, iç ve dış ortam hava kirliliği ise hava yolu inflamasyonunu artırarak atağa neden olur. Aslında pek çok atağın altında özellikle rinovirüslerin oluşturduğu viral infeksiyonlar yatmaktadır (86-88). Virüsler,

hava yollarında eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya var olan inflamasyona katkıda bulunarak hava yolu duyarlılığını artırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar. Duyarlı olunan allerjenle karşılaşmayı takiben astım atağı gelişmesi bir diğer neden olarak sıklıkla karşımıza çıkar. Allerjen maruziyeti ile viral infeksiyonların sinerjik etki gösterdikleri ve atak riskini önemli oranda artırdıkları gösterilmiştir (89). Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve beta-blokerler ise astım atağını tetikleyen ilaçlar içinde en sık karşılaşılanlardır. Klinik pratikte; astım atakları yavaş kötüleşen ataklardan, aniden gelişen ataklara kadar değişkenlik göstermektedir. Ani ortaya çıkan ataklardan çoğunlukla viral infeksiyonlar veya allerjenler sorumlu iken, yavaş gelişen ataklardan öncelikle antiinflamatuvar tedavinin yetersizliği sorumlu tutulmaktadır (1, 85, 90).

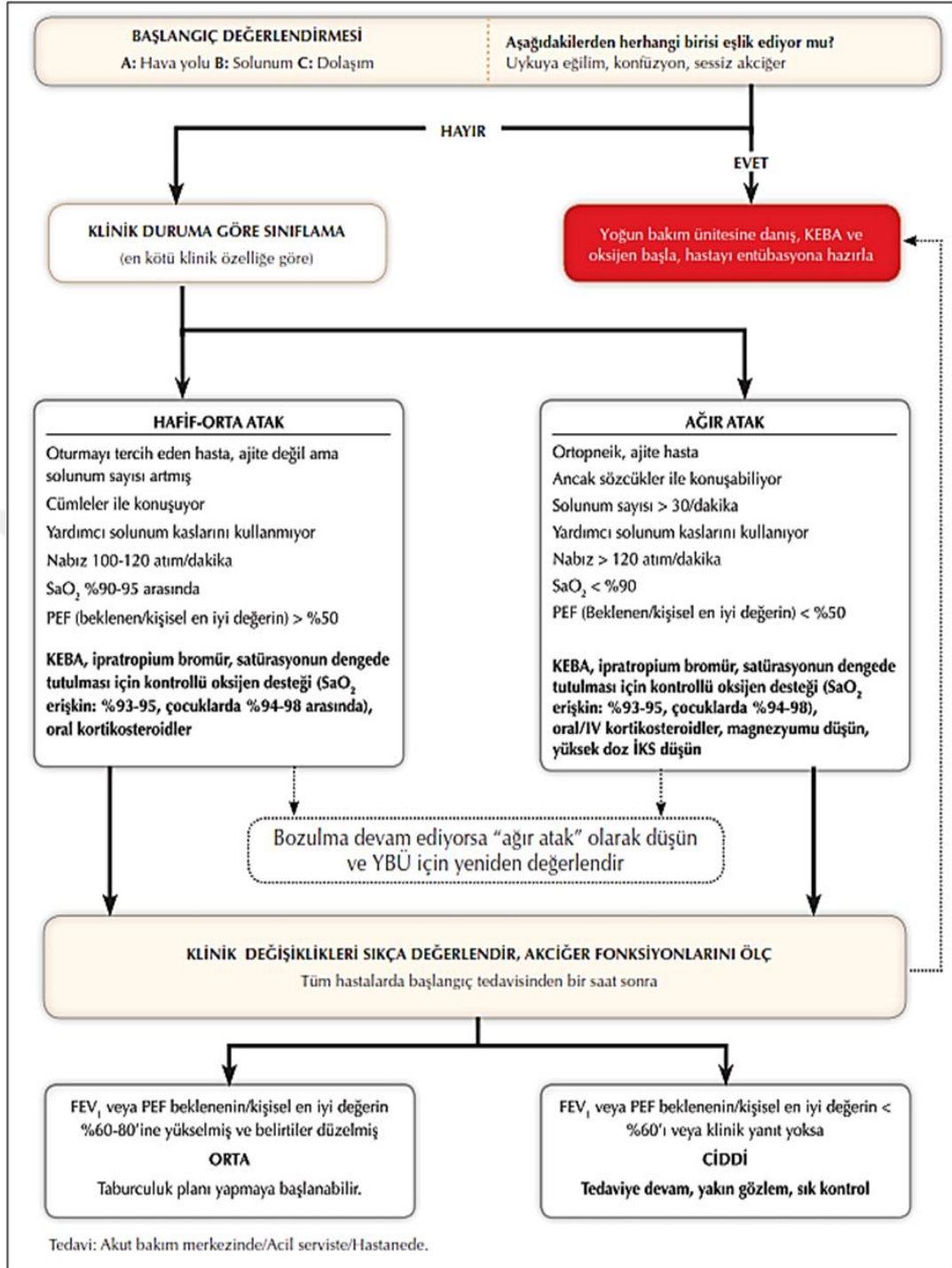
1.1.7.3. Akut astım atağı tedavisi

Astım atağı, yaşamı tehdit edici tıbbi acil durumlardan biridir. Atakla başvuran hastanın birinci basamak tedavi yönetimi Şekil 5’de verilmiştir. Eğer atak, ağır bir astım atağı ise mutlaka bir akut bakım merkezinde, acil serviste, hastanede aşağıdaki şekilde değerlendirilmelidir (Şekil 6) (1).



KEBA: Kısa etkili beta-2 agonist

Şekil 5. Birinci basamakta astım atak tedavisi (1)



KEBA: Kısa etkili beta-2 agonist, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Şekil 6. Astım atağının acil serviste yönetimi (1)

1.1.8. Astım tedavisi

Astımda tedavinin başarılı olabilmesi için çeşitli komponentlere dikkat etmek gerekmektedir. İlk olarak; hastalığın aktivitesi izlenmeli ve değerlendirilmeli, ikincisi; hasta ve ailesinin öz-yönetim becerisi ve bilgisini arttırmak için eğitim sağlamalı, üçüncüsü; astımı şiddetlendirebilecek eşlik eden durumlar ve tetikleyici faktörler belirlenmeli ve yönetimi sağlanmalı, dördüncüsü; hastanın ihtiyacı olan uygun ilaçlar seçilerek optimal astım kontrolüne ulaşılmalıdır (80).

1.1.8.1. Farmakoterapi

Hava yollarındaki enflamasyonu kontrol altına alan ilaçlar tedavinin temelini oluşturur. Hastalar ilaçları kullandıkları sürece enflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelme sağlanır. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanabilir. Bunlar semptomları giderici ve kontrol edici ilaçlardır.

Semptomları giderici ilaçlar; hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelter, hastayı rahatlatan ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup; hızlı etkili inhale β 2-agonistleri, inhale antikolinergik ilaçları, kısa etkili teofilini ve kısa etkili oral β 2-agonistleri içerir.

Kontrol edici ilaçlar; esas olarak antienflamatuar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhale ve sistemik glukokortikosteroidleri, lökotrien antagonistlerini, inhale glukokortikosteroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhale β 2-agonistleri, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti-IgE ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. İn hale glukokortikosteroidler günümüzde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır (1).

1.1.8.1.1. Semptom giderici ilaçlar

1.1.8.1.1.1. Kısa etkili inhaler β 2-agonistler

Salbutamol (albuterol), terbutalin, fenoterol, reproterol ve pirbuterol bu Gruptaki ilaçlardır. Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) düzeyini artırarak düz kaslarda gevşeme sonucu bronkodilatasyon sağlarlar. Ayrıca mast hücrelerinden mediatör salgısını, mukosiliyer temizliği de engellediği çalışmalarda gösterilmiştir.

Etkileri hemen başlar ve 4-6 saat süreyle devam eder. Akut astım atağında ilk tercih edilecek ilaç grubudur. Hızlı etki etmesinden dolayı egzersize bağlı tetiklenmiş bronkospazmdan korunmak amacıyla egzersiz öncesi tedavide yararlıdır. Bu ilaçların en önemli yan etkileri taşikardi, iskelet kasında tremor, ajitasyon, baş ağrısı daha nadir olarak hiperglisemi ve hipokalemidir (1, 70).

1.1.8.1.1.2. Antikolinerjikler

Kısa etkili kullanılabilen antikolinerjik inhaler ipratropiyum bromürün, astımlı hastada semptom giderici etkisi inhaler β 2-agonistler kadar güçlü değildir. Akut astım atağında inhaler β 2-agonistle birlikte inhaler ipratropiyum bromürün kullanılması, akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir ek düzelme ve hastaneye yatışta azalma oluşturmaktadır. Bu ilacın ağızda kuruluk ya da acı bir tat oluşumu gibi yan etkisi olabilir (1).

1.1.8.1.1.3. Teofilinler

β 2-agonistlere göre daha az etkili bronkodilatör ilaçlardır. Etkin kan düzeyi ve toksik düzeyi birbirine yakın olduğundan kan düzeyi ölçümü gerektirebilir. Yan etkileri arasında konsantrasyon güçlüğü olması okul çağı çocuklarında sorun yaratabilir (91).

1.1.8.1.1.4. Kortikosteroidler

Orta ve ağır şiddetteki akut astım ataklarında semptomları hızla düzeltmek ve atağın neden olabileceği morbidite ve mortaliteye engel olmak için kısa süreli olarak kullanılmaktadır. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon gibi) tercih edilmektedir (92).

1.1.8.1.1.5. İntravenöz magnezyum sülfat

Atak tedavisinde rutin olarak önerilmese de, tek doz olarak 2 g (20 dakikadan uzun sürede infüzyon ile) uygulanmasının bazı hastalarda hastane yatışlarını engellediği gösterilmiştir. Bu hastalar arasında acilde ilk yapılan müdahaleye cevapsız, hipoksemik hastalar, FEV1 değeri %25-30'dan az olan erişkinler, bir saatlik tedaviye rağmen FEV1 değeri %60'a yükselmeyen çocuklar sayılabilir. Ağır atakları çalışma dışı bırakan randomize kontrollü bir araştırmada intravenöz veya nebülize magnezyumun plaseboya üstünlüğü tespit edilememiştir (1).

1.1.8.1.1.6. Helyum-oksijen terapisi

Helyum ve oksijen karışımının etkisinin tek başına helyuma karşı değerlendirildiği çalışmaların sistematik incelemesi, bu girişimin rutin bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Bu ilaçların standart atak tedavisinde kullanımı için daha fazla veriye gereksinim vardır (1).

1.1.8.1.2. Kontrol edici ilaçlar

1.1.8.1.2.1. İnhalasyon Kortikosteroidler

Günümüzde persistan astımın kronik tedavisinde kullanılan en etkili anti-inflamatuar ilaçlardır. Pediatrik kullanımı 1973 yılında klinik çalışmalar ile başlamıştır. Ülkemizde piyasada beklometazon, budesonid, flutikazon ve siklesonid bulunmaktadır. İnhalasyon steroidleri ve eşdeğer dozları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. İnhalasyon kortikosteroidlerin günlük düşük, orta ve yüksek dozları

İlaç	Erişkin ve adolesanlar (12 yaş ve üzeri)		
	Günlük doz (mcg)		
	Düşük doz	Orta doz	Yüksek doz
Beklametazon dipropionat (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beklametazon dipropionat (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonid (DPI)	200-400	>400-800	>800
Siklesonid (HFA)	80-160	>160-320	>320
Flutikazon furoat (DPI)	100	n.a.	200
Flutikazon propiyonat (DPI)	100-250	>250-500	>500
Flutikazon propiyonat (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometazon furoat	110-220	>220-440	>440
Triamsinolon asetonit	400-1000	>1000-2000	>2000
6-11 yaş arası çocuklar			
Beklametazon dipropionat (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beklametazon dipropionat (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonid (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonid nebül	250-500	>500-1000	>1000
Siklesonid (HFA)	80	>80-160	>160
Flutikazon furoat (DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
Flutikazon propiyonat (DPI)	100-200	>200-400	>400
Flutikazon propiyonat (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometazon furoat	110	≥220-<440	≥440
Triamsinolon asetonit	400-800	>800-1200	>1200

CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant; n.a. not applicable *Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.

İnhalasyon steroidlerinin halen en etkili kontrol edici olmasının nedeni bronş dokusunda bulunan inflammatuar ve yapısal hücrelerin hepsine etkili olmasıdır. İnhalasyon steroidleri ile yapılan biyopsi çalışmaları hava yolunda inflammatuar hücre sayısı ve aktivasyonunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj

sıvısında saptanan eozinofil sayısı ve eozinofil katyonik proteini (ECP) azalttığını, aktive CD4+ T hücre sayısını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Üç ay inhale steroid tedavisinin devamlılığı bozulmuş epiteli tamir ettiği, silialı epitel ve goblet hücresi oranının normale döndürdüğü saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada inhale kortikosteroid kullanımı sonrası bazal membran kalınlığında azalma görülmüştür. Hafif persistan astımlı çocuklarda altı aylık budesonid tedavisi ile solunum semptomlarının azaldığı, balgam eozinofil sayısında azalma ve akciğer semptomlarında düzelme saptanmıştır. Okul öncesi çocuklarda inhale steroidin yüksek risk grubu sık vizingi olan çocuklarda semptomları azalttığı gösterilmiştir fakat tedavi kesildikten sonra uzun dönem koruyucu etkinin devam edip etmediği bilinmemektedir (91). İnhaler steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyazis, ses kısıklığı (disfoni) ve üst solunum yolu iritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür. Ölçülü doz inhaler kullanımında bu yan etkilerin sıklığı, hava haznesi (spacer) kullanılarak azaltılabilir (1).

İnhaler steroidlerin yol açtığı sistemik istenmeyen etkiler yüksek dozda uzun süre kullanımda ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda düşük ve orta doz 100-400 mcg budesonide eş değer steroid kullanımı ulaşılabilecek hedef boy üzerinde herhangi bir etki yaratmamaktadır. Ancak daha yüksek dozlarda büyüme geriliğine yol açabilmektedir (1). Glukokortikosteroidlerin çocuklarda kemik dokusu üzerinde klinik olarak önem taşıyan potansiyel istenmeyen yan etkileri osteoporoz ve kırık oluşumudur. İnhaler kullanımının çocuklarda kırık riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana getirdiğini bildiren çalışma bulunmamaktadır. Fakat oral ve sistemik kullanımı kırık riskini arttırmaktadır (1).

1.1.8.1.2.2. Lökotrien modifiye edici ilaçlar

Havayolundaki düz kas hücrelerinin kontraksiyonu için güçlü bir agonist olan lökotrienlerin sentezini veya etki etmesini engelleyen ilaç grubudur. Sisteinil lökotrien 1 (CysLT1) reseptör antagonisti olan montelukast, pranlukast, zafirlukast ve 5-lipooksijenaz inhibitörü olan zileuton lökotrien modifiye edici ilaçlardır. Lökotrien antagonistleri hafif persistan astımda monoterapi olarak kullanılabilmeyle beraber düşük doz inhale kortikosteroid tedavisine göre daha az etkinliğe sahiptir. İnhaler glukokortikosteroid tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan çocuklarda

eklemeli tedavi olarak uygulanabilir. Bu ilaçlarla bildirilmiş önemli bir yan etki bulunmamaktadır (1).

1.1.8.1.2.3. Uzun etkili inhaler β 2 agonistler

Etkilerini cAMP üzerinden düz kaslarda dilatasyon oluşturarak gösterirler ve bu ilaçların çocuklarda 5 yaş üzerinde kullanımı önerilmektedir. Orta doz steroid tedavisi alanlarda semptomları kontrol altına almak için kombine tedavide yeri vardır. Ayrıca ilk tercih olmasa da egzersiz öncesi bronkospazmı önlemek için kullanımı bulunmaktadır. Bu ilaçların en önemli yan etkileri taşikardi, ajitasyon, tremor daha nadir olarak hiperglisemi ve hipokalemidir (1, 70).

Uzun ve hızlı etkili beta2-agonist olan formoterolün, budesonid ya da beklometazon ile birlikte fiks doz kombine kullanımı, riskli hastalarda atak olasılığını azaltmak için hem idame hem de rahatlatıcı tedavi olarak kullanılabilir. İdame tedavisi olarak budesonid/formoterol kombinasyonu alan hastalar, aynı ilacı rahatlatıcı ilaç olarak da kullandıklarında, rahatlatıcı olarak kısa etkili beta2-agonist kullananlara göre ağır ataktan daha çok korunmuşlardır (1).

1.1.8.1.2.4. Mast hücre duvarı stabilizatörleri

Sodyum kromoglikat, nedokromil sodyum çocuklarda uzun süreli astım tedavisinde sınırlı bir rol oynar. Konjunktivada, üst hava yollarında ve alt hava yollarında allerjene bağlı erken ve geç faz enflamatuvar yanıtı baskılar. Mukozal mast hücrelerinin bulunduğu her yerde etkilidir. Çocuklarda hafif persistant astımda düşük doz steroid tedavisine alternatif olarak önerilmektedir. Sodyum kromoglikat tedavisi alan hastaların küçük bir bölümünde öksürük, boğazda tahriş ve bronkokonstriksiyon meydana gelir. Nedokromilin en sık görülen yan etkileri ağızda kötü tat, baş ağrısı ve bulantıdır (1, 70).

1.1.8.1.2.5. Fosfodiesteraz inhibitörleri

Astım tedavisinde önceki yıllarda sıklıkla kullanılan bir diğer ajandır. Beş yaş üstü çocuklarda steroid tedavisine ek olarak verilmesi önerilmektedir. İn hale glukokortikosteroidlere eklenen teofilinin astım kontrolünü düzelttiği ve inhale veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen ağır astımlı çocuklarda gerekli olan glukokortikosteroid dozlarını azalttığı gösterilmiştir. Teofilin, adenozin reseptör

antagonistidir. En sık görülen yan etkileri, bulantı kusma, iştahsızlık ve baş ağrısıdır. Onun dışında taşikardi, aritmi, konvülsiyon da görülebilir (1, 70).

1.1.8.1.2.6. Uzun etkili anti kolinerjik ilaçlar

Parasempatik sinir sistemi muskarinik reseptörlerinin blokajı ile etkilerini gerçekleştirirler. Uzun etkili antikolinerjik tiotropiumun, kontrol altında olmayan astımlılar için ilave tedavi seçeneği olarak planlandığı çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı, atak sayısını azalttığı gösterilmiştir. Kısa dönem güvenlik çalışmaları kabul edilebilir düzeydedir. Ağız kuruluğu %2'den az hastada bildirilmiştir (1).

1.1.8.1.2.7. Anti-IgE antikor (omalizumab)

Anti IgE (Omalizumab) aeroallerjenlere pozitif deri testine sahip, 12 yaş üstünde ve ağır persistan astımlı vakalarda kullanılabilir. Ayrıca semptomları düzenli tedaviye rağmen düzelmeyen hastalarda düşünülmelidir. Anti IgE tedavisinin kullanılması için total IgE düzeyinin 30-700 IU/ml arasında olması gerekir. 2-4 hafta aralıklar ile subkutan olarak uygulanır (93). Serbest IgE düzeylerini azalttığı, erken ve geç faz alerjik reaksiyonları azalttığı, astım semptomlarında düzelme sağladığı, akciğer fonksiyonlarını stabilize ettiği ve inhale steroid gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Parenteral kullanımı, dokuya bağlanmış olan IgE üzerine etki yapmaması ve ağır astım atakları için önerilmesi kullanılacak hasta grubunu sınırlamaktadır (91).

1.1.8.1.2.8. Anti IL-5 (Mepolizumab)

Ağır zor astımlılarda, mepolizumab ve diğer monoklonal antikorlar (dupilumab, lebrikizumab, reslizumab) ile ilgili çalışmalar ümit vadetmektedir. Mepolizumab, eozinofillerin olgunlaşmasına, bronş mukozasına göçüne, aktive olmasına ve yaşam süresinin uzamasına neden olan IL-5 sitokinini bloke etmektedir. Yüksek doz inhaler ya da oral steroid tedavisine rağmen sık atakları olan ve eozinofilisi (kan, balgam) devam eden astım fenotipinin mepolizumab tedavisi için aday hastalar olabileceği gösterilmiştir (1).

1.1.8.1.2.9. Astımda basamak tedavisi

Basamak tedavisi; astım kontrol düzeyine göre tedavinin ayarlandığı ve ideal tedavinin uygulanmasını hedefleyen bir yöntemdir. Kontrol altında olmayan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin artırılması (basamak çıkmak), iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması (basamak inmek) şeklinde uygulanır. İyi kontrol sağlanan ve en az 2-3 aydır kontrol altında olan hastada tedavi bir basamak inilir. Kullandığı tedaviye rağmen (2-3 ay) iyi kontrol sağlanamayan hastalarda bir basamak çıkılır. Ancak basamak çıkmadan önce mutlaka aşağıda belirtilen, kontrolü güçleştiren nedenler gözden geçirilmeli, düzeltilmeli ve tedavi edilmelidir:

- Kuşku varsa tanının doğrulanması,
- Tedaviye uyumu,
- İnhaler ilaçların tekniğine uygun, doğru kullanılması,
- Tetikleyiciler (ev ve iş yeri ortamındaki iritanlar, allerjenler, sigara, ilaçlar),
- Komorbiditeler (obezite, GÖR, rinit, sinüzit, nazal polip, anksiyete, depresyon).

Astımda basamak tedavisi Tablo 8’de özetlenmiştir (1).

Tablo 8. Astımda Basamak Tedavisi (1)

İlaç	1. basamak	2. basamak	3. basamak	4. basamak	5. basamak
İlk seçenek kontrol edici		Düşük doz İKS	Düşük doz İKS/UEBA**	Orta/yüksek doz İKS/UEBA	4. basamak tedaviye ek olarak; Tiotropium*** Anti-IgE Anti-IL5
Diğer kontrol edici seçenekleri	Düşük doz İKS	LTRA Düşük doz teofilin*	Orta/yüksek doz İKS veya düşük doz İKS+LTRA/+teofilin*	Tiotropium ekle Yüksek doz İKS+LTRA/+teofilin*	Düşük doz OKS ekle
Kurtarıcı	Gerektiğinde KEBA ekle		Gerektiğinde KEBA veya düşük doz İKS/formoterol**** ekle		

İKS: İnhaler kortikosteroid, UEBA: Uzun etkili beta₂ agonist, KEBA: Kısa etkili beta₂ agonist, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, OKS: Oral kortikosteroid

*12 yaşından küçük çocuklar hariç.

**6-11 yaş arası çocuklar için, 3. basamakta orta etkili İKS tercih edilir.

***Atak alevlenmesi geçmişi olan hastalarda mist inhaleler tiotropium kullanılması bir ek tedavidir. 12 yaşından küçük çocuklarda endike değildir.

**** Düşük doz İKS/formoterol kombinasyonları yerinedüşük doz budesonid/formoterol veya düşük doz beklometazon/formoteroldür fiks kombinasyonları kullanılabilir.

1.1.8.3. Astımlı hastalarda tedavinin izlemi

Çocukluk çağı astımının yaklaşık %70'inde semptomlar üç yaşından önce başlar ve tedavi edilmediği durumda akciğerlerdeki kalıcı hasarların çoğu 6 yaşına kadar oluşur. Bu nedenle astım tedavisine en kısa zamanda başlanması önerilmektedir. Bu tedavi ile amaçlanan, alevlenmelerinin önüne geçilebilmesi, gündüz semptomların önlenmesi (haftada ikiden az), gece semptomunun olmaması, acil servise başvuruların ve hastane yatışlarının en aza indirgenmesi, akciğer fonksiyonlarının normal veya normale en yakın düzeyde tutulması, kısa etkili inhale β 2-agonist kullanımının en aza indirgenmesidir. Astım tedavisinin başlanması ve izleminde ağırlık derecesi yani şiddeti ve kontrol kavramları kullanılır. Hasta persistan astım olarak değerlendirilip, muayenede semptom saptanmamışsa 2. basamaktan tedaviye başlanabilir, ancak ilk değerlendirmede semptomlar kontrolsüz olarak düşünülürse tedaviye 3. basamaktan başlanması tercih edilir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra 3 ay aralıklarla basamakların azaltılmasına gidilmelidir. Kontrol sağlanamadığı durumlarda basamak arttırılmalıdır. Gereğinde kombine ilaç tedavisi seçilmelidir. Semptom kontrolü sağlandıktan sonra kombine tedavide öncelikle steroid dozu %50 azaltılmalı, düşük doza ulaşıldığında kombinasyon tedavisi kesilip sadece inhale steroid ile devam edilmelidir. Her basamaktaki tedavide gerektiğinde rahatlatıcı ilaçlar kullanılabilir. İlk vizitten 1-3 ay sonra ve her 3 ayda bir hastalar görülmelidir. Akut ataktan 2 hafta-1 ay sonra hasta kontrol edilmelidir (1, 70).

1.1.9. Ayırıcı Tanı

Kronik enflamasyona yol açan pek çok akciğer hastalığında benzer semptomlar olabileceği için, her öksürük ve hışıltının astım olmadığı unutulmamalıdır (94). Üç yaşın altındaki çocuklarda tekrarlayan akciğer semptomlarının ayırıcı tanısını yapmak oldukça zordur, öncelikle çocuklarda reaktif hava yolu hastalığı tanımlanmalıdır. Reaktif hava yolu hastalıkları ilaç tedavisine (bronkodilatör veya steroidlere) yanıt veren respiratuar semptomları kapsamakta ve geniş bir hastalık grubunu içermektedir. Tekrarlayan hışıltı ataklarına neden olabilecek durumlar; kronik sinüzit, gastroözofagial reflü, tekrarlayan viral alt solunum yolu enfeksiyonları, kistik fibrozis, tüberküloz, bronkopulmoner displazi, yabancı cisim aspirasyonu, primer silier diskinezi, immün yetmezlik sendromları,

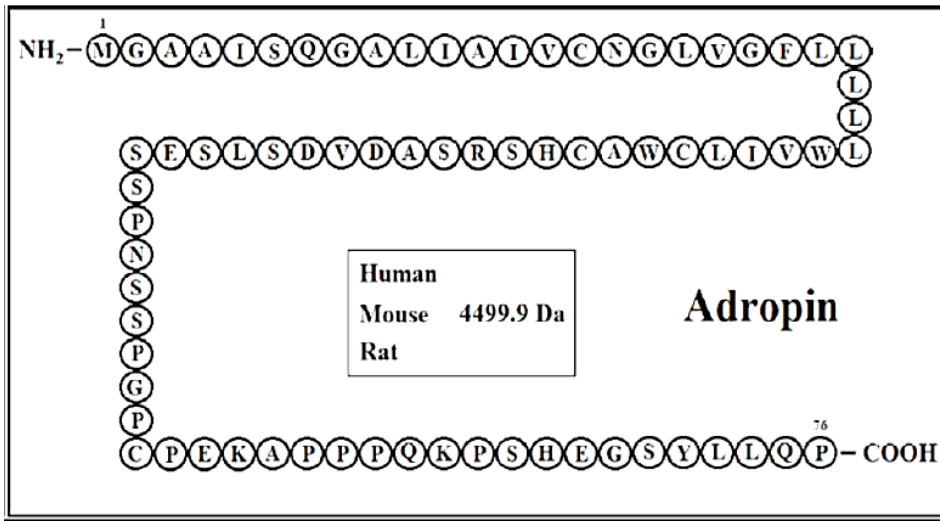
konjenital kalp hastalıkları, trakeobronşial anomaliler, vasküler halka, mediastinal kitle, lenfadenopati, vokal kord disfonksiyonu olarak sıralanabilir (5).

Sonuç olarak astım tanısının klinik bir tanı olduğu unutulmamalıdır. Bu tanı özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleriyle desteklenmeli, yardımcı laboratuvar yöntemleriyle pekiştirilmeli ve olası bazı benzer hastalıklar ekarte edilmelidir (69).

1.2. Adropin

Adropin, enerji homeostazisinin ve insülin yanıtının sürdürülebilmesine iştirak ettiği düşünülen, başlıca karaciğer ve beyinde eksprese edilen, 76 amino asit rezidüsünden oluşan, molekül ağırlığı 7,927 kDa hesaplanmış olan son zamanlarda keşfedilmiş bir proteindir (Şekil 7). Bu protein ilk defa 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından karaciğer ve beyin dokusundan izole edilmiştir. Enerji homeostazisini sürdüren bu hormon “Energy Homeostasis Associated Gene” tarafından kodlanmaktadır ve alınan besin miktarı ile regüle edilir. Adropin molekülünün beslenme regülasyonu üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu, Kumar ve arkadaşları tarafından yapılan fare deneyinde kanıtlanmıştır (95).

İlgili deney göstermiştir ki; zayıf, yağ oranı düşük farelerde yüksek yağlı diyetle beslenme sonrası, adropin düzeylerinde kontrol grubuna göre hızlı bir artış meydana gelmiştir. Bunun tersine, aç olan farelerde adropin sentezlenmesi kontrol grubuna göre azalmıştır (95). Metabolik stres sonucu sirkülasyonda yükselen adropin değerleri, insülin direncini ve glukoz intoleransını azaltır (95-97). Serum adropin seviyeleri; yaş ve vücut kitle indeksiyle negatif korelasyon göstermektedir (98).



Şekil 7. Adropinin kimyasal yapısı (99)

Adropinin insan fizyolojisi üzerine etkileri net bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada bayanlarda diyetle aşırı yağ tüketilmesi ile plazma adropin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (100). Adropinin vücutta genel etkileri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Adropinin genel etkileri (99).

Nitrik oksit biyoaktivitesini düzenler.
Lipojenik gen ekspresyonunu azaltır.
Dislipidemi ve hepatosteatozu azaltır.
Bozulmuş glikoz toleransını azaltır.
İnsülin direncini azaltır.
Enerji homeostazisini düzenler.

Adropin molekülünün yarı ömrü henüz tespit edilememiştir. Bununla birlikte bu peptit yapılı hormonun yarı ömrü, birkaç dakika kadar kısa olduğu varsayılmaktadır. Çünkü peptit yapılı hormonların yarı ömrü 3 ile 30 dakika arasında değişmektedir. Adropinin kandaki normal konsantrasyonları; 3.1 ± 1.3 ng/mL, 3.4–4.5 ng/mL. İnsan sütündeki normal adropin konsantrasyonu 9.0-14.5 ng / mL arasında değişmektedir (98). İdrar adropin konsantrasyonu ise, serumdaki adropin konsantrasyonuna göre yaklaşık olarak 4 kat daha fazladır. Normal adropin konsantrasyonlarındaki bu tutarsızlık uygunsuz örnek toplama, işleme ya da taşıma kaynaklı olabilir (101).

1.2.1. Adropin İle Yapılmış Çeşitli Çalışmalar

Adropin hormonunu bulan Kumar ve ark. (95) ilk hayvan deneyini gerçekleştirmiştir. Otörlerin bu öncü çalışmasındaki raporlara göre; karaciğer dokusunda adropini kodlayan gen (ENHO) beslenme tarafından düzenlenmektedir. Ratlarla yapılan bu çalışmada, diyet bağımlı obezite olan ratlarda ve yüksek yağ içeren diyetle beslenen ratlarda ya da genetik bağımlı obez ratlarda ENHO ekspresyonunda azalma saptanmıştır (95).

Araştırmacılar bu ratlara uygulanan sistemik adropinin, hepatik steatozu azalttığını bildirmiştir. Lipogenezin majör regülatörü olan, adipoz dokudaki peroksizom aktivatör reseptör gama ve karaciğer lipojenik gen ekspresyonu adropin tarafından düzenlenmektedir (95).

Periferal dokulardan sentezlenen proteinlerin lipit metabolizma düzenlenmesinde, insülinin hedef hücrelerinde anahtar rol oynadığı bilindiği gibi,

adropinde, lipid ve glikoz metabolizmasını düzenleyerek, hiperinsülinemi ilişkili obezite ve hepatosteatoza karşı koruyucu etki sergilemektedir (95, 97, 102).

Bu durum adropin adlı peptit yapılı molekülün, insülin duyarlılığını korumadaki önemini açıkça göstermektedir (95, 102). Kumar ve ark'nın (95.) çalışmasına göre, diyet bağımlı obezitesi olan ratlarda sistemik adropin yönetimi hepatosteatozu azaltmaktadır.

Adropinin metabolik etkileri yanı sıra endotel fonksiyonları üzerine direk protektif etkisi vardır. Lovren ve ark. (103) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada; adropin ile muamele edilmiş endotelial hücrelerinde, büyük bir proliferasyon, migrasyon ve daha az geçirgenlik gösteren kapiller benzeri tüp formasyonu saptanmıştır. Aynı zamanda tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ile indüklenmiş apoptoz tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada çalışmacılar; adropinin endoteli korumada potansiyel etkili olduğu görüşünü savunmuşlardır. Adropinin bu işlevini muhtemelen; vasküler endotelial growth faktör (VEGF), reseptör 2 (VEGFR 2) ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz yolağı ve VEGFR 2 fosfoditil inositol 3 kinaz yolağı üzerinden endotelial NO sentaz upregülasyonu sonucu oluştuğunu varsaymışlardır (103).

Lovren ve ark'nın (103) yaptığı çalışmada, adropin kardiyak koruyucu etkileri araştırılmış, endotelial fonksiyonları düzelterek potansiyel bir kardiyak koruyucu etkisi saptanmıştır. Aynı zamanda adropinin, sinir sistemi gelişimi için de mevcut etkileri saptanmıştır (95, 104). Lian ve ark. (105) 56 kalp hastası (KH), 20 sağlıklı insanla yapılan bir çalışmada, kalp hastası olan hastalar New York kalsifikasyonuna göre 4 gruba ayrılmıştır ve bu hastaların plazma adropin seviyeleri Elisa yöntemi ile ölçülmüştür. Bu çalışmanın raporlarına göre; plazma adropin seviyeleri kalp yetmezliğinin şiddetinin artmasına göre artış göstermektedir. Buna karşılık, adropin seviyeleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Lian ve ark. (105) çalışma sonunda kalp yetersizliğinde adropinin aşırı salınımının hastalığın patogenezinde rol oynadığını ileri sürmüştür.

Wu ve ark. (106) 392 hastanın bulunduğu bir çalışmada, adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz ile uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada otörler düşük adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz için yeni bir belirleyici olabileceğini öne sürmüştür.

Lovren ve ark. (103) 2010 yılında yaptıkları çalışmada, adropinle muamele edilmiş endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunun daha fazla, geçirgenlik ve TNF alfa ilişkili apoptozun daha az olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu çalışmada adropinin endotel koruyucu kapasiteye sahip olduğu savunulmuştur. Adropinin doğrudan eNOS ekspresyonunu upregüle ettiği ve bu mekanizma aracılığıyla endotel hücrelerinin işlevini düzenleyen etkisi olduğu gösterilmiştir. Vasküler fonksiyonu ve insülin duyarlılığı birbiri ile ilişkili olduğundan adropinin endotel üzerinde doğrudan etkisi olduğu düşünülmüştür (103).

Obstriktif Sleep Apne (OSA) sendromlu çocuklarla yapılan bir çalışmada endotelial fonksiyon (EF), modifiye hiperemik test ile değerlendirilmiş ve hastalar endotelial disfonksiyon testine göre OSA/EF+ ve OSA/EF- olmak üzere iki gruba ayrılmış. Ayrıca 71 sağlıklı çocuktan alınan kan örneğinde serum normal adropin düzeyi araştırılmış. Sağlıklı çocuklardan oluşan bu toplulukta ortalama serum adropin düzeyi 7.4ng/ml (5.2-16.ng/ml) bulunmuştur. Bu kohorttaki çocuklardan 35 tanesi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş. Yapılan ELISA analizi neticesinde OSA/EF+ çocuklarda adropin düzeyinin OSA/EF- ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Adenotonsillektomi sonrasında OSA/EF+ olan çocuklarda serum adropin düzeyinde artış görülürken, OSA/EF- olanlarda ise istatistiksel yönden anlamlı bir değişim görülmemiştir. Aynı çalışmada serum adropin düzeyi ile yaş, BMI-Z scor, obstruktive apnea–hypopnea indexi ya da kaydedilen en düşük oksijen saturasyon değeri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunamamış. Sonuç olarak endotel disfonksiyonu bulunan pediatrik OSA hastalarında serum adropin düzeyinin düştüğü, adenotonsillektomi sonrasında ise normalize olduğu ve adropinin OSA sendromlu hastalarda endotel fonksiyonu açısından bir indikatör olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (107).

Endotel disfonksiyonu ve plazma adropin düzeyiyle ilgili bir başka çalışmada tip 2 DM’li hastalar endotel disfonksiyonu olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmış. Endotel disfonksiyonu pozitif olan grupta plazma adropin düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Adropin düzeyi ile BMI arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Lineer regresyon analizlerinde HbA1c ve plazma adropin düzeyinin tip 2 DM’li hastalarda endotel disfonksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu

bulunmuş ve adropinin, endotel disfonksiyonu değerlendirmek için yeni bir marker olduğu araştırmacılar tarafından ileri sürülmüş (108).

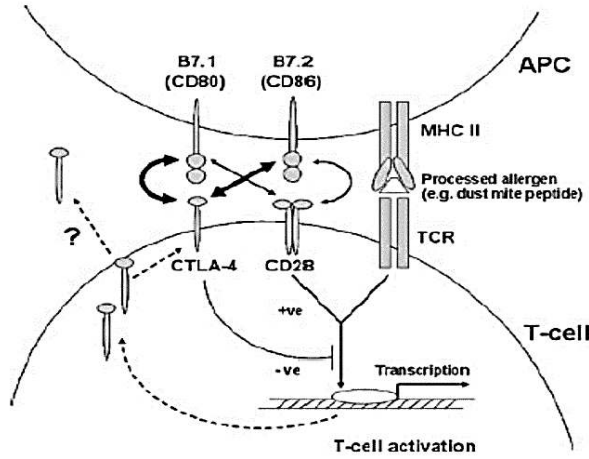
İnsanlarda adropin; kalp yetmezliği, insulin rezistansı, gestasyonel diyabet, tip 2 diyabetli hastalarda, koroner ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyonu değerlendirmede çalışılmasına rağmen astımlı hastalarda adropin düzeyi ile ilgili literatürde bilgiye ulaşamadı.

1.3. T hücresinin ko-stimülatuvar ve inhibitörleri: CD28 ailesi ile astım ilişkisi

Tüm dünyada alerjik astımın yaygınlığı özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde, artmaktadır (109). Alerjik astım, eş zamanlı olarak hava akışı sınırlanması, solunum yolu mukozasının yeniden şekillenmesi, plazma IgE konsantrasyonunun artması ve havayolu aşırı hiperreaktivitesi ile lenfositlerin ve eosinofillerin havayolu alt mukozasına sızmasıyla karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (110). IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin fazla üretilmesiyle oluşan T-helper 1 ve T-helper 2 (Th1/Th2) sitokin profili dengesizliğiyle karakterizedir (111).

T lenfositlerinin, normal olmayan aktivasyonu, temini ve farklılaşması allerjilerin ve astımın patogeneğinde kritik unsurlardır. Optimal T-hücre aktivasyonu sadece MHC sınıf II molekülleriyle ilişkili yabancı antijen ile T-hücre reseptörü (TCR)/CD3 kompleksi katılımını değil aynı zamanda T lenfositleri ve onun ligandları olan B7 ailesi molekülleri, B7.1 (CD80) ve B7.2 (CD86), antijen salan hücreler (APC) arasındaki etkileşimle oluşan kostimülatuvar sinyallerin katılımını gerektirir (112). CD28, T-hücre aktivasyonu, sitokin üretimi ve farklılaşması için uyarıcı sinyaller oluşturmak amacıyla APC yüzeyinde CD80 ya da CD86 ile etkileşime girer. Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4), CD28'in yapısal homologu olan, immunglobulin süperaillesinin bir üyesidir. CTLA-4 potansiyel olarak, aktive olmuş T lenfositlerinde uyarılır ve belirlenir (113). Hem CD80 hem de CD86'ya CD28'den 20 ile 100 kat daha fazla yakınlıkla bağlanır ve T lenfositlerindeki CD28'in aksiyonunu engelleyen engelleyici bir sinyal iletir (114, 115). CTLA-4 tercihen B7 moleküllerine bağlanır ve böylece onun engelleyici etkileşimi sonunda etkin hale gelir ve T-hücre tepkilerinin düzenlenmesine ve

apoptozun başlamasına ve aynı zamanda immünolojik anerjiye yol açar (114). CTLA-4 ayrıca aktive olmuş B lenfositlerde hatta aktive olmuş monositlerde görülür. O aynı zamanda humoral immun tepkimesi ve monosit fonksiyonları üzerinde negatif düzenleyici role sahiptir (116, 117) (Şekil 8).



Şekil 8. T hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde CD28 ve CTLA-4'ün rolü

Önceki çalışmalar CD28, CTLA-4 ve B7 kostimülatuvar yollarının astımda havayolu hipersensitivitesinin ve havayolu inflamasyonunun gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur (118-120). Bu yollar T hücre tepkilerinin hassas ayarını; engellenmesini ve aktivasyonunu düzenleyen ikinci anahtar sinyalleri sağlar. Astım hastalarının “Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)” kostimülatuvar moleküllerinin yüzey içeriği ve bunların astım patogenezi için önemi incelenmiştir. Allerjene spesifik T hücre çoğalması ve sitokin oluşumu, alerjik hastalardaki CD28-CD86 kostimülasyonuna bağlıdır (118). Yapılan bir çalışmada bu moleküllerin astım hastalarının farklı PBMCs’lerinin yüzeylerinde değişik miktarlarda arttığını göstermektedir (121). Bir klinik çalışma CTLA-4-Ig füzyonunun ya da anti-CD86 antikorunun in vitro allerjen kökenli çoğalmayı ve atopik yetişkinlerdeki PBMCs’den sitokin üretimini engelleyebildiğini göstermiştir (120).

Son yıllarda, farklı farklı eklenmiş mRNA’dan elde edilen CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86’nın farklı izoformları tanımlanmış ve bunların çözünebilir formları, immün homeostazı düzenleyici olarak veya sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik sklerozis ve lösemi gibi hastalıkları tedavi etmek için şu anda piyasada bulunmaktadır (122-127). Plazma çözünebilir kostimülatuvar moleküllerin konsantrasyonlarının kronik astımlı yetişkinlerde ve çocuklarda arttığını bildirilmiştir (121, 128). Aynı zamanda, başka bir grup gözlemci yetişkinlerin serumunda benzer

bulguları gözlemlemiş ve yazarlar ayrıca bu çözünebilir proteinlerin hastalığın şiddetiyle karşılıklı ilişkili olduğunu bulmuştur (129-131).

Biz, bu çözünebilir kostimülatuvar moleküllerin anormal üretim ve ekspresyonunun çocuklardaki astım düzeyini de gösterebileceğini ileri sürmekteyiz. Bundan dolayı, bu çalışmanın amacı akut astım atağında adropin, çözünebilir CTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 düzeylerinin çocuklardaki astım alevlenmesinin şiddetini tespit etmede faydalı göstergeler olup olmayacağını araştırmaktır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalında astım tanısı ile izlenen ve akut astım atağı ile kliniğimizde başvuran 6-18 yaş arasındaki, 20'si kız ve 22'si erkek toplam 42 hasta çalışma grubu olarak alındı. Çalışma grubu, deri testi pozitif olan allerjik hastalar (n:19) (Grup I) ve deri testi negatif olan nonallerjik hastalar (n:23) (Grup II) olarak iki gruba ayrıldı. Genel Çocuk Polikliniğine rutin izlem amacı ile başvuran kronik hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı aynı yaş aralığındaki 19'u kız ve 21'i erkek toplam 40 çocuk ise kontrol grubu (Grup III) olarak çalışmaya dahil edildi. Astım tanısı GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre koyuldu (1).

Çalışma grubuna alınan hastaların anamnezi alındı ve ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Sonrasında GINA esas alınarak genel durum, nefes darlığı, konuşma şekli, pozisyon, solunum sayısı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, wheezing, nabız, PEF(%), oksijen saturasyonu ve arteriyel kan gazı parametreleri (PaO_2 - $PaCO_2$) değerlendirilerek astım atak şiddeti belirlendi (1). Hastalar hafif, orta ve ağır atak olarak sınıflandırıldı.

2.1. Çalışmaya kabul kriterleri

- Polikliniğimize daha önce başvurup astım tanısı konulan hasta olma,
- 6-18 yaş arasında olma,
- Şiddetli astımının olmaması,
- Laringotrakeobronşit, trakeoözefageal fistül, yabancı cisim aspirasyonu, viral bronşiolitler, gastroözefagial reflü, allerjik bronkopulmoner mikozlar, primer silier diskinezi, bronşiolitis obliterans, tüberküloz, pnömoni, akciğer ödemi, konjenital kalp hastalığı, kistik fibrozis, immun yetersizlik, kronik akciğer hastalığı, kronik aspirasyon sendromu tanı ve/veya tanılarına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

2.2. Çalışma düzeni

Çalışma öncesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 22/12/2015 tarih ve 22/04 sayılı kurul kararı alındıktan sonra çalışmaya katılan tüm ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam belgesi alındı (Ek 1). Aralık

2015-Aralık 2016 tarihleri arasında çalışma yürütüldü. Hastaların mevsimsel dağılımı kış ‘aralık-mayıs’ ve yaz ‘haziran-kasım’ şeklinde ikiye ayrıldı.

Çalışmaya katılan çocukların yaş, cinsiyet, boy, kilo, boy ve kilo persentili kaydedildi. Kan tetkiklerinde IgE, absolü eozinofil sayısı (AES), eozinofil yüzdesi (EO %) parametrelerine bakıldı. Çocuklara solunum fonksiyon testi (SFT) ve deri testi yapıldı.

Çalışma grubundaki vakalar üç kez değerlendirildi. İlk değerlendirme akut astım atağı ile kliniğimize başvurduğu ilk gün, ikinci değerlendirme akut astım atağından altı gün sonra ve üçüncü değerlendirme ise akut astım atağından sonraki 25. günde yapılmıştır. Akut astım atağı ile kliniğimize başvuran hastaların rutin laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesinin yanı sıra arta kalan 2 ml kandan adropin, çözülebilir CTLA-4, CD-28, CD-80, CD-86 kostimülatuvar molekülleri çalışıldı. Adropin çalışılmak üzere alınan kan örneği aprotininli tüpe, diğer kostimülatuvar moleküllerinin çalışılacağı kan örneği EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit)’li tüpe aktarılmıştır. Her üç vizitte alınan kan örnekleri 4.000 devir/dk hız ile 10 dk. santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrılmıştır. Santrifüj sonrası elde edilen plazma ve serum örnekleri eppendorf tüpüne aktarılmıştır. Bu örnekler sonraki analizler için -80°C’de saklanmıştır. Plazma adropin, sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 düzeyleri Enzim-Linked Immunsorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ile ölçüldü.

2.3. Solunum fonksiyon testi

Çalışmaya katılan tüm çocuklara Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji laboratuvarında standart bir spirometre (ZAN 100 spiromed, Flowhandy, Germany) cihazı ile solunum fonksiyon testleri yapıldı. Solunum fonksiyon testi verileri hastalar dinlendirildikten sonra burun kapalı vaziyette kişinin spirometre cihazına sakin solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon yaptırılarak elde edildi. FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF ve MEF 25-75 parametreleri değerlendirildi (24).

2.4. Deri testi (Prik testi)

Çalışma grubundaki tüm hastalara 32 adet ticari allerjen ekstresi (ağaç polen karışımı, ot-hububat polen karışımı, yabancı ot karışımı, dış ortam mantar karışımı, iç ortam mantar karışımı, *Dematophagoides farinea*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, kedi epiteli, köpek epiteli, kuş tüyü karışımı, besin antijenlerini içeren) kullanılarak prik (delme) yöntemi ile deri testi uygulandı (Stallergenes SA, Antony, France). Hastalardan deri testinden önce, testi baskılayan ilaçları önerilen sürelerde kullanmamaları istendi. Pozitif kontrol için 10 mg/mL'lik histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik (SF) kullanıldı. Test, iyice temizlenmiş ön kolun iç yüzüne uygulandı ve standart delme sağlamak için ALK prick lanset veya multitest aplikatör kullanıldı. Reaksiyonlar 15-20 dakika sonra aynı kişi tarafından okundu. Deri testinin değerlendirilmesi endurasyon çapına göre yapıldı ve ≥ 3 mm değerler pozitif kabul edildi (Reaksiyon derecesi ölçümü ödem plağı ve hipereminin çapına göre yapıldı) (82).

2.5. Plazma adropin, sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 düzeylerinin değerlendirilmesi

Aprotininli tüplerden elde edilen serumlarda adropin düzeyleri Human Adropin (AD) ELISA Kit Katolog no: 201-12-3107 (Sunred Biological Technology Co.,Ltd. Shanghai, CHINA) kullanılarak ELISA yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human Adropin (AD) ELISA kitinin ölçüm aralığı: 5pg/mL-1000pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <9%, Inter-Assay: CV değeri <11% sensitivitesi: 4,735 pg/mL idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi.

EDTA'lı tüplerden elde edilen plazmada ise CTLA-4 düzeyleri Human (CTLA-4) ELISA Kit Katolog no: 201-12-0278 (Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, CHINA) kullanılarak ELISA yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human (CTLA-4) ELISA kitinin ölçüm aralığı: 0,3 ng/mL -60 ng/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % sensitivitesi: 0,253 ng/mL idi. Plate yıkamalarında

otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi. sCD28 düzeyleri Human (sCD28) ELISA Kit Katolog no: 201-12-0274 (Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, CHINA) kullanılarak ELISA yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human (sCD28) ELISA kitinin ölçüm aralığı: 0,15 ng/mL -40 ng/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % sensitivitesi: 0,136 ng/mL idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi. CD80 düzeyleri Human (CD80) ELISA Kit Katolog no: 201-12-5449 (Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, CHINA) kullanılarak ELISA yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human (CD80) ELISA kitinin ölçüm aralığı: 15 ng/mL -3200 ng/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % sensitivitesi: 10,027 ng/mL idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi. sCD86 düzeyleri Human (sCD86) ELISA Kit Katolog no: 201-12-0257 (Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, CHINA) kullanılarak ELISA yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human (sCD86) ELISA kitinin ölçüm aralığı: 0,15 ng/mL -40 ng/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % sensitivitesi: 0,138 ng/mL idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi.

2.6. İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS version 22,0 (IBM, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile

gösterilmiştir. İki numerik değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve derecesini ölçmek için spearman korelasyon analizi yapılmıştır. İki grubun ortalamalarının karşılaştırmasında Student's t test, İkidenden fazla olan grupların karşılaştırılmasında ise One-way ANOVA testi kullanılmıştır. İkidenden fazla bağımlı gruptan elde edilen numerik verilerin ortalamalarının tekrarlayan ölçümlerde karşılaştırılmasında iki yönlü repeated measures ANOVA testi kullanılmıştır. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Araştırmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne başvuran 6-18 yaş arasında astım tanısı alan 42 çocuk hasta çalışma grubu olarak alındı. Çalışma grubu, deri testi pozitif olan allerjik hastalar (Grup I) ve deri testi negatif olan non-allerjik hastalar (Grup II) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların 19'unda (%45.2) deri testi pozitif, 23'ünde (%54.8) deri testi negatif olarak tespit edildi. Genel Çocuk Polikliniğine rutin izlem amacı ile başvuran kronik hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı aynı yaş grubundaki 40 çocuk ise kontrol grubu (Grup III) olarak alındı.

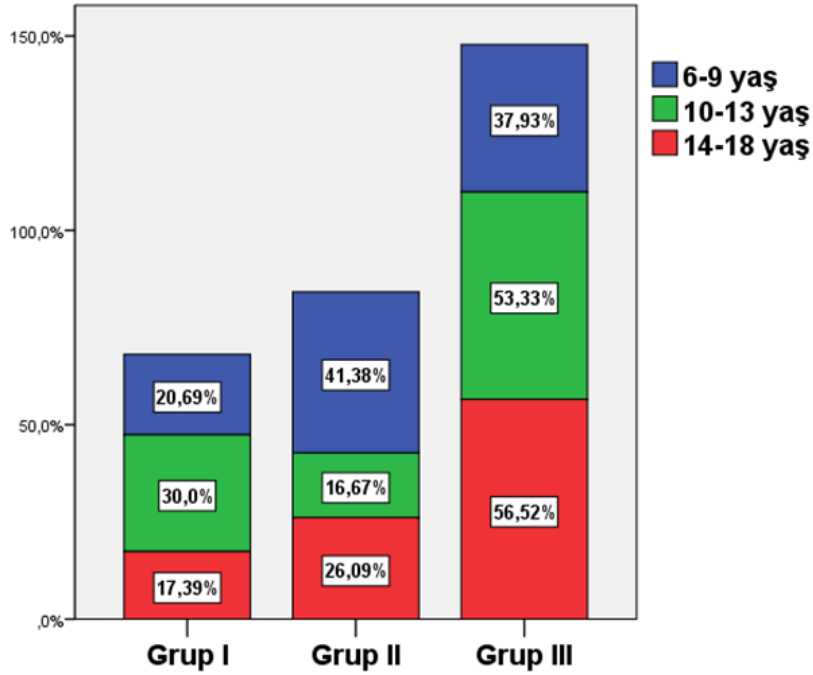
Grup I'in 10 (%52.6)'u kız, 9 (%47.4)'u erkek olup yaş ortalaması 10.6 ± 2.9 yıl, grup II'nin 10 (%43.5)'u kız, 13 (%56.5)'ü erkek olup yaş ortalaması 10.3 ± 3.7 yıl, grup III'ün ise 19 (%47.5)'u kız, 21 (%52.5)'i erkek olup yaş ortalaması 11.7 ± 2.9 yıl olarak bulunmuştur. Grup I, grup II, grup III arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve Beden Kitle İndeksi (BKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grupların demografik özellikleri Tablo 10'de verilmiştir.

Tablo 10. Olguların demografik özellikleri

	Grup I (n=19)	Grup II (n=23)	Grup III (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	$10.6 \pm 2.9^*$ (6-16)**	10.3 ± 3.7 (6-18)	11.7 ± 2.9 (6-17)	$>0,05$ Grup I-Grup II $>0,05$ Grup I-Grup III $>0,05$ Grup II-Grup III
Cinsiyet (kız/erkek)	10/9	10/13	19/21	$>0,05$ Grup I-Grup II $>0,05$ Grup I-Grup III $>0,05$ Grup II-Grup III
Vücut ağırlığı (kg)	40.2 ± 12.9 (17-62)	38.7 ± 16.9 (18-77)	44.2 ± 14.3 (21-81)	$>0,05$ Grup I-Grup II $>0,05$ Grup I-Grup III $>0,05$ Grup II-Grup III
Boy (cm)	145.3 ± 17.4 (113-175)	140.0 ± 19.0 (117-185)	150.2 ± 14.7 (120-172)	$>0,05$ Grup I-Grup II $>0,05$ Grup I-Grup III $>0,05$ Grup II-Grup III
BKİ (kg/m²)	18.4 ± 2.2 (13.0-22.4)	18.8 ± 3.8 (12.0-27.6)	19.0 ± 3.4 (14.4-30.8)	$>0,05$ Grup I-Grup II $>0,05$ Grup I-Grup III $>0,05$ Grup II-Grup III

*ortalama $\pm$ standart deviasyon, ** (minimum-maksimum), Grup I: Allerjik astımlı hasta, Grup II: Nonallerjik astımlı hasta, Grup III: Kontrol

Çalışma (Grup I ve II) ve kontrol (Grup III) grubunun yaş özelliklerine göre yüzde dağılımı Şekil 9'da yığılımlı bar grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 9. Grup I, II ve III'ün yaş özelliklerine göre yüzde dağılımı

Çalışma grubunun cinsiyet özelliklerine göre yüzde dağılımı incelendiğinde %47.6'sı kız, %52.4'ü erkektir. Kontrol grubunun cinsiyet özelliklerine göre yüzde dağılımı incelendiğinde ise %47.5'i kız ve %52.5'i erkek olarak bulunmuştur.

Çalışma grubuna alınan hastaların (grup I ve grup II), astım atak şiddetine göre sınıflandırıldığında dağılımları Tablo 11'de verilmiştir. Buna göre grup I'e dahil olan hastaların 13 (%68.4)'ü orta, 6 (%31.6)'sı hafif şiddette astım atak olarak değerlendirilirken, hiç ağır astım ataklı hasta bulunmamaktadır. Grup II'ye dahil olan hastaların ise 12 (%52.2)'si orta, 10 (%43.5)'u hafif ve 1 (%4.3)'i ağır şiddette astım atak olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 11. Gruplardaki hastaların atak şiddetine göre dağılımları

Grup	Astım atak sınıflaması		
	Hafif n (%)*	Orta n (%)*	Ağır n (%)*
Grup I	6 (31.6)	13 (68.4)	0 (0)
Grup II	10 (43.5)	12 (52.2)	1 (4.3)
Toplam n (%)*	16 (38.1)	25 (59.5)	1 (2.4)

*Satır yüzdesi alınmıştır.

Grup I'in ortalama kan absolü eozinofil sayısı (AES) $468.6 \pm 246.6 /\text{mm}^3$ ($\%5.4 \pm 2.6$), grup II'nin ortalama kan AES $166.5 \pm 77.0 /\text{mm}^3$ ($\%1.7 \pm 0.9$), grup III'ün ortalama kan AES $142.0 \pm 63.9 /\text{mm}^3$ ($\%1.8 \pm 0.8$) olarak ölçüldü. Absolü eozinofil sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel fark incelendiğinde anlamlılık tespit

edilmiş, yapılan post hoc analizlerde bu farkın grup I'den kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı durum eozinofil yüzdelерinin değeriendirilmesinde de görülmüştür ($p<0.05$). Serum ortalama total IgE düzeyleri grup I'de 234.8 ± 181.6 IU/mL, grup II'de 31.3 ± 22.6 IU/mL, grup III'te ise 53.6 ± 29.9 IU/mL olarak ölçüldü. Serum ortalama total IgE düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş ($p<0,05$) olup, bu anlamlılık yapılan post hoc analizlerde tüm gruplar arasında bulunmuştur (Grup I>GrupIII>GrupII) ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Olguların laboratuvar parametrelerinin değeriendirilmesi

	Grup I (n=19)	Grup II (n=23)	Grup III (n=40)	P değeri
AES (mm³)	$468.6\pm246.6^*$ (180-1140)**	166.5 ± 77.0 (20-300)	142.0 ± 63.9 (30-280)	*** 0,001 Grup I-Grup II 0,001 Grup I-Grup III >0,05 Grup II-Grup III
Eozinofil (%)	5.4 ± 2.6 (1.7-13.1)	1.7 ± 0.9 (0.2-3.7)	1.8 ± 0.8 (0.04-3.5)	0,001 Grup I-Grup II 0,001 Grup I-Grup III >0,05 Grup II-Grup III
IgE (IU/mL)	234.8 ± 181.6 (108-935)	31.3 ± 22.6 (2.2-90.5)	53.6 ± 29.9 (12-110)	0,001 Grup I-Grup II 0,001 Grup I-Grup III 0,001 Grup II-Grup III

*ortalama $\pm$ standart deviasyon, ** (minimum-maksimum), ***Grup I: Allerjik astımlı hasta, Grup II: Nonallerjik astımlı hasta, Grup III: Kontrol

Olguların akut astım atak sırasında yapılan Solunum Fonksiyon Testi (SFT) değeriendirildiğinde; grup I'de FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, MEF25-75 parametreleri yüzde referans değerielerine göre sırasıyla 59.5 ± 5.7 , 53.1 ± 4.9 , 111.4 ± 4.6 , 66.1 ± 9.9 , 73.4 ± 11.8 olarak, grup II'de ise 65.2 ± 9.1 , 57.1 ± 7.6 , 112.8 ± 5.8 , 61.5 ± 15.8 , 76.4 ± 19.9 ve ek olarak grup III'te ise sırasıyla 100.9 ± 10.1 , 89.1 ± 11.0 , 112.4 ± 6.0 , 92.1 ± 12.9 , 115.2 ± 20.1 olarak ölçülmüştür. Tüm SFT parametreleri için grup I ve grup II açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Buna rağmen FEV1/FVC hariç diğeri tüm SFT parametreleri ile gruplar arasında, grup III'ten kaynaklanan bir istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Akut astım atak anında olguların SFT parametrelerinin değerlendirilmesi

	Grup I (n=19)	Grup II (n=23)	Grup III (n=40)	P değeri
FEV1 (%)	59.5±5.7* (51-70)**	65.2±9.1 (52-83)	100.9±10.1 (86-119)	*** >0,05 Grup I-Grup II 0,001 Grup I-Grup III 0,001 Grup II-Grup III
FVC (%)	53.1±4.9 (46-61)	57.1±7.6 (47-71)	89.1±11.0 (73-117)	>0,05 Grup I-Grup II 0,001 Grup I-Grup III 0,001 Grup II-Grup III
FEV1/FVC (%)	111.4±4.6 (100-117)	112.8±5.8 (99-117)	112.4±6.0 (90-119)	>0,05 Grup I-Grup II >0,05 Grup I-Grup III >0,05 Grup II-Grup III
PEF (%)	66.1±9.9 (46-94)	61.5±15.8 (31-92)	92.1±12.9 (73-125)	>0,05 Grup I-Grup II 0,001 Grup I-Grup III 0,001 Grup II-Grup III
MEF25-75 (%)	73.4±11.8 (51-89)	76.4±19.9 (46-120)	115.2±20.1 (81-169)	>0,05 Grup I-Grup II 0,001 Grup I-Grup III 0,001 Grup II-Grup III

*ortalama ± standart deviasyon, **(minimum-maksimum), ***Grup I: Allerjik astımlı hasta, Grup II: Nonallerjik astımlı hasta, Grup III: Kontrol

Akut astım atağında olan hastaların (grup I ve grup II), kontrol grubuyla (grup III), Solunum Fonksiyon Testi (SFT) açısından karşılaştırıldığında FEV1/FVC(%) haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). FEV1/FVC parametresinin ortalama yüzdesi, grup III olgularda, ataktaki (grup I ve II) hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Astım atak anında, atakta olan olguların ve kontrol grubunun SFT parametrelerinin değerlendirilmesi

	Grup	N	Mean	Ss	t	df	p
FEV1 (%)	I ve II III	42 40	62.6 100.9	8.2 10.1	-18.767	80	0.0001
FVC (%)	I ve II III	42 40	55.3 89.1	6.7 11.0	-16.812	80	0.0001
FEV1/FVC (%)	I ve II III	42 40	112.2 112.4	5.2 6.0	-0.169	80	>0.05
PEF (%)	I ve II III	42 40	63.6 92.1	13.5 12.9	-9.716	80	0.0001
MEF25-75 (%)	I ve II III	42 40	75.0 115.2	16.6 20.1	-9.877	80	0.0001

Akut astım atağının birinci gününde olan hastaların (grup I ve grup II), kontrol grubuyla (grup III), çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) ancak; adropin için istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 15).

Tablo 15. Astım atak anında, atakta olan olguların ve kontrol grubunun çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Grup	N	Mean	Ss	t	df	p
Adropin (pg/ml)	I ve II	42	441.6	485.3	0.924	80	>0,05
	III	40	355.0	348.3			
CTLA-4 (ng/ml)	I ve II	42	58.8	15.4	16.508	80	0.0001
	III	40	15.4	6.3			
CD28 (ng/ml)	I ve II	42	22.3	7.9	9.500	80	0.0001
	III	40	8.6	4.5			
CD80 (ng/L)	I ve II	42	1714.1	342.1	16.883	80	0.0001
	III	40	462.5	328.5			
CD86 (ng/ml)	I ve II	42	20.9	3.7	20.090	80	0.0001
	III	40	5.4	3.2			

Astım atağın altıncı gününde, hastalar (grup I ve grup II), kontrol grubuyla (grup III), çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; adropin haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 16).

Tablo 16. Astım atağın altıncı gününde, atakta olan olguların ve kontrol grubunun çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Grup	N	Mean	Ss	t	df	p
Adropin (pg/ml)	I ve II	42	419.4	304.1	0.893	80	>0,05
	III	40	350.0	348.3			
CTLA-4 (ng/ml)	I ve II	42	26.6	4.6	9.079	80	0.0001
	III	40	15.1	6.3			
CD28 (ng/ml)	I ve II	42	12.8	5.5	3.786	80	0.0001
	III	40	8.2	4.5			
CD80 (ng/L)	I ve II	42	885.2	294.9	6.138	80	0.0001
	III	40	458.5	328.5			
CD86 (ng/ml)	I ve II	42	11.4	3.1	8.572	80	0.0001
	III	40	5.3	3.3			

Akut astım atağının 25. gününde hastaların (grup I ve grup II), kontrol grubuyla (grup III), çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; grup I-II ve grup III açısından CTLA-4 ve CD28 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$) ancak; adropin, CD80 ve CD86 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). (Tablo 17).

Tablo 17. Astım atağın 25. gününde, atakta olan olguların ve kontrol grubunun çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Grup	N	Mean	Ss	t	df	p
Adropin (pg/ml)	I ve II	42	445.8	461.2	1.002	80	>0,05
	III	40	345.1	348.0			
CTLA-4 (ng/ml)	I ve II	42	19.1	4.4	3.020	80	0.003
	III	40	14.9	6.1			
CD28 (ng/ml)	I ve II	42	5.8	4.1	-2.897	80	0.005
	III	40	8.0	4.3			
CD80 (ng/L)	I ve II	42	431.6	185.0	-0.527	80	>0.05
	III	40	458.0	326.7			
CD86 (ng/ml)	I ve II	42	5.3	1.9	-0.043	80	>0.05
	III	40	5.1	3.0			

Akut astım atağı olan grup I ve grup II'deki olguların, çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; tüm parametrelerin grup I ve II açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 18)

Tablo 18. Astım atak anında, grup I ve grup II'deki olguların çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Grup	N	Mean	Ss	t	df	p
Adropin (pg/ml)	I	19	441.9	473.6	0.005	40	>0.05
	II	23	441.2	505.3			
CTLA-4 (ng/ml)	I	19	61.9	15.03	1.203	40	>0.05
	II	23	56.2	15.5			
CD28 (ng/ml)	I	19	23.6	8.9	0.932	40	>0.05
	II	23	21.3	7.1			
CD80 (ng/L)	I	19	1735.2	375.9	0.359	40	>0.05
	II	23	1696.7	319.1			
CD86 (ng/ml)	I	19	21.1	4.4	0.276	40	>0.05
	II	23	20.8	3.1			

Tablo 19'da, sCTLA-4, sCD-28, sCD-80, sCD-86 kostimülatuvar molekülleri ve adropinin plazma konsantrasyonları, bunların üç farklı zamanda yapılan ölçümleri ve ölçümlerin zaman-grup düzlemi üzerindeki değişimleri değerlendirilmektedir.

Tablo 19. Olguların çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=19)			Grup 2 (n=23)			Grup 3 (n=40)	p değeri
	Atakta	6.gün	25.gün	Atakta	6.gün	25.gün		
Adropin(pg/ml)	441.9±473.6 (141-1786.6)	478.5±353.3 (110.1-1680.8)	542.3±603.3 (102.2-2043.8)	441.2±505.3 (107.2-1930.5)	370.6±254.4 (76.1-809.1)	366.1±289.8 (104.3-999.8)	355.0±348.3 (96.9-1441.1)	*
CTLA-4(ng/ml)	61.9±15.0 (33.8-89.2)	26.2±3.1 (21.0-32.3)	20.6±3.2 (12.5-25.0)	56.2±15.5 (27.4-92.0)	26.9±5.6 (21.0-48.3)	17.8±5.0 (6.3-26.2)	15.4±6.3 (7.5-38.1)	**
CD28(ng/ml)	23.6±8.9 (9.3-45.1)	14.6±4.9 (7.5-28.2)	6.5±4.2 (2.2-15.5)	21.3±7.1 (8.8-35.2)	11.4±5.6 (4.5-28.2)	5.2±4.1 (2.1-21.1)	8.6±4.5 (3.2-21.5)	***
CD80(ng/L)	1735.2±375.9 (1271-2867)	815.7±309.2 (367-1195)	448.0±210.8 (230-1042)	1696.7±319.1 (1054-2403)	942.6±276.0 (307-1571)	418.1±164.3 (170-808)	462.5±328.5 (192-1375)	****
CD86(ng/ml)	21.1±4.4 (16.1-34.7)	10.6±3.0 (5.0-15.9)	5.1±1.8 (3.0-11.4)	20.8±3.1 (14.8-26.7)	12.0±3.1 (5.5-20.5)	5.5±1.9 (2.9-12.2)	5.4±3.2 (2.3-13.4)	*****

repeated measures ANOVA.

*: Tablo 20’de açıklanmıştır., **: Tablo 21’de açıklanmıştır., ***: Tablo 22’de açıklanmıştır., ****: Tablo 23’de açıklanmıştır., *****: Tablo 24’de açıklanmıştır.

Tablo 20. Olguların adropin ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Grup (1.-2.-3.)	281375.1	2	140687.5	1.271	0.266
Hata	8855121.4	40	221378.0		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	18374.7	2	9187.3	0.057	0.926
Grup*Ölçüm	162931.8	2	81465.9	0.506	0.581
Hata	12873219.7	80	160915.2		

Tablo 20’de, bütün gruptaki olguların adropin ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani farklı gruplarda olmanın adropin ölçümleri üzerinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($F=1.271$, $p>0.05$). Tablo 20’ye göre diğer bir bulgu ise, grup ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların farklı zamanlarda ölçülen ortalama plazma adropin konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde bir farklılık tespit edilememiştir ($F=0.057$, $p>0.05$).

Tablo 21. Olguların CTLA-4 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Grup (1.-2.-3.)	206.4	2	103.2	2.281	0.139
Hata	3619.5	40	90.4		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	37479.7	2	18739.8	202.7	0.00001
Grup*Ölçüm	217.9	2	108.9	1.17	0.295
Hata	7393.2	80	92.4		

Tablo 21’de, bütün gruptaki olguların sCTLA-4 ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani farklı gruplarda olmanın sCTLA-4 ölçümleri üzerinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($F=2.281$, $p>0.05$). Tablo 21’e göre diğer bir bulgu ise, grup ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCTLA-4 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($F=202.7$, $p<0.05$). Araştırmanın bu bulgusu ışığında yapılan ileri analizlerde bu farklılığın hem grup I’de hem de grup II’de atak sırasındaki ölçümden kaynaklandığı bulunmuştur.

Tablo 22. Olguların CD-28 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Grup (1.-2.-3.)	161.9	2	80.9	2.220	0.144
Hata	2917.7	40	72.9		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	5729.6	2	4231.1	153.3	0.000001
Grup*Ölçüm	20.8	2	10.4	0.559	0.509
Hata	1494.9	80	18.6		

Tablo 22’de, bütün gruptaki olguların sCD-28 ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani farklı grupta olmanın sCD-28 ölçümleri üzerinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($F=2.220$, $p>0.05$). Tablo 22’ye göre diğer bir bulgu ise, grup ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCD-28 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($F=153.3$, $p<0.05$). Araştırmanın bu bulgusu ışığında yapılan ileri analizlerde bu farklılık her iki grupta da tüm ölçümler için birbirleri ile tek tek bulunmuştur ($t_0>t_6>t_{25}$).

Tablo 23. Olguların CD-80 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

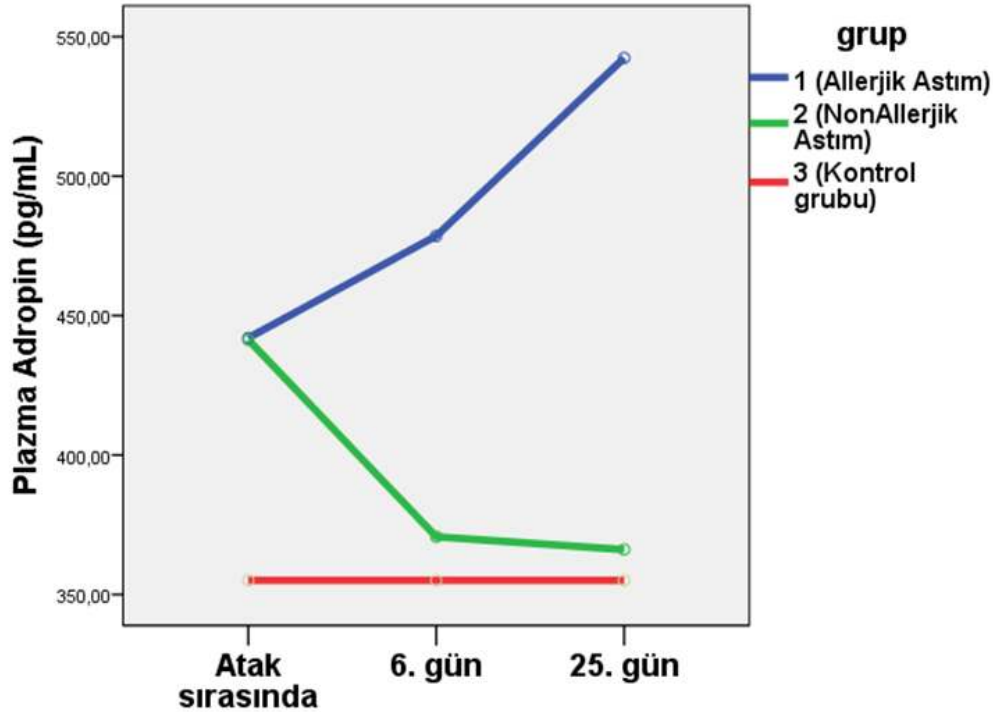
Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Grup (1.-2.-3.)	11898.8	2	5949.4	0.173	0.679
Hata	2743556.4	40	68588.9		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	35310799.56	2	17655399.7	206.6	0.0000001
Grup*Ölçüm	180555.0	2	90277.5	1.057	0.339
Hata	6833334.1	80	85416.6		

Tablo 23’de, bütün gruptaki olguların sCD-80 ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani farklı grupta olmanın sCD-80 ölçümleri üzerinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($F=0.173$, $p>0.05$). Tablo 23’e göre diğer bir bulgu ise, grup ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCD-80 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($F=206.6$, $p<0.05$). Araştırmanın bu bulgusu ışığında yapılan ileri analizlerde bu farklılık her iki grupta da tüm ölçümler için birbirleri ile tek tek bulunmuştur ($t_0>t_6>t_{25}$).

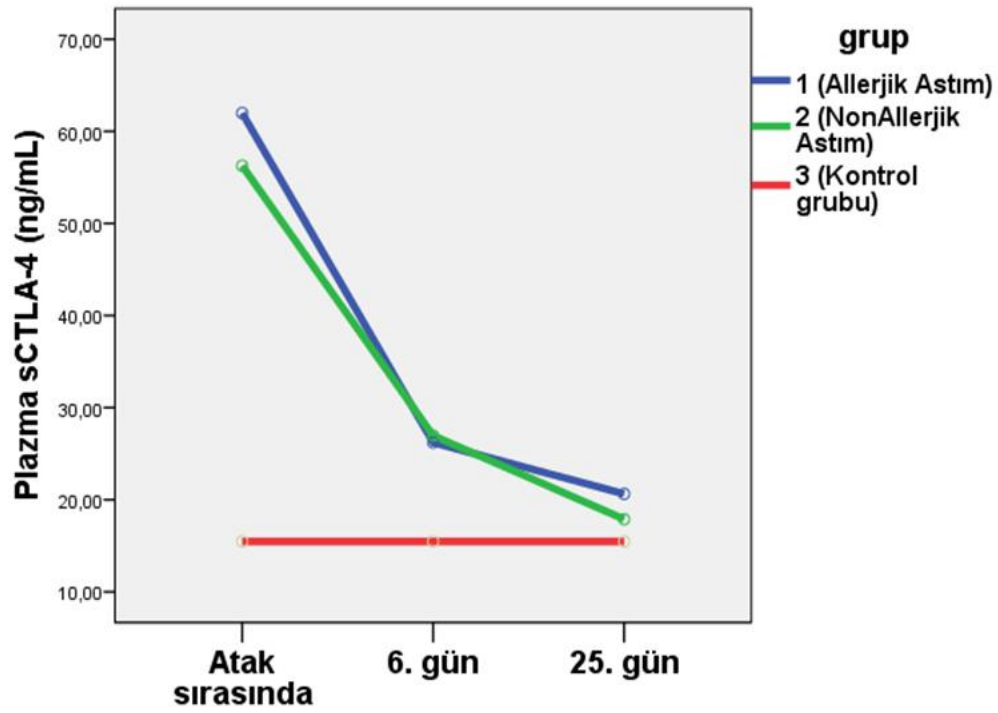
Tablo 24. Olguların CD-86 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Grup (1.-2.-3.)	8.4	2	4.2	0.854	0.361
Hata	396.2	40	9.9		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	5184.6	2	2592.3	286.6	0.0000001
Grup*Ölçüm	16.9	2	8.4	0.935	0.372
Hata	723.5	80	9.0		

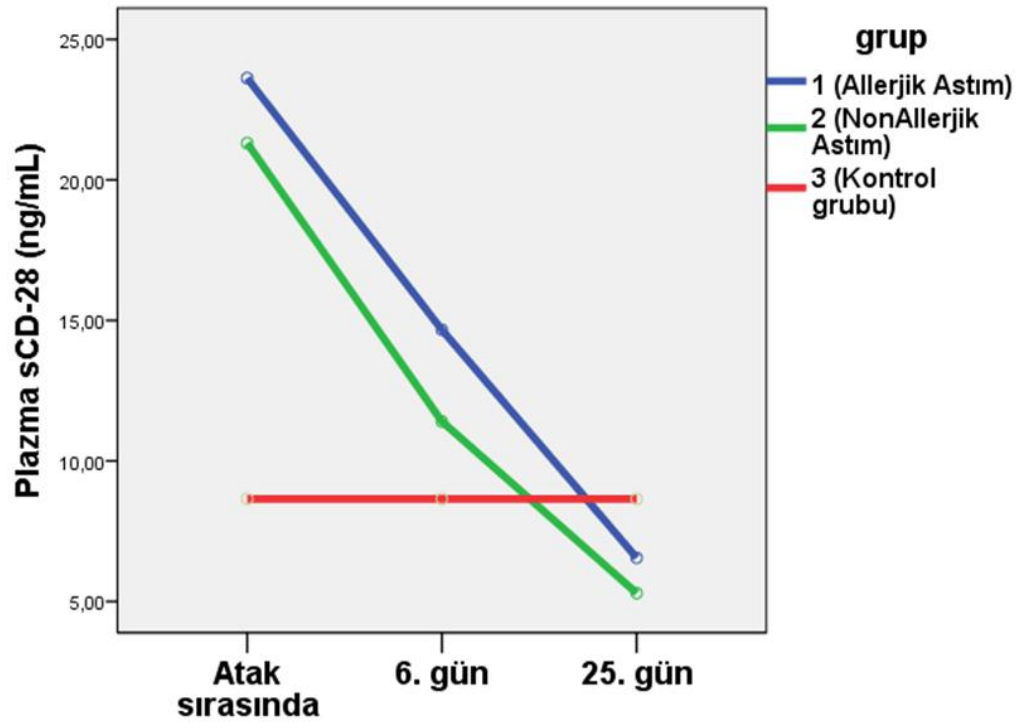
Tablo 24’de, bütün gruplardaki olguların sCD-86 ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani farklı gruplarda olmanın sCD-86 ölçümleri üzerinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($F=0.854$, $p>0.05$). Tablo 24’e göre diğer bir bulgu ise, grup ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCD-86 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($F=286.6$, $p<0.05$). Araştırmanın bu bulgusu ışığında yapılan ileri analizlerde bu farklılık her iki grupta da tüm ölçümler için birbirleri ile tek tek bulunmuştur ($t_0>t_6>t_{25}$).



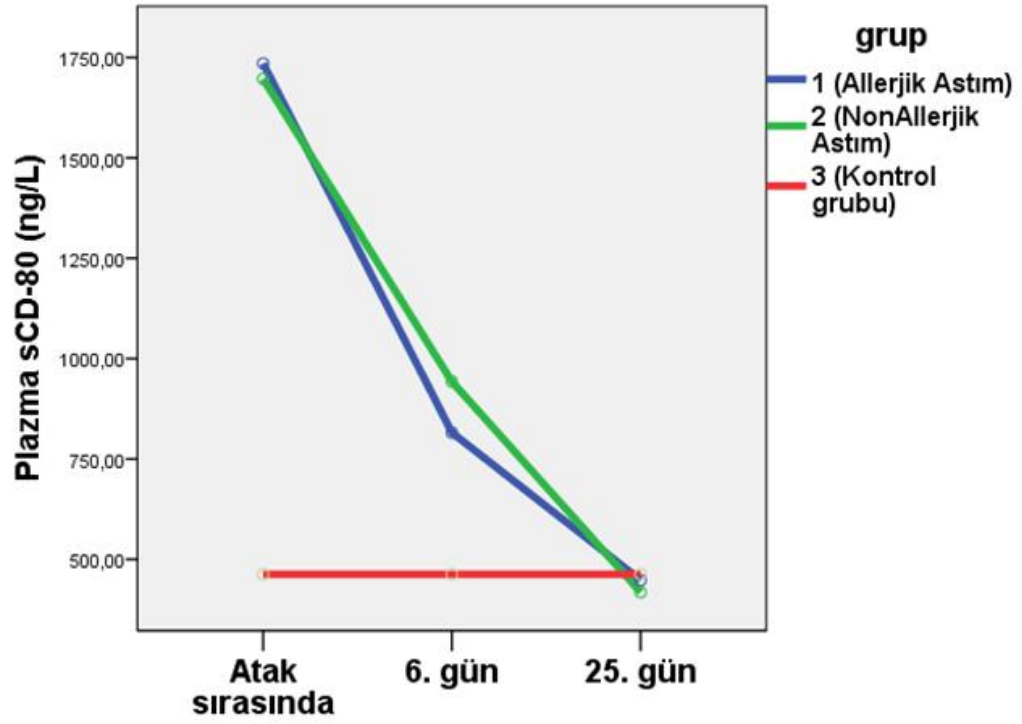
Şekil 10. Üç farklı vizitte ölçülen adropin konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.



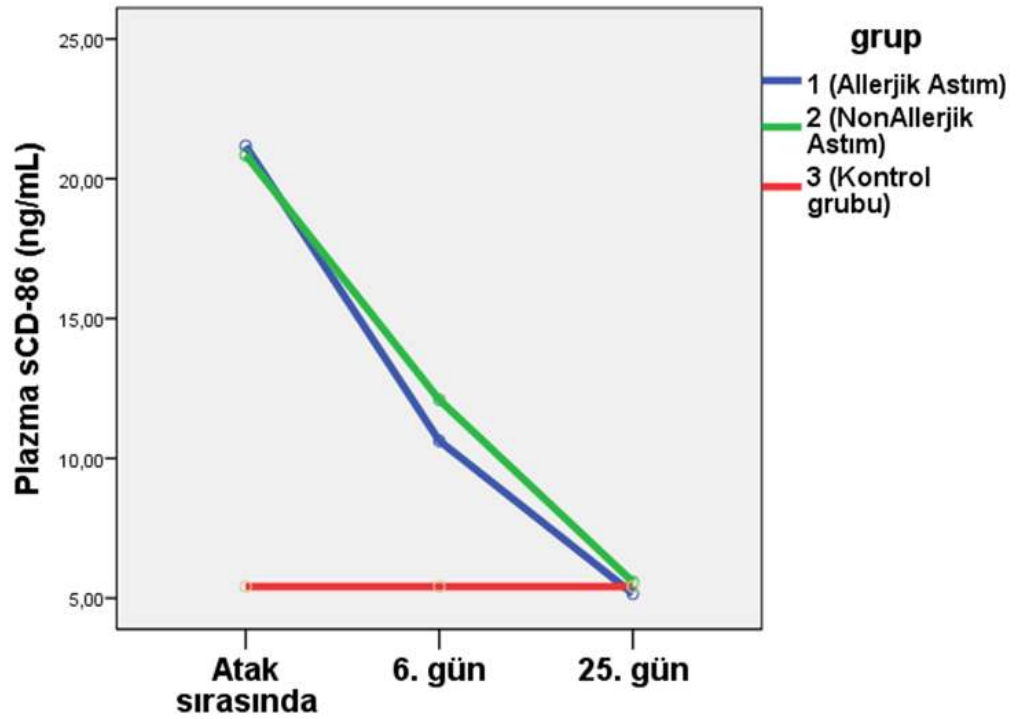
Şekil 11. Üç farklı vizitte ölçülen sCTLA-4 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.



Şekil 12. Üç farklı vizitte ölçülen sCD-28 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.



Şekil 13. Üç farklı vizitte ölçülen sCD-80 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.



Şekil 14. Üç farklı vizitte ölçülen sCD-86 konsantrasyonlarının Grup I, II, III ile karşılaştırıldığında elde edilen multiple line grafik analiz sonuçları.

Olguların astım atak şiddetine göre, astım atağı sırasında ölçülen çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeyleri değerlendirildiğinde; hafif şiddette atağa sahip hastalarda adropin, sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 parametrelerinin ortalamaları sırasıyla 427.7 ± 436.0 , 57.9 ± 15.9 , 21.7 ± 8.7 , 1701.8 ± 280.1 , 20.5 ± 3.3 olarak, orta şiddette atağa sahip hastalarda 458.0 ± 530.6 , 58.1 ± 12.8 , 22.5 ± 6.5 , 1722.1 ± 388.2 , 22.2 ± 4.1 ve kontrol grubundaki olguların ise sırasıyla 355.0 ± 343.3 , 15.4 ± 6.3 , 8.6 ± 4.5 , 462.5 ± 328.5 , 5.4 ± 3.2 olarak ölçülmüştür. Hafif ve orta şiddette astım atağında olan hastaların adropin, CTLA-4, CD28, CD80 ve D86 açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Buna rağmen CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86 ile gruplar arasında, grup III'ten kaynaklanan bir istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p < 0,05$, post-hoc: $\text{mean}_{\text{orta}} > \text{mean}_{\text{hafif}} > \text{mean}_{\text{kontrol}}$) (Tablo 25).

Tablo 25. Akut astım atak anında olguların çözünebilir kostimülatuvar moleküller ve adropin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Astım atak şiddeti		Kontrol (n:40)	P değeri ***
	Hafif (n:16)	Orta (n:25)		
Adropin (pg/ml)	$427.7 \pm 436.0^*$ (107.2-1786.6)**	458.0 ± 530.6 (122.4-1930.5)	355.0 ± 343.3 (96.9-1441.1)	$>0,05$ Hafif-Orta $>0,05$ Hafif-Kontrol $>0,05$ Orta-Kontrol
CTLA-4 (ng/ml)	57.9 ± 15.9 (27.4-89.2)	58.1 ± 12.8 (40.3-82.1)	15.4 ± 6.3 (7.5-38.1)	$>0,05$ Hafif-Orta 0,001 Hafif-Kontrol 0,001 Orta-Kontrol
CD28 (ng/ml)	21.7 ± 8.7 (8.8-45.1)	22.5 ± 6.5 (15.3-37.9)	8.6 ± 4.5 (3.2-21.5)	$>0,05$ Hafif-Orta 0,001 Hafif-Kontrol 0,001 Orta-Kontrol
CD80 (ng/L)	1701.8 ± 280.1 (1297-2210)	1722.1 ± 388.2 (1054.2-2867.8)	462.5 ± 328.5 (192-1375)	$>0,05$ Hafif-Orta 0,001 Hafif-Kontrol 0,001 Orta-Kontrol
CD86 (ng/ml)	20.5 ± 3.3 (16.1-26.7)	22.2 ± 4.1 (14.8-34.7)	5.4 ± 3.2 (2.3-13.4)	$>0,05$ Hafif-Orta 0,001 Hafif-Kontrol 0,001 Orta-Kontrol

*ortalama $\pm$ standart deviasyon, **(minimum-maksimum), ***One-Way ANOVA, Post-hoc Dunnett T3 tests.

Tablo 26. Olguların astım atak şiddetine göre adropin ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Atak şiddeti (1.-2.-3.)	500708.5	2	250354.2	0.841	0.435
Hata	23220342.5	78	297696.6		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	36818.4	1	36818.4	0.585	0.447
Atak şiddeti*Ölçüm	49956.8	2	24978.4	0.397	0.674
Hata	4909047.2	78	62936.5		

Atak şiddeti (1:Hafif, 2:Orta, 3:Kontrol)

Tablo 26’da, atak şiddetine göre sınıflandırılmış olguların adropin ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani atak şiddetinin hafif veya orta şiddette olmasının adropin ölçümleri üzerinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($F=0.841$, $p>0.05$). Tablo 26’ya göre diğer bir bulgu ise, atak şiddeti ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan hastaların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama adropin konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde bir farklılık tespit edilememiştir ($F=0.585$, $p>0.05$).

Tablo 27. Olguların astım atak şiddetine göre CTLA-4 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Atak şiddeti (1.-2.-3.)	22369.9	2	11184.9	104.3	0.0001
Hata	8359.3	78	107.1		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	2762.3	1	2762.3	128.9	0.0001
Atak şiddeti*Ölçüm	2016.7	2	1008.3	47.0	0.0001
Hata	1671.4	78	21.4		

Atak şiddeti (1:Hafif, 2:Orta, 3:Kontrol)

Tablo 27’de, atak şiddetine göre sınıflandırılmış olguların sCTLA-4 ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur, fakat bu farklılığın post-hoc analizlerde kontrol grubundaki ölçümlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Yani atak şiddetinin hafif veya orta şiddette olmasının sCTLA-4 ölçümleri üzerinde istatistiksel fark bulunmamıştır ($F=104.3$, $p<0.05$). Tablo 27’ye göre diğer bir bulgu ise, atak şiddeti ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCTLA-4 konsantrasyonları arasında istatistiksel açıdan farklılık tespit edilmiştir ($F=128.9$, $p<0.05$) ($t_0>t_6>t_{25}$).

Tablo 28. Olguların astım atak şiddetine göre CD28 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Atak şiddeti (1.-2.-3.)	1486.6	2	743.3	10.7	0.0001
Hata	5384.6	78	69.0		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	4206.4	1	4206.4	285.2	0.0001
Atak şiddeti*Ölçüm	2669.1	2	1334.5	90.5	0.0001
Hata	1150.0	78	14.74		

Atak şiddeti (1:Hafif, 2:Orta, 3:Kontrol)

Tablo 28’de, atak şiddetine göre sınıflandırılmış olguların sCD-28 ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur, fakat bu farklılığın post-hoc analizlerde kontrol grubundaki ölçümlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Yani atak şiddetinin hafif veya orta şiddette olmasının sCD-28 ölçümleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($F=10.7$, $p<0.05$). Tablo 28’e göre diğer bir bulgu ise, atak şiddeti ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCD-28 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($F=285.2$, $p<0.05$).

Tablo 29. Olguların astım atak şiddetine göre CD80 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Atak şiddeti (1.-2.-3.)	18192188.4	2	9096094.2	46.1	0.0001
Hata	15381016.2	78	197192.5		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	26187288.6	1	26187288.6	574.3	0.0001
Atak şiddeti*Ölçüm	16666064.4	2	8331517.2	182.7	0.0001
Hata	3556625.0	78	45597.7		

Atak şiddeti (1:Hafif, 2:Orta, 3:Kontrol)

Tablo 29’da, atak şiddetine göre sınıflandırılmış olguların sCD-80 ölçümleri anlamlı bir farklılık gösterdiği, fakat bu farklılığın post-hoc analizlerde kontrol grubundaki ölçümlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Yani atak şiddetinin hafif veya orta şiddette olmasının sCD-80 ölçümleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($F=46.1$, $p<0.05$). Tablo 29’a göre diğer bir bulgu ise, atak şiddeti ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında,

altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCD-80 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($F=574.3$, $p<0.05$).

Tablo 30. Olguların astım atak şiddetine göre CD86 ölçümlerinin iki yönlü tekrarlı ölçümler-ANOVA sonuçlarının değerlendirilmesi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
Denekler arası					
Atak şiddeti (1.-2.-3.)	3152.8	2	1576.4	77.0	0.0001
Hata	1594.9	78	20.4		
Denekler içi					
Ölçüm (0.-6.-25.)	3835.5	1	3835.5	828.4	0.0001
Atak şiddeti*Ölçüm	2462.0	2	1231.0	265.9	0.0001
Hata	361.1	78	4.7		

Atak şiddeti (1:Hafif, 2:Orta, 3:Kontrol)

Tablo 30’da, atak şiddetine göre sınıflandırılmış olguların sCD-86 ölçümleri anlamlı bir farklılık gösterdiği, fakat bu farklılığın post-hoc analizlerde kontrol grubundaki ölçümlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Yani atak şiddetinin hafif veya orta şiddette olmasının sCD-86 ölçümleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($F=77.0$, $p<0.05$). Tablo 30’a göre diğer bir bulgu ise, atak şiddeti ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların akut astım atak anında, altıncı ve 25. günlerde ölçülen ortalama plazma sCD-86 konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edilmiştir ($F=828.4$, $p<0.05$).

İlk vizitteki akut astım atak olgularının sCTLA-4, sCD-28, sCD-80, sCD-86 ile adropinin artmış plazma konsantrasyonları kendi aralarında ve ilgili oldukları klinik ve laboratuvar parametreleri korelasyon analizi için değerlendirilmiştir. Tablo 31’de gösterildiği gibi sCD-28’in sCD-86 ile ($r=0.679$, $p<0.01$) ve sCD-80’in sCD-86 ile ($r=0.822$, $p<0.01$) güçlü, pozitif anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur. Bu bulgulara ek olarak adropin ile sCD-28 arasında ise zayıf, pozitif fakat anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0.326$, $p>0.05$).

Tablo 31. Olguların astım atak anında çözünebilir kostimülatuvar molekülleri ve adropinin plazma konsantrasyonlarının korelasyon analizi

	sCTLA-4	sCD-28	sCD-80	sCD-86
Adropin	0.113 (0.476)	0.326 (0.035)*	-0.106 (0.505)	-0.210 (0.182)
sCTLA-4	-	0.243 (0.120)	0.030 (0.850)	-0.086 (0.589)
sCD-28	-	-	0.183 (0.247)	0.679 (0.0001)**
sCD-80	-	-	-	0.822 (0.0001)**

Veriler korelasyon katsayısı r (p) olarak ifade edilmiştir.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Tablo 32’de, sCTLA-4, sCD-28 ve sCD-86’nın (sCD-80 hariç) periferik kan eozinofil yüzdesi, serum total IgE düzeyi ve FEV1 ile anlamlı olmamakla birlikte çok zayıf pozitif korelasyonları bulunmuştur ($r<0.25$, $p>0.05$). Akut astım atak sırasındaki ilk vizitte periferik kan eozinofil yüzdesi ve serum total IgE düzeyi arasında güçlü pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.692$, $p<0.01$).

Tablo 32. Olguların astım atak anında çözünebilir kostimülatuvar molekülleri ve adropinin plazma konsantrasyonları ile bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi

	Eozinofil yüzdesi (%)	Serum IgE (IU/mL)	FEV1 (%)
Adropin	0.013 (0.935)	0.002 (0.992)	-0.162 (0.305)
sCTLA-4	0.157 (0.320)	0.097 (0.540)	0.022 (0.889)
sCD-28	0.331 (0.298)	0.220 (0.162)	0.023 (0.886)
sCD-80	-0.011 (0.943)	-0.102 (0.518)	-0.091(0.567)
sCD-86	0.043 (0.787)	0.135 (0.394)	0.070 (0.662)
Eozinofil yüzdesi (%)	-	0.692 (0.0001)*	-0.179 (0.256)

Veriler korelasyon katsayısı r (p) olarak ifade edilmiştir.

* $p<0.01$

4. TARTIŞMA

Astım, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile giden, değişik allerjenlere hava yolunda obstrüksiyon şeklinde yanıt oluşturan, çocukluk çağının en sık kronik inflamatuvar hastalıklarından biridir. Etyolojisinde genetik ve inflamatuvar etkenlerin bir arada yer aldığı kompleks bir hastalıktır (132). Tüm dünyada astımın yaygınlığı özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde, giderek artmaktadır (109). Dünyada her yıl yarım milyon yeni hastanın ortaya çıkması nedeniyle astım epidemik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir (3). Bu yönüyle astım önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızda durmaktadır.

Çok farklı topluluklarda astım prevalansı ile ilgili yüzlerce bildiriye rağmen, astımın kesin ve genel kabul gören bir tanımının olmaması nedeniyle, dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen prevalans değerlerinin güvenilir bir karşılaştırması yapılamamaktadır. Bu bakımdan hastalığın doğal seyrinin aydınlatılması, tanıdaki zorlukları çözmeye yardımcı olabilecek ve uygun tedavinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır, hatta yeni vakaların ortaya çıkması önenebilecektir (5).

Astım inflamasyonunun patogenezi aydınlatmaya yönelik araştırmalar incelendiğinde; CD-28 ile yapılan bir çalışmada, bu molekülün CD-80/CD-86 ile bağlanmasının önlenmesi, havayolu inflamasyonunda bir azalmaya neden olmuştur (133). Ek olarak bu çalışma, atopik insanlarda CD-28 sinyali blokajının allerjik inflamasyonu azaltmada rolü olabileceğini de göstermiştir. Bununla birlikte, allerjik astımlı bireylerde, sağlıklı bireylere göre, artmış CD-28, CD-86 ve CTLA-4 ekspresyonu bildirilmiştir (134). Bu hipotezleri destekleyen diğer üç çalışma (118-120) CD28, CTLA-4 ve B7 kostimülatuvar yollarının astımda havayolu hipersensitivitesinin ve havayolu inflamasyonunun gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada akut astım atağında çözülebilir CTLA-4, sCD28, sCD80, sCD86 kostimülatuvar molekülleri ve yeni tanımlanmış bir protein olan adropin düzeylerinin çocuklardaki astım alevlenmesinin şiddetini tespit etmede faydalı göstergeler olup olmayacağı tartışılmıştır.

Bu çalışmada, astım alevlenmesi olan çocuklarda plazma sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 konsantrasyonlarının atak tedavisiyle baskılanabileceği gösterildi. Bu belirteçlerin plazma konsantrasyonları, ilk vizitte hastalara uygulanan uygun atak

tedavisi sonrası, ikinci vizit (altıncı gün) ve üçüncü vizit (25. gün) değerlendirmesinde plazma sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 konsantrasyonları akut astım semptomlarının iyileşmesiyle azalmıştır (Tablo 13). Bu bakımdan çözünebilir kostimülatuar moleküllerin plazma konsantrasyonlarının çocuklardaki akut astım atağının bir göstergesi olabileceğini ileri sürebiliriz. Çözünebilir kostimülatuar moleküllerin üretimi T lenfositlerinin ve makrofajlar gibi diğer inflamatuvar hücrelerinin farklı aktivasyon ve çoğalma evreleriyle korelasyonlu olabilir. Bunun gibi artmış hücresel aktivasyon daha çok çözünebilir kostimülatuar molekülleri üretebilir ve bu moleküllerin salınımını sağlar. Akut astım atak sonrasında uygun terapötik yaklaşım özellikle T lenfositleri ve eozinofiller gibi inflamasyona yol açan hücrelerin aktivitelerini baskılar ve apoptozlarını etkileyerek sitokin üretimini ve T-hücrelerin çoğalmasını engeller. Bundan dolayı, Şekil 10, 11, 12, 13 ve 14'te gösterildiği gibi çözünebilir kostimülatuar molekülleri hastalarımıza uygulanan tedaviden sonra düzeyleri azalmıştır. Ip ve ark.'nın (135) 6-15 yaş arası Hong Kong Prince of Wales Hastanesi Astım Kliniği'nden yapılan bir çalışmada 16 astımlı çocuk hastada uygun astım atak tedavisi sonrası plazma sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 konsantrasyonlarının üç farklı vizitte (tedavi verilmeden önce birinci gün, hastaneye yatırıldıktan sonra ve hastaneye yatırıldıktan sonraki 25.gün) zamanla anlamlı olarak azaldığını tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yazarlar bu azalmayı kortikosteroid tedavisinin, astım hastalarında özellikle T lenfositler gibi inflamasyona yol açan hücrelerin aktivitelerini baskılayarak, sitokin üretimini ve T hücre çoğalmasını engelleyerek etkili olduğuna bağlamışlardır. Bu bulgular yetişkin astım hastalarında randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki farklı çalışmada da atak sonrası kortikosteroid tedavisinin allerjen kökenli sCTLA-4 ve sCD-86 konsantrasyonlarını düşürdüğü gösterilmiştir (130, 131). Qin ve ark. (130)'larının allerjik astımlı hastalarda yaptığı başka bir çalışmada oral ve inhale glukokortikoid tedavi sonrası serum sCTLA-4 düzeyi 2 haftalık süreçte incelenmiş ve serum sCTLA-4 düzeyi 37.0 (19.5-53.0) $\mu\text{g/l}$ 'den 22.0 (15.5-31.0) $\mu\text{g/l}$ 'ye anlamlı bir düşme tespit edilmiştir ($p<0.05$). Wong ve ark. (121)'lerinin Hong Kong Prince of Wales Hastanesi Astım Kliniği'nden seçilen erişkin 51 Çinli astım hastası ile yaptığı çalışmada astım atak öncesi ve sonrası (4 hafta) uygun steroid ve non-steroid tedavi (salbutamol) ile plazma sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 konsantrasyonlarının

değerlendirilmesi sonucu sCTLA-4, sCD28 düzeylerinde anlamlı olarak azalma ($p<0.05$), sCD80 ve sCD86 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azalma tespit edilmiştir ($p>0.05$). Shi ve ark. (129) 'larının 52 kişi allerjik astım hastası (28 tanesi astım atak) ve 25 kişi kontrol grubu ile yaptığı çalışmada atak anında hastaların plazma sCD86 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ip ve ark. (128)'larının inhale kortikosteroid tedavisi alan veya almayan allerjik astımı olan 51 hasta ile aynı yaş ve cinsiyette 22 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada plazma sCTLA-4, sCD28 ve sCD80 konsantrasyonları kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmada, uygun atak tedavisinin anti enflamatuvar etkisi hastaların diğer klinik parametreleri ile de gösterilebilir. Mesela, astım hastalarının Solunum Fonksiyon Testi (SFT) Parametreleri FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₂₅₋₇₅ altıncı gün ve 25. gün ölçümlerinde gittikçe normale dönmektedir (Tablo 10, 11 ve 12). Ip ve ark.'ları (135) tarafından Hong Kong'da astımlı çocuklarda benzer çalışma grubu ile yapılan bir araştırmada astım atak sonrası yapılan iki farklı vizitte SFT parametrelerinde anlamlı olarak iyileşme saptandığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Shi ve ark. (129)'larının allerjik astım hastaları ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada atak anında hastaların kan gazı (PaO₂, PaCO₂, SaO₂) ve SFT (FEV₁-FEV₁/FVC) parametrelerinde uygun atak tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde düzelme tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla plazma sCTLA-4, sCD-28, sCD-80 ve sCD-86 konsantrasyonlarının astımı yönetirken terapötik gelişimin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürebiliriz.

Araştırmamıza katılan olguların demografik verileri incelendiğinde, grup I, grup II, grup III arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ (kg/m²) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13). Karıştırıcı faktör (confounding factor) olarak kabul edilebilecek cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı gibi etkenlerin bu şekilde standardize edilmesi çalışmadan elde edilen verilerin daha sağlıklı değerlendirilmesini sağlayabilir. Hastalığın klinik seyrini tahmin etmede obezite, cinsiyet, etnisite ve bazı yaş grupları etyolojide önem taşımaktadır. Foster (136) ve Oymar (137) tarafından yapılan iki meta analizde de bu görüşün üzerinde önemle durulmuştur. Her ikisi de özetle astımda tanıya ve tedaviye

yönelik müdahale ve vaka temelli araştırmalarda karıştırıcı faktörlerin standardize edilmesinden bahsetmiştir.

Çalışmamız sCD-28 ve sCD-86 konsantrasyonları arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir ve bu allerjik astımda T-hücreleri için CD28/CD86'nın önemli bir role sahip olduğunu akla getirmektedir ($r=0.679$, $p<0.01$) (Tablo 24). Bu hipotez, allerjik hastalarda allerjen kökenli T-hücresi artmasının ve sitokin oluşumunun CD28-CD86 kostimülasyonuna bağlı olduğunu gösteren önceki bir çalışma ile de desteklenmektedir (125).

Araştırmamızda olguların astım atak anında eozinofil yüzdesi ve serum total IgE seviyesi arasında belirgin bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.692$, $p<0.01$) (Tablo 25). Kan eozinofil sayısı (yüzdesi) ve serum IgE özellikle allerjik astım için faydalı belirteçler olarak iyi derecede incelenmiş olsalar da bunların hala bazı sınırlılıkları vardır ve astımın hastalık şiddetini daha iyi tespit etmek için daha fazla klinik parametre önerilmektedir (110). Çünkü eozinofiller sadece allerjik hava yolu inflamasyonunun gelişiminde değil aynı zamanda rinit, atopik dermatit ve parazitik enfeksiyonlar gibi diğer hastalıklarda da önemli rol oynar (138-140). Ayrıca araştırmamızda plazma sCD28 düzeyinin yükselmesi ile eozinofil yüzdesi arasında anlamlı olmamakla birlikte orta derecede pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.331$, $p>0.05$) (Tablo 32). Wong ve ark. (121)'lerinin allerjik astımlı hastalarla yaptığı çalışmada sCD28 düzeyinin yükselmesi ile eozinofil yüzdesi arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğunu bulunmuştur ($r=0.402$, $p<0.05$). Bu sonuçlar CD28 yolağının allerjik reaksiyonların gelişiminde rol oynadığını belirten önceki bir çalışmanın sonuçlarıyla da uyumludur (141).

Bu çalışma, astım alevlenmesi olan çocukların (Grup I: Allerjik astımlı hastalar, Grup II: Non-Allerjik astımlı hastalar), kontrol grubundaki (Grup III) olgularda dikkate alınarak plazma sCTLA-4, sCD28, sCD80 ve sCD86 konsantrasyonlarının zaman düzleminde değişiminin klinik bulgulara yansımaları olarak tek yönlü değerlendirilmiştir. Oysa ki artan kanıtlar göstermektedir ki sCTLA-4 ve sCD28'in esas olarak T hücrelerinden üretildiğini ancak sCD80 ve sCD86'nın ise monositler, makrofajlar, B-hücreleri ve dendritik hücrelerini kapsayan Antijen Sunucu Hücreler (APC)'den üretilmektedir (122, 124, 127, 129, 142, 143). Ancak bu çözünebilir proteinlerin oluşum mekanizmaları, immüno-patolojik rolleri ve klinik

olarak önemleri hala açıklanmış değildir. Bundan dolayı çözünebilir kostimülatuvar moleküller ile farklı inflamatuvar sitokinler ve kemokinler arasındaki ilişkileri incelemek elzemdir. Bu konu astım patogenezinin aydınlatılmasında ve yeni terapötik adımlar atma açısından da önemlidir. Bu yaklaşım Giorelli ve ark. (144) tarafından da desteklenmektedir.

Araştırmamızda bir başka incelenen parametre adropindir. Adropin yeni tanımlanmış bir protein olup enerji hemostazında rol alır. Adropin yapısal olarak endotel hücre yüzeyinden sentezlenir; endotel hücre fonksiyonunu ve apoptozu düzenler. Adropin enerji hemostaz ilişkili gen tarafından kodlanır ve “ENHO” ile sembolize edilir. Dolaşımdaki artmış adropin miktarı metabolik strese cevap olarak meydana gelen glikoz intoleransı ve insulin rezistansını azaltır. Adropin nitrik oksit salınımını fosfotidilinositol 3 kinaz aktivatörü ve ekstrasellüler regulated kinaz 1-2 yolu üzerinden aktive eder. Aynı zamanda in vivo ortamda neovaskülarizasyonu düzenler. İnsanlarda adropin kalp yetmezliği, insulin rezistansı, gestasyonel diyabet, tip 2 diyabetli hastalarda koroner ateroskleroz ve endotelial disfonksiyonu değerlendirmek için çalışılmasına rağmen astımlı hastalarda adropin düzeyi ile ilgili literatürde bilgiye ulaşamamıştır (95, 99).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım gibi inflamatuvar hava yolu hastalıklarında, hava yollarında artmış oksidan yük veya azalmış antioksidan kapasite olarak ifade edilen oksidatif stresin varlığından söz edilmektedir (145). Nitrik oksit (NO) nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-Arginin’in L-Citrullin’e oksidatif konversiyonu sırasında sentezlenen endojen reaktif bir moleküldür. NOS enziminin iki yapısal, bir indüklenebilir olmak üzere üç izoformu vardır. Üçünün de [yapısal endotelial NOS (eNOS veya NOS I), indüklenebilen NOS (iNOS veya NOS II) ve yapısal nöral NOS (nNOS veya NOS III)] solunum yollarında olduğu gösterilmiştir. Genel olarak nNOS ve eNOS fizyolojik koşullarda eksprese olmaktadır. iNOS aktivasyonu ise proinflamatuvar uyaran ve sitokinlerle (IL-1, TNF α , IFN γ , TNF β ve IL-13 gibi) regüle olmaktadır. Bu nedenle akciğerlerde üretilen ve ekspirasyon havası ile atılan NO miktarı astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda en yüksek düzeydedir. Astım hastaların ekspirum havalarında nitrik oksit (NO) düzeyinin arttığı (146) ve bu durumun hava yollarındaki ödem ve inflamasyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (147). Güçlü bir serbest radikal

olan NO hastalar ve sağlıklılarında solunumsal fonksiyonları birçok yönden etkileyebilir. Adropinin metabolik etkileri yanı sıra endotel fonksiyonları üzerine direk protektif etkisi vardır. Adropin NO biyoaktivitesini düzenler. Lovren ve ark. (103) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada; adropin ile muamele edilmiş endotelyal hücrelerinde, büyük bir proliferasyon, migrasyon ve daha az geçirgenlik gösteren kapiller benzeri t p formasyonu saptanmıştır. Aynı zamanda tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ile indüklenmiş apoptoz tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada çalışmacılar; adropinin endoteli korumada potansiyel etkili olduğu görüşünü savunmuştular. Adropinin bu işlevini muhtemelen; vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), reseptör 2 (VEGFR 2) ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz yolağı ve VEGFR 2 fosfoditil inositol 3 kinaz yolağı üzerinden endotelyal NO sentaz upregülasyonu sonucu oluştuğunu varsaymıştılar. Astımın karmaşık patogenezinde adropinin hava yollarında inflamasyonun birer kanıtı olduğu gösteren birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada bütün gruplardaki (Grup I-Grup II-Grup III) olguların adropin ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, yani farklı gruplarda olmanın adropin ölçümleri üzerinde istatistiksel fark yaratmadığı bulunmuştur ($F=1.271$, $p>0.05$) (Tablo 22). Tablo 22'ye göre diğer bir bulgu ise, grup ayrımı yapmaksızın araştırmada yer alan olguların farklı zamanlarda ölçülen ortalama plazma adropin konsantrasyonları arasında 0.05 anlamlılık düzeyinde bir farklılık tespit edilememiştir ($F=0.057$, $p>0.05$). Her üç grupta (Grup I-Grup II-Grup III) ortalama plazma adropin seviyeleri referans aralıklarında bulunsa da, grup I'de t_0 - $t_{6.gün}$ - $t_{25.gün}$ zamanlarında giderek artmış, grup II'de ise giderek azalmıştır (şekil 9). Bu bulgularda, adropinin çözünebilir kostimülatuvar moleküllerle benzer değişim eğrileri ile yanıt vermemesi, allerjik ve non-allerjik astım patogenezinde adropinin rolünün ne olduğu konusunu önemli kılmaktadır. Ayrıca yapısal olarak endotel hücre yüzeyinden sentezlenmesi; endotel hücre fonksiyonunu ve apoptozu düzenlemesi, adropini diğer birçok hastalık gibi astım içinde umut vadeden, gelecek çalışmalara konu yapacak molekül haline getirmektedir.

Sonuc olarak; plazma sCTLA-4, sCD28, sCD86 ve sCD80 akut astım atağı olan çocuklarda ölçülmesi için potansiyel belirteçler olabilir. Bizim çalışmamız astımda T-hücre aktivasyonundaki kostimülatuvar moleküllerin rolüne bir bakış

sağlamaktadır ve daha geniş hasta gruplarıyla daha ileri yatay çalışmaların yapılması gerektiğini desteklemektedir. Ko-stimülatuvar moleküllerin rol ve işlevlerinin daha ayrıntılı olarak aydınlatılması, inflamasyon yerinden veya yakınından elde edilen numunelerin araştırılmasını gerektirir. Allerjik astımlı çocuklarda kostimülatuvar moleküller ile astım alevlenmesi arasındaki ilişkiyi daha belirginleştirmek için ve çözünebilir kostimülatuvar moleküllerin fonksiyonlarının ve rollerinin daha ileri düzeyde araştırılması için plazmaya ek olarak indüklenmiş balgam, bronşalveolar lavaj ve bronşiyal biyopsi gibi diğer klinik örnekler faydalı olabilir. Allerjik astımdaki T hücre aktivasyonu için ko-stimülasyonun terapötik hedeflemesinin araştırılmasına yönelik son gelişmeler ışığında yardımcı stimulan moleküller CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86'nın çözünebilir formuna karşı antikor gibi terapötik ajanlar allerjik astım tedavisinde potansiyel ilaçlar olabilir (119, 148). Ayrıca adropinin astım patogenezinde hangi noktada bulunduğu dair ileri moleküler çalışmalar desteklenmelidir ve daha geniş hasta gruplarıyla karıştırıcı faktörler kontrol altına alınarak araştırmalar planlanmalıdır. Bunun yanında adropinin yaş, cinsiyet, etnisite gibi farklılıklara ve değişik klinik örneklere göre referans aralıkları belirlenmelidir.

5. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> Erişim Tarihi: 12.09.2017.
2. Masoli, M, Fabian, D, Holt, S, Beasley, R, and Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–478.
3. Weiss ST. Epidemiology and heterogeneity of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2001; 87: 5–8.
4. Neyzi O, Ertuğrul T. Bronşiyal Astım. *Pediatric* 2002: 616–626.
5. Kroegel C. Global Initiative for Asthma Management and Prevention, GINA 2006. *Pneumologie* 2007; 61: 295-304.
6. The International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
7. Türtaş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 1–11.
8. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, Çöplü L, Şahin A, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey: *Allergy* 1994; 49: 485–488.
9. Selçuk ZT, Çağlar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262–269.
10. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 531–538.
11. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006; 61: 1448–1453.
12. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-362.
13. Mazzarella G, Bianco A, Catena E. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000; 55: 6–9.

14. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259–1260.
15. Hoffjan S, Ober C. Present status on the genetic studies of asthma. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 709-717.
16. Karakoç GB, Kılıç M. Astım Genetiği. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2010; 1: 31-37.
17. Story RE. Asthma and obesity in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2007; 19: 680-684.
18. Stewart GA, Robinson C. Allergen Structure and Function. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy. Volume I.* 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003: 585-609.
19. Dickerson PJK, Li J. Effects of damp and mould in the home on respiratory health: a review of the literature. *Allergy* 1998; 53: 120-128.
20. Nolles G, Hoekstra MO, Schouten JP, Gerritsen J, Kauffman HF. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children. *Clin Exp Allergy* 2001;31: 1564-1570.
21. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 709-711.
22. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 563-570.
23. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. European community respiratory health survey. sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European community respiratory healthy survey. *BMJ* 2002; 325: 411-414.
24. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi*, 2010; 11: 6-75.
25. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65: 1045-1052.

26. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1202-1205.
27. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 178: 667- 672.
28. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105-1110.
29. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 226–230.
30. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308–1311.
31. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking and Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and casecontrol studies. *Thorax* 1998; 53: 204–212.
32. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999; 54: 220–228.
33. 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.
34. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997; 8: 293–297.
35. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lungdevelopment from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351: 1057–1067.

36. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1238-1248.
37. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-1117.
38. Güler N. Obezite ve astım. *Güncel Pediatri Dergisi* 2007; 5: 73-74.
39. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 477-483.
40. Hogg JC. Pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 1-5
41. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360: 1313-1322.
42. Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroder HW (eds). *Clinical Immunology Principles and Practise*. 2nd ed. London: Mosby, 2001; 49: 1-12.
43. Holt PG. Dendritic cells as sentinel cells in asthma. *Clinical Experimental Allergy Review* 2001; 1: 77-79.
44. Andrade RM, Wessendarp M, Gubbels MJ, Striepen B, Subauste CS. CD40 induces macrophage anti-Toxoplasma gondii activity by triggering autophagydependent fusion of pathogen-containing vacuoles and lysosomes. *J Clin Invest* 2006; 116: 2366-2377.
45. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 486-494.
46. Georas SN, Guo J, De Fanis U, Casolaro V. T-helper cell type-2 regulation in allergic disease. *Eur Respir J* 2005; 26: 1119-1137.
47. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 450-463.
48. Pykäläinen M, Kinos R, Valkonen S, Rydman P, Kilpeläinen M, Laitinen LA, et al. Association analysis of common variants of STAT6, GATA3, and STAT4 to asthma and high serum IgE phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 80-87.

49. Vignola AM, La Grutta S, Chiappara G, Benkeder A, Bellia V, Bonsignore G. Cellular network in airway inflammation and remodelling. *Pediatric Respiratory Review* 2002; 3: 41-46.
50. Hansen I, Klimek L, Mosges R, Hormann K. Mediators of inflammation in the early and late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 159-163.
51. Marone G. Asthma: recent advances. *Immunology Today* 1998; 19: 5-19.
52. Schwartz LB, Bradford TR. Regulation of tryptase from human lung mast cells by heparin: Stabilization of the active tetramer. *J Biol Chem* 1986; 261: 7372.
53. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitham SE, Docherty AJ, Angel P, Heath JK. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J* 1987; 6: 1899-1904.
54. Morishima Y, Nomura A, Uchida Y, Noguchi Y, Sakamoto T, Ishii Y, et al. Triggering the induction of myofibroblast and fibrogenesis by airway epithelial shedding. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 1-11.
55. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodelling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1041-1053.
56. Pohunek P, Warner JO, Turzíkóv J, Kudrmann J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 43-51.
57. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1289-1314.
58. Barnes PJ. The third nervous system in the lung: physiology and clinical perspectives. *Thorax* 1984; 39: 561-567.
59. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164.
60. Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 253-257.

61. Sakaguchi S. Naturally arising FOXP-3 expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and to nonself. *Nat Immunol* 2005; 6: 345-352.
62. Thornton AM, Donovan EE, Piccirillo CA, Shevach EM. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4+CD25+ T cell suppressor function. *J Immunol* 2004; 172: 6519-6523.
63. von Boehmar B. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol* 2005; 6: 338-344.
64. Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10398-10403.
65. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 762-774.
66. Myers AK, Perroni L, Costigan C, Reardon W. Clinical and molecular findings in IPEX syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91: 63-64.
67. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor beta: the role of regulatory cells. *Immunolgy* 2006; 117: 433-442.
68. Levy ML, Fletcher M, Price DB. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 20-34.
69. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367.
70. 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.
71. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
72. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 157-161.

73. Uysal P, Karaman Ö. Okul öncesi hışiltılı çocuk tanısına ve korunmasına güncel yaklaşım. *Güncel Pediatri* 2012; 10: 59-64.
74. Higlits of the Expert Panel Report 2. Gudelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Publication. February 2006.
75. Smith PH, Ownby DR. Clinical Significance of Immunoglobulin E. Middleton's Allergy Principles and Practice. Adkinson NF, Yunginer JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Slomons FER (eds). 7th eds. Mosby, 2008: 845-854.
76. Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays fort the diagnosis of IgE mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 213-25.
77. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000; 16: 150-158.
78. Türктаş H, Türктаş İ. Astma. 1. Baskı, Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 1-3.
79. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 740-750.
80. Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor N, Behrman RE. Childhood Asthma. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DYM (eds). 19th edition Nelson Textbook of Pediatrics, 2011: 780-801.
81. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 19-26.
82. Tanaç R. Astımda Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5: 61-66.
83. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):18-24. 2012; 67: 18-24.
84. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology* 2010; 15: 57-70.
85. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004; 125: 1081-1102.

86. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364-369.
87. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 437-442.
88. Folkerts G, Buse WW, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
89. Green RM, Custovic A, Sanderson G. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 321: 1-5.
90. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007; 52: 1013-1020.
91. Dağlı E. Astım Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5: 67-72.
92. Kalaycı Ö, Şekerel BE, Çocukluk çağında kronik astım tedavisi; *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18; 745-762.
93. Davis LA. Omalizumab: A novel Therapy for allergic asthma. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1236-1242.
94. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ, Asthma therapy and airway remodelling *J Allergy Immunol* 2007; 120; 997-1009.
95. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Suttan GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008; 8: 468- 481.
96. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013; 41: 375-380.
97. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1394-1402.

98. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keeffe M. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3783-3791.
99. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014; 56: 94-110.
100. St-Onge MP. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 1056–1063.
101. Aydin S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010; 31: 2236-2240.
102. Bremer AA, Stanhope KL, Graham JL, Cummings BP, Ampah SB, Saville BR, et al. Fish oil supplementation ameliorates fructose-induced hypertriglyceridemia and insulin resistance in adult male rhesus macaques. *J Nutr* 2014; 144: 5–11.
103. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122: 185–192.
104. Wong CM, Wang Y, Lee JT, Huang Z, Wu D, Xu A, Lam KS. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *J Biol Chem* 2014; 289: 25976–25986.
105. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med* 2011; 50: 1523–1527.
106. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2013; 9: 1–8.
107. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan HL, Bandla HP ve diğerleri. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *The Journal of pediatrics* 2013; 163: 1122-1126.
108. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013; 61: 1161–1164.
109. Stone KD. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 495–511.

110. Corrigan CJ, Kay AB. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 1992; 13: 501–507.
111. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 399–408.
112. Bretscher P. The two-signal model of lymphocyte activation twenty-one years later. *Immunol Today* 1992; 13: 74–76.
113. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, Golstein P. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature* 1987; 328: 267–270.
114. Thompson CB, Allison JP. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity* 1997; 7: 445–450.
115. Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity* 1994; 1: 793–801.
116. Kuiper HM, Brouwer M, Linsley PS, Van Lier RA. Activated T cells can induce high levels of CTLA-4 expression on B cells. *J Immunol* 1995; 155: 1776–1783.
117. Wang XB, Giscombe R, Yan Z, Heiden T, Xu D, Lefvert AK. Expression of CTLA-4 by human monocytes. *Scand J Immunol* 2002; 55: 53–60.
118. Van Neerven RJ, Van de Pol MM, Van der Zee JS, Stiekema FE, De Boer M, Kapsenberg ML. Requirement of CD28-CD86 costimulation for allergen-specific T cell proliferation and cytokine expression. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 808–816.
119. Burr JS, Kimzey SL, Randolph DR, Green JM. CD28 and CTLA4 coordinately regulate airway inflammatory cell recruitment and T-helper cell differentiation after inhaled allergen. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 563–568.
120. Sayegh MH. Finally, CTLA4Ig graduates to the clinic. *J Clin Invest* 1999; 103: 1223–1225.
121. Wong CK, Lun SW, Ko FW, Ip WK, Hui DS, Lam CW. Increased expression of plasma and cell surface co-stimulatory molecules CTLA-4, CD28 and CD86 in adult patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 122–129.
122. Oaks MK, Hallett KM, Penwell RT, Stauber EC, Warren SJ, Tector AJ. A native soluble form of CTLA-4. *Cell Immunol* 2000; 201: 144–153.

123. Liu MF, Wang CR, Chen PC, Fung LL. Increased expression of soluble cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 molecules in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2003; 57: 568–572.
124. Hebbar M, Jeannin P, Magistrelli G, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B, Bonnefoy JY, Delneste Y. Detection of circulating soluble CD28 in patients with systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 388–392.
125. Faas SJ, Giannoni MA, Mickle AP, Kiesecker CL, Reed DJ, Wu D, et al. Primary structure and functional characterization of a soluble, alternatively spliced form of B7-1. *J Immunol* 2000; 164: 6340–6348.
126. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Komura K, Yanaba K, Hayakawa I, et al. Serum soluble CTLA-4 levels are increased in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 1261–1266.
127. Hock BD, McKenzie JL, Patton WN, Haring LF, Yang Y, Shen Y, Estey EH, Albitar M. The clinical significance of soluble CD86 levels in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2003; 98: 1681–1688.
128. Ip WK, Wong CK, Leung TF, Lam CW. Elevation of plasma soluble T cell costimulatory molecules CTLA-4, CD28, and CD80 in children with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 45–52.
129. Shi HZ, Xie ZF, Deng JM, Chen YQ, Xiao CQ. Soluble CD86 protein in serum samples of patients with asthma. *Thorax* 2004; 59: 870–875.
130. Qin XJ, Shi HZ, Qin SM, Kang LF, Huang CP, Zhong XN. Effects of allergen inhalation and oral glucocorticoid on serum soluble CTLA-4 in allergic asthmatics. *Allergy* 2005; 60: 774–779.
131. Deng JM, Shi HZ, Qin XJ, Xie ZF, Huang CP, Zhong XN. Effects of allergen inhalation and oral glucocorticoid on concentrations of serum-soluble CD86 in allergic asthmatics. *Clin Immunol* 2005; 115: 178–183.
132. Karaman Ö. Pediatrik astımda tanı. *Güncel Pediatri* 2006; 4: 12-14.
133. Jen KY, Jain VV, Makani S, Finn FW. Immunomodulation of allergic responses by targeting costimulatory molecules. *Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 489-494.
134. Jaffar Z, Roberts K, Pandit A, Linsley P, Djukanovic R, Holgate S. B7 costimulation is required for IL-5 and IL-13 secretion by bronchial biopsy tissue

- of atopic asthmatic subjects in response to allergen stimulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 153-162.
135. Ip WK, Wong CK, Leung TF, Lam CW. Plasma concentrations of soluble CTLA-4, CD28, CD80 and CD86 costimulatory molecules reflect disease severity of acute asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 674–682.
 136. Foster JM, Hoskins G, Smith B. Practice development plans to improve the primary care management of acute asthma: randomised controlled trial. *BMC Fam Pract* 2007; 8: 23.
 137. Oymar K, Halvorsen T. Emergency presentation and management of acute severe asthma in children. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2009; 17: 40-51.
 138. Ohta N, Gon S, Sakata K, Inamura K, Fukase S, Kimura Y, Koike Y. Eosinophil and eosinophil cationic protein in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 511: 221–223.
 139. Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology* 1992; 185: 88–92.
 140. Simon HU, Weber M, Becker E, Zilberman Y, Blaser K, Levi-Schaffer F. Eosinophils maintain their capacity to signal and release eosinophil cationic protein upon repetitive stimulation with the same agonist. *J Immunol* 2000; 165: 4069–4075.
 141. Hidi R, Riches V, Al-Ali M. Role of B7-CD28/CTLA-4 costimulation and NF-kappa B in allergen-induced T cell chemotaxis by IL-16 and RANTES. *J Immunol* 2000; 164: 412–418.
 142. Balbo P, Silvestri M, Rossi GA, Crimi E, Burastero SE. Differential role of CD80 and CD86 on alveolar macrophages in the presentation of allergen to T lymphocytes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 625–636.
 143. Hofer MF, Jirapongsananuruk O, Trumble AE, Leung DY. Upregulation of B7.2, but not B7.1, on B cells from patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 96–102.
 144. Giorelli M, Livrea P, Defazio G, Ricchiuti F, Pagano E, Trojano M. IFN-beta1a modulates the expression of CTLA-4 and CD28 splice variants in human

mononuclear cells: induction of soluble isoforms. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21: 809–812.

145. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-1060.
146. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide -a new lung function test. *Thorax* 1996; 51: 233-237.
147. Türктаş H, Türктаş İ. Gelecekte Astma Tedavisi. İpek Türктаş, Haluk Türктаş, ed. *Astma*. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 233-247.
148. Wiley RE, Goncharova S, Shea T, Johnson JR, Coyle AJ, Jordana M. Evaluation of inducible co-stimulator/B7-related protein-1 as a therapeutic target in a murine model of allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 722–730.

6. EKLER

EK 1.

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; bu çalışmanın amacı çocukluk çağında akut astım atağında adropin, çözünebilir CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86 kostimülatuvar moleküllerinin plazma düzeylerinin çocuklardaki astım alevlenmesinin şiddetini tespit etmede faydalı göstergeler olup olmayacağını araştırmaktır.

Bu çalışmada size/çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan alınacak kanlarınıza ilaveten sizin rızanızla 2 ml kan alınacaktır. Çalışma grubundaki vakalar bu araştırmada üç kez değerlendirilecek: akut astım atağı ile kliniğimize başvurduğu ilk gün akut astım atağından sonraki 6 gün sonra ve akut astım atağından sonraki 25. Gün. Akut astım atağı ile kliniğimize başvuran hastaların rutin laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesinin yanı sıra arta kalan 2 ml kandan adropin, çözülebilir CTLA-4, CD28, CD80, CD86 kostimülatuvar molekülleri çalışılacaktır. Araştırmaya davet edilmenizden nedeni çocuğunuzun akut astım atağında olmasıdır.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanışal ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız.

Katılımcının/ailesinin Beyanı

Sayın Prof. Dr. Mehmet KILIÇ başkanlığında Sayın Dr. Melike ACAR tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Çocukluk çağında akut astım atağında adropin, çözünebilir CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86 kostimülatuvar moleküllerinin plazma düzeylerinin değerlendirilmesi" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Melike ACAR'a 0551 4092684 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

(Katılımcı /Hasta Ebeveyni Beyanı)

Katılımcı Ebeveyni

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ebeveyni ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:



EK 2. Etik Kurul Kararı

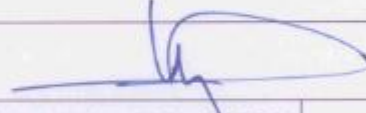
T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	ÇALIŞMACININ ADI SOYADI
22.12.2015	22	04	Doç. Dr. Mehmet KILIÇ

KARAR

“Çocukluk Çağında Akut Astım Atağında Adropin, Çözünebilir CTLA-4, CD28, CD80 ve CD86 Kostimülatuvar Moleküllerinin Plazma Düzeylerinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup; çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN (Başkan)			
Prof. Dr. Engin ŞAHNA (Üye)	İmza	Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU (Üye)	İmza
Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA (Üye)	Bulunmadı	Prof. Dr. Demet ÇİÇEK (Üye)	İmza
Prof. Dr. Sefa KAZANÇ (Üye)	İmza	Prof. Dr. Ertan EVİN (Üye)	İmza
Doç. Dr. Erdal TAŞKIN (Üye)	İmza	Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ (Üye)	İmza
Doç. Dr. Yalın Kılıç TÜREL (Üye)	İmza	Doç. Dr. Alper Osman ÖĞRENMİŞ (Üye)	İmza
Doç. Dr. Murat SUNKAR (Üye)	İmza	Doç. Dr. Yüksel SAVUCU (Üye)	İmza
Doç. Dr. Funda GÜLCÜ BULMUŞ (Üye)	İmza	Yrd. Doç. Dr. Nurhan HALİSDEMİR (Üye)	Bulunmadı

7. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Kayseri’de doğdum. İlköğrenimimi Hikmet Kozan İlköğretim Okulu’nda, orta öğrenimimi Kadı Burhanettin Orta Okulu’nda tamamladım. Lise eğitimimi Sema Yazar Anadolu Lisesi’nde aldım. 2012 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2013 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.’nda uzmanlık eğitimime başladım, altı ay sonra eş durumu nedeniyle Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde aynı bölüme geçiş yaptım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

