



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALERJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI

ASTIMLI ÇOCUK HASTALARDA MDR-1 C>T GEN
POLİMORFİZMİNİN SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Dr. Fatma DUKSAL
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2013

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALERJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI

ASTIMLI ÇOCUK HASTALARDA MDR-1 C>T GEN POLİMORFİZMİNİN
SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Dr. Fatma DUKSAL
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Ömer CEVİT
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2013

TEŞEKKÜR

Pediyatrik İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar yan dal uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını, engin bilgisini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr.Ömer Cevit'e, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Dilara İçağasıoğlu'na ve Prof. Dr.Asım Gültekin'e, tezime yardımlarından dolayı, Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a, Yrd. Doç Dr. Hande Küçük Kurtulgan'a, biyolog Binnur Köksal'a, Hemşire Fatoş Polat'a, sekreter Fadime Koç'a, ablamız Sabiha Kaleli'ye, yan dal eğitimim boyunca hep yanımda olduğunu hissettiğim teknisyen Hülya Söylemez'e, birlikte çalıştığım tüm asistanlara ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları çalışanlarına, her konuda koşulsuz bir şekilde benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen eşim Faysal Duksal'a, yan dal eğitimimi birlikte tamamladığım çocuklarım Burak ve Kerem'e teşekkür ederim.

Uzm.Dr.Fatma Duksal

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-517 proje olarak desteklenmiştir.

ÖZET

ASTIMLI ÇOCUK HASTALARDA MDR-1 C>T GEN POLİMORFİZMİNİN SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Dr.Fatma Duksal

Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı

Sivas, 2013

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bazı genetic faktörlerin “multidrug resistance gene” (MDR) akciğerleri oksidatif hasardan koruduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda çocukluk astımı ile inflamatuvar olaylarda rol alan C3435T MDR-1 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışma ve kontrol grupları sırasıyla 58 hasta (31 erkek/27 kız) ve 54 katılımcıdan (23 erkek/31kız) oluşmaktadır. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 9,87±3,08 ve 10,01±2,75 idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Normal, heterozigot ve homozigot polimorfizm hastaların sırasıyla 12 (%20.7), 31 (%53.4)ve 15 (%25.9)'unda kontrol grubunun 18 (%33.3), 28 (%51.9) ve 8 (%14.8)'inde saptanmıştır.astım ve kotrol grubu rında MDR-1 polimorfizmi açısından anlamlı fark yoktu. Astmatik grup hafif persistan, orta persistan ve ağır astım olarak sınıflandırıldı. Hafif persistan grupta, normal, heterozigot ve homozigot polimorfizm sırasıyla 8 (%33.3), 14 (%58.3)ve 2 (%8.3)'sinde saptanmıştır. Ortapersistan grupta, normal, heterozigot ve homozigot polimorfizm sırasıyla 3 (%17.6), 12 (%70.6)ve 2 (%11.8)'sinde saptanmıştır. Ağır grupta, normal, heterozigot ve homozigot polimorfizm sırasıyla 1 (%5.9), 5 (%29.7)ve11 (%64.7)'sinde saptanmıştır. Homozigor mutasyon ağır astım grubunda hafif ve orta persistan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak bu farklılığın ağır astımlı hastalardan kaynaklandığı yorumuna ulaştık. Bu da bize hasta astım tanısı aldığıında MDR-1 genine bakarak hastayı astım açısından derecelendirmemizi sağlayabilir. Bunun sonucunda da özellikle ağır astımlı hastaların tedavisi erkenden başlanabilir ve uzun dönemli yakın takibi yapılabilir. Böylece hastayı astımın kronik komplikasyonlarından koruyabiliriz. Ayrıca hastanın atakların sayısını azaltabilir ve ataklarının daha hafif geçmesini sağlayabiliriz.

Anahtar Kelimeler: astım, çocuk, gen, MDR 1 C>T

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN THE C3435T SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISM of MULTIDRUG RESISTANCE 1 GENE and ASTHMA IN CHILDREN

Dr. Fatma Duksal

Specialty Thesis of Pediatric Immunology and Allergic Diseases

Sivas 2013

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. It is suggested that few genetic factors, for example, multidrug resistance (MDR) proteins may protect lung tissue from oxidative damage.

We aimed to evaluate the relationship between childhood asthma and C3435T MDR-1 gene polymorphism which play a role in the inflammatory process.

The study and control groups were composed of 58 patients (31 males/27 females); and 54 participants (23 males/31 females) respectively. The mean age of the study and control group was 9.87 ± 3.08 and 10.01 ± 2.75 years respectively. There was no significant difference between age and sex between groups. The wild type, heterozygous, and homozygous polymorphisms were found in 12 (20,7%), 31 (53,4%), and 15 (25,9%) of the study participants, respectively. In the control group, the wild type, heterozygous, and homozygous gene polymorphisms were found in 18 (33,3%), 28 (51,9%), and 8 (14,8%) participants, respectively. There was no significant difference between asthma and control group in terms of MDR-1 polymorphisms. Asthmatic group was classified as mild persistence, moderate persistence and severe asthma. The wild type, heterozygous, and homozygous polymorphisms were found in 8 (33,3%), 14 (58,3%), and 2 (8,3%) of the mild persistence group, respectively. In the moderate persistence group, the wild type, heterozygous, and homozygous polymorphisms were found in 3 (17,6%), 12 (70,6%), and 2 (11,8%) participants, respectively. In the severe group, the wild type, heterozygous, and homozygous polymorphisms were found in 1 (5,9%), 5 (29,7%), and 11 (64,7%) participants, respectively. Homozygous polymorphism was found significantly higher in severe asthmatic group than moderate and mild persistence groups.

So, we inferred that the difference resulted from severe asthmatic patients. And this information helps us to rank the patients in terms of asthma by looking MDR-1 gene when the

patient was diagnosed as asthma. Hence, treatment of patients, especially with crucial degree may begin earlier and its long-term pursuance can be made. We can diminish attacks of the patient and provide a bit easiness during attacks as well.

Key Words: asthma, children, gene, MDR 1 C>T

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR SAYFASI | ii |
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLolar DİZİNİ | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| SİMGE VE KISALTMALAR | x |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Astım Tanımı | 2 |
| 2.2. Astım Etyopatogenezi | 2 |
| 2.2.1. İnflamasyon | 5 |
| 2.2.2. Remodeling | 5 |
| 2.2.3. Solunum Yollarının Aşırı Cevabı | 6 |
| 2.2.4. Genetik | 6 |
| 2.2.5: Multi Drug Rezistans-1 (MDR-1) geni lokalizasyonu ve Fonksiyonu(ABCB1) | 10 |
| 2.2.6. Çevresel Faktörler | 12 |
| 2.3. Astımda Klinik | 13 |
| 2.4. Tanı | 15 |
| 2.4.1. Öykü | 15 |
| 2.4.2. Fizik Muayene | 15 |
| 2.4.3. Laboratuvar Bulguları | 15 |
| 2.4.4. Astım Sınıflaması | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.4.5. Astım Ağırlığı Ve Kontrol Kavramı | 21 |
| 2.4.6. Tedavi | 22 |
| 2.4.7. Astım Epidemiyolojisi | 23 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM | 25 |
| 4. BULGULAR | 27 |
| 5. TARTIŞMA | 34 |
| 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER | 39 |
| 7. KAYNAKLAR | 41 |

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Astımın Çeşitli Komponentleri İle İlişkili Gösterilmiş veya İlişkisi Olabilecek Genler

Tablo 2.2: Havayolu Obstruksiyonunun Şiddetine Gore Sınıflama (GINA)

Tablo 2.4.5: Astımda Kontrol değerlendirmesi

Tablo 4.1: Her iki gruptaki bireylerin yaş, ağırlık, boy, yönünden karşılaştırılması

Tablo-4.2: Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmi Açısından Karşılaştırılması

Tablo-4.3: Astım hastalarında ve kontrol grubunda MDR-1 gen C3435T polimorfizminin allelik dağılımı

Tablo 4.4: Hasta grubundaki bireylerin astım sınıflamasına göre gen mutasyonu yönünden karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-2.1: Astım patogenezi

Şekil 2.2.5: Bronş silyalı epitelde, alveolar epitelde ve akciğer damar endotelinde enerji bağımlı taşıyıcıların yerleşimi (BM: Bazal membran)

Şekil 4.1: Hafif persistan, orta persistan, ağır astım ve kontrol grubunda MDR-1 gen sonuçları

Şekil 4.2: Astım ve kontrol grubunun gen mutasyon sonuçları

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| BAD | : Bronş aşırı duyarlılık |
| BM | : Bazal membran |
| GINA | : <i>Global Initiative for Asthma</i> |
| MDR 1 | : Multi Drug Rezistans-1 |
| KOAH | : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı |
| MRP1 | : Multidrug rezistans protein-1 |
| P-gp | : P glikoproteini |

1.GİRİŞ

Astım, değişik uyarılara karşı hava yolu duyarlılığında artış ve tekrarlayan geri dđnüşümlü hava yolu obstruksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Astım kliniği ve fenotipi değişken olup, yaş, cinsiyet, genetik zemin ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (2,3).

“*Multidrug resistance gene 1*” (MDR-1) geninin inflamatuvar süreçte rol oynadığı ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (4). MDR geni ilaç direncinden sorumlu olduğu düşünölen bir grup gendir (5). İlaçlara yanıt ve ilaçlara bağlı yan etkiler ilaç metabolize eden enzimlerdeki genetik değişikliklere bağlı olarak aynı toplumdaki bireyler arasında farklılık gösterir. Bu fark ilaç direnci oluşturan MDR genlerinin artmış ekspresyonuna bağlı olabilir. MDR geni 7. kromozomda lokalize olup, glikolize membran proteinini kodlar (6).

Çalışmamızda kronik enflamatuvar bir hastalık olan astım (3) ve MDR1 geni arasındaki ilişkiyi çocuk hastalarda değerlendirmeyi amaçladık. Daha önce astımlı çocuk hastalarda böyle bir çalışmaya rastlamadık. MDR-1 gen polimorfizmi ve astım ağırlığına göre hasta popölasyonu belirleyerek, bu hastaların tedavilerinin planlamayı amaçladık. Böylelikle erken dönemde tespiti yapılan hastaların sık enfeksiyon geçirme, astım atak sayısında azalma ve astım kontrolünü sağlanmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Astım Tanımı

Astım, değişik uyarılara karşı hava yolu duyarlılığında artış ve tekrarlayan geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Solunum yollarında daralma en belirgin özelliği olup bronkoobstrüksiyon değişik derecelerde ve geri dönüşümlüdür. Astımda hava yolu inflamasyonu, artmış inflamatuvar hücreler, sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, enzimler ve reseptörler ile karakterizedir. Bu inflamasyon akciğerde en belirgin olarak büyük havayollarında ve daha sonra küçük hava yollarında vardır. Astımda akciğer parankiminde inflamasyon yoktur (1). Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir (7).

2.2 Astım Etyopatogenezi

Çok sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmalar astımın, dünyadaki tüm toplumları etkileyen bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (8). Astım kalıtsal bir zeminde, farklı kişilerde değişik derecelerde rol oynayan biyokimyasal, immunolojik, enfeksiyöz ve psikolojik faktörlerin etkisi ile oluşan kompleks bir hastalıktır (8).

Astım kliniği ve fenotipi değişken olup, yaş, cinsiyet, genetik zemin ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (2,3). Günümüzde astım çocukluk çağının önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Bu hastalığın patogenezi ve risk faktörleri daha iyi anlaşılmasına rağmen, astım vakalarında gözlenen artış engellenememiş, morbiditesi artmaya devam etmiştir, ancak göreceli olarak mortalite oranları değişmemiştir (9). Kronik bir hastalık olduğundan çocuklar, acil servislere ve hastaneye daha sık başvurmakta ve okuldan geri kalmaktadırlar (10).

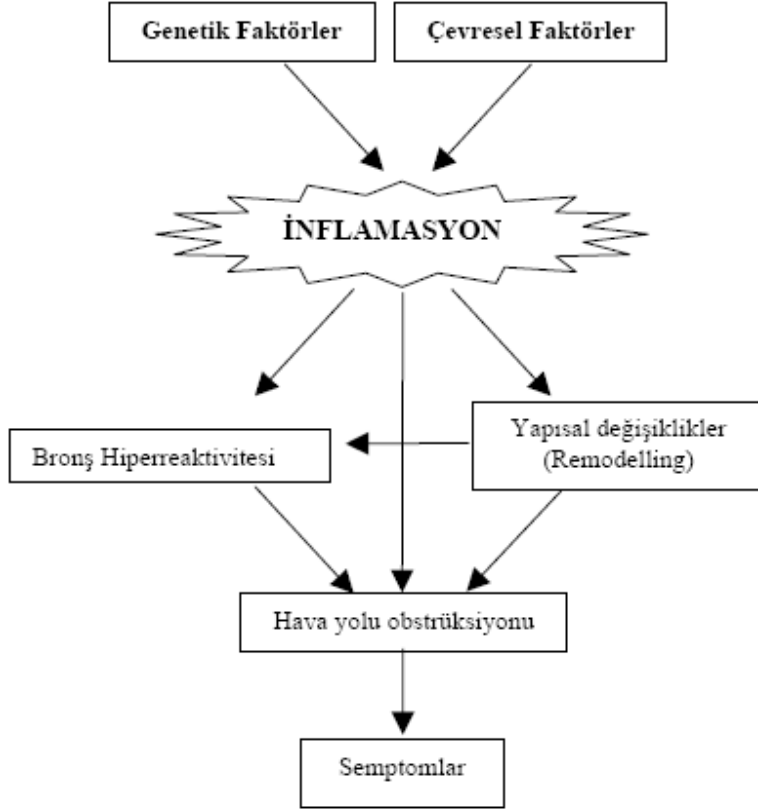
Patogenezinde eozinofil ve mast hücrelerinin temel rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığı olan astım heterojen bir hastalık olup farklı fenotipleri kapsamaktadır. Daralmış havayollarında havayolu obstrüksiyonunun özgün olmayan bulgusu olan vizing çocukluk çağı astımının temel klinik bulgusudur (2). Bununla birlikte birçok farklı durum da çocukluk çağı boyunca alt hava yollarında daralmayla ilişkili bulunmuştur. Tüm bu faktörler bizim astım patogenezi ve doğal seyri konusundaki düşüncelerimizi karmaşık hale getirmektedir. Genetik eğilim ve çevresel faktörlerin birlikteliğinin astım gelişiminde etkili olduğu çok iyi bilinmektedir (2).

Akciğer gelişimi, gestasyonun 4. haftasında başlar ve doğumdan sonra da uzun süre devam eder (11,12). Akciğer gelişiminin son evresi olan alveolar çoğalma, term dönemde başlar ve ilk 2-3 yaşa kadar devam eder. Akciğerler çocukluk çağı boyunca gelişir ve fonksiyon gelişimi de kabaca boy uzamasına paraleldir. Bu da lineer büyümenin devam ettiği adolesan dönemine kadar sürer (12,13). Bu gözlemlerin toplamına bakıldığında çocukluk çağı astım fenotipinin çocuklar arasında çeşitlilik gösterdiği, yaşa, cinsiyete, genetik faktörlere ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çocuk büyüdükçe de aynı kişi de farklılıklar olabilir (2).

Astım tek bir hastalık olmayıp, birçok klinik sendromla bağlantısı vardır. Özellikle çocukluk çağına olmak üzere astım fenotiplerinin klinik olarak belirlenmesi gerekmektedir. Gelişmiş astım sınıflaması çocukluk çağına vizing hastalıklarının etiyojisini ve doğal seyrini anlamamızı sağlayacaktır. Bu da spesifik alt gruplarda primer ve sekonder önlemin alınmasını ve astımda fenotipe spesifik tedavinin verilmesini sağlayacaktır (2).

Kronik inflamasyon nedeni ile özellikle sabahın erken saatlerinde ya da gece artan aşırı hava yolu cevabı, tekrarlayan hışıltılı solunum, solunum sıkıntısı, göğüste sıkışma ve öksürük ataklarına yol açar. Bu ataklar sonucu ortaya çıkan hava akımı obstrüksiyonları tedavi ile ya da kendiliğinden geri dönüşümlü olarak sona erer. (14,15). Ataklar halinde gelen bu alevlenmeler, önemli morbidite ve hastane yatışlarına neden olmaktadır (16,17).

Bronsiyal astımda havayollarındaki tıkanıklığa yol açan mekanizma, duyarlılığı artmış havayollarında çeşitli allerjenlerin ya da özgül olmayan uyaranların etkisiyle oluşan bronşiyal obstrüksiyon ve inflamatuvar reaksiyondur. Daralmış bronşlar, bronşların düz kaslarında ve mukus bezlerinde hipertrofi, mukus hipersekresyonu, mukoza ödemi, subepitelyal fibrozis, revaskülarizasyon, inflamasyon hücreleri infiltrasyonu ve deskuame olmuş epitel ve iltihap hücreleri, hastalığın patolojik özelliklerini oluşturur (Şekil 2.1) (18-20).



Şekil 2.1: Astım patogenezi

Astım hastalarının çoğu atopiktir, yani alerjene özel IgE yapımı vardır. Antijen spesifik IgE varlığı cilt testleri ile veya in vitro ELISA, RAST ile serumda gösterilebilir. Çocuklarda atopik astım, erişkinlere göre daha yüksek sıklıkta görülür. Non-atopik astımlılarda hastalık şiddeti sıklıkla daha ağır seyreder. Ağır astım tüm astım içinde yaklaşık %5 oranında görülür ve yüksek dozda inhale astım ilaçlarına yeterli yanıt vermemesi ile kendini gösterir. Çocuklarda astım için en önemli risk faktörü atopidir. Besin alerjisi ya da atopik dermatitli çocuklarda inhalen alerjenlere karşı duyarlılık gelişmeden hava yollarında inflamasyon geliştiği ve bu çocukların kliniğe tekrarlayan vizing ile geldiği bilinmektedir. Öte yandan non-atopik astımlılardan alınan bronş mukoza biyopsilerinde IgE mRNA gösterilmiştir (21).

2.2.1. İnflamasyon

Havayollarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu, düz kas hücrelerinde hipertrofi ve bazal membran kalınlaşması klasik histopatolojik bulgulardır (22). Havayolu obstruksiyonu ve ventilasyon-perfuzyon bozukluğuna yol açan nedenler mukus tıkaçlarıdır. Mukus tıkaçları, mukus, serum proteinleri, inflamatuvar hücreler, dökülmüş epitel hücreleri, makrofajlardan oluşur ve sıklıkla spiral seklinde olduklarından Curshman spiralleri olarak adlandırılır (22).

Astımda mukoza değişiklikleri immün mediatörler aracılığıyla oluşmaktadır. Alerjik yanıtta T hücresi aktivasyonu astıma özgü inflamasyonda anahtar rol oynar (23). Astımda hava yolu inflamasyonunda merkezi rol Th2 (yardımcı) hücrelerdedir. T hücreleri ve salgı ürünleri (sitokinler) havayolu inflamasyonuna neden olur. CD4Th2 hücrelerinde yapılan sitokinler inflamasyon hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını sağlar, aktive eder, hava yollarına göçüne neden olur ve burada kalış sürelerini uzatır. Rol oynayan başlıca sitokinlerden bazıları IgE yapım için gerekli olan IL - 4, eozinofiller için kimyasal bir çekici olan IL - 5, IL - 13 ve kemokinler (eotaxin ve RANTES)' dir (19,20,23).

Astımlı hastalarda alınan bronş biyopsilerinde eozinofil, aktive mukoza mast hücresi ve aktive T hücre infiltrasyonu vardır. Yapısal değişiklikler ise bazal membran kalınlaşması diye isimlendirilen epitelyum altında kollajen depolanması tüm astımlılarda bulunurken, hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle oluşan hava yolu düz kas tabakası kalınlaşması daha çok ağır astımlılarda tespit edilir. Epitelyum hücreleri dökülmüştür, artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) etkisiyle kan damarı sayısında artış (angiogenesis) vardır (24).

Havayolu inflamasyonuna katılan hücreler, kemokinler, sitokinler, steroidlere verilen yanıt ve oksidatif stres astım kliniğini doğrudan etkiler (25). Ağır astımda nötrofil infiltrasyonu varken ataklar sırasında eozinofil sayısında artış dikkati çeker.

2.2.2.Remodeling

Remodeling havayolu hücrelerinde havayolunun yapısında ve bağ dokusu içeriğinde yeniden farklılaşma, migrasyon ve maturasyon gibi dinamik süreçler sonucu değişikliklere yol açan heterojen bir olaydır. Epitel hasarı, uzamış tamir süreci, profibrotik büyüme faktörlerinin aşırı üretimi, fibroblastların miyeloblastlara farklılaşması ve çoğalması remodelingin temelini oluşturur (15). Bu değişiklikler kalıcıdır ve tedavi ile düzelmezler (23,26).

Birçok çocukta vizing okul öncesinde düzelmesine rağmen bir kısmında semptomlar devam eder ve astım gelişir. Havayolunda yapısal değişiklikler, havayolu remodelingi astım

patogenezinde önemli bir role sahiptir. Havayolu epitelindeki retiküler bazal membranın (RBM) kalınlaşması remodeling için karakteristik bir bulgudur ve yetişkinlerde bronkoskopik muayene ile iyi tanımlanmıştır. Yetişkinlerde görülen bu karakteristik bulgular çocuklarda yapılan az sayıdaki çalışmalarda da gösterilmiştir (27,28). Çocuklarda fazla sayıda çalışma olmamasına rağmen birçok raporda RBM kalınlaşmasının ve eosinofilik infiltrasyonun 12. ayda halen başlamadığı ve 30 aylık dönemde gelişmeye başladığı gösterilmiştir (29,30).

Bu çalışmalar çocukluk çağı astımının doğal seyrini değiştirmek için kritik bir dönem olabileceğini düşündürmektedir.

2.2.3. Solunum Yollarının Aşırı Cevabı

Astımın karakteristik özelliklerinden birisi de solunum yollarının inhale ajanlara, soğuk havaya, ekzersize, iritanlara veya hiperventilasyona aşırı cevap vermesidir. Solunum yollarının aşırı cevap vermesinde genetik polimorfizmin, solunum yollarının yapısının (ödem, düz kas hipertrofisi, kollojen depolanması), yaş, günün hangi zamanında olduğunun (özellikle gece) katkısı vardır. Solunum yolu aşırı cevabının bebeklik veya erken çocukluk döneminde gösterilmesi ileride gelişecek klinik astım için risk faktörü olabilir. Pozitif metakolin testi solunum aşırı cevabını göstermede tanısaldır (23,26)

2.2.4. Genetik

Toplumun yaklaşık %5'ini etkileyen ve prevelansın gün geçtikçe arttığı gösterilen bronşiyal astımın oluşumunda genetik geçişin rolü önemlidir. Farklı toplumlarda astımın ortaya çıkışında farklı genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Astım kalıtımı tek genlerin geçişi ile tanımlanan Mendel yasalarına uymayan, çeşitli genlerin etkileşimleri nedeniyle genetik heterojenite gösteren karmaşık bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkelediği bu hastalığın genetiğine ait bilgiler, tüm karmaşıklığa rağmen son 10 yılda oldukça gelişme göstermiştir (31,32).

Çevresel alerjenlere karşı IgE üretimine genetik yatkınlık olarak tanımlanan atopi, astım ile yakın ilişki gösteren bir durumdur. Bronşiyal astımın karakteristik bulguları olan bronş aşırı duyarlılık (BAD) ve total IgE düzeylerinin güçlü genetik bileşenleri olduğu gösterilmiştir. Gen-çevre etkileşimleri duyarlı kişilerde semptomatik evre başlamadan önce başlangıçta presemptomatik evrelere yol açar. Atopi ve BAD varlığı bu presemptomatik evreleri karakterize edebilir. Genler atopi ve ve bronşiyal astıma eğilimi çeşitli yollardan yaratırlar. Bunlar atopiye genel bir eğilim yaratabilirler veya çeşitli alerjenlere karşı spesifik IgE cevabını etkileyebilirler veya atopiden bağımsız olarak BAD üzerine etkileri olabilir. Atopik mekanizmalardan bağımsız olarak inflamasyonu arttırabilirler (33).

Astım ve alerjik hastalıkların ortaya çıkmasında ailede atopi olmasının en önemli etken olduğu, ayrıca atopik hastalıkların belirli ailelerde birikim göstermesi, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden daha sık görülmesi genetik faktörlerin de önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (34). Genetik özellikler tek başına ele alındığında genel olarak astım %5–10 oranında görülürken, ebeveynlerden birinde astım olması durumunda bu oran %20–30, her ikisinde astım olması durumunda ise %60–70 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır (34-36).

Astımın genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda yaklaşık yüz kadar genin astım ve atopi fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Astım genlerinin bazıları koruyucu özellik gösterirken, büyük çoğunluğu astım patogeneze katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla bunun için astım ve fenotipleri ile ilişkili olabilecek 19 kromozom belirlenmiştir. Ancak birçok araştırma grubunun üzerinde birleştiği en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, 13q14-12 ve 16p olmaktadır. 5q bölgesindeki en az 14 genin astım ve atopi ile birlikteliği bildirilmiştir. IL-4, IL-13, CD14 bu genlerin en önemlilerindedir. IL-4 gen bölgesi olarak adlandırılan bu bölge, serum IgE yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Monosit, makrofaj ve polimorfonükleer hücrelerin yüzeyinde yer alan CD14 molekülü güçlü bir lipopolisakkarit reseptörüdür ve immün yanıtın Th1 yönüne kaymasında önemli işlevi bulunmaktadır. Bu nedenle 5. kromozom üzerinde yerleşen CD14 geni astım gelişiminde önem kazanmaktadır (34, 35, 37). Altıncı kromozomda yer alan insan lökosit antijeni - HLA klas II genleri ve spesifik IgE yanıtları arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (34, 38).

Astım fenotipleri ile ilişkili kromozomlardan biri de 12. kromozomdur. Bu bölge üzerindeki aday genler IFN- γ geni, mast hücre büyüme faktörü geni, karboksipeptidaz m geni, IL22 geni, *Interleukin-1 receptor-associated kinase-3* (IRAK3), *Signal transducer and activator of transcription-6* (STAT6) genidir (38-41).

On üçüncü kromozom üzerinde atopi, akar duyarlılığı ve total serum IgA düzeyleri ile ilişki saptanan majör atopi lokusu olarak adlandırılan bir bölge gösterilmiştir. Yirminci kromozom üzerinde yer alan ve metalloproteinaz ailesinin bir üyesi olan ADAM33 geni (kromozom 20p) ile astım ve BAD arasında ilişki tanımlanmıştır (40). Bu gen ürünlerinin fibroblastların ve bronş düz kas hücrelerinin yüzeyinde gösterilmesinden sonra, ADAM33 genindeki polimorfizmlerin astımda remodeling sürecinde ve BAD gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Fillagrin, IL-13, IL-17F geni, sisteinil lökotrien reseptör genleri gibi astım duyarlılığında etkin olan genler gittikçe astım genetiğinde daha popüler olmaya başlamaktadır (35,41).

Genetik araştırmalar hastalığın patofizyolojisine ışık tutarak yeni ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından umut vermektedir. Moleküler genetik alanındaki teknolojinin gelişmesiyle astımda kişisel risk faktörleri daha iyi belirlenmektedir. Astım ve atopi ile ilgili genlerin ve polimorfizmlerin saptanması, erken tanı konulması, risk altındaki bireylere yönelik korunma stratejilerinin geliştirilmesi ve tedaviye verilen yanıtlar arasındaki bireysel farklılıkların belirlenmesi gibi oldukça önemli gelişmelere yol açacaktır (42).

Tablo 2.1: Astımın Çeşitli Komponentleri İle İlişkili Gösterilmiş veya İlişkisi Olabilecek Genler

| Atopik predispozisyon oluşturan genler | Kromozom | 11q-FcεR1β |
|---|-----------------|---------------------------|
| | | 5q-IL-4 |
| | | IL-13 |
| | Kromozom | 6q-IL-17 |
| | Kromozom | 12q-γinterferon |
| | | Mast hücre büyüme faktörü |
| | Kromozom | 13q-PHF11 |
| | Kromozom | 7-GPRA,NSPR1, GPRA154 |
| | Kromozom | 2qDPP10 |
| | Kromozom | 16p-IL-4 reseptörü |
| Spesifik IgE cevabını etkileyen genler | Kromozom | 6p-HLA molekülleri |
| | | 2q-HLA |
| | | 8p-HLA |
| | Kromozom | 14-T hücre reseptörü |
| Bronş tonusunu etkileyen genler | Kromozom | 5q β2 adrenoreseptör |
| | Kromozom | 20-ADAM 33 |

2.2.5: Multi Drug Rezistans-1 (MDR-1) geni lokalizasyonu ve fonksiyonu (ABCB1):

MDR-1 geni 7q21.12 kromozomda lokalizedir ve 1280 aminoasitten oluşan transmembranik P glikoproteinini (P-gp) kodlamaktadır. MDR1 P-gp, ATP bağımlı taşıyıcılar (ABC) ailesinden olup, çok çeşitli substratların biyolojik membranlardan taşınmasını sağlayan transmembranik bir proteindir. ABC taşıyıcı ailesi ABCA'dan başlayıp ABCG'ye kadar uzanan yedi altgruba ayrılmıştır (Şekil 2.2.5). MDR1 P-gp, ABCB1 alt grubunda yer almaktadır. Bu yedi alt grup içerisinde ise bugüne kadar 48 ABC taşıyıcısı insan vücudunda tanımlanmıştır. Bu taşıyıcı proteinler, bütün türlerin hemen hemen her hücresinde vardır ve bunların temel fizyolojik rolleri olduğu bilinmektedir (43,44). Akciğer ve trakea gibi bariyer görevi olan dokularda pek çok ABC taşıyıcı proteinin aktivitesi gösterilmiştir (45). Akciğerde *Multidrug Resistance Protein-1* (MRP1) ve P-gp salınımı özellikle küçük hücreli olan ve olmayan akciğer kanserinde çalışılmıştır (46). İnsan akciğerinde taşıyıcı proteinlerinin fazla olması bu taşıyıcıların akciğeri endojen ve ekzojen toksik maddelere karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (47). Bunun yanında inhalasyon yoluyla alınan ilaçların ve akciğerde metabolize olan pek çok ilacın etkinliği de çeşitli enerji bağımlı taşıyıcıların varlığına ve gösterdiği aktiviteye bağlı olabilir (48). Ayrıca akciğere ait ilaçların da aktive edeceği yerlere ulaşması için de birçok ABC taşıyıcısı gerekmektedir (49). ABCA1 geninde gelişen mutasyonlar, Tangier hastalığına (50), ABCA3 geninde meydana gelen mutasyonlar yeni doğanlarda sürfaktan anormalliklerine neden olmaktadır (51).

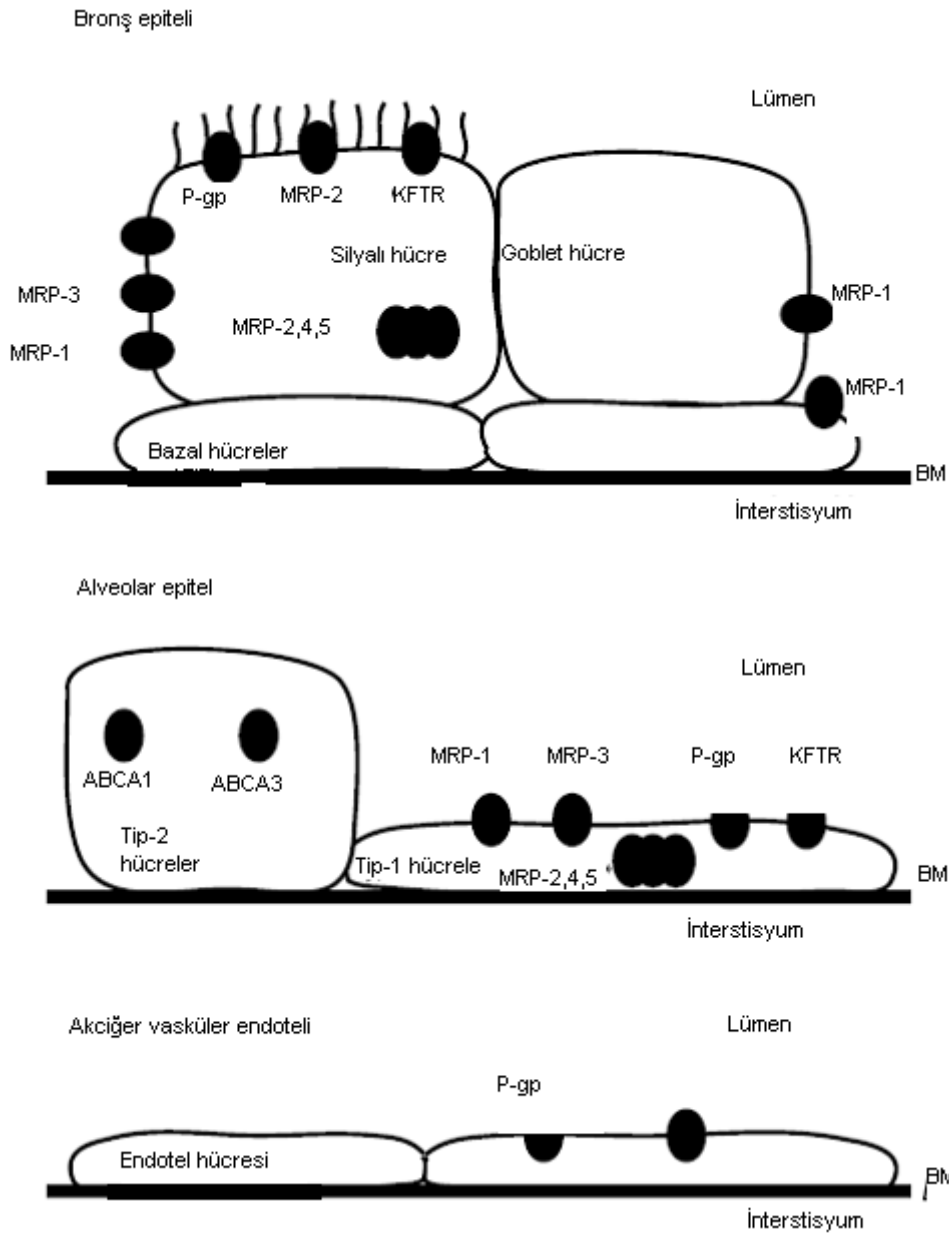
P-gp ksenobiyotikler gibi çevresel faktörlere karşı hücre savunmasında rol alır. Birçok hidrofobik maddelerin transportunu sağlar ve karaciğer ve barsak gibi organların apikal yüzeyinden salınır. Akciğerde, P-gp, silyalı epitel hücrelerin apikal yüzeyinde ya da silyalı toplayıcı kanallardan ve bronşiyal glandlerin seröz hücrelerinin apikal ve lateral yüzeylerinden salınır. Fakat mukus sekrete eden goblet hücrelerinden salınmaz (52).

MDR1 polimorfizmi ilk olarak Hoffmeyer ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (53). MDR1 geninde birçok tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Bu polimorfizmin akciğer hastalıkları üzerinde etkisi halen tartışmalıdır (54,55). Enerji bağımlı taşıyıcıların akciğerde önemli fonksiyonları olduğunu gösteren kesin kanıtlar mevcuttur. Kistik fibroz hastalığında patolojinin temel sebebinin, ABC ailesinden olan MDR1 gen polimorfizminin kistik fibroz transmembranik iletim düzenleyeci (CFTR) gende meydana gelen mutasyonlar olduğu savunulmuştur (56). Ratların akciğer parankiminde MDR1 salınımının değişken olduğu gösterilmiş ve insanlarda da böyle olduğu düşünülmüştür (57).

MDR proteininin antioksidan etki yaparak akciğerleri koruduğu gösterilmiştir (4). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) yapılan bir çalışmada MDR genindeki mutasyonun KOA'la ilişkili olduğu gösterilmiştir. MDR geni ökaryotik hücrelerde multiple ilaç direncinde kritik rol oynar. Özellikle toksik maddelerin atılımı, besinlerin emilimi, iyonların ve peptidlerin transportu ve hücrel sinyallerin iletiminde rol oynar. P-gp proteini adenosin trifosfat (ATP) bağımlı transfer proteindir ve serbest kolesterolü plazma membranından kolesterol esterifikasyonunun gerçekleştiği endoplazmik retikuluma taşır (58,59,60).

Pgp ekspresyonu kişiler arasında oldukça değişkendir ve interetnik çeşitlilik gösterir. Hoffmeyer ve ark. 15 tek nükleotid polimorfizmi saptamıştır (53). Ayrıca exon 26 da 3435 pozisyonunda (C3435) C'den T'ye dönüşüme yol açan bir tek nükleotid polimorfizmi saptamışlardır. Bu tek nükleotid polimorfizmi sessiz bir mutasyon olup, MDR1 proteininin salınımını etkiler (53,61,62).

Bu polimorfizmlerin P-gp'nin fonksiyonunu ve klinik etkinliğini ne kadar etkilediği tam anlaşılamasa da P-gp'nin substratı olan bazı ilaçların farmakokinetiğini etkilediği bilinmektedir. Pekçok hidrofobik ajan, organik katyon ve etopozit, doxorubisin, vinblastin gibi bazı kemoteröpatiklerin P glikoproteininin substratı olduğu bilinmektedir (63 64). Kimyasal karsinojenleri de içeren xenobiyotiklerin karaciğerde sitokrom P450 sistemini etkileyerek MDR gen ifadesini değiştirdiği gösterilmiştir (64).



Şekil 2.2.5: Bronş silyalı epitelde, alveolar epitelde ve akciğer damar endotelinde enerji bağımlı taşıyıcıların yerleşimi (BM: Bazal membran)

2.2.6. Çevresel Faktörler

Çeşitli çevresel faktörler de astımla ilişkili olabilir. Astımı tetikleyen ve havayolları hiperreaktivitesine sebep olan bazı durumlar şunlardır (19,20,65).

- allerjenik yiyecekler (İnek sütü, yumurta, buğday, fındık, balık, katkı maddeleri, kola ve diğer asitli içecekler),

- ısınma yapmadan başlanan egzersizler,
- havadaki sıcaklık ve nem değişimi,
- ilaç (aspirin gibi),
- stres,
- solunum sistemi infeksiyonları (RSV, metapneumovirus, rhinovirus, parainfluenza virus, influenza virus, adenovirus, Mycoplasma pneumonia, chlamidya pneumonia),
- polen,
- hiperventilasyon,
- duygusal durumlar,
- antijenler, (akarlar, hamam böceği),
- evde beslenen hayvan, iritanlar (soğuk hava, kirli hava, aktif yada pasif sigara içiciliği), anksiyete, depresyon, sosyal izolasyon, rinit, sinüzit, gastroözofagial reflü gibi hastalıklardır.

2.3.Astımda Klinik

Astıma özğü kesin bir gösterge yoktur. Bu nedenle astım tanısı için yakınmalar, risk faktörleri, aile hikayesi, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıt önemlidir (17, 66-68).

Astımda en sık görülen kronik semptomlar kuru öksürük ve/veya hışıltıdır. Büyük çocuk ve yetişkinlerde nefes sıkışması, nefes darlığı görülürken küçük çocuklarda göğüs ağrısı görülmektedir. Ataklar halinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi yakınmaların yardımıyla tanı konulur. Alerjen, duman, gazlar, kuvvetli kokular gibi özgül olmayan iritan maddeler ya da egzersize maruz kaldıktan sonra yakınmaların ortaya çıkması, yakınmaların mevsimsel değişiklikler göstermesi, gece veya sabaha karşı kötüleşme, ilaç tedavisi ile veya kendiliğinden geçiyor olması, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması tanıya yardımcı olur (17,68).

Solunumla ilgili şikayetler genel olarak geceleri kötüleşmektedir. Solunum enfeksiyonları veya solunum yolu alerjenlerinin astımı tetiklemesiyle semptomlar belirgin hale gelmektedir. Gün içi semptomlar egzersizle tetiklenebilmektedir. Fiziksel aktivitelerde kısıtlılık, genel yorgunluk astımın diğer semptomlarıdır. Öyküde astım semptomlarının bronkodilatör ve/veya diğer astım tedavisi ile düzelme olması astım tanısını desteklemektedir. Bronkodilatör ve kortikosteroid tedavilerine cevap vermeyen durumlarda astım tanısı yeniden gözden geçirilmeli ve astım semptomlarına neden olan diğer tanılar da düşünülmelidir (18,19).

Bu tanılar

-Kistik fibroz

-Tüberküloz

-Yabancı cisim aspirasyonu

-Bronşiolit

-Boğmaca

-Sinuzit

-Aspirasyon

-Gastroözafagial reflü

-Bronkopulmoner displazi

-Vasküler ring, mediastinal kitleler

-Konjestif kalp yetmezliği yapan kardiyak anomalileri içermektedir (69,70).

2.4.Tanı

2.4.1. Öykü

Astım tanısı ve klinik değerlendirmesinde öykü önemlidir. Semptomlar; nefes darlığı, hışıltı, göğüste baskı hissi ve öksürüktür. En sık, kuru öksürük ve/veya hışıltı görülür. Solunum semptomlarının geceleri kötüleşmesi karakteristiktir. Bronş provokasyon testi uygulananların yaklaşık üçte birinde tek semptomun kronik öksürük olduğu bildirilmiştir (18,71,72).

Üç haftadan uzun süren öksürüklerde ayırıcı tanıda astım akla gelmelidir. Öksürük genelde non-produktiftir. Hasta, koyu kıvamlı, yapışkan, az miktarda balgam çıkarınca rahatlar. Dispne astmatik olguların yaklaşık %15'inde tek semptomdur (72). Solunum sıkıntısı

belirtisi burun kanadı solunumu, suprasternal, interkostal ve substernal retraksiyonlardır. Hafif ve orta atakta hasta yatmak istemez, çocuk hastalar ise oyun oynamak, hareket etmek istemez ve sedanter bir tavır alır. Orta ve ağır ataklarda hışıltı duyulabilir (71). Ağır ataklarda soğukluk, solukluk, uykuya eğilim ve siyanoz olabilir. Özellikle küçük çocuklarda karın kasları ve diyafragmanın aşırı kullanımına bağlı karaciğer ve dalak ele gelebilir (73).

2.4.2.Fizik Muayene

Muayene bulguları astım atağı dışında tamamen normal olabilir. Astım atağı sırasında hışıltı ve ekspiryum uzaması duyulmaktadır. Bazen özellikle sağ alt lobda olan oskültasyonda solunum seslerinde azalma görülmektedir. Havayollarında fazla mukustan dolayı raller ve ronkusler duyulabilmektedir (19).

Fizik muayane yapılırken solunum bulguları değerlendirilmeli ve atopi bulgularının varlığı araştırılmalıdır (20). Zorlu ekspiryum, atopik ekzema, kuru cilt, gözaltında siyah çizgi, konjuktival iritasyon, nazal mukozada persistan ödem, nazal akıntı, alerjik selam, nazal köprüde alerjik kırışıklık varlığı tanıda önemlidir (19,26)

Risk faktörlerinin varlığı; diğer alerjik durumlar (alerjik rinit, alerjik konjonktivit, atopik dermatit, yiyecek alerjisi), ailede astım olması ve / veya soğuk algınlığının olmaması astım tanısını destekler (19).

2.4.3. Laboratuvar Bulguları

Bebeklerde astım için spesifik tanısal bir yöntem yoktur. Tekrarlayan hışıltı ve öksürük atakları ile şüphelenilir. Sıklıkla tanı uzun süreli takip, diğer nedenlerin dışlanması ve bronkodilatör ve/veya antiinflamatuvar tedaviye yanıtın gözlenmesi ile konulur (19,26). Astım tanısı anamnez ve fizik muayene yanında farklı laboratuvar yöntemlerinin kullanılması ile mümkün olabilir.

-Alerji testleri: Solunum yolu alerjenleri duyarlanmayı göstererek astım tanı ve tedavisinde yardımcı olmaktadır. Çocukluk astımının %85'inde solunum yolu alerjenlerine karşı duyarlanma bildirilmiştir (19).

-Solunum fonksiyon testi: Solunum fonksiyon testleri akciğer fonksiyonlarının ölçümü, astım tanısının doğrulanması, astımın şiddetinin değerlendirilmesi ve hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Özellikle semptomların alevlenme dönemindeki FEV1, PEF, FEV1 / FVC

oranında düşüş ile FEV1 düzeyinde bronkodilatör sonrası % 12 den fazla artış astımın tipik spirometrik bulguları olarak yorumlanmaktadır. (19,26). Ataklar arasında semptom yoktur (18). Akciğer fonksiyonlardaki anormallikler havayolunun obstrüksiyonunun derecesi için bir ölçümdür. Solunum fonksiyon testleri 5 yaş altında kooperasyon iyi kurulamayacağı için uygulaması genellikle uygun değildir (74).

-Bronş provakasyon testleri: Solunum fonksiyon testi sonuçları normal sınırlar içinde olup, astım öyküsü veren hastalarda bronş hiperaktivitesini göstermek amacı ile yapılmaktadır. Bu test sırasında metakolin ya da histamin gibi havayollarını daraltan ajanlar kullanılmaktadır (18- 20, 23,26).

-Akciğer grafisi: Astımlı çocuklarda genelde normaldir. Havalanma artışı ve peribronşial kalınlaşma gibi nonspesifik bulgular görülebilmektedir. Akciğer grafisi genellikle astımı taklit eden diğer hastalıkların tespitinde yardımcı olmaktadır (19,20).

-Egzersiz Tolerans Testi (*Trademill*) : Havayolu duyarlılığını ölçmede kullanılan bir başka testtir. *Trademill* egzersiz testinden ya da 6-8 dk'lık bir koşudan sonra, göğüste tıkanıklık hisseden, öksürük refleksi başlayan büyük çocuklarda FEV1 ya da zirve akım hızında %15'lik bir düşüş, ya da FEF 25-75 değerinde %30'luk bir azalma egzersize bağlı astımı düşündürür.

-Kan Tablosu: Tam kan sayımı, eozinofiliyi ve infeksiyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla istenir. Bir çocukta eozinofili varlığı atopi varlığını destekler.

-Nazal Sekresyon ve Balgam İncelenmesi: Balgamda *Charcot- Leyden* kristalleri, *Creola* cisimcikleri ve *Curshmann* spiralleri tespit edilebilir. Nazal sekresyonda %6'ın üzerinde eozinofili saptanması allerjik rinit tanısını destekler. Bol nötrofil ve bakteri görülmesi bakteriyel rinit ve sinuziti düşündürür.

-Ter Testi: Kronik akciğer semptomları olan her çocukta Kistik Fibrosis'i ekarte edebilmek için ter testi yapmak gerekir.

-İmmunoglobulinler: Tekrarlayan ve kronik infeksiyonu olan çocuklarda immun yetersizlik sendromlarını ekarte edebilmek için serum immünoglobulin (Ig)G, IgM ve IgA düzeyleri ölçülmelidir. IgE düzeyi % 75 vakada yüksektir. Normal veya düşük olması astım tanısını ekarte ettirmez. IgE allerjik olayların dışında özellikle paraziter hastalıklarda, hiper IgE

sendromunda, bronkopulmoner aspergillozise, bazı mantar ve viral infeksiyonlarda, neoplazilerde yüksek bulunabilir.

-Üst Gastrointestinal Sistemin Baryum ile Görüntülenmesi: Reflu veya aspirasyona neden olabilen özofagus mide anomalilerinin gösterilmesinde ve mediastinal yapıların havayollarına basısının gösterilmesinde önemlidir (69,70).

-Deri Testleri: Astıma neden olan alerjeni belirlemeye yarar. Antialerjik ilaçlardan etkilenebilir.

-Serum Spesifik IgE (RAST): Deri testi ile aynı amaca yöneliktir. İlaçlardan etkilenmemesi, küçük çocuklarda da uygulanması ve güvenilir olması deri testine göre üstünlüktedir (75).

2.4.4. Astım Sınıflaması

- **Fenotipine göre sınıflama (25)**

1. Erken- geç başlangıçlı astım,
2. Öksürükle seyreden astım: Herhangi başka bir neden olmaksızın iki haftan uzun süren özellikle kuru ve tekrarlayıcı öksürükle seyreden astımdan şüphelenilmelidir. Öksürük tüm gün sürer ancak gece belirgindir. Egzersiz, soğuk hava, üst hava yollarının viral infeksiyonları ile yakınmalar artar. Kişisel veya ailevi atopi sıkça görülür. Öksürük verilen antitusif, antibiyotik, antihistaminik, dekonjestanlara cevap vermez. Hatta daha artabilir. Fizik muayene ve basit spirometre normaldir. Tanı metakolin veya egzersiz provokasyon testinde düşmenin saptanması ve bunun bronkodilatatöre yanıtı ile konur
3. Egzersiz astımı: orta veya ağır egzersizi takiben 8-30 dk arasında maksimal ekspiratuar akım hızlarında azalma ve aşırı hava yolu daralması ile karakterizedir.
4. Noktürnal astım: Noktürnal astım konusundaki bilgiler geliştikçe, gece hastaların kötüleşmesinden sadece brokoskonstrüksiyonun sorumlu olmadığı da anlaşıldı. Sağlıklı bireylerde bile solunum fonksiyonları gece %8 oranında bozulur. Astımlılar da bu sirkadyen ritme uyarlar ancak artmış olan bronş hiperreaktivitesi nedeniyle onlarda gece kötüleşmeleri çok belirgindir ve progresif olup uykunun fazları ile ilişkili değildir. Bronş hiperreaktivitesi de gün ile gece arasında farklıdır. Gün ve gece farkları minimum olan astımlılarda bile hiperreaktivitenin gece iki kat artmış olduğu

gösterilmiştir. Noktürnal astım olanlarda bu artış sekiz kattır. Gerçek neden tam olarak bilinmemekle birlikte, kortizol ve epinefrin düzeylerinin sirkadyen ritmi ve vagal tonusun gece yükselmesi sorumlu tutulmaktadır. Bunların yanısıra enflamasyonun ve mediatör salgılanmasının gün ve gece değişikliklerinin de katkısı olduğu sanılmaktadır. Gece ilerledikçe enflamasyon ağırlaşır, dolayısı ile ödem ve bronkospazm artar.

5. Aspirine duyarlı astım: Aspirinin tetiklediği bir diğer klinik formdur. Erişkin astımların %2-10'unda aspirinle bronş obstrüksiyonu bildirilmiştir. Duyarlılığı kişiden kişiye değişir. Ufak dozlar, ciddi nöbetlere neden olabilir. Hastaların çoğunda Samter triadı denen, rinit, polip ve sinüzit de vardır. Aspirinin siklooksijenaz yolunu bloke ederek prostaglandin yapımını önlediği ve bu nedenle bronkospazm oluşturduğu bilinmektedir. İlaç alındıktan sonra hastada dispne, wheezing, yüz ve boyunda flaşing ve bazen de rinore ve konjunktiva irritasyonu oluşur. Salisilatların dışında indometasin ibuprofen, naproksin gibi diğer non-steroid antienflamatar ilaçlar da aynı etkiyi gösterebilir. Tanı provokasyon testi ile de konabilir.
6. Premenstrüel astım: Perimenstruel dönemde semptomlarda, atak sayısında, hastalık şiddetinde artma ve PEF değerlerinde düşme olarak tanımlanabilir. Bu dönemde progesteron seviyesindeki düşmeden kaynaklandığı hipotezi ile açıklanmaktadır
7. Steroide dirençli astım: İki haftalık 1mg/kg/gün prednisolon tedavisi sonrası FEV1'de tedavi öncesine göre %15'den az düzelme saptanması halidir. Öncesinde plasebo ile yapıpta steroide geçmek daha doğrudur. Glukokortikoid reseptörü ile transkripsiyon faktörü aktive edici protein arasındaki anormallikten oluştuğu belirtilmektedir.
8. Steroide bağımlı astım: Sadece oral glukokortikoid tedavi ile düzelebilen astım formudur. Doz azaltılması veya inhale forma geçilmesi ile hasta kontrol altına alınamaz.
9. Brittle astım: Belirli bir tetikleyici faktör olmaksızın stabil seyretmeyen ani ataklar ile seyreden astımdır. İki tipi vardır. Tip I'de tedaviye yanıt vermeyen zamanın %50'sinde %40 üzerinde diüurnal varyasyonlar vardır. Tip II ani ölümcül ataklarla seyreden ani hava yolu ödemi ve düz kasının kasılmasıdır.
10. Meslek astımı

- **Patogeneze Göre Sınıflama:**

1. IgE'ye bağlı yol (alerjik astım): Ekstresek astım da denir.

Genellikle erken yaşlarda başlar. Hastalarda astımın yanısıra egzama, allerjik rinit (saman nezlesi), ürtiker gibi hastalıklar da vardır. deri testleri pozitif, serum IgE düzeyleri yüksektir. Bu hastalarda ailesel atopi de mevcuttur. Alerjenlerle aralıklı karşılaşma paroksizmal wheezing ve soluk darlığı nöbetlerine yol açar. Atopik kişilerde, semptomlara neden olan çoğunlukla solunan allerjenlerdir. Sindirim yolu ile alınan allerjenler daha az etkilidirler. Solunum yoluyla organizmaya giren allerjenlerin yaptığı astımdır.

2. IgE'ye bağlı olmayan yol(alerjik olmayan yol): İntrensek astım da denir.

Alerjik bir çevresel etkenin neden olmadığı, ailesel ve kişisel atopi öyküsü ve bulgusu olmayan genellikle 30 yaş üstü hastalarda görülen bir klinik biçimdir. İnfeksiyonlar, psikososyal stress paroksizmal wheezing ve soluk darlığı nöbetlerini başlatan nedenlerdir. Genellikle deri testler negatiftir, serum IgE düzeyleri normal veya düşük olabilir, periferik kanda ve balgamda bazen eozinofili saptanabilir. Non spesifik bronş provokasyon testleri pozitifdir. Bu form çocuklarda seyrek görülür.

3. Mikst tip astım

- **Havayolu Obstruksiyonunun Şiddetine Göre Sınıflama (Global Initiative for Asthma, GINA)**

Tablo 2.2: Havayolu Obstruksiyonunun Şiddetine Gore Sınıflama (GINA) (76,77).

| Astım sınıflaması | Gündüz Semptomu | Gece semptomu | Solunum fonksiyon testi |
|-------------------|---|-----------------------|--|
| Hafif İntermitant | Haftada ≤ 2 semptom Atak aralarında normal PEF ve asemptomatik Ataklar kısa birkaç saat-gün | Ayda ≤ 2 | FEV1 veya PEF öngörülenin ≥ 80 PEF değişkenliği < 20 |
| Hafif Persistan | Semptomlar günde < 1 haftada > 2 Ataklar aktiviteyi etkileyebilmekte | Ayda > 2 'den fazla | FEV1 veya PEF ≥ 80 PEF değişkenliği $20-30$ |
| Orta Persistan | Günlük semptomlar Günlük inhale kısa etki | Haftada > 1 | FEV1 veya PEF $\leq 60-80$ |

| | | | |
|----------------|--|----------|---|
| | beta 2 agonist kullanımı | | PEF değişkenliği >%30 |
| | Atak aktiviteyi etkileyebilmekte | | |
| | Atak ≥ 2 | | |
| | Atak günlerce sürmekte | | |
| Ağır Persistan | Sürekli semptomlar Kısıtlı fizik aktivite | Sık atak | Sık FEV1 veya PEF öngörülenin \leq %60 PEF değişkenliği >%30 |

2.4.5. Astım Ağırılığı Ve Kontrol Kavramı

Genel olarak kontrol terimi, hastalığın önlenmesi hasta iyileşmesi olarak algılanabilir. Astım remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalık özelliği taşıdığından, remisyon dönemlerinde hasta kontrol altındaymış gibi düşünülebilir. Bu yüzden kontrolün klinik metotlarla ölçülmesi önemlidir. Güncellenen astım rehberlerinde ağırlık veya hastalık şiddeti kavramlarının yerine ‘kontrol’ kavramı gelmiştir (77). Daha önce astımda hastalığın ağırlığına göre ‘Basamak Tedavisi’ uygulanmaktaydı. Bu yaklaşımla hastaların büyük çoğunluğunun kontrol altında olmadığı ve uygun ilaç kullanmadığı görüldü. Ağırlığa bağlı tedavi yaklaşımın uygun olmadığı ve ağırlık kavramıyla ilgili önemli sorunlar olduğu düşünüldü. Ağırlık değerlendirmesiyle ilgili sorunlar aşağıdaki şekilde maddeler halinde özetlenebilir (78).

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

Bu nedenle hastayı o anki semptom ve fonksiyonlarıyla değerlendirmenin hastalığın değişken doğasına aykırı olduğu sonucuna varılmıştır. Kontrole göre değerlendirme Tablo 2.4.6’ da verilmektedir.

Tablo 2.4.5: Astımda Kontrol değerlendirmesi

| Özellikler | Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü) | Kısmen kontrol altında(birinin bulunması) | Kontrol altında değil |
|---|--|--|--|
| Gün içi semptom | Yok(haftada 2 ya da daha az) | Haftada 2 kezden fazla | |
| Aktivitelerin kısıtlanması | Yok | Var | Kısmen kontrol altındaki bulgulardan 3 |
| Gece semptomları/gece uyanmaları | Yok | Var | ya da daha fazlasının bulunması |
| Rahatlattıcı ilaç gereksinimi | Yok/haftada 2'den az | Var/haftada 2'den fazla | |
| Solunum fonksiyon testi(PEF ya da FEV1) | Normal | <%80 | |
| Alevlenmeler | Yok | Yılda 1 ya da daha fazla | Haftada 1 |

Amaç her ağırlık derecesinde kontrolün sağlanması ve sürdürülmesidir, ancak hastalığın ağırlığına bağlı olarak kontrolün sağlanması için gereken ilaç dozu değişecektir (80,81).

2.4.6.Tedavi

4. Allerjenden Kaçınma

Alerjenlerin astım üzerindeki etkisi alerjene maruziyetin miktarı ve sıklığı ile ilişkilidir. Alerjenlere maruz kalınması duyarlanmaya, semptomların tetiklenmesine ve persistan bronşiyal inflamasyona neden olur. Çalışmalar bazı allerjenlerden kaçınmanın semptomların insidansında azalmayı ve duyarlanmadan korunmayı sağlayabileceğini

göstermektedir (20,65).

Çocuklarda astım tedavisi 2006 yılında yenilenen Küresel Astım Önleme ve Tedavi Klavuzu (Global Initiative for Asthma=GINA) (77) ve bazı ulusal astım klavuzlarına göre yapılmaktadır.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar rahatlatıcı ve kontrol edici tedaviler olmak üzere iki gruptur (26).

5. Farmakoterapi

1. Rahatlatıcı ilaçlar:

Kısa etkili inhale β 2 agonistler,

Diğer bronkodilatörler

2. Kontrol edici ilaçlar

Solunum yolu ile verilen kortikosteroidler

Lökotrien reseptör antagonistleri

Uzun etkili β 2 reseptör agonistleri (Sadece inhale kortikosteroidlerle kombinasyon olarak verilir)

Yavaş salımlı teofilinler

Anti-IgE tedavi

Kromolin sodyum

Oral steroidler

Tedavi, semptomların sıklığı ve/veya ağırlığı, devamlılığına göre basamak yaklaşımına göre yapılmaktadır.

2.4.7.Astım Epidemiyolojisi

Astım insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk olmasına rağmen, her yaşta ortaya çıkabilir. Hastaların % 30'u 1 yaşında semptomatik olurken, %80 - %90'ı 4 – 5 yaşlarında semptomatik hale gelmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adolesan dönemde remisyona uğramaktadır. Ama ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı ağır astım hastası olmaktadır (69, 80).

Özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk döneminde astım ve diğer alerjik hastalıkların sıklığında hızlı bir artış olduğu görülmüş ve bu durum yapılan anket araştırmaları ile ortaya

konulmuş olmakla beraber, araştırmalarda standart bir anket formunun kullanılmaması ve astım tanımında ortak bir karara varılmamış olması ciddi bir engel olarak ortaya çıkmıştır. Bu güçlüğü ortadan kaldırmaya yönelik astım semptomlarının sıklığını araştırmak için standart bir anket olan ‘International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC)’ formu geliştirilmiş ve bu form geniş oranda kabul görmüştür (81). ISAAC çalışmaları ilk olarak 1991 yılında başlatılmıştır. ISAAC ile farklı coğrafik bölgelerde yaşayan çocuklarda astım, allerjik rinit ve atopik ekzemanın prevalanslarını ve ciddiyetini belirlemek, ülke içinde ve ülkeler arasında karşılaştırma yapmak, bu hastalıkları etkileyen genetik, yaşam biçimi, çevresel ve medikal faktörler gibi gelecekte yapılacak etyolojik araştırmalar için temel oluşturacaktır (81).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sivas ve çevre illerinden Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Alerji polikliniğine başvuran 5-17 yaş arası astımlı çocuklar çalışma grubu olarak, genel pediatri polikliniğine başvuran 5-17 yaş arası kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar da kontrol grubu olarak alındı. Ailelere yapılacak işlemler ve amacı anlatılarak izin alındı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma, hastanemiz çocuk alerji ve genel pediatri polikliniğinde 1 Ocak 2012 - 1 Ocak 2013 tarihleri arasında yapıldı.

1. Hasta sayısı $\alpha=0,01$ olarak alındığında $\beta=0,10$ olup $(1-\beta)=0,90$ olup her iki gruba 58 bireyin alınmasına karar verildi ($p=0,961$)

Grup 1- (çalışma grubu): Astım tanılı 58 çocuk (ISAAC kriterlerine göre astım tanısı konulan çocukların hepsinin ayrıntılı öykü, fizik muayeneleri ve tedavi düzenlemeleri yapılarak).

Grup 2-(kontrol grubu): Herhangi bir hastalığı olmayan kontrol amaçlı çocuk polikliniğe başvuran 58 sağlam çocuk.

2. Çalışmamıza Ocak 2012 ve Ocak 2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, çocuk alerjisi ve genel pediatri polikliniğine başvuran 5-17 yaşları arası toplam 116 çocuk alındı.
3. Sistemik hastalığı olan antikonvülzan tedavi alan, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, malnütrisyonu olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.
4. Her iki gruptaki çocuklardan kan örneği alınıp DNA'ları izole edilip, -20°C dolapta saklandı.
5. Çalışma periferik kandan DNA izolasyonunu takiben multiplex PCR ve revers hibridizasyon yöntemleri kullanılarak yapıldı. Yapılacak işlemlerin ayrıntıları aşağıdaki gibidir.

- a. DNA izolasyonu: DNA EDTA'lı ortama alınmış 100 μl periferik tam kandan Vienna Lab Diagnostics DNA izolasyon kiti (Vienna Lab Diagnostics, Avusturya, Viyana) kullanılarak yapıldı. Elde edilen DNA örnekleri etiketlendi ve

-20°C 'de muhafaza edildi.

- b. Multiplex PCR: İzole eden DNA'lar Vienna Lab Diagnostics PGX HIV Kiti (Vienna Lab Diagnostics, Avusturya, Viyana) kullanılarak multiplex bir amplifikasyona tabi tutuldu. Amplifikasyon kiti CYP2D6, MDR1 ve CCR5

genlerine ait biyotin işaretli primerlerin bulunduğu bir amplifikasyon mixi ve Taq DNA polimeraz enzimi seyreltici bir tampondan oluşmaktadır. Elde edilen PCR ürünleri hibridizasyona tabi tutulmadan önce amplifikasyonu olup olmadığını doğrulamak için %2 lik agaroz jelde elektroforeze tabi tutuldu.

c. Hibridizasyon: Kontrol edilen PCR ürünleri Vienna Lab Diagnostics PGX HIV Kiti (Vienna Lab Diagnostics, Avusturya, Viyana) kullanılarak nitroselüloz membrana hibridize edildi. Sonuçlar kitin içinden çıkan forma yapıştırılarak muhafaza edildi.

6. Çalışmamız için hastanemiz tıbbi genetik laboratuvarında aynı teknisyen tarafından, strip assay yöntemi kullanıldı.
7. Astım düşünülen hastalar için rutin olarak; tam kan sayımı, periferik yayma (eozinofil sayısı), IgE, IgA, IgG, IgM değerleri, deri prick testi, spesifik IgE, solunum fonksiyon testi (parametreler FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF25–75, PEF), nazal yayma tetkikleri çalışıldı.
8. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaşa ve cinsiyete göre, boy ve ağırlık persentilleri bakıldı.
9. Aileler veya çocuklardan çalışma için onam formları alındı. Bir ay öncesinde kortikosteroid, uzun etkili antihistaminik, teofilin, oral ya da uzun etkili β -adrenerjik agonistler, inhale antikolinergik ajan kullanımı varsa hasta çalışmaya alınmadı. İhtiyaç varsa son 48 saat içinde kısa etkili antihistaminik ve 6 saat öncesinde inhale β -agonist kullanımına izin verildi.

10. Astım dereceleri GINA (76,77) sınıflamasına göre yapıldı.

İstatistik: Çalışmamızın verileri istatistiksel yönden SPSS (ver;14.0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, khi-kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışma grubu oluşturan 58 astımlı çocuğun 27'si (%46,6) kız, 31'i (%53,4) erkek idi. Hastaların yaşları 5-17 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $9,87\pm 3,02$ yıl idi. Kontrol grubu 58 çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 37'si (%63,8) kız, 21'i (%36,2) erkek idi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($\chi^2=3,48$; $p=0,062$; $p>0,05$)

Kontrol grubunun yaşları 5-17 yıl arasında değişmekte, yaş ortalaması $10,03\pm 2,68$ yıl idi. Hasta grubunun ağırlık ortalaması $38,38\pm 15,33$ kilogram, boy ortalaması $137,14\pm 16,28$ santi metre (cm) idi. Kontrol grubunun ağırlık ortalaması $35,59\pm 20,08$ kilogram, boy ortalaması $132,93\pm 18,8$ cm idi. Her iki grup arasında yaş, ağırlık ve boy yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-1).

Tablo 4.1: Her iki gruptaki bireylerin yaş, ağırlık, boy, yönünden karşılaştırılması

| | Hasta n=58 | Kontrol n=56 | Sonuç |
|--------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| Yaş (yıl) | $9,87\pm 3,02$ | $10,03\pm 2,68$ | $t=0,29$ $p=0,771$ |
| Ağırlık (kg) | $38,38\pm 15,33$ | $35,59\pm 20,08$ | $t=0,82$ $p=0,413$ |
| Boy (cm) | $137,14\pm 16,27$ | $132,93\pm 18,84$ | $t=1,28$ $p=0,200$ |

Hasta grubu: bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında

1. Otuzbir (%53,4) hastada heterozigot (C/T),
2. Onbeş (%25,9) hastada homozigot (T/T),
3. Oniki (%20,7) hastada normal (C/C) mutasyon saptanmıştır.

Kontrol grubu:bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında

1. Yirmisekiz (%51,9) olguda heterozigot (C/T),
2. Sekiz (%14,8) olguda homozigot (T/T),
3. Onsekiz (%33,3) olguda normal (C/C) mutasyon saptanmıştır.

Her iki gruptaki bireyler gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo-4.2).

Tablo-4.2: Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmi Açısından Karşılaştırılması

| GRUPLAR | Heterozigot (C/T) | Homozigot (T/T) | Normal (C/C) | |
|---------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| | MDR-1 geni N (%) | MDR-1 geni N (%) | MDR-1 geni N (%) | Toplam N (%) |
| Hasta | 31 53,4 | 15 25,9 | 12 20,7 | 58 100,0 |
| Kontrol | 29 50 | 8 13,8 | 21 36,2 | 58 100,0 |
| Toplam | 60 51,7 | 23 19,8 | 33 28,4 | 112 100,0 |

$$\chi^2=4.65$$

$$p=0.098$$

$p>0.05$ önemsiz

Hasta grubu: bireyler astım derecesinin ağırlığına göre üç gruba ayrılmıştır.

1. Hafif persistan grupta 24 hasta mevcut olup, bunların 14'ünde (%58,3) heterozigot (C/T) mutasyon, 2'sinde (%8,3) homozigot (T/T) mutasyon, 8'inde (%33,3) normal (C/C) mutasyon saptanmıştır.
2. Orta persistan grupta 17 hasta mevcut olup, bunların 12'sinde (%70,6) heterozigot (C/T) mutasyon, 2'sinde (%11,8) homozigot (T/T) mutasyon, 3'ünde (%17,6) normal (C/C) mutasyon saptanmıştır.

3. Ağır grupta 17 hasta mevcut olup, bunların 5'inde (%29,4) heterozigot (C/T) mutasyon, 11'inde (%64,7) homozigot (T/T) mutasyon, 1'inde (%5,9) normal (C/C) mutasyon saptanmıştır.

Hasta grubu astım ağırlık derecesine göre gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ağır vakalarda, orta persistan ve hafif persistan gruba göre daha fazla oranda (%64,7) homozigot mutasyon görülürken, daha az oranda heterozigot mutasyon (%29,7) ve normal (%5,9) mutasyon görülmüştür. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Orta persistan ve hafif persistan grup arasında homozigot mutasyon oranı açısından fark yokken, orta persistan grupta heterozigot mutasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (Tablo-3)

Tablo-4.3: Astım hastalarında ve kontrol grubunda MDR-1 gen C3435T polimorfizminin allelik dağılımı

| Gruplar | ALLEL | | |
|---------|------------|------------|-----------------|
| | C n (%) | T n (%) | Toplam n (%) |
| Hasta | 55 (47,4) | 61(52,6) | 116(100) |
| Kontrol | 45 (38,8) | 71(61,2) | 116(100) |
| Toplam | 100(43,1) | 132(56,9) | 232(100) |

$\chi^2=1.75$ $p=0.185$ $p>0.05$ önemsiz

Tablo 4.4: Hasta grubundaki bireylerin astım sınıflamasına göre gen mutasyonu yönünden karşılaştırılması

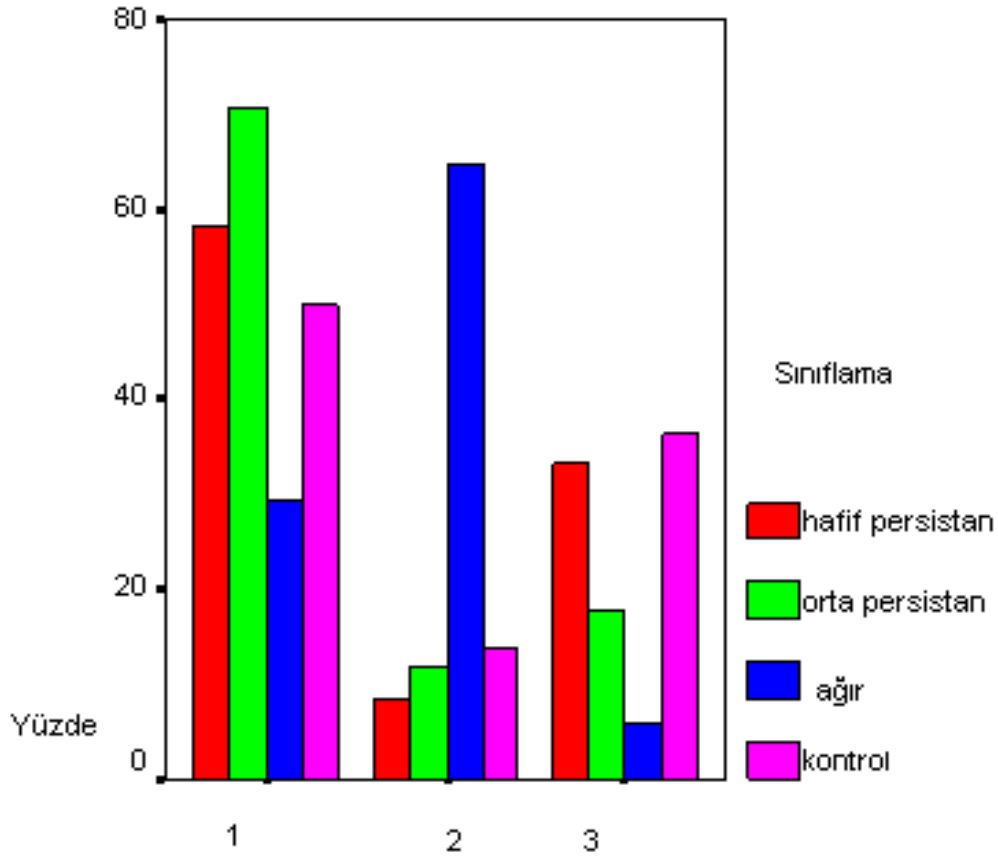
| | | GENMUTASYONU | | | |
|-------------|--------------------|--|--|---|-----------------|
| Hasta Grubu | | Heterozigot (C/T) MDR- 1 geni n (%) | Homozigot (T/T) MDR-1 geni n (%) | Normal (C/C) MDR-1 geni n (%) | Toplam n (%) |
| Sınıflama | Hafif persistan | 14(58,3) | 2(8,3) | 8(33,3) | 24(100) |
| | Orta persistan | 12(70,6) | 2(11,8) | 3(17,6) | 17(100) |
| | Ağır | 5(29,4) | 11(64,7) | 1(5,9) | 17(100) |
| | Toplam | 31(53,4) | 15(25,9) | 12(20,7) | 58(100) |

$\chi^2=20.68$

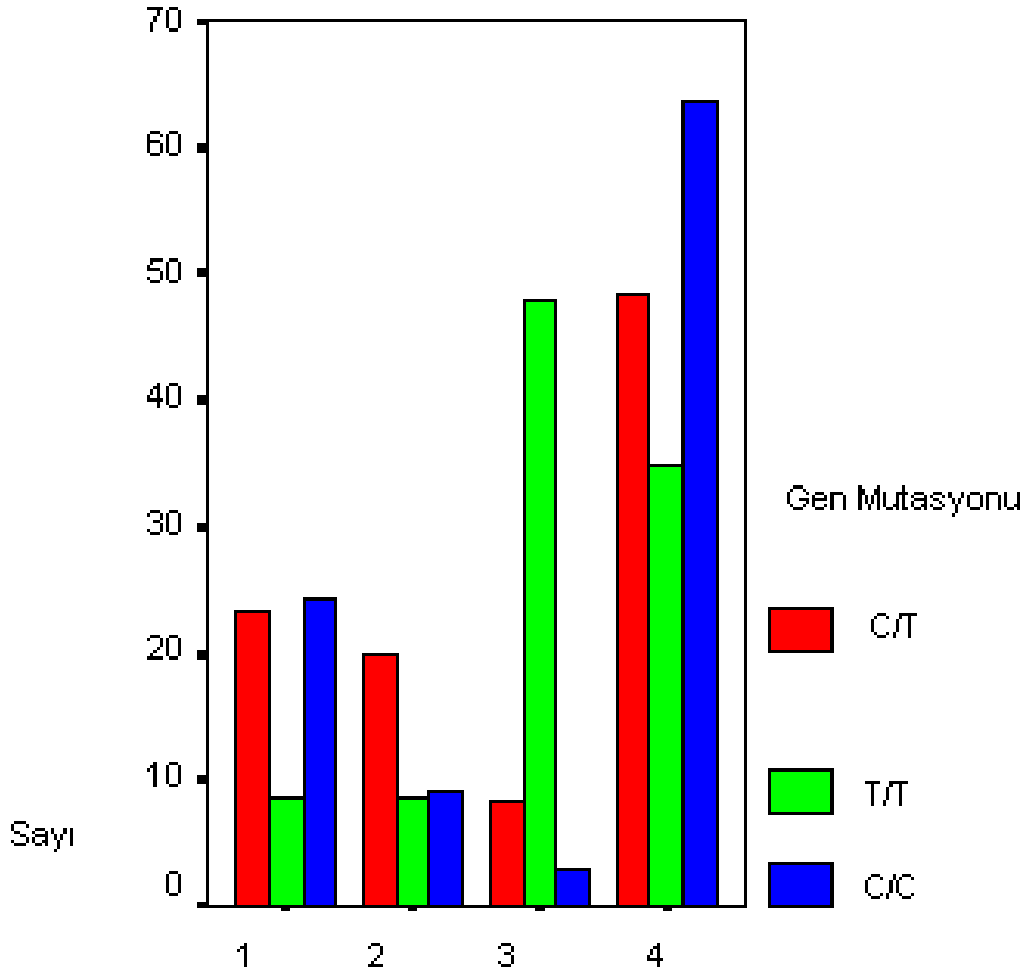
p=0.001

p<0.05 önemli

Hasta grubu cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gen mutasyonu açısından erkek hastalarda heterozigot mutasyon daha fazla iken, kız hastalarda homozigot mutasyon daha fazla bulunmuştur. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubu cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gen mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 4.1: Hafif persistan, orta persistan, ağır astım ve kontrol grubunda MDR-1 gen sonuçları: 1: Heterozigot MDR-1 geni (C/T), 2: Homozigot MDR-1 geni (T/T), 3: Normal MDR-1 geni (C/C),



Şekil 4.2: Astım ve kontrol grubunun gen mutasyon sonuçları

1: Hafif persistan grup, 2: Orta persistan grup, 3: Ağır grup, 4: Kontrol grubu

5.TARTIŞMA

Astım, değişik uyarılara karsı hava yolu duyarlılığında artış ve tekrarlayan geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır (1). Astımlı hastanın karakteristik fizik muayene bulgusu hışıltıdır. Hışıltı genel olarak ekspiryumda duyulmasına rağmen, ağır ataklarda hem inspiryum ve hem de ekspiryumda duyulabilir. Atak sırasında hışıltı, takipne, dispne, ekspiryumda uzama, yardımcı solunum kaslarını kullanma, siyanoz, taşikardi ve pulsus paradoksus görülebilir. Ağır ataklarda hastada hava açlığı görülebilir (75).

Astımın altta yatan klinik ve inflamatuvar fenotipine göre heterojen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Astım tedavisi genel olarak çoğu hastada etkilidir. Bazı hastalarda tedaviye rağmen yetersiz hastalık kontrolü, düzelmeyen semptomlar ve ataklar olabilir (82). Ataklar tekrarlayan hışıltı atakları, öksürük ve nefes almakta zorlukla karakterizedir. Bu şikâyetler tedavi ile veya kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte ağır astım grubuna giren hastalarda atak dışında da yakınmalar sürebilir. Bunlarda sürekli bir solunum güçlüğü, öksürük ve balgam, solunum fonksiyonlarında bozukluk görülebilir. Bir kısım hafif astımlı çocukta ise hiç solunum sıkıntısı olmasızın sadece öksürük şeklinde ataklar olabilir (75).

Astımlı çocukların aile bireylerinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların bulunması bu hastalıkların ortak bir ailesel ya da kalıtsal temeli olduğunu düşündürmektedir. Anne ya da babanın biri astımlı ise doğacak bebeğin astımlı olma riski % 20 - % 30'larda iken, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu olasılık % 60 - % 70'lere yükselmektedir. İkizlerde yapılan çalışmalarda ise monozigotlarda dizigotlara göre çok daha yüksek oranlarda astım görüldüğü bildirilmektedir. Gözlemler astımın kalıtsal özelliğini göstermektedir ama kalıtım şekli kesin olarak belirlenememiştir. Klasik bağlantılı genom taramaları ve ince haritalama yaklaşımları astıma duyarlılığın orta derecede etkili çok sayıda gen tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (83,84).

Astım kompleks genetik bir hastalık olup birçok genin birbirleriyle (gen-gen etkileşimi), ya da enfeksiyonlar (viral, bakteriyel), alerjen maruziyeti, hava kirliliği, sigara gibi çevreyle (gen-çevre etkileşimi) olan etkileşimini içermektedir (85,86).

Astım kronik inflamatuvar bir hastalık olduğundan, patogenezinde mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri gibi birçok hücre ve hücresel elemanın rol oynamaktadır. Astım prevalansı ılıman iklimli, ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde düşük olma eğilimindedir. Yaşam tarzındaki refahın artmasıyla bu oran yükselir (87,88). Ayrıca kalıtsal bir zeminde, farklı kişilerde değişik derecelerde ortaya çıkabilir. Biyokimyasal, immunolojik,

enfeksiyöz ve psikolojik faktörlerin etkisi ile oluşabilen karmaşık bir hastalıktır (18). Toplumun yaklaşık %5'ini etkileyen ve prevelansın gün geçtikçe arttığı gösterilen bronşiyal astımın oluşumunda genetik geçişin rolü önemlidir. Farklı toplumlarda astımın ortaya çıkışında farklı genetik ve farklı çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Astım kalıtımı tek genlerin geçişi ile tanımlanan Mendel yasalarına uymayan, çeşitli genlerin etkileşimleri ve genetik heterojenite varlığı nedeniyle karmaşık bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkilediği bu hastalığın genetiği, tüm karmaşıklığa rağmen son 10 yılda oldukça gelişme göstermiştir (89,90).

Astımın genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda yaklaşık yüz kadar genin astım ve atopi fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Astım genlerinin bazıları koruyucu özellik gösterirken, büyük çoğunluğu astım patogenezinde katkıda bulunmaktadır.

İlaçlara yanıt ve ilaçlara bağlı yan etkiler ilaçları metabolize eden enzimlerdeki genetik değişikliklere bağlı olarak aynı toplumdaki bireyler arasında bile farklılık gösterir. Bu fark ilaç direnci oluşturan MDR genlerinin artmış ekspresyonuna bağlı olabilir (6).

Farklı ilaç düzeyleriyle ilişkisi olması dışında MDR polimorfizminin Parkinson hastalığı, inflamatur barsak hastalığı, dirençli epilepsiler ve HIV tedavisi sırasında CD4 hücrelerin yenilenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (91,92,93).

Yapılan çalışmalarda akut inflamasyonda P-gp salınımı ve aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir (94). Bununla birlikte MDR-1 polimorfizminde de P-gp salınımı da azalmaktadır (95). Ülkemizde hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada birçok metabolik olayda yer alan MDR-1 homozigot ve heterozigot polimorfizmiyle abdominal aort anevrizması arasında bir ilişki olabileceği saptanmıştır. Bu gendeki polimorfizm abdominal aort anevrizmasına yol açan birçok metabolik fonksiyonda rol oynayabilir (5).

MDR proteininin antioksidan etki yaparak akciğerleri koruduğu gösterilmiştir (5). MDR1 P-gp, ATP bağımlı taşıyıcılar (ABC) ailesinden olup, çok çeşitli substratların biyolojik membranlardan taşınmasını sağlayan transmembranik bir proteindir. P-gp, toksik madde ve metabolitlerin hücre içinde birikmesini engellemektedir (96). Bu taşıyıcı proteinler, bütün türlerin hemen hemen her hücresinde vardır ve bunların temel fizyolojik rolleri olduğu bilinmektedir (43). Akciğer ve trakea gibi bariyer görevi olan dokularda pek çok ABC taşıyıcı proteinin aktivitesi gösterilmiştir (45) İnsan akciğerinde taşıyıcı proteinlerin fazla olması bu taşıyıcıların akciğeri endojen ve ekzojen toksik maddelere karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (52).

Yapılan bir çalışmada meme kanserli hastalarla kontroller arasında C3435T genotip sıklığı açısından fark bulunmamış. C3435T polimorfizmiyle salınım düzeyi araştırılmış ve sağlıklı kontrollere göre meme kanserli hastalarda MDR1 salınım düzeyi TT genotipi olanlarda CT ve CC genotipi olanlara göre daha düşük saptanmıştır (97).

İdiyopatik trombositopenik purpuralı (ITP) çocuk hastalarla, kontroller arasında MDR1 geninde allel dağılımı açısından fark bulunmamıştır (98). Ayrıca yine aynı çalışmada ITP'li hastalar arasında MDR-1 geni ve tedavi cevabı arasında da fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da astımlı çocuk hastalar ve kontroller arasında MDR-1 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Fakat astım ağırlığına göre baktığımızda ağır astımlılarda homozigot mutasyon istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Başka bir çalışmada MDR1 geninin 26.ekzonunda lokalize olan 3435 T allel polimorfizminin KOAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da astımlı hastalar ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında ağır astımlı hastaların orta ve hafif persistan astımlı hastalara göre MDR-1 T/T homozigot mutasyonu daha fazla taşıdıklarını gördük.

Yapılan iki ayrı çalışmada birinde nefrotik sendromlu 216 çocuk ve diğerinde nefrotik sendromlu 170 çocuk çalışmaya alınmıştır. Her iki çalışmada da MDR1 genindeki mutasyonların steroide dirençli nefrotik sendroma yatkın oldukları saptanmıştır (99,100). Yine başka bir çalışmada kolşisin tedavisine dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında MDR1 geniyle C3435T polimorfizminin ilişkili olduğu saptanmıştır (100). Ayrıca T allel sıklığında bir artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ağır astımlı hastalarla hafif ve orta persistan astımlı hastalara göre anlamlı şekilde MDR-1 gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır. Fakat astım hastaları ve kontrol vakaları arasında allel sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

MDR-1 geninin 26. eksonunda tek nükleotid polimorfizmi (C3435T) P-glikoprotein ekspresyonunu azaltmakta ve insanlar arasında ekspresyon farklılıklarına yol açmaktadır. Ayrıca MDR-1 gen polimorfizmi toplumlararası farklılıklar göstermektedir (6). Türk toplumunda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Bebek ve ark tarafından 2005 yılında, 174 sağlıklı kontrol (10-86 yaş) üzerinde yapılan bir çalışmada allel dağılımının % 51'ini C ve % 49'unu T alleli oluşturduğu gösterilmiştir. Genotip dağılımları %28,2 CC, %46 CT ve %25,8 TT olarak bulunmuştur. Cins ve genotip arasında bağlantı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise erkek hastalarda heterozigot (C/T) mutasyon daha fazlayken, kız hastalarda

homozigot (T/T) mutasyonu daha fazla saptadık. Bu farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk. Kontrol grubundaki bireyler cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gen mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Kerb ve ark tarafından Türkler üzerinde 2001 yılında 86 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan başka bir çalışmada C/C, C/T, T/T genotip dağılımı %29, %47, %24 olarak bulunmuştur (101.) Bu çalışma Türk Toplumunda MDR1 geni allel dağılımını göstermek amaçlı yapılmıştır. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerde normal mutasyon (C/C) %36,2, heterozigot(C/T) %50, homozigot (T/T)%13,8, olarak saptadık.

Yapılan çalışmalarda astımın puberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görüldüğü, pubertede bu riskin dengelendiği, puberte sonrasında ve erken yetişkinlikte kadınların erkeklerden daha sık etkilendiği görülmüştür (102). Bizim çalışmamızda hastalarımız puberte öncesi ve sonrası diye ayrılmadığından bu şekilde bir sonuç saptayamadık. Fakat homozigot mutasyon kızlarda daha çok görülmüş olup ağır astımın kız çocuklarda daha fazla olduğunu saptadık. Dünyanın farklı birçok yerinde cinsiyet ve astımla ilgili farklı sonuçlar vardır (103-106). Bu durumu açıklayacak güvenilir bir neden yoktur. Bjerg ve ark.'larının çalışmasında (107) astım, erkeklerde kızlara göre daha fazla görülmüştür. Ayrıca ağır semptomlar (uykudan uyandıran vizing) ve astım tedavisi alma oranı erkeklerde daha fazla görülmüştür. Fakat Almanya (108), İngiltere (103,105), Brezilya (109) ve İran'dan (110) yapılan başka çalışmalarda astım semptomları kızlarda daha fazla görülmüştür. Türkiye'den yapılan çalışmalarda (111,112) ve İran'dan (113) yapılan başka bir çalışmada cinsiyetle astım semptomları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Dünyanın farklı merkezlerinden cinsiyet ve astım arasında farklı sonuçlar ortaya çıkması belki de hormonal faktörler, çevresel faktörler ya da yaşam tarzına bağlı olabilir. Bu konuyla ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak astımlı çocuk hastalar ile kontroller arasında MDR-1 gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak fark bulmadık. Fakat astımlı çocuk hastalar arasında ağırlıklarına göre karşılaştırdığımızda ağır astımlı hastalarda daha fazla oranda T/T homozigot MDR-1 gen mutasyonu saptadık. Ayrıca ağırlık derecesine göre hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ağır astımda orta persistan ve hafif persistan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha fazla oranda homozigot mutasyon saptadık. Bu fark orta ve hafif persistan grupta kontrole göre farklı değildi. Bu nedenle farklılığın ağır astımlı hastalardan kaynaklandığı sonucuna ulaştık. Sonuç olarak hastalar astım tanısı aldıklarında MDR-1 gen sonucuna göre ileride özellikle ağır astım olabilecekleri riskli grup şeklinde sınıflandırabiliriz.

Bunun sonucunda da ağır astımlı hastaların tedavisi erkenden başlanabilir ve uzun dönemli yakın takibi yapılabilir. Böylece hastayı astımın kronik komplikasyonlarından koruyabiliriz. Ayrıca hastanın atakların sayısını azaltabilir ve ataklarının daha hafif geçmesini sağlayabiliriz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışma grubu oluşturan 58 astımlı çocuğun 27'si (%46,6) kız, 31'i (%53,4) erkek idi.

2. Kontrol grubu 58 çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 37'si (%63,8) kız, 21'i (%36,2) erkek idi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($\chi^2=3,48$; $p=0,062$; $p>0,05$)

3. Hasta grubunun ağırlık ortalaması $38,38\pm 15,33$ kilogram, boy ortalaması $137,14\pm 16,28$ santi metre (cm) idi. Kontrol grubunun ağırlık ortalaması $35,59\pm 20,08$ kilogram, boy ortalaması $132,93\pm 18,8$ cm idi. Hastaların yaşları 5-17 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $9,87\pm 3,02$ idi. Kontrol grubunun yaşları 5-17 arasında değişmekte, yaş ortalaması $10,03\pm 2,68$ idi. Her iki grup arasında yaş, ağırlık ve boy yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

4. Hasta grubundaki bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında; otuzbir (%53,4) hastada heterozigot (C/T), onbeş (%25,9) hastada homozigot (T/T), oniki (%20,7) hastada normal (C/C) mutasyon saptanmıştır.

5. Kontrol grubundaki bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında; yirmisekiz (%51,9) olguda heterozigot (C/T), sekiz (%14,8) olguda homozigot (T/T), onsekiz (%33,3) olguda normal (C/C) mutasyon saptanmıştır. Her iki gruptaki bireyler gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

6. Hasta grubundaki bireyler astım derecesinin ağırlığına göre üç gruba ayrılmıştır; hafif persistan grupta 24 hasta mevcut olup, bunların 14'ünde (%58,3) heterozigot (C/T) mutasyon, 2'sinde (%8,3) homozigot (T/T) mutasyon, 8'inde (%33,3) normal (C/C) mutasyon saptanmıştır. Orta persistan grupta 17 hasta mevcut olup, bunların 12'sinde (%70,6) heterozigot (C/T) mutasyon, 2'sinde (%11,8) homozigot (T/T) mutasyon, 3'ünde (%17,6) normal (C/C) mutasyon saptanmıştır. Ağır grupta 17 hasta mevcut olup, bunların 5'inde (%29,4) heterozigot (C/T) mutasyon, 11'inde (%64,7) homozigot (T/T) mutasyon, 1'inde (%5,9) normal (C/C) mutasyon saptanmıştır.

7. Hasta grubundaki bireyler astım ağırlık derecesine göre gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

8. Ağır vakalarda, orta persistan ve hafif persistan gruba göre daha fazla oranda (%64,7) homozigot mutasyon görülürken, daha az oranda heterozigot mutasyon (%29,7) ve normal (%5,9) mutasyon görülmüştür. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

9. Orta persistan ve hafif persistan grup arasında homozigot mutasyon oranı açısından fark yokken, orta persistan grupta heterozigot mutasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

10. Hasta grubundaki bireyler cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gen mutasyonu açısından erkek hastalarda heterozigot mutasyon daha fazlayken, kız hastalarda homozigot mutasyon daha fazla bulunmuştur. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubundaki bireyler cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gen mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

11. Sonuç olarak ağır astımlı hastalarda daha fazla oranda T/T homozigot MDR-1 gen mutasyonu saptadık. Bu da bize hasta astım tanısı aldığıında MDR-1 genine bakarak hastayı astım açısından derecelendirmemizi sağlayabilir. Bunun sonucunda da özellikle ağır astımlı hastaların tedavisi erkenden başlanabilir ve uzun dönemli yakın takibi yapılabilir. Böylece hastayı astımın kronik komplikasyonlarından koruyabilir, hastanın atakların sayısını azaltabilir ve ataklarının daha hafif geçmesini sağlayabiliriz.

7. KAYNAKLAR

- 1.Karaman Ö. Pediatrik astımda tanı. Güncel Pediatri, 4: 12-14, 2006.
- 2.Hai Lee Chung. Asthma in childhood: a complex, heterogeneous disease. Korean J Pediatr.54:1-5, 2011.
- 3.Blumenthal MN. The role of genetics in the development of asthma and atopy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 5:141-145, 2005.
- 4.Doğan OT, Katrancıoğlu N, Karahan O, Sanlı GC, Zorlu A. Frequency of the mdr-1 C>T gene polymorphisim in patients with COPD. Clinics, 65:1115-1117, 2010.
- 5.Manduz Ş, Katrancıoğlu, N1 Karahan O, Yılmaz MB, Özdemir Ö, Berkan Ö. Associations between common 3435 C>T variants of the multi-drug resistance [MDR-1 (ABCB1)] gene and abdominal aortic aneurysm: a pilot study. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 19: 177-181, 2011.
- 6.Bebek N, Çine N, Öner GÖ, Eşkazan E, Özbek U. Türk Toplumunda MDR-1 C3435T Polimorfizminin Genotip ve Allel Sıklığı. Journal of Neurological Sciences. 22:261-266, 2005.
- 7.Lee YA, Wahn U, Kehrt R ve ark. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. Nat Genet, 26: 470-473, 2000.
- 8.Kalyoncu AF, Epidemiyoloji İç: ulusal verilerle astma (Ed.Kalyoncu AF,Türктаş H) Ankara 8-38 s., 1999.
- 9.Boguniewicz M. Allergic disorders. Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR (editors).Current Pediatric Diagnosis Treatment. 17.Baskı, Lange medical books:McGraw-Hill,: 1080-1082 p., 2005.
- 10.Soren Erik Pedersen, Suzanne S. Hurd, Robert F. Lemanske Jr., Allan Becker, Heather J. Zar, Peter D. Sly, Manuel Soto-Quiroz,Gary Wong, Eric D. Bateman. Pediatr Pulmonol. 46:1-17, 2011.
- 11.ad hoc Statement Committee, American Thoracic Society. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. Am J Respir Crit Care Med, 170:319-343, 2004.
- 12.Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. Results from a longitudinal population study. Am J Respir Crit Care Med,161:1820-1824, 2000.
- 13.Boezen HM, Jansen DF, Postma DS. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance. Clin Chest Med,25:237-245, 2004.
- 14.Erika von Mutius. Gene-environment interactions in asthma Munich, Germany. J Allergy Clin Immunol,123: 3-11, 2009.

15. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ ve ark. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, 31:143-178, 2008.
16. Imada Y, Fujimoto M, Hirata K ve ark. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. *BMC Res Notes*, 2:54, 2009.
17. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, 351:1225-1232, 1998.
18. Önes Ü. Bronsiyal astım. Neyzi O, Ertugrul T. *Pediatric Cilt 1. 3. Baskı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 11:616-625, 2002.
19. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DYM. Childhood asthma. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 953-970 pp, 2007.
20. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*, 22:789-815, 2004.
21. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, O'Connor BJ, Durham SR, Lee TH, Gould HJ.. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 119: 213-218, 2007.
22. Mungan D. Astım patogenezi. Erkan F. (ed) *Türkiye klinikleri allerji astım özel sayısı*, 1:7-19, 2005.
23. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 111:502-519, 2003
24. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, Wardlaw A, Bradding P, Pavord I, Brightling C. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis, 120:813-819, 2007.
25. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*, 8:183-192, 2008.
26. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J; The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, 63: 5–34, 2008.
27. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, Zanin ME, Zuin R, Maestrelli P, Fabbri LM, Saetta M. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 174:975-981, 2006.
28. Fedorov IA, Wilson SJ, Davies DE, Holgate ST. Epithelial stress and structural remodelling in childhood asthma. *Thorax*, 60:389-394, 2005.

29. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, Turpeinen M, Rogers AV, Payne DN, Bush A, Haahtela T, Mäkelä MJ, Jeffery PK. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*,171:722-727, 2005.
30. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK.. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*,176:858-864, 2007.
31. Manian P. Genetics of asthma: a review. *Chest*, 112:1397-1408. 1997.
32. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*, 8:169-182, 2008.
33. Li A, Hopkin JM. Atopy phenotype in subjects with variants of the beta subunit of the high affinity IgE receptor. *Thorax*, 52:654-655, 1997.
34. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy*, 29:1023-1032, 1999.
35. Demir E, Midyat L. Astım Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 5:6-16, 2009.
36. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*, 7: 95-100, 2006.
37. Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine O, Howard TD, Whittaker PA, Meyers DA, Postma DS, Bleeker ER. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir Crit Care Med*, 163:965-969, 2001.
38. Zeyrek D. Astım bronşiale tanılı çocuklarda IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti gen polimorfizmi. Yan dal uzmanlık tezi, İzmir, 2006.
39. Xu J, Meyers DA, Ober C, Blumenthal MN, Mellen B, Barnes KC, King RA, Lester LA, Howard TD, Solway J, Langefeld CD, Beaty TH, Rich SS, Bleeker ER, Cox NJ; Collaborative Study on the Genetics of Asthma. Genomewide screen and identification of gene-gene interactions for asthma susceptibility loci in three U.S populations: collaborative study on the genetics of asthma. *Am J Hum Genet*, 68: 1437-1446, 2001.
40. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning SP, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benchekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald MG, Huang H, Gibson R, Allen KM, Pedan A, Danzig MR, Umland SP, Egan RW, Cuss FM, Rorke S, Clough JB, Holloway JW, Holgate ST, Keith TP. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*, 418:426-430, 2002.

41. Zhang J, Pare PD, Sandfor AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Research*. 9:1-8, 2008.
42. Bierbaum S, Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children-*Respiratory Medicine*, 101: 1369–1375, 2007.
43. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res*, 42:1007-1017, 2001.
44. Sarkadi B, Müller M, Holló Z. The multidrug transporters--proteins of an ancient immune system. *Immunol Lett*, 54:215-219, 1996.
45. Langmann T, Mauerer R, Zahn A, Moehle C, Probst M, Stremmel W, Schmitz G.. Real-time reverse transcription-PCR expression profiling of the complete human ATP-binding cassette transporter superfamily in various tissues. *Clin Chem*, 49:230-238, 2003.
46. Scheffer GL, Pijnenborg AC, Smit EF, Muller M, Postma DS, Timens W, van der Valk P, de Vries EG, Scheper RJ. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung. *J Clin Pathol*, 55:332–339, 2002.
47. Scheffer GL, Pijnenborg AC, Smit EF, Müller M, Postma DS, Timens W, van der Valk P, de Vries EG, Scheper RJ. Multidrug resistance related molecules in human and murine lung. *J Clin Pathol*, 55:332-339, 2002.
48. Hamilton KO, Yazdanian MA, Audus KL. Contribution of efflux pump activity to the delivery of pulmonary therapeutics. *Curr Drug Metab*, 3:1-12, 2002.
49. Hamilton KO, Yazdanian MA, Audus KL. Contribution of efflux pump activity to the delivery of pulmonary therapeutics. *Curr Drug Metab*,3:1–12, 2002.
50. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouelette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*, 22:336-45, 1999.
51. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*, 350:1296-1303, 2004.
52. van der Deen M, de Vries EG, Timens W, Scheper RJ, Timmer-Bosscha H, Postma DS. ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung. *Respiratory Research*, 6:59, 2005.
53. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human

- multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97:3473-3478, 2000.
54. Sinués B, Fanlo A, Bernal ML, Mayayo E, Bello S, Rubio E, Isla D. MDR-1 C3435T genetic polymorphism and tobacco-related lung cancer. *Oncology*, 64:183-185, 2003.
55. Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, Taron M, Lopez-Vivanco G, Camps C, Botia M, Nunez L, Sanchez-Ronco M, Sanchez JJ, Lopez-Brea M, Barneto I, Paredes A, Medina B, Artal A, Lianes P. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 15:1194-1203, 2004.
56. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245:1066-103, 1989.
57. Johannesson M, Nordqvist AC, Bogdanovic N, Hjelte L, Schalling M. Polymorphic expression of multidrug resistance mRNA in lung parenchyma of nonpregnant and pregnant rats: a comparison to cystic fibrosis mRNA expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 239:606-611, 1997.
58. Drach J, Gsur A, Hamilton G, Zhao S, Angerler J, Fiegl M, Zojer N, Raderer M, Haberl I, Andreeff M, Huber H. Involvement of P-gp in the transmembrane transport of IL-2, IL-4 and IFN- γ in normal human T-lymphocytes. *Blood*, 88:1747-1754, 1996.
59. Batetta B, Dessì S, Putzolu M, Sanna F, Spano O, Mulas MF, Petruzzo P, Cappai A, Brotzu G. MDR1 gene expression in normal and atherosclerotic human arteries. *J Vasc Res*, 36:261-271, 1999.
60. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, Mayberg MR, Benghez L, Janigro D. Overexpression of Multiple Drug Resistance Genes in Endothelial Cells from Patients with Refractory Epilepsy. *Epilepsia*, 42:1501-1506, 2001.
61. Riordan JR, Deuchars K, Kartner N, Alon N, Trent J, Ling V. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines. *Nature*, 312:817-819, 1985.
62. Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM, Pastan I, Roninson IB, Ling V. The MDR1 gene, responsible for multidrug resistance, codes for P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*, 141: 956-962, 1988.
63. Choudhuri S, Klaassen CD. Structure, Function, Expression, Genomic Organization, and Single Nucleotide Polymorphisms of Human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) Efflux Transporters, *International Journal of Toxicology*, 25:231-259, 2006.

64. Thorgeirsson SS, Huber BE, Sorrell S, Fojo A, Pastan I, Gottesman MM. Expression of the multidrug-resistant gene in hepatocarcinogenesis and regenerating rat liver. *Science*, 236:1120–1122, 1987.
65. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW ve ark. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*, 8: 483- 491, 1995.
66. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *Allergy Clin Immunol*, 104:169-174, 1999.
67. Uyan AP. Çocukluk çağında astım. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Astım Özel Sayısı* 5:1-5, 2009.
68. İnal A, Karakoç GB. Çocukluk Çağı Astımı Gelişimindeki Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 5:22-32, 2009.
69. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children *Pediatrics*, 109:362-367, 2002.
70. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 332:133-138, 1995.
71. William W. Hay, Jr. Anthony R. Hayward, Myron J. Levin, Judith M. Sondheimer. *Current Pediatric Diagnosis & Treatment* 16 th edition, 1051-1079, 2003
72. Yıldırım N, Akcakaya N, Aydemir EH, Oz F. Brons astımı ve allerjik rinit. *Allerjiler*, 9-53, 91-104, 2001.
73. Erkan L. Cocuklarda astma. Baris D (ed). *Brons Astması*, Ankara, 87-97, 1991
74. Rudolph C.D, Rudolph A.M, Hostetter M.K, Lister G, Siegel N.J. *Rudolph's Pediatrics* 21 st edition, 23: 1950-1963, 2002.
75. Cokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcioğlu Y, Sarimurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax*, 56: 25-29, 2001.
76. Higlits of the Expert Panel Report 2. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma* National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Publication. February 1997.
77. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006*. The Global Initiative for Asthma 2006. <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp>; accessed 7 November 2007.

78. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*,32:545-554, 2008.
79. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 117:519-521, 2006.
80. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ*, 309: 90-93, 1994.
81. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The international study of asthma and allergies in childhood (ISSAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
82. No authors listed. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 2341–2351, 2000.
83. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. A genomewide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet*, 15: 389-392, 1997.
84. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, Faux JA, Ryan GF, le Süeuf PN, Lathrop GM, Musk AW, Cookson WO. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature*, 383: 247-250, 1996.
85. Ober C, Vercelli D. Gene–environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends Genet*, 27: 107–115, 2011.
86. Holloway JW, Arshad SH, Holgate ST. Using genetics to predict the natural history of asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 126: 200–209, quiz 210–201, 2010.
87. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol*, 105: 224-231, 2000.
88. Björkstén B, Dumitrescu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, Lis G, Pekkanen J, Priftanji A, Riikjäv MA. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J*, 12: 432-437, 1998.
89. Manian P. Genetics of asthma: a review. *Chest*,112:1397-408, 1997.
90. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*, 8:169-82, 2008.
91. Urbonavicius S, Urbonaviciene G, Honoré B, Henneberg EW, Vorum H, Lindholt JS. Potential circulating biomarkers for abdominal aortic aneurysm expansion and rupture-a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 36:273-280, 2008.
92. Subramanian K, Woodburn KR, Travis SJ, Hancock J. Secondary interventions following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Diagn Interv Radiol*,12:99-104, 2006.

93. Sapmaz A, Ozen Karatayli SC, Dağlı U, Kiliç ZM, Törüner M, Celik Y, Ozkan M, Soykan I, Cetinkaya H, Ulker A, Ozden A, Bozdayi AM. Effects of polymorphism in G2677T/A triallelic region of MDR1 gene in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol*, 19:168-173, 2008.
94. Piquette-Miller M, Pak A, Kim H, Anari R, Shahzamani A. Decreased expression and activity of P-glycoprotein in rat liver during acute inflammation. *Pharm Res*, 15:706-711, 1998.
95. Subramanian K, Woodburn KR, Travis SJ, Hancock J. Secondary interventions following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Diagn Interv Radiol*, 12:99-104, 2006.
96. Schinkel AH. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol*, 8:161-170, 1997.
97. Taheri M, Mahjoubi F, Omranipour R. Effect of MDR1 polymorphism on multidrug resistance expression in breast cancer patients. *Genetics and Molecular Research*, 9: 34-40, 2010.
98. Akin M, Turgut S, Ayada C, Polat Y, Balci YI, Erdoğan F. Relation between 3435C>T multidrug resistance 1 gene polymorphism with high dose methylprednisolone treatment of childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura *Gene*, 487: 80–83, 2011.
99. Jafar T, Prasad N, Agarwal V, Mahdi A, Gupta A, Sharma RK, Negi MP, Agrawals. MDR-1 gene polymorphisms in steroid-responsive versus steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*, 26:3968-3974, 2011.
100. Ozen F, Silan C, Uludag A, Candan F, Silan F, Ozdemir S, Atik S, Ozdemir O. Association between ABCB1 (MDR1) gene 3435 C>T polymorphism and colchicine unresponsiveness of FMF patients . *Ren Fail*, 33:899-903, 2011.
101. Kerb R, Ayancioglu AS, Brockmöller J, Schlagenhauser R, Bauer S, Szekeres T, Hamwi A, Fritzer-Szekeres M, Baumgartner C, Öngen HZ, Güzelbey P, Roots I, Brinkmann U. The predictive value of MDR1, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma. *The Pharmacogenomics journal*, 1: 204-210, 2001.
102. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW. Peartman DS (eds). *Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood*. W. B. Saunders. Company, Philadelphia, 6th ed. p: 472-484 p, 1995.
103. Devenny A, Wassall H, Ninan T, Omran M, Khan SD, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *BMJ*; 329:489–490, 2004.

104. Selnes A, Nystad W, Bolle R, Lund E. Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from three cross-sectional studies. *Allergy*;60:894–899, 2005.
105. Venn A, Lewis S, Cooper M, Hill J, Britton J. Increasing prevalence of wheeze and asthma in Nottingham primary schoolchildren 1988–1995. *Eur Respir J*;11:1324–1328, 1998.
106. Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis KN. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978–2003. *Arch Dis Child*;92:209–212, 2007.
107. Bjerg A, Sandström T, Lundbäck B, Rönmark E. Time trends in asthma and wheeze in Swedish children 1996-2006: prevalence and risk factors by sex. *Allergy*;65:48-55, 2010.
108. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy*;58:572–579, 2003.
109. Jucá SC, Takano OA, Moraes LS, Guimarães LV. Asthma prevalence and risk factors in adolescents 13 to 14 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil. *Cad Saude Publica*;28:689-697, 2012.
110. Zobeiri M. Prevalence, risk factors and severity of asthma symptoms in children of Kermanshah, IRAN: ISAAC phase I, II. *Acta Med Iran*;49:184-188, 2011.
111. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr*;43:286-292, 2001.
112. Saraçlar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Cetinkaya F, Adalioğlu G, Tuncer A, Tezcan S. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med*;92:203-7, 1998.
113. Shakurnia AH, Assar S, Afra M, Latifi M. Prevalence of asthma among schoolchildren in Ahvaz, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*;16:651-6, 2010.