

TC  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
İMMÜNOLOJİ-ALLERJİ BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI BRONŞ ASTMASINDA  
SERUM RANTES DÜZEYLERİ

107945

T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

PEDİATRİK İMMÜNOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail REİSLİ

107945

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. Emel BABACAN

ANKARA, 2001

## İÇİNDEKİLER

|                                   | Sayfa |
|-----------------------------------|-------|
| KISALTMALAR.....                  | 1     |
| GİRİŞ ve AMAÇ.....                | 3     |
| GENEL BİLGİLER.....               | 7     |
| MATERYAL ve METOD.....            | 34    |
| BULGULAR.....                     | 39    |
| ELDE EDİLEN BULGULARIN ÖZETİ..... | 52    |
| TARTIŞMA.....                     | 54    |
| ÖZET.....                         | 66    |
| KAYNAKLAR.....                    | 68    |

# TABLolar VE GRAFİKLER

**Tablo 1: Astma ve atopiden sorumlu genler**

**Tablo 2 : CCL Kemokinler**

**Tablo 3: CXCL, XCL, ve CXXXCL Kemokinler**

**Tablo 4: Lökositler ve doku hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyen kemokinler**

**Tablo 5: Lökositler üzerindeki kemokin reseptörlerinin ekspresyonu**

**Tablo 6: Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların genel özellikleri ve serum RANTES düzeyleri**

**Tablo 7: Akut astma atağı ile başvuran olguların genel özellikleri**

**Tablo 8: Akut astma atağı ile başvuran olguların serum RANTES düzeyleri (pg/ml)**

**Tablo 9: Astmalı olguların ve kontrol grubunun genel özellikleri**

**Tablo 10: Akut atakla başvuran olgularla kontrol grubunun serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) karşılaştırılması**

**Tablo 11: Akut astma atağı tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) kontrol grubu ile karşılaştırılması**

**Tablo 12: Her iki grubun serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) cinsiyetle ilişkisinin değerlendirilmesi**

**Tablo 13: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) atopi ile ilişkisi**

**Tablo 14: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin serum total IgE'nin normal veya yüksek olma durumu ile ilişkisi**

**Tablo 15: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) inhaler steroid alıyor olma durumu ile ilişkisi**

**Tablo 16: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) akut atak dönemindeki CRP durumu ile ilişkisi**

**Tablo 17: Serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) astma atağının ağırlık derecesi ile ilişkisi**

**Tablo 18: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) akut astma atağı tedavisinde uygulanan intravenöz steroid tedavisi ile ilişkisi**

**Grafik 1: Astmalı hastaların akut atak sırasında ve sonrasındaki serum RANTES düzeyleri (pg/ml)**

## KISALTMALAR

|               |                                                                          |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>AIDS</b>   | : Acquired Immunodeficiency Syndrome                                     |
| <b>ALP</b>    | : Amino-terminal peptite                                                 |
| <b>APC</b>    | : Antigen presenting cell                                                |
| <b>BAL</b>    | : Bronkoalveoler lavaj                                                   |
| <b>BCA</b>    | : B-cell attracting chemokine                                            |
| <b>BCL</b>    | : B-cell ligand                                                          |
| <b>BTG</b>    | : B cell translocation gene                                              |
| <b>C</b>      | : Amino ucunda tek sistein taşıyan kemokin                               |
| <b>CC</b>     | : Amino ucunda ilk iki sisteini komşu kemokin                            |
| <b>CCR</b>    | : CC kemokin reseptörü                                                   |
| <b>CD4+</b>   | : Yardımcı T hücre                                                       |
| <b>CD8+</b>   | : Sitotoksik T hücre                                                     |
| <b>CD</b>     | : Cluster of differentiation                                             |
| <b>CTACK</b>  | : Cutaneous T-cell attracting chemokine                                  |
| <b>CTAP</b>   | : Connective tissue activating protein                                   |
| <b>CXC</b>    | : Amino ucundaki ilk iki sisteini arasında bir aminoasit bulunan kemokin |
| <b>CXXXC</b>  | : Amino ucundaki ilk iki sisteini arasında üç aminoasit bulunan kemokin  |
| <b>DARC</b>   | : Duffy Antigen Receptor for Chemokines                                  |
| <b>ECP</b>    | : Eozinofilik katyonik protein                                           |
| <b>ELC</b>    | : EBI-1 ligand chemokine                                                 |
| <b>ELISA</b>  | : Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay                                     |
| <b>ENA</b>    | : Epithelial neutrophil attractant                                       |
| <b>EPO</b>    | : Eozinofil peroksidaz                                                   |
| <b>FcεRI</b>  | : Yüksek affiniteli IgE reseptörü                                        |
| <b>GCP</b>    | : Granulocyte chemotactic peptide                                        |
| <b>GM-CSF</b> | : Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör                              |
| <b>GRO</b>    | : Growth related oncogene                                                |
| <b>I-309</b>  | : Inducible 309                                                          |
| <b>IFN-γ</b>  | : İnterferon gamma                                                       |
| <b>IgE</b>    | : İmmünglobulin E                                                        |
| <b>IGF-1</b>  | : İnsülin benzeri büyüme faktörü                                         |
| <b>IgG</b>    | : İmmünglobulin G                                                        |
| <b>IgM</b>    | : İmmünglobulin M                                                        |
| <b>IL</b>     | : İnterlökin                                                             |
| <b>IP-10</b>  | : İnterferon γ-inducible protein 10                                      |
| <b>ISAAC</b>  | : Uluslararası Çocukluk Çağında Astma ve Allerjik Hastalıklar Çalışması  |
| <b>I-TAC</b>  | : İnterferon inducible T-cell alpha chemoattractant                      |

|                  |                                                                 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>iDC</b>       | : Immature dendritic cell                                       |
| <b>LARC</b>      | : Liver and activation-regulated chemokine                      |
| <b>LTA4H</b>     | : Leukotriene A4 hydrolase                                      |
| <b>MBP</b>       | : Major Basic Protein                                           |
| <b>MCP</b>       | : Monocyte chemotactic protein                                  |
| <b>MDC</b>       | : Macrophage-derived chemokine                                  |
| <b>µg</b>        | : Mikrogram                                                     |
| <b>MGSA</b>      | : Melanocyte growth stimulatory activity                        |
| <b>MHC</b>       | : Major Histocompatibility Complex                              |
| <b>MIG</b>       | : Monokine induced by interferon γ                              |
| <b>MIP</b>       | : Macrophage inflammatory protein                               |
| <b>MPIF</b>      | : Myeloid-progenitor inhibitory factor                          |
| <b>mRNA</b>      | : Haberci ribonükleik asit                                      |
| <b>NAP</b>       | : Neutrophil-activating peptide                                 |
| <b>NFY-β</b>     | : Beta subunit of nuclear factor                                |
| <b>ng</b>        | : Nanogram                                                      |
| <b>NK</b>        | : Natural killer cell                                           |
| <b>PARC</b>      | : Pulmonary and activation-regulated chemokine                  |
| <b>PBP</b>       | : Platelet basic protein                                        |
| <b>PDG</b>       | : Platelet derived growth factor                                |
| <b>PEF</b>       | : Peak expiratory flow                                          |
| <b>PF</b>        | : Platelet factor                                               |
| <b>pg</b>        | : Pikogram                                                      |
| <b>PGD2</b>      | : Prostaglandin D2                                              |
| <b>Phadiotop</b> | : İnhaler allerjenler için tarama testi                         |
| <b>PRIST</b>     | : Paper Radio-Immuno-Sorbent Test                               |
| <b>RANTES</b>    | : Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted |
| <b>SDF</b>       | : Stromal cell-derived factor                                   |
| <b>SLC</b>       | : Secondary lymphoid tissue chemokine                           |
| <b>STAT</b>      | : Signal transducer and activator of transcription              |
| <b>TARC</b>      | : Thymus and activation-regulated chemokine                     |
| <b>TCA</b>       | : T-cell activation gene                                        |
| <b>TCR</b>       | : T hücre reseptörü                                             |
| <b>TECK</b>      | : Thymus expressed chemokine                                    |
| <b>TGF</b>       | : Transforming growth faktör                                    |
| <b>Th</b>        | : Yardımcı T hücre                                              |
| <b>TNF-β</b>     | : Tümör nekroz faktör beta                                      |
| <b>VCAM</b>      | : Vascular cell adhesion molecule                               |
| <b>VLA</b>       | : Very late antigen                                             |
| <b>x ± SD</b>    | : Ortalama ± standart sapma                                     |

## GİRİŞ ve AMAÇ

Astma dünyanın pek çok ülkesinde çocukların ve erişkinlerin en sık görülen kronik hastalıklarından birisidir. Son yıllarda çocukluk çağında hastalığın ağırlığının ve sıklığının arttığı, doktor tarafından astma tanısı konma oranının % 4'den % 7-10'lara yükseldiği bildirilmiştir (23,24,76). Hastalığın giderek artan mali yüküne paralel olarak astma fizyopatolojisine yönelik araştırmalar da yoğunluk kazanmıştır. Elde edilen bilgilerin ışığında astmanın; patogenezinde genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, inhaler allerjenler, hava kirliliği ve sigara dumanı gibi bir çok faktörün önemli rol oynadığı ve belirgin özelliği bronş inflamasyonu olan bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (7,24,48,64). Ancak astmanın patogenezi ve risk faktörleri konusundaki bilgilerimizin artması, astma prevelansındaki artışı engelleyememiştir. Bu nedenle 21. yüzyıla adım attığımız şu zamanda astma, önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini hala korumaktadır.

Akciğerlerin inflamatuvar bir hastalığı olduğu gösterilmiş olan astmanın tüm klinik formlarındaki ortak özellik, solunum yollarında eosinofillerin hakim olduğu bir infiltrasyon meydana gelmesidir (11,14,16,78). Eosinofillerle birlikte makrofajlar, T-lenfositler ve trombositler gibi diğer inflamatuvar hücrelerin de aktive olduğu ve inflamasyona katıldığı gösterilmiştir (11,14). Astmada altta yatan temel olayın akciğerlerdeki hava yolu inflamasyonu olduğu gösterildikten sonra astma semptomlarının önlenmesinin ancak inflamasyonun baskılanması veya kontrol altına alınması ile mümkün olabileceği anlaşılmıştır (13,22,37,67). Bir yandan astmadaki inflamasyonu kontrol altına almaya yönelik tedavi yaklaşımları üzerindeki araştırmalar sürerken, diğer yandan da inflamasyonun monitorizasyonunun astma tanı ve tedavisinde kullanılabilirliği konularındaki araştırmalar yoğunluk kazanmıştır (7,13,22,23,28,29,37,40,44,57). Bu nedenle kolay değerlendirilebilen yöntemlerin klinik

kullanıma girmesinin, astma tanı ve özellikle hastaların klinik izleminde yarar sağlayacağı düşünülmektedir (3,28,43,51,52).

Astmada inflamasyonun nasıl başladığı, tetikleyici faktörlerin ve tedavi yaklaşımlarının zaman içerisinde inflamasyonda meydana getirdiği değişiklikler halen tam olarak bilinmemektedir. Astmada temel inflamatuvar hücre olduğu düşünülen eozinofillerin spesifik granüllerinde bulunan proteinlerin, solunum yollarındaki inflamasyon sırasında bronş mukoza hücrelerinde hasara neden olduğu düşünülmektedir (11,51,76). Bronş mukoza epitelinin harabiyeti ise, bronş aşırı cevaplılığına yol açar ve hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır (76). İnflamasyon bölgesinde öncelikli olarak eozinofillerin toplanmasında rol oynayan pek çok molekül tanımlanmıştır. Bunlar arasında adezyon molekülleri, sitokinler ve kemokinler sayılabilir. Bu moleküllerin ekspresyon mekanizmalarının tespit edilmesi, astma patogenezinin aydınlatılabilmesi için gerekli görünmektedir (3,11,16,26,28,46,59,78,79,85). Son yıllarda kemokinlerin ve bunların fonksiyonlarının tanımlanması, astmatik inflamasyondaki hücre göçünün açıklanabilmesi için yeni bakış açıları kazandırmıştır (23,39,40,42,76). Yapılan araştırmalarla kemokinlerin astmatik inflamasyonun farklı evrelerindeki rolleri ortaya konulmuş, inflamatuvar hücrelerin solunum yolu mukozasında ve bronkoalveoler lavaj sıvısında birikiminde kemokinlerin rol oynadıkları saptanmıştır (1,14,21,34,45,69,74,75,83). Kemokinlerin çözünür formlarının tanımlanmasıyla birlikte bu moleküllerin inflamasyonun monitorizasyonunda, astmalı hastaların tanısı ve hastalığın klinik izleminde kullanılıp kullanılamayacakları da araştırılmaya başlanmıştır (10,11,2538,78,82).

İnflamasyonun önemli mediatörlerinden kemotaktik etkili sitokin ailesinin bir üyesi olan RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), bir Cys-Cys (CC) kemokindir (78). Trombositler, epitelyal hücreler, endotelyal

hücreler, fibroblastlar, mononükleer fagositler, T lenfositler ve eozinofillerden salınan RANTES'in çeşitli immün ve allerjik hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (11,36,78,82). RANTES, güçlü bir eozinofil atraktanı olarak tanımlanmış ilk kemokindir (76) ve eozinofillerin yanı sıra, bellek T hücreleri, bazofiller, monosit/makrofajlar ve mast hücreleri gibi çeşitli inflamatuvar hücreler için de güçlü bir kemoatraktandır. Bu hücrelerin inflamasyon bölgesinde toplanmasını sağlayan RANTES, allerjik inflamasyonda gözlenen patolojik değişikliklere katkıda bulunma potansiyeli ile de allerjik tip reaksiyonların patogenezinde rol oynamaktadır (11,78,82).

RANTES düzeyleri astmalı hastalarda allerjen ile temasdan sonra ve akut astma ataklarında bronkoalveoler lavaj sıvılarında (1,14), balgamda (34), plazmada (11) ve allerjik rinitli hastaların allerjen ile temasından sonra nazal lavaj sıvılarında (54) yüksek olarak saptanmıştır. İlave olarak RANTES mRNA ekspresyonundaki artışın, inflamasyon bölgelerinde doku eozinofil sayısı ile kuvvetli bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (78). Eozinofillerin de RANTES mRNA'sını eksprese ettikleri ve fizyolojik uyarılara cevap olarak biyoaktif RANTES salınımını gerçekleştirdikleri gösterilmiştir (36,38,82).

Erişkin astmalı hastalarda veya in vitro koşullarda yapılmış olan yukarıdaki çalışmalar, astmada gözlenen eozinofilik inflamasyonun meydana gelmesinde bir kemokin olan RANTES'in önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde çocukluk çağı astmasında RANTES'in rolünü inceleyen çalışmaların çok az sayıda olduğu görülmüştür (10,25,75). Bunlardan yalnızca bir tanesinde (10) serumda RANTES düzeyi araştırılmıştır. Bu çalışmada da egzersiz öncesi ve sonrası dönemlerde serum RANTES düzeyleri değerlendirilmiş olup, astmanın değişik klinik formları hakkında fikir vermemektedir.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında;

1. Astma tanısı ile izlenmekte olan olgulardan akut astma atağı ile başvuranlarda ve sağlıklı çocuklarda serum RANTES düzeylerini ölçerek, akut astma atağı ile başvuran hastalarla sağlıklı kontroller arasında serum RANTES düzeyleri yönünden fark olup olmadığının belirlenmesi,
2. Akut astma atağı ile başvuran hastaların tedaviden sonra serum RANTES düzeyleri ölçülerek hastaların semptomsuz olduğu dönem ile akut atak döneminde ölçülen serum RANTES düzeyleri arasında herhangi bir değişiklik olup, olmadığının belirlenmesi,
3. Bütün bu değerlendirmelerden elde edilen sonuçlarla çocukluk çağı astmasında serum RANTES düzeylerinin rolünün araştırılması ve hastaların klinik izleminde kullanılıp kullanılamayacağının saptanması amaçlanmıştır.

Böylece çocukluk çağı astmasının etyopatogenezine de katkıda bulunulabileceği düşünülmektedir.

## GENEL BİLGİLER

Astma yatkın bireylerde tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarıyla seyreden, bu semptomların kendiliğinden veya tedaviyle geriye döndüğü, yaygın solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize, değişik uyarılara karşı artmış hava yolu cevaplılığının bulunduğu kronik inflamatuvar solunum yolları hastalığıdır (19).

Astma kelimesi Yunanca'da "zorlu üfleme" kökünden türetilmiştir. Hipokratın artritli hastalarda nefes darlığı olduğunu belirttiğine dair bilgiler olmakla beraber, ilk ayrıntılı bilgiler Galen ve Aretaeus tarafından ortaya konmuştur. Astma hakkında ilk kitabı 1698 yılında Sir John Floyer yazmış, 1769 yılında John Millar çocuklarda astmayı tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyıldaki hızlı gelişmelere paralel olarak astma ile ilgili bilgilerimiz de artmıştır. Bu yüzyılda yapılan çalışmalarla astmanın hava yolu düz kaslarının kasılması sonucunda oluştuğu kabul edilmiş, fakat etyoloji açığa çıkarılamamıştır. Salter 1864 yılında astmayı ekstresek ve intrensek astma olarak ikiye ayırmıştır. Salter'e göre bronş ağacını doğrudan etkileyenler ekstresek, sinirsel yolla dolaylı olarak etkileyenler intrensek faktörlerdir. Bu yüzyılın başında astma önceden sensitizasyon oluşmuş çeşitli maddelere karşı gelişen pulmoner cevap olarak nitelenmiştir (47). Son 20 yılda astmanın patoloji, patofizyoloji, immünoloji ve farmakolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hastalık hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir ve astma ile ilgili çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir.

Çocukluk çağı astma prevalansı tüm dünyada bölgesel farklılıklar göstermektedir. Uluslararası Çocukluk Çağında Astma ve Allerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC) sonuçlarına göre 6-14 yaş grubundaki çocuklarda son 1 yılda astma prevalansı % 1,6-

36,8 arasında değişmektedir. En yüksek prevelans ile en düşük prevelansın görüldüğü ülkeler arasında 20 kat fark olduğu bildirilmektedir. Astma prevelansının en yüksek olduğu ülkeler İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda ve İrlanda; en düşük olduğu ülkeler ise Doğu Avrupa, Uzak Doğu ve Orta Asya ülkeleridir (77).

Astma dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Buna paralel olarak astma prevelansı ile ilgili araştırmalar ülkemizde de yapılmaktadır. Değişik bölgelerimizde gerçekleştirilen çalışmalarda, 6-17 yaş grubu çocuklarda astma prevelansının % 3,8-12,9 arasında değiştiği, Ege Bölgesi'nde en düşük (%3,8), Akdeniz (%12,9) ve Karadeniz (% 10,2) Bölgeleri'nde ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (30,31,35,60,61,73).

Çocukluk çağında erkeklerde iki kat fazla görülen astma, puberteden sonra her iki cinsten eşit oranda görülmektedir. Astma her yaşta görülebilmeye rağmen genellikle çocuklukta başlar ve 6-12 yaşlar arasında en yüksek prevalansa sahiptir. Astmalı çocuk olguların % 30'unda semptomlar 1 yaşta ortaya çıkarken, olguların % 80-90'ında ilk semptomlar 4-5 yaşından önce gözlenmektedir. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde tekrarlayan wheezing olan çocukların % 30-50'sinde geç çocukluk döneminde persistan astma gelişmektedir. Astmalı çocuklarda prognoz genellikle iyidir. Olguların yaklaşık % 50-70'inde erişkin yaşlara ulaşmadan önce semptomlar ortadan kalkmaktadır. Ancak yaklaşık % 5 kadarında ağır hastalık tablosu görülmekte ve bunların % 95'inde de erişkin yaşlarda astma semptomları devam etmektedir (24,67).

Ailesinde atopik hastalık öyküsünün olduğu ve cilt testlerinde allerjenlere duyarlılığın tespit edildiği bireylerde astma, allerjik (ekstresek) karakterdedir. Atopik astması olan hastalarda bronş mukozasının Th2 lenfosit ve eozinofillerle infiltrasyon olması ve allerjen spesifik IgE antikorlarının bulunması söz konusudur. Astmatik çocukların %

90'ı, erişkinlerin ise % 50'den fazlası allerjiktir. Allerjik astmada semptomların ortaya çıkışı allerjenle temasla ilişkilidir ve genellikle 20 yaş öncesinde başlar (7,24,26).

Viral solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olan nonatopik (intrensek) astmada egzersiz, psikolojik faktörler, iklim ve çevre faktörleri semptomları başlatabilir. Nonatopik astmalı hastalarda cilt testlerinde allerjenlere karşı duyarlılık tespit edilmez, kendilerinde ve ailelerinde atopik hastalık (atopik astma, atopik dermatit ve allerjik rinokonjonktivit) öyküsü alınmaz. Total serum IgE düzeyi normal sınırlar içindedir ve allerjenlere karşı spesifik IgE antikorları saptanmaz. Bu hastaların yaşları, atopik astmalılara göre daha büyüktür, astma semptomları hayatın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar ve daha ağır bir klinik tablo söz konudur. Nonatopik astma, kadınlarda daha yaygın görülür ve nazal polip ve aspirin duyarlılığı ile birlikteliği daha fazladır. Çocukluk çağında görülen nonatopik astmalı olguların, atopik astmalı çocuklara göre prognozu daha iyidir. Bazı araştırmacılar astmatiklerin % 10 kadarının nonatopik olduğunu bildirmekte ise de, İsveç'te yapılan 8357 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada, 18-60 yaş arasındaki astmatiklerin üçte birinin nonatopik olduğu tespit edilmiştir (7,24,26).

## **ASTMA FİZYOPATOLOJİSİ**

Astma, hava yollarında meydana gelen üç temel olay ile karakterize kronik bir hastalıktır (46):

1. Alt solunum yollarında geri dönüşümlü obstrüksiyon,
2. Pek çok uyarana karşı artmış hava yolu duyarlılığı,
3. İnflamasyon

Bronş aşırı duyarlılığı astmanın klinik yönünü yansıtmaktayken, hava yolu inflamasyonu hastalığın altta yatan temel mekanizmasıdır. Hastalarda görülen öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum gibi semptomlar, meydana gelen inflamasyon sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon sonucu hava yollarında değişik uyarılara karşı artmış duyarlılık ortaya çıkmaktadır (46,79). Atopik olsun yada olmasın astmanın tüm formları solunum yollarında eozinofillerden, mast hücrelerinden ve aktive olmuş T lenfositlerden zengin bir inflamasyon ile birlikte (11,14,26,46).

## **A. PREDİSPOZAN FAKTÖRLER**

### **1. GENETİK FAKTÖRLER:**

Günümüzde allerjik hastalıkların yaklaşık yarısından genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Astmada da genetik faktörler önemli rol oynamakta ve astmada en önemli risk faktörü olarak “atopi” kabul edilmektedir. Atopi terimi, önceleri aile bireylerinde allerjik rinokonjonktivit, astma ve atopik dermatit görülmesi durumu için kullanılırdı. Fakat IgE nin keşfinden sonra atopi, çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE sentez edilmesi olarak kabul edildi (24). Atopik kişilerde astma riski nonatopiklere göre 10-20 kat daha fazladır (22). Genel popülasyonda astma % 5-10 oranında görülürken, anne astmalı ise doğacak bebekte astma görülme olasılığı % 20-30’a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astmalı ise oran % 50’nin üzerine çıkmaktadır (22,67). Monozigotik ikizlerde her iki kardeşin birden astmatik olma olasılığı, dizigotik ikizlere göre daha fazla olup, monozigotik ikizlerden biri allerjikse diğer kardeşin allerjik olma yüzdesi % 50-60’lara kadar yükselmektedir (5). Bununla birlikte astma semptomlarının

ortaya çıkışında genetik faktörler ile çevresel allerjenlerle karşılaşma ve nonspesifik faktörler (sigara, hava kirliliği ve enfeksiyonlar) arasındaki etkileşimler de rol oynamaktadır (24). Enfeksiyonlara karşı savunmada önemli olan inflamatuvar yanıtın mediatörlerini belirleyen genler, antijen sunumunu belirleyen genler ve Th2 yanıtla birliktelik gösteren sitokin ve kemokinleri belirleyen genlerde oluşabilecek mutasyonlar, astma ve atopi gelişiminde rol oynayabilir (6). Astma ve atopi gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen genler tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Astma ve atopiden sorumlu genler (5,6,22,37,63)**

| Kromozom      | Gen                                                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5q23-q31      | IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, glukokortikoid reseptörü, $\beta$ -adrenerjik reseptör, hücre farklılaşma antijeni-14 |
| 6p21.1-p23    | İnsan lökosit antijeni kompleksi, tümör nekroz faktörü- $\alpha$                                                       |
| 7q35          | T hücre reseptörü- $\beta$                                                                                             |
| 9q31.1        | Tropomyozin bağlayıcı protein                                                                                          |
| 11q13         | Yüksek affiniteli IgE reseptörü, Klara hücre sekretuar protein-16/14                                                   |
| 12q14-q24.33  | STAT6, IFN- $\gamma$ , Kök hücre faktörü, IGF-1, LTA4H, NFY- $\beta$ , BTG-1                                           |
| 13q14.3       | Tümör protein geni                                                                                                     |
| 14q11.2-q13   | T hücre reseptörü- $\alpha/\delta$                                                                                     |
| 14q32         | Ig ağır zincir geni                                                                                                    |
| 16p12.1       | IL-4 reseptörü                                                                                                         |
| 17p11.1-q11.2 | C-C kemokin topluluğu                                                                                                  |
| Xq28/Yq28     | IL-9 reseptörü                                                                                                         |

## 2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER:

Astmanın ortaya çıkmasında genetik faktörler kadar çevresel faktörler de önemlidir. Ailesinde atopi ve astma öyküsü olan bebeklerde intrauterin dönemde ve yaşamın ilk 2-3 yılında karşılaştıkları çevresel faktörler astma gelişiminde rol oynar. Intrauterin dönemde annenin aldığı allerjenler ve sigara fetusu duyarlı hale getirebilmektedir. Doğumdan sonraki dönemde karşılaşılan aeroallerjenler, evde sigara içilmesi, hava kirliliği ve viral solunum yolu enfeksiyonları bebeğin duyarlı hale gelmesinde rol oynamaktadır. Bebeklik çağında geçirilen kabakulak, tüberküloz gibi enfeksiyonların atopi ve astma oluşmasını önlediği, yine sık geçirilen bebeklik enfeksiyonlarının IL-12 ve IFN- $\gamma$  sentezini artırarak Th2 yanıtını baskıladığı ve atopi ve astma riskini azalttığı kabul edilmektedir (24,48,64).

### B. İMMÜN YANITIN GELİŞİMİ

İmmün yanıtın meydana gelebilmesi için antijenin bir takım işlemlerden geçirilerek T lenfositlere sunulması gerekir. Bu sunumla birlikte T lenfositler, mikro çevrelerindeki sitokinlere göre alt gruplara farklılaşırlar ve farklı immün yanıtlar meydana gelir. T lenfositler salgıladıkları sitokinlere dayanılarak iki alt gruba ayrılmaktadır (44,46): Bunlar Th1 ve Th2 lenfositlerdir.

1. Th1 lenfositler: IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\beta$  salgılar.
2. Th2 lenfositler: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgılar. Bu lenfositler IL-2 ve IFN- $\gamma$ 'yı ya hiç salgılamaz veya çok az düzeyde salgılar.

Her iki alt grup lenfositler IL-3, GM-CSF ve TNF- $\alpha$ 'yı sentez ederler. Th1 ve Th2 fenotipi arasındaki dengeyi sağlayan immün yanıt, antijenin özelliklerinin nasıl bir

etkisi olduğu konusu tam olarak açık değildir. Eğer ortamda eozinofil, bazofil ve mast hücreleri tarafından salınan IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa T lenfositler Th2 olarak farklılaşırken, IL-12 ve IFN- $\gamma$  nın yoğun olarak bulunması Th1 farklılaşmasına neden olmaktadır. Th1 lenfositler IL-2 ve IFN- $\gamma$  salgılayarak gecikmiş tip immün yanıtta ve spesifik sitotoksik lenfositlerin (CD8+ T lenfositler ve natural killer {NK} hücreler) aktivasyonunda rol oynarlar. Th2 lenfositler ise B hücre farklılaşması ve proliferasyonu için gereklidir. Salgıladıkları IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlarken, aynı zamanda IL-4, IgG'den IgE'ye isotip dönüşümünde rol oynamaktadır (46).

Th1 ve Th2 lenfositler karşılıklı olarak birbirlerini kontrol edebilir. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-10, Th1 ve NK hücrelerinin salgıladığı sitokinleri bloke ederken, Th1 lenfositler de salgıladıkları IFN- $\gamma$  ile Th2 lenfositlerden salgılanan IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-10 tarafından aktiviteleri kontrol edilen bazofil, mast hücresi ve eozinofillerin proliferasyon ve farklılaşmalarını engellerler (46).

Atopik astmada bilinen bir antijen ile nonatopik astmada çevresel, mesleki, infeksiyöz ve henüz tam olarak bilinmeyen nedenlerle immün yanıt gelişir (14,18,24,26,64). Astmalı hastaların solunum yolu mukozasına ulaşan ev tozu, polen ve benzeri antijenler, solunum yollarında bol miktarda bulunan alveoler makrofaj ve mukozal dendritik hücrelerce fagosite edilip, parçalanır. Aktive olan alveoler makrofajlar TNF $\alpha$ , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Alveoler makrofajlar ve mukozal dendritik hücreler antijenleri T hücrelerine prezente ettikleri lenf nodlarına göç ederler. Antijen parçacığı (epitop) bu hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC Class II doku uyum antijeni aracılığı ile CD4+ T lenfositlere sunulur. Böylece antijen spesifik T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu indüklenir. MHC Class II molekülü ile antijeni T lenfositlere sunan bu hücrelere **antijen sunan hücreler** (APC: antigen presenting cells)

denir. Aktive T lenfositler yüzeyinde kemokin reseptörleri (CCR3, CCR4 ve CCR8) ekspresyonu gerçekleşir ve dolaşıma katılırlar. Dolaşımdaki T lenfositler kemokin gradientine göre inflamatuvar bölgelere göç ederler. Hava yollarına göç etmiş olan T lenfositler, T hücre reseptörleri (TCR) ile APC üzerindeki Class II MHC bölgesinde sunulan spesifik antijenini tanır ve aktivite kazanırlar. Bu sırada T lenfosit yüzeyindeki CD28 molekülü ile APC yüzeyindeki ligandı (B7) birbirleri ile etkileşir. Aktive T lenfosit yüzeyinde beliren CD40L, B hücre yüzeyindeki CD40 molekülü ile etkileşirken aynı anda T hücre reseptörü (TCR)-MHC kompleks etkileşimi gerçekleşir. Spesifik antijenleri ile karşılaşan T hücreleri IL-4 ve IL-13 gibi Th2 sitokinleri salgılar. Bu sitokinler B hücrelerinde izotip değişimine ve IgE sentezine neden olur. Th2 lenfositlerin uyarısı ile B lenfositlerden aşırı miktarda IgE sentezlenmeye başlanması artık kişinin duyarlı hale geldiğini gösterir. IgE mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek affiniteli reseptörüne (FcεRI) bağlanır. Duyarlanmış kişilerin allerjen ile tekrar karşılaşması durumunda IgE molekülleri arasında köprüleşme meydana gelir. Bu köprüleşme sonucu mast hücrelerinden hem mediatör salınımı (degranülasyon) olur, hem de yeni mediatör sentezi başlar. Fibroblast, düz kas ve epitelyal hücrelerde kemokin üretimini potansiyalize eder. Mast hücrelerinde sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, IgE uyarısı ile lökotrien ve prostaglandinler gibi yeni mediatörler sentezlenir. Bu proinflamatuvar mediatörlerin ve kemoatraktan moleküllerin üretimi kronik astma gelişimine neden olan olaylar zincirini başlatır. Bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, müküs sekresyonu ve bronkospazm oluşturarak astmalı hastada akut inflamatuvar atakların ortaya çıkmasına neden olur (22,23,44).

### C. ERKEN VE GEÇ ASTMATİK YANITLAR

Atopik bireylerde duyarlı hale gelmiş hava yollarında allerjenle tekrar karşılaşılması durumunda meydana gelen inflamatuvar cevap, erken ve geç astmatik yanıtlar şeklinde ikiye ayrılabilir (66).

Allerjenle temas sonrası dakikalar içinde hızla ortaya çıkan, 30-60 dakika kadar sürebilen erken astmatik yanıt, aktive mast hücreleri ve bazofillerin varlığı ile karakterizedir. Bu hücrelerden salınan histamin, PGD<sub>2</sub>, lökotrienler ve kininler erken faz reaksiyonun meydana gelmesinde rol oynamaktadır. Erken astmatik yanıtta, bronşial düz kas spazmı ve hava yollarındaki lokal ödeme bağlı olarak, hava yolu obstrüksiyonu söz konusudur (37,62,66).

Geç astmatik yanıt ise, allerjenle karşılaştıktan yaklaşık olarak 3-4 saat sonra başlar, 4-8 saat içinde maksimum yoğunluğa ulaşır. Hava yollarına inflamatuvar hücre akışı sonucunda geç faz hava yolu obstrüksiyonu ve artmış bronş cevaplılığı gelişir. Bu dönemde oluşan hava yolu obstrüksiyonu 12-24 saat içinde düzelir. Hava yollarının CD4<sup>+</sup> Th2 hücreler ve eozinofiller tarafından infiltrasyonu, geç astmatik yanıtın önde gelen bulgusudur ve bu hücrelerle bunların inflamatuvar ürünlerinin varlığı hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. İnflamatuvar uyarılara karşı meydana gelen erken astmatik yanıtta salgılanan sitokinler, kemokinler ve kemoatraktan maddeler inflamasyon bölgesine T lenfositler ve eozinofillerin göçü ve aktivasyonunda rol oynayarak geç astmatik yanıtın oluşmasını doğrudan etkilemektedir (15,29,37,62,66).

Astmadaki hava yolu inflamasyonunun başlaması ve kalıcı nitelik kazanmasındaki esas hücrenin T lenfositler olduğu düşünülmektedir. T lenfositler immün yanıtın özgülüğünü belirleyen hücreler oldukları gibi, immün yanıtın kontrolünde de anahtar rol oynamaktadırlar. Astmalı hastaların bronkoalveoler lavaj

sıvılarının flow-cytometric ve immünohistokimyasal incelemelerinde aktive CD4<sup>+</sup> Th2 hücrelerin arttığı ve CD4<sup>+</sup> T lenfositlerin azalmasıyla birlikte eozinofil birikiminin de engellendiği gösterilmiştir. Th2 kaynaklı sitokinlerden IL-4 ve IL-13, IgG ve IgM üreten B lenfositleri uyararak bu hücreleri IgE sentezlemeye yönlendirir (isotype switching). Dolayısıyla IL-4 ve IL-13, IgE aracılı inflamatuvar yanıtlarda ve atopinin ortaya çıkmasında önemli rol oynayan sitokinlerdir (44,46,63,85). Th2 kaynaklı diğer sitokinlerden IL-5, IL-3 ve GM-CSF ise eozinofillerin matürasyonunda, eozinofiller için atraktan kemokinlerin ekspresyonu ile inflamasyon bölgesinde birikmelerinde, eozinofillerin aktivasyonunda ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak astmatik hava yollarında meydana gelen eozinofilik inflamasyonda rol oynamaktadır (15,44,85,86).

Astma patogeneğinde Th2 lenfositlerin rol oynadığına ait bulgular mevcut olmasına rağmen, astmatik hava yolunda Th2 lenfositlerin artışının mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Allerjik inflamasyon sırasında Th2 sitokin mRNA ekspresyonu yapan hücrelerin sayısı artmaktadır. In vitro koşullarda atopik hastalardan alınan CD4<sup>+</sup> T lenfositlerinin, genellikle Th1 yanıtına yol açan antijenlere yanıta bile IL-4 ve IL-5 salgıladıkları gösterilmiştir. Öte yandan hayvan deneylerinde Th1 sitokinlerinden IFN- $\gamma$ , allerjik inflamasyon sırasında eozinofil birikimini azaltmıştır. Yine IgE düzeyini ve Th2 sitokin salınımını azaltan ve Th1 sitokin üretimini artıran moleküller (IL-12 gibi) allerjik reaksiyonları inhibe edebilmektedir. Bütün bunların ışığında astmatik hava yolundaki inflamasyonun başlatılması ve devam ettirilmesinde Th2 lenfositlerin ve sitokinlerinin önemli rolleri olduğu açıkça görülmektedir (26,46,59).

Astmalı hastalarda tespit edilen bronşial mukozadaki eozinofilik inflamasyon, astmalı kişinin atopik olup olmaması ile ilişkisiz olarak meydana gelmektedir ve bunda IL-5 anahtar rol oynamaktadır. Atopik durumla ilişkili olmaksızın IgE

konsantrasyonunun artışı ile birlikte FcεRI, IL-4 ve IL-13 eksprese eden bronşial mukoza hücrelerinin saptanması, astmalı hastalarda uygunsuz IgE aracılı mekanizmaların görülebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, iki farklı astma tipinde benzer pek çok immünopatolojik mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir. Her iki astma tablosunda da eozinofiller ve IL-4 ve IL-5 salgılayan Th2 lenfositler ile infiltrasyon, CC kemokinlerin ve FcεRI+ hücrelerin bulunması, IgE nin ε ağır zincir mRNA ekspresyonunun varlığı bronşial biyopsilerde tespit edilmiştir. Atopik astmada IgE aracılı inflamasyona allerjenler neden olurken, nonatopik astmadaki IgE aracılı inflamasyona viral antijenler, otoimmün olayların yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bir düşünceye göre nonatopik astma, influenza benzeri respiratuvar bir enfeksiyon ile tetiklenen bir çeşit otoimmünite veya otoallerji olabilir. Nonatopik astmanın henüz tespit edilmemiş bir allerjen ile de meydana gelebileceği ve atopik astmalılarda olduğu gibi allerjenlerden korunma yöntemleri ile fayda sağlanabileceği bildirilmektedir (26).

Bronş mukozasında sayıları ve aktiviteleri artmış olan mast hücreleri ve Th2 lenfositlerden açığa çıkan sitokinler mukozaya eozinofillerin göçüne neden olmaktadır. Sitokinlerden IL-5 in uyarısı ile kemik iliğinde differansiye olup, matürasyonunu tamamlayan eozinofiller dolaşıma geçerler. Kapiller kanda endotele rastgele temas ederek akıp giden eozinofiller, sitokinlerin uyarısı ile kapiller endotelde ekspresyonu artan adezyon molekülleri aracılığı ile endotel üzerinde yuvarlanmaya başlar (rolling) ve hızları yavaşlar. Adezyonun ilk aşamasında selektin grubu adezyon molekülleri rol oynar. Eozinofiller, yüzeylerinde yapısal olarak bulunan L-selektin ve Sialyl-Lewiz X (CD15) aracılığı ile endotelde beliren E-selektin ve P-selektine bağlanır. Selektinler eozinofilleri, kapiller endotele zayıf ve reversibl bağlar ile bağlamaktadır (22,37). Daha sonra Th2 lenfositlerden ve mast hücrelerinde açığa çıkan IL-4, IL-5 gibi sitokinler nötrofillerde bulunmayan, sadece eozinofil, monosit ve lenfositlerde bulunan bir

adezyon molekülü olan VLA-4'ün (very late antigen-4) hücre yüzeyinde belirmesine neden olur. Eozinofiller üzerindeki VLA-4'ün geçici aktivasyonunu kemokinlerden RANTES de indüklemektedir (50). Böylece nötrofiller endotele tutunmazken, eozinofiller VLA-4 aracılığı ile endoteldeki ligandı olan VCAM-1'e (vascular cell adhesion molecule-1) bağlanarak ortamda birikir. Bu olay, bronşial astmada selektif eozinofilik inflamasyonu açıklayan bir mekanizma olarak kabul görmektedir. Endotele sıkıca bağlanıp, inflamasyon bölgesinde tutulan eozinofiller adezyon molekülleri aracılığı ile endoteli geçerek (diapedez) interstisyel dokuya gelir (22,37,79).

Bronş mukozasına göç eden eozinofillerin ortamda bulunan IL-4, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerle apoptozu yavaşlar, yaşam süreleri uzar ve aktive olurlar (65,79). Yüzey reseptör sayıları ve inflamatuvar mediatör üretimleri artar, degranüle olur ve sitotoksik etkileri artar. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan major basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler açığa çıkar. Bunlardan MBP ve ECP bronş epiteli için kuvvetli toksik maddelerdir. Bronş epitelinin zedelenmesine, bütünlüğünün bozulmasına ve deskuamasyonuna neden olurlar (22,79). Kronik astmalı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden ve eozinofillerden açığa çıkan IL-1, triptaz, transforming growth faktör alfa (TGF- $\alpha$ ) ve beta (TGF- $\beta$ ) ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile bazal membran altında fibronektin, tip I, tip III ve tip V kollajen birikerek subepitelyal fibrozise neden olmaktadır (9,13,22).

Sonuç olarak bronş astması hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin de etkisiyle bronş mukozasında kronik eozinofilik bir inflamasyon oluşur. Allerjenler, viral solunum yolu

enfeksiyonları, hava kirliliği, sigara, egzersiz gibi tetik çeken faktörler kronik hava yolu inflamasyonunun alevlenmesine ve akut astma ataklarına neden olur. Akut ataklarda eozinofillerin yanı sıra mast hücreleri de önemli rol oynar. Mast hücre kaynaklı mediatörler mukozada oluşan müküs salgısının artışı, vazodilatasyon, damar geçirgenliğinin artışı, ödem ve bronkokonstriksiyon ile karakterize akut değişikliklerden sorumludur. Eozinofiller ve lenfositler ise inflamasyonun kronikleşmesinde rol oynar. Kronik inflamasyon ve akut inflamatuvar ataklar sonucunda bronş mukozası zedelenir. Oluşan bu zedelenmeyi onarmak amacıyla organizmanın gösterdiği çaba bronş mukozasında subepitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, yeni damar oluşumları ve goblet hücre hiperplazisi gibi kalıcı yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Buna “remodelling” denir. Hastalığın başlangıcında akut inflamatuvar atakların neden olduğu bronkospazm ve ödem sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonu reversibl özellik gösterirken, hastalığın ilerlemesi ve mukozada yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasıyla kalıcı hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Bu nedenle astmalı hastalarda antiinflamatuvar tedavinin kalıcı yapısal değişiklikler yerleşmeden mümkün olduğu kadar hastalığın erken dönemlerinde başlanması çok önemlidir (9,15,22).

## KEMOKİNLER

Kemokinler immün ve inflamatuvar reaksiyonlarda önemli rol oynayan, 8-10 kDa büyüklüğünde, 70-130 aminoasitten oluşan protein yapısında kemotaktik sitokinlerdir. Bu sitokinler N-terminalinin yanındaki sisteinin durumuna göre dört gruba ayrılırlar: CXC, CC, C ve CXXXC (4,23,42,76). Bugüne kadar yaklaşık 50 kemokin tanımlanmıştır (42,49). Kemokinlerin pek çoğunun birden fazla ismi olduğu için 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Keystone Kemokin Sempozyumu'nda yeni bir terminoloji kabul edilmiştir. Kemokinler bulunuş sıralarına göre numaralanmışlar ve isimlerine L (ligand) eklenmiştir (CXCL, CCL, CL ve CXXXCL) (Tablo 2 ve tablo 3) (76).

CXC, CC, C ve CXXXC grubu kemokinlerin genlerinin sırasıyla 4 (q12-21), 17 (q11), 1 (q23) ve 16 (q13) nolu kromozomlar üzerinde yer aldığı gösterilmiştir. Sadece bir CXC kemokin olan SDF-1'in geni (stromal cell-derived factor-1) 10. kromozom üzerindedir. İçerdikleri aminoasitler yönünden CXC kemokinler arasında % 20-50 oranında, CC kemokinler arasında % 28-45 oranında; CXC, CC ve C kemokinler arasında ise % 20-40 oranında benzerlik bulunmaktadır (2,50,57).

Kemokinlerin temel fonksiyonu kan dolaşımındaki lökositlerin inflamasyon bölgelerine kemotaksisini sağlamaktır (23,42). CXC (yada  $\alpha$ ) kemokinler nötrofiller, T ve B hücreler üzerine etki gösterirken, CC (yada  $\beta$ ) kemokinler monosit, makrofaj, bazofil, eozinofil, T hücreleri, dendritik hücreler ve natural killer hücreler üzerinde etkilerini gösterirler. CC kemokinlerin genel olarak nötrofiller üzerine etki göstermediği söylenebilir. Öte yandan C (yada  $\gamma$ ) ve CXXXC (CX3C) kemokin grubunda yer alan lymphotactin ve fractalkine, T ve NK hücrelerine etkili iken, fractalkine aynı zamanda monositler üzerine de etki göstermektedir (2,42,57,76).

Tablo 2 : CCL Kemokinler (76)

| ADI            | DİĞER ADI                     | YANIT VEREN HÜCRE                              |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
| I-309          | TCA3, SISe                    | Monosit                                        |
| MCP-1          | MCAF, GDCF-2                  | Bazofil, monosit, aktive T, NK, iDC            |
| MIP-1 $\alpha$ | SCI, SISa, SISb               | Eozinofil, monosit, aktive T, NK, iDC          |
| MIP-1 $\beta$  | LAG-1, Act-2                  | Monosit, aktive T, NK, iDC                     |
| RANTES         | SISd                          | Eozinofil, monosit, aktive T, NK, iDC          |
| C10            | MRP-1                         | Makrofaj (fare)                                |
| MCP-3          | MARC, NC28                    | Eozinofil, bazofil, monosit, aktive T, NK, iDC |
| MCP-2          | HC14                          | Bazofil, monosit, aktive T, NK, iDC            |
| CCF18          | MRP-2, MIP-1 $\gamma$         | Nötrofik (fare)                                |
| Eotaxin-1      | -                             | Eozinofil, bazofil, aktive T, NK, iDC          |
| MCP-5          | -                             | Eozinofil, bazofil, monosit, aktive T, NK, iDC |
| MCP-4          | NCC-1, CK $\beta$ 10          | Eozinofil, bazofil, monosit, aktive T, NK, iDC |
| HCC-1          | MCIF, CK $\beta$ 1            | Eozinofil, monosit                             |
| HCC-2          | MIP-5, Lkn-1                  | Nötrofil, monosit                              |
| NCC-4          | LEC, CK $\beta$ 12            | Monosit                                        |
| TARC           | ABCD-2                        | Monosit, aktive T                              |
| PARC           | MIP-4, CK $\beta$ 7           | İstirahat T, aktive T, iDC                     |
| ELC            | MIP-3 $\beta$ , CK $\beta$ 11 | İstirahat T ve aktive T                        |
| LARC           | MIP-3 $\alpha$ , CK $\beta$ 4 | iDC                                            |
| SLC            | 6Ckine, TCA-4                 | İstirahat T ve aktive T                        |
| MDC            | STCP-1, ABCD1                 | Monosit, istirahat T, iDC                      |
| MPIF-1         | MIP-3, CK $\beta$ 8           | Monosit, istirahat T, nötrofil                 |
| Eotaxin-2      | MPIF-2, CK $\beta$ 6          | Eozinofil, bazofil, aktive T, iDC              |
| TECK           | CK $\beta$ 15                 | Monosit, iDC                                   |
| Eotaxin-3      | IMAC, SCYA26                  | Eozinofil, bazofil, istirahat T                |
| ALP            | Skinkine, ILC                 | ? (fare)                                       |
| CTACK          | -                             | Hafıza T hücre                                 |

ALP: amino-terminal peptide, CTACK: cutaneous T-cell attracting chemokine, ELC: EBI-1 ligand chemokine, iDC: immature dendritic cell, LARC: liver and activation-regulated chemokine, MCP: monocyte chemotactic protein, MDC: macrophage-derived chemokine, MIP: macrophage inflammatory protein, MPIF: myeloid-progenitor inhibitory factor, NK: natural killer cell, PARC: pulmonary and activation-regulated chemokine, RANTES: regulated on activation, normal T expressed and secreted, SLC: secondary lymphoid tissue chemokine, TARC: thymus and activation-regulated chemokine, TCA: T-cell activation gene, TECK: thymus-expressed chemokine

**Tablo 3: CXCL, XCL, ve CXXXCL Kemokinler (76)**

| ADI              | DİĞER ADI             | YANIT VEREN HÜCRE            |
|------------------|-----------------------|------------------------------|
| <b>CXCL</b>      |                       |                              |
| GRO- $\alpha$    | MGSA- $\alpha$ , GRO1 | Nötrofil                     |
| GRO- $\beta$     | MGSA- $\beta$ , GRO2  | Nötrofil                     |
| GRO- $\gamma$    | MIP-2 $\beta$ , GRO3  | Nötrofil                     |
| PF4              | PF4alt, PFAvar1       | ?                            |
| ENA78            | AMCF-II, LIX          | Nötrofil                     |
| GCP2             | CKA-3                 | Nötrofil                     |
| PBP, $\beta$ -TG | MDGF, LDGF            | Nötrofil                     |
| CTAP-III, NAP-2  |                       |                              |
| IL-8             | NAP-1, MONAP          | Nötrofil                     |
| MIG              | Humig                 | Aktive T, NK                 |
| IP10             | Mob-1, crg-2, C7      | Aktive T, NK                 |
| I-TAC            | IP-9, H174, b-R1      | Aktive T, NK                 |
| SDF-1            | PDSF, TPAR1           | Monosit, istirahat T, mDC, B |
| BLC              | BCA-1, Angie          | B                            |
| BRAK             | NJAC                  | ?                            |
| Lungine          | CINC-2b-like          | Nötrofil (fare)              |
| <b>XCL</b>       |                       |                              |
| Lymphotactin     | -                     | İstirahat T                  |
| <b>CXXXCL</b>    |                       |                              |
| Fractalkine      | Neurotactin           | Monosit, aktive T, NK        |

BCA: B-cell attracting chemokine, BCL: B-cell ligand, ENA: epithelial neutrophil attractant, GCP: granulocyte chemotactic peptide, GRO: growth related oncogene, IP: IFN- $\gamma$  inducible protein, I-TAC: interferon inducible T-cell alpha chemoattractant, MGSA: melanoma growth stimulatory activity, MIG: monokine induced by IFN- $\gamma$ , MIP: macrophage inflammatory protein, NAP: neutrophil-activating peptide, NK: natural killer cell, PBP: platelet basic protein, PF: platelet factor

Kemokinlerin fonksiyonu sadece lökositlerin kemotaksisi ile sınırlı değildir. Bu fonksiyonun yanı sıra inflamatuvar hücrelerin birikimi ve aktivasyonu, antiviral immünite, immunoregülasyon, hematopoezin kontrolü, angiogenez ve doku hücre büyümesi gibi konularda da fonksiyon görürler (Tablo 4) (2,42,50,76). Bazı CCL grubu kemokinler antijen spesifik Th1 ve Th2 aktivasyonunu, proliferasyonunu ve çeşitli lenfokinlerin salınımını potansiyalize ederler. Lymphotactine lenfositler için kemotaktik etkilidir ve timustaki T hücre büyümesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (2,41,49,76).

Kemokinlerin biyolojik etkileri spesifik reseptörleri yolu ile gerçekleşir. Kemokin reseptörleri G-protein yapısında reseptörlerdir. Kemokin reseptörlerinin pek çoğunun geni 3. kromozomda (3p21-24) yerleşmiştir. CCR6 (6q) ve CCR7 (17q) genleri farklı kromozomlarda bulunmaktadır (23,57).

Kemokinler gibi kemokin reseptörlerinin de sayıları gün geçtikçe artmaktadır. Bu güne kadar 9 tane CC kemokin reseptörü, 5 tane CXC kemokin reseptörü ve birer tane de CXXXC ve C kemokin reseptörü tanımlanmıştır. İlginç olarak bir kemokin birden fazla reseptöre bağlanabilmekte ve tersine bir reseptöre de farklı kemokinler bağlanabilmektedir (23,42,57,76). Yine bir kemokin sadece bir lökosit alt grubu üzerine değil, pek çok hücre grubuna etkilidir. Bir lökosit alt grubu üzerinde farklı pek çok moleküle yanıt vermeyi sağlayan reseptörler bulunmaktadır (Tablo 5) (42,76). Örneğin monositler CC kemokin reseptörlerinden CCR1, CCR2, CCR4, CCR5 ve CCR9'u; eozinofiller CCR1 ve CCR3'ü; bazofiller CCR1, CCR2 ve CCR3'ü eksprese etmektedir (41,49,57). Bazı reseptörlerin bazı hücrelerde ekspresyonu için bir uyarı gerekmektedir. Monositlerde eksprese olan CCR1 ve CCR2 reseptörleri, sadece IL-2 uyarısı ile lenfositlerde eksprese olmaktadır. Böylece aktive lenfositler pek çok CC kemokine yanıt verebilir hale gelmektedir. Bazı reseptörlerin ekspresyonu ise bazı koşullarda

azalmaktadır. Örneğin monositlerdeki CCR2 ekspresyonu lipopolisakkarid ile selektif olarak azalır (57).

**Tablo 4: Lökositler ve doku hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyen kemokinler (2)**

| <b>CC<br/>KEMOKİNLER</b>                                                                                                       | <b>KEMOKİN ARACILI<br/>LÖKOSİT<br/>FONKSİYONLARI</b>                                       | <b>CXC<br/>KEMOKİNLER</b>                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MCP1-4, RANTES, MIP-1<math>\alpha</math>,<br/>MIP-1<math>\beta</math>, -<math>\gamma</math>, I-309, HCC-1</b> $\Rightarrow$ | <b>Lökosit kemotaksisi ve<br/>aktivasyonu</b>                                              |                                                                                                                                        |
| <b>MIP-1<math>\alpha</math>, -<math>\beta</math>, RANTES</b> $\Rightarrow$<br><b>MCP-1-3, CCF-18</b> $\Rightarrow$             | <b>T hücre kemotaksisi<br/>T hücre proliferasyonu</b>                                      | $\Leftarrow$ <b>SDF-1, IL-8, IP-10</b>                                                                                                 |
| <b>MIP-1<math>\alpha</math>, -<math>\beta</math>, RANTES</b> $\Rightarrow$                                                     | <b>B hücre kemotaksisi, IgE <math>\uparrow</math><br/>B hücre proliferasyonu</b>           | $\Leftarrow$ <b>SDF-1</b>                                                                                                              |
| <b>I-309, MIP-1<math>\alpha</math></b> $\Rightarrow$                                                                           | <b>Lökositlerin kemotaksisi<br/>ve aktivasyonu</b>                                         | $\Leftarrow$ <b>IL-8, GRO-<math>\alpha</math>, -<math>\beta</math>, -<math>\gamma</math><br/><math>\Leftarrow</math> ENA-78, NAP-2</b> |
| <b>RANTES, Eotaxin,<br/>MIP-1<math>\alpha</math>, MCP-2-4</b> $\Rightarrow$<br>$\Rightarrow$                                   | <b>Eozinofil kemotaksisi ve<br/>aktivasyonu</b>                                            |                                                                                                                                        |
| <b>MCP-1-4, MIP-1<math>\alpha</math>,<br/>RANTES</b> $\Rightarrow$<br>$\Rightarrow$                                            | <b>Bazofil kemotaksi ve<br/>aktivasyonu</b>                                                |                                                                                                                                        |
| <b>MCP, RANTES, MIP-1<math>\alpha</math></b> $\Rightarrow$                                                                     | <b>NK kemotaksi, aktivasyonu</b>                                                           |                                                                                                                                        |
| <b>MIP-1<math>\alpha</math>, RANTES</b> $\Rightarrow$                                                                          | <b>Mast hücre kemotaksisi</b>                                                              |                                                                                                                                        |
| <b>MIP-1<math>\alpha</math>, HCC-1, MRP-2</b> $\Rightarrow$                                                                    | <b>Diferansiasyonun <math>\downarrow</math><br/>Diferansiasyonun <math>\uparrow</math></b> | $\Leftarrow$ <b>IL-8, GRO-<math>\alpha</math><br/><math>\Leftarrow</math> SDF-1</b>                                                    |
| <b>I-309, MIP-1<math>\alpha</math>, MCP-1</b> $\Rightarrow$                                                                    | <b>Düz kas hücre<br/>proliferasyonu</b>                                                    |                                                                                                                                        |
| <b>MIP-1<math>\beta</math></b> $\Rightarrow$                                                                                   | <b>Endotelial hücre<br/>Proliferasyonu</b>                                                 | $\Leftarrow$ <b>IL-8, GRO, ENA-78<br/><math>\Leftarrow</math> GCP-2, PBP, NAP-2</b>                                                    |

**Tablo 5: Lökositler üzerindeki kemokin reseptörlerinin ekspresyonu (42,76)**

| RESEPTÖR | KEMOKİN                                                     | YANIT VEREN HÜCRE         |
|----------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|
| CCR1     | MCP1,3, <u>RANTES</u> ,MCP3,MIP1 $\alpha$ ,HCC1             | Eozinofil,monosit,T,NK,DC |
| CCR2 B/A | MCP1-5                                                      | Monosit, bazofil,T, NK,DC |
| CCR3     | <u>RANTES</u> , eotaxin1-3, MCP3,-4                         | Eozinofil, bazofil, Th2   |
| CCR4     | TARC, MDC                                                   | Aktive T, NK, DC, Th2     |
| CCR5     | MIP-1 $\beta$ , MIP-1 $\alpha$ , <u>RANTES</u>              | Monosit, aktive T, DC, NK |
| CCR6     | MIP1 $\alpha$ -3 $\alpha$ /LARC/Exodus                      | Aktive T, DC              |
| CCR7     | ELC/MIP-3 $\beta$                                           | Aktive T, monosit, DC     |
| CCR8     | I-309, TARC, MIP1 $\beta$                                   | Th2, monosit              |
| CCR9     | MCP1-3, RANTES, HCC1                                        | Hematopoietik hücre       |
| CXCR1    | IL-8, GCP-2                                                 | Nötrofil                  |
| CXCR2    | IL-8,GRO $\alpha$ ,- $\beta$ ,- $\gamma$ ,NAP-2,GCP2, ENA78 | Nötrofil                  |
| CXCR3    | IP-10, MIG, ITAC,SLC                                        | Aktive T ve NK            |
| CXCR4    | SDF-1                                                       | DC, nonosit, istirahat T  |
| CXCR5    | BCA-1, BLC                                                  | B hücre                   |
| XCR1     | lymphotactin                                                | İstirahat T hücre         |
| CXXXCR1  | Fractalkine                                                 | Monosit, NK, T            |

CCR10 pek çok CC kemokin ile bağlanır. TECK (thymus expressed chemokine ve lymphotactin için henüz reseptör tanımlanmıştır. **BCA-1**: B-cell attracting chemokine, **ELC**: EBI-1 ligand chemokine, **GCP-2**: granulocyte chemoattractant protein 2, **GRO**: growth related oncogene, **I-309**: inducible 309, **IL-8**: interleukin 8, **IP-10**: interferon  $\gamma$ -inducible protein 10, **ITAC**: interferon inducible T cell  $\alpha$  chemoattractant, **LARC**: liver and activation-regulated chemokine, **MCP**: monocyte chemotactic protein, **MDC**: macrophage-derived chemokine, **MIG**: monokine induced by interferon  $\gamma$ , **MIP**: macrophage inflammatory protein, **NAP-2**: neutrophil-activating peptide 2, **SDF-1**: stromal cell-derived factor 1, **TARC**: thymus and activation-regulated chemokine

Genel olarak tüm hücreler uygun koşullar altında kemokinleri salgılayabilir. Kemokin üretiminin iki farklı şekli tanımlanmıştır. Birincisi özel hücreler ve organlar tarafından yapısal olarak üretilmeleri, diğeri ise hücre aktivasyonu sonucu sentez edilmeleridir. Yapısal kemokin üretimi, fizyolojik koşullardaki lökosit hareketlerini yönlendirir. Uyarılabilir kemokin üretimi ise mikrobiyal, inflamatuvar ve immün sinyallere yanıt sırasında gerçekleşir ve bu durumlardaki artmış lökosit birikiminden sorumludur. Bu iki üretim şekli birbirinden ayrı görünse bile birbirleri ile iç içe gibidir (42).

Bir hücre tek bir uyarana karşı birden fazla kemokin salgılayabilir. Bu durum özellikle bakteriyel ürünlerle ve primer inflamatuvar ürünlerle karşılaşmış mononükleer fagositik hücreler ve endotelial hücrelerde belirgin olarak görülür. Bakteriyel lipopolisakkarid, viral enfeksiyonlar, IL-1 ve TNF $\alpha$  bu hücrelerde CC kemokin (MCP, MIP, RANTES), CXXXC kemokin (fractalkine) ve CXC kemokinlerin üretimini uyarır. Th1 ve Th2 hücrelerin salgıladığı IFN $\gamma$  ve IL-4 de kemokin üretimini indüklemektedir (41,42,57).

Sağlıklı bir akciğerde epitelyal hücreler kemokinlerin ana kaynağıdır. İnflame akciğerde ise submukozayı infiltre eden makrofaj, eozinofil ve lenfosit gibi hücreler kemokin kaynağı olurlar. Kemokinlerden pek çoğu lökositlerin yanında trombositlerden de salgılanmaktadır. Farklı olarak CXXXC grubu kemokin olan fractalkine, nonhematopoetik hücrelerde yapılmaktadır. Monositler IL-8, GRO, MIP-1 $\alpha$  ve MIP-1 $\beta$ , MCP ve I-309'un önemli kaynaklarından birisidir. T hücreler RANTES ve az miktarda da diğeri CC kemokinleri üretirler. Eozinofiller ve bazofiller RANTES ve MIP-1 $\alpha$  sentezler. Mast hücreleri MCP-1, MCP-3, RANTES, I-309, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-8 ve ENA-78 gibi bir çok kemokini sentez ederler. Trombositler RANTES ve CXC kemokinler (PBP, NAP-2, CTAP-III) için zengin birer kaynaktır. Doku hücrelerinin pek

çoğu da kemokin sentezine katkıda bulunur. Önemli miktarlarda kemokin salgılayan doku hücrelerinden bazıları epitelyal hücreler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri, keratinositler ve endotelyal hücrelerdir. Epitelyal hücreler MCP-1, MCP-3 ve RANTES ve hava yolu inflamasyonunda rol oynayan diğer kemokinleri bol miktarda üretirler. Virüsler, bakteriler, allerjen ve mitojenler, parazitler, sitokinler (IL-1, interferonlar, TNF- $\alpha$ ), oksidatif stres, kompleman faktörleri (C5a) ve lökotrien B<sub>4</sub> hücrelerin kemokin üretimini indüklemektedir. IL-4 ve IL-13 kemokinlerin monositik üretimlerini baskılar. Hücrelerin uyarılmasını takiben 2-3 saat içinde kemokin mRNA'sı indüklenmekte, bu nedenle pek çok araştırmacı kemokinleri "erken yanıt genleri" olarak isimlendirmektedir (2,57).

### RANTES

RANTES, önceleri lenfosit ve monosit kemoatraktanı olarak bildirilmiş, fakat daha sonra potent bir eozinofil atraktanı olduğu anlaşılmış olan bir kemokindir. CC kemokinlerden biri olan RANTES (CCL5) monositler, T lenfositler, eozinofiller ve bazofiller için kemoatraktan aktiviteye sahiptir. Bazofil degranülasyonunu, eozinofillerdeki solunumsal patlamayı ve T hücrelerinin aktivasyonunu indüklemektedir. Atopik ve nonatopik gönüllülere intradermal olarak verilen RANTES, enjeksiyon bölgesinde eozinofillerin ve lenfositlerin birikimine neden olmaktadır (36,68,76).

Herhangi bir hasar sonrasında ortaya çıkan makrofaj kaynaklı IL-1 ve TNF, interstisyel hücrelerin RANTES'i doku içine salgılamasına neden olur. Özellikle TNF $\alpha$ , RANTES üretiminin potent bir indükleyicidir. Dokuya geçen RANTES, RANTES

reseptörü taşıyan hücrelerin kan dolaşımından dokuya göç etmesine aracılık eder. Endotel hücresine bağlanan RANTES, immün hücreler için yol gösteren bir işaret görevi yaparak, onların adezyon ve diapedezine yardımcı olur. İnflamasyon bölgesine gelen aktive T lenfositler bol miktarda RANTES salgılayarak, immün yanıtın idamesi ve uzamasında spesifik bir rol üstlenmektedir (57,68).

RANTES geni 17. kromozom üzerinde 7,1 kb yer kaplayan, 3 exon ve 2 intronu olan bir gendir. RANTES geninde değişik polimorfizmler ve bunların hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir. Bunlardan biri olan 28. pozisyonundaki C-G nokta mutasyonu, HIV ile enfekte hastalarda CD4+ lenfositlerin azalmasında gecikme ile birliktedir. Bu olguların lenfositlerinin in vitro mitojen uyarısına artmış RANTES sekresyonu ile yanıt verdikleri gösterilmiş ve bu mutasyonun AIDS gelişimini geciktirebildiği ileri sürülmüştür. Tanımlanmış bir mutasyon ise 401 pozisyonundaki A-G mutasyonu olup, bu bölgenin normal bireylere göre 8 kat fazla promoter aktivasyonu gösterdiği ve atopik dermatit gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (68).

RANTES, allerjen ile temas eden astmatiklerin bronkoalveoler lavaj sıvılarında eozinofil atraktanı olduğu gösterilmiş olan bir kemokindir. Çok düşük konsantrasyondaki (0,5 ng/ml) RANTESin bile eozinofil kemotaksisini indüklemesi ve BAL sıvısında RANTES düzeyleri ile eozinofil sayısının korelasyon göstermesine dayanarak bu kemokinin, geç astmatik reaksiyonda görülen eozinofil birikiminde doğrudan etkili olduğu düşünülmektedir (74). Bu gözlemle uyumlu olarak atopik ve nonatopik astmalı hastalardan alınan bronş biyopsilerinde RANTES mRNA ekspresyonunun artmış olduğunu gösterilmiştir (83). Kinetik çalışmalarında BAL sıvılarındaki RANTES, MIP-1 $\alpha$  ve MCP-1 düzeylerinin, allerjen temasını takiben dördüncü saatte en yüksek düzeye ulaştığı ve bazal değerlerine 24. saatte döndüğü tespit edilmiştir (21).

Akut astma atağı ile başvuran erişkin hasta grubunun plazma RANTES düzeyi, aynı hastaların asemptomatik olduğu dönemde alınan RANTES düzeylerinden ve kontrol grubunun değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Akut astma atağı ile başvuran atopik ve nonatopik hastaların değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (11). Bronşial astmalı çocukların egzersiz öncesi ve sonrası serum RANTES değerleri karşılaştırıldığında, serum RANTES düzeyinin egzersiz sonrası düştüğü, bu düşüşün, egzersiz ile astma atağı geçiren ve astma atağı geçirmeyen çocuklarda benzer olduğu tespit edilmiştir. Serum IL-8 düzeyi ise çalışmanın yapıldığı tüm çocuklarda yükselmiştir (10).

RANTES ekspresyonunun düzenlenmesinin tedavi amaçlı bir yaklaşım da olabileceği öne sürülmektedir. Nitekim Song ve arkadaşları artmış RANTES ekspresyonunun inflamatuvar hücrelerin birikimi yoluyla kanser tedavisinde, kemokin reseptörlerini kullanan HIV'in immün hücrelere girişinin engellenmesi yoluyla da AIDS tedavisinde terapötik etkileri olabileceğini, azalmış RANTES ekspresyonunun ise, inflamasyonun baskılanması yoluyla transplant reddi, otoimmünite ve allerjide tedavi edici bir yaklaşım olabileceğini ileri sürmektedirler (68). Teran ve arkadaşları allerjik inflamasyonda RANTESin in vivo rolünün, RANTESin reseptör antagonisti olan Met-RANTES ile hem lenfosit ve hem de eozinofil birikiminin engellenebilmesi ile açığa çıktığını bildirmektedirler. İlave olarak astmatik hastaların BAL sıvısında mevcut olan eozinofil kemotaktik aktivitesi, in vitro RANTES, MCP-3 ve MCP-4 ve eotaxine karşı antikorlar ile ortadan kaldırılmaktadır (2,57,76).

## ASTMADA KEMOKİNLERİN ROLÜNÜ DÜŞÜNDÜREN BULGULAR

Kemokinler pek çok basamaktaki etkileri nedeniyle astmada önemli rol oynamaktadır. Kemokinlerin koordine bir şekilde üretimi ve kemokin reseptörlerinin farklı ekspresyonu, astmatik olayların gelişimi, derecesi ve ağırlığına katkıda bulunmaktadır. Kemokinler sitokin profilini değiştirerek ve pek çok efektör hücre topluluğunu aktive ederek immün yanıtların şeklini etkileyebilmektedirler. Bir immün yanıt sırasında lökositlerin aktivasyonu ve birikimi, özel bir kemokinin lokal üretimine ve bu kemokinin uygun reseptörünün hücrel ekspresyonuna dayanmaktadır. Eotaxin, MCP-1 ve MCP-4'ün IL-4 ve/veya IL-13 tarafından artırılması STAT6 bağımlı yolla gerçekleşmektedir. Bu kemokinler Th2 tip allerjik yanıtlar sırasında üretilmektedirler. Tersine RANTES ve MIP-1 $\alpha$ , Th1 tip yanıtla artarlar, Th2 tip sitokinleri düzenlerler ve Th2 tip allerjik yanıtta küçük bir role sahiptirler. Bununla birlikte son verilere göre allerjik yanıtlar, Th1 ve Th2 komponentleri ile gelişebilmekte ve her ikisi de hava yolu hasarına yol açabilmektedir. İlave olarak Th1 tip yanıtla neden olan virüsler astmatik atakların en yaygın nedenleri arasındadır. Bu yanıtlar eozinofil birikimine neden olan RANTES ve MIP-1 $\alpha$  gibi kemokinlerin artmış düzeyleri ile birlikte. Bu durumla uyumlu bir bulgu da rhinovirus ve respiratuvar sinsityal virus gibi astma ile ilişkili virüslerle enfekte epitelyal hücrelerde RANTES ve MIP-1 $\alpha$  üretiminin artmasıdır (39,40).

Kemokinler bazofiller, mast hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller gibi hücrelerin degranülasyonuna ve bu hücrelerden inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar. Bu durum astmatik cevaplar sırasında doku hasarına yol açan faktörlerden birisidir. Kemokinlerden pek çoğunun salınımı, astmatik inflamasyonun ve reaktif hava yolu cevaplarının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Önemli miktarlarda kemokin salgılayan

epitelyal hücreler ve makrofajlar, hava yolları ve çevre akciğer dokusu üzerinde ani değişikliklere neden olurlar. Yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde CC kemokinlerin hava yolu aşırı cevaplılığını artırdığı anlaşılmıştır. IL-8, RANTES, eotaxin, MIP-1 $\alpha$ , MCP-3 ve MCP-4 gibi pek çok kemokinin, astmanın patolojisinde önemli hücrelerden biri olan eozinofillerin birikimine yol açtığı gösterilmiştir (39,50).

Allerjik astmalı hastaların hava yolu mukozasında ve BAL sıvılarında kemokinlerin varlığı gösteren pek çok çalışma vardır. Astmalı hastaların hava yolu epitelyal hücrelerinde MCP-1 ekspresyonu olduğu biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal olarak incelenmesi ile tespit edilmiştir (57,69). Başka çalışmalarda da astmalı hastalardan alınan BAL sıvısı örneklerinde MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , RANTES, IL-8 ve eotaxin düzeyleri yüksek bulunmuştur (1,14,74). Dahası BAL sıvısı hücreleri, bu kemokinlere ait mRNA lar kadar MCP-3 mRNA sını da eksprese etmişlerdir (1). Allerjik astmalı hastaların BAL sıvılarındaki RANTES konsantrasyonunun, allerjen teması ile yükseldiği ve RANTES düzeylerindeki bu yükselişin eozinofil sayısı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (74,78). Akut astma atağı ile başvuran hastaların balgamlarında MCP-1, MIP-1 $\alpha$  ve IL-8 in arttığı gösterilmiştir (34). Öte yandan akut astma atağı ile başvuran çocukların üst solunum yolu sekresyonlarında RANTES, MIP-1 $\alpha$  ve eozinofilik major basic proteinin (MBP) arttığı saptanmıştır (75).

Atopik astmalı hastaların bronş mukozasında eotaxin düzeyinin yükseldiği, endotelyal hücrelerle birlikte akciğer epitelyal hücrelerinde de eksprese olduğu ve mukozayı infiltre eden eozinofillerin CCR3 eksprese ettiği belirlenmiştir (45,84). Bu durum, CCR3+ mature ve immature eozinofillerin atopik astmalıların kemik iliği havuzunda bol miktarda bulunması ve hızlı mobilizasyona uygun bir biçimde bekliyor olmasına bağlı görünmektedir (86). Allerjenle karşılaşma durumunda BAL sıvısında ortaya çıkan eozinofil kemotaktik aktivitesi, RANTES bağımlı bir olaydır ve eozinofilik

infiltrasyonu indüklemektedir (74). CCR3 en önemli -eozinofil reseptörü gibi görünmektedir. CCR3 için spesifik monoklonal bir antikor ile RANTES etkisi bloke edilmiştir (57). Eotaxin, RANTES, MCP-1, MCP-3, MIP-1 $\alpha$ , MCP-2 gibi bazı kemokinlerin IgE bağımsız bazofil degranülasyonuna neden olması ve lokal inflamasyona doğrudan katkıda bulunması dikkat çekicidir (12,70). Bu kemokinler ve reseptörleri akciğer dokusuna eozinofil birikimi ile de birliktelik göstermektedirler (23).

İnhalasyon yoluyla ovalbumine karşı duyarlı hale getirilmiş bir hayvan modelinde tekrarlanan allerjen inhalasyonlarının akciğerlerde eozinofilik inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile çalışılan MCP-1, MCP-3 ve MIP-1 $\alpha$  mRNA ekspresyonlarında önemli artış olduğu tespit edilmiştir (70). Başka bir hayvan modelinde de eozinofil birikimi ile birlikte eotaxin ekspresyonunun da arttığı gösterilmiştir (20).

İnflamatuvar hücrelerin birikiminin başlatılması ve devamlılığının sağlanmasının yanısıra CC kemokinler, T lenfositlerin Th1 ve Th2 alt gruplarına ayrılmasında da etkili olmaktadır. Bu etkilerini T hücrelerini doğrudan etkileyerek veya antijen sunan hücre ve sitokin sekresyonunu etkileyip dolaylı yolla gerçekleştirebilmektedirler. MCP-1, T lenfositlerinin IL-4 üreten Th2 alt grubuna farklılaşmasına, MIP-1 $\alpha$  ise IFN- $\gamma$  üretimini artırarak ve IL-4 üretimini azaltarak Th1 alt grubuna farklılaşmasına neden olmaktadır. Kemokinler B hücrelerinin IgE sentezi için yönlendirilmesinde ve sinyal iletimiminin düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar (39,41,49).

Son yıllarda Th1 ve Th2 hücrelerin eksprese ettikleri kemokin reseptörleri araştırılmaya başlanmıştır. T hücrelerinin Th1 ve Th2 alt gruplarına farklılaşması, kemokin reseptörlerinin ekspresyonunda farklılıklar ile karakteristiktir (41,50,58). IL-4 salgılayan T hücrelerinin CCR3 eksprese ettiği ve CCR3 ün Th2 hücrelerinin bir

belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Th2 hücreleri CCR3 yanında CCR4 reseptörlerini özellikle eksprese ederler (8,18,39,49,50,57,58,84). CCR3 ve CCR4' n ligandları (eotaxin-1, eotaxin-2 ve MDC ve TARC) ise Th2 hücrelerini ortama  ekerler (13,50). Th2 hücrelerde bulunduğu gösterilmiş olan bir diğer kemokin reseptörü de CCR8 dir. IL-4 salgılayan Th2 hücrelerinde yüksek oranda CCR3, CCR4 ve/veya CCR8 ekspresyonu gerçekleşmektedir (18,23,39,49,57). Bu reseptörlerin, lenfosit birikimine neden olarak, allerjiye yatkın bir ortam meydana gelmesine yol açtığı ileri sürülmektedir (39). Bazofiller  zerinde CCR2 ve CCR3 bulunmakta, CCR3 yüksek oranda eozinofillerin üzerinde de bulunmaktadır. CCR2 reseptörü MCP1-4 ile ve CCR3 reseptörü RANTES, MCP-2,3 ve 4, eotaxin-1, 2 ve 3 ile reaksiyona girerek, bazofil ve eozinofillerin inflamasyon alanına birikmelerinde rol oynamaktadırlar (29,39,50,57). Bu bilgiler ışığında kemokin reseptörlerinden CCR3, CCR4 ve CCR8'in allerjik hastalıklarda önemli olduğunu söyleyebiliriz (23,39,50). Th1 hücreleri ise yüksek düzeylerde CXCR3 kemokin reseptörünü eksprese etmektedir. CCR1 ve CCR5 de Th1 hücre belirleyicileri olarak bildirilmiştir. T hücreler üzerinde bulunan bu kemokin reseptörlerinin, lenfositlerin inflamasyon alanına hareketleri yanında Th1 veya Th2 fenotipine farklılaşmalarında da rol oynadığı düşünülmektedir (8,23,41,49,50,57).

Sonuç olarak bugüne kadar elde edilen bulgular kemokinlerin ve bunlardan biri olan RANTES'in allerjik inflamasyon ve astmatik yanıtların değişik aşamalarında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

## MATERYAL VE METOD

### 1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'nda astma tanısı alan ve akut astma atağı ile başvuran, yaşları 2-14 yıl (median: 4,5 yıl) arasında değişen, 9'u erkek ve 7'si kız, 16 astmalı olgu alındı. Kontrol grubu, astma ve allerjik hastalık öyküsü olmayan, yaşları 3-11 yıl (median: 5 yıl) arasında değişen, 5'i erkek ve 5'i kız 10 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

Astma tanısı öyküde tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes darlığı ve öksürük ataklarının olmasına dayanılarak konuldu. Akut astma atağı ile başvuran olguların fizik muayenelerinde ekspiryumda uzama, subkostal-interkostal retraksiyonlar, sibilan ronküsler ve wheezing mevcuttu. Akut astma atağı ile başvuran ve kooperasyon kurulabilen 5 yaş üzeri olgularda peakflowmetre ile tepe akım hızı (PEF: peak expiratory flow rate) ölçülerek ve tüm olgularda pulse oksimetre (Oxypeth) ile periferik oksijen saturasyonuna bakılarak atağın şiddeti ve hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi.

Atopi tanısı, ailede atopik hastalık (allerjik astma, allerjik rinokonjonktivit, atopik dermatit) öyküsünün olması ve/veya sık karşılaşılan allerjenlerden herhangi birine pozitif epidermal deri testi (Prick test) yanıtı ve/veya pozitif spesifik IgE ve inhaler allerjenler için tarama testi olan phadiotop'un pozitif olması ile konuldu. Nonatopik astmalı olgular atopik hastalık yönünden aile öyküsü vermeyen, sık karşılaşılan allerjenlere epidermal deri testi yanıtı ve/veya spesifik IgE ve inhaler allerjenler için tarama testi (phadiotop) sonucu negatif olan olgulardı.

Olguların hiçbirisi çalışma sırasında sistemik steroid tedavisi ve immünoterapi almıyordu. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olgular, son 1 ay içinde herhangi bir enfeksiyon geçirmemişlerdi. Astmalı olgular son bir ay içinde akut astma atağı ile başvurmamış olgulardan seçildi.

Olgulara ait bilgilerin kayıt edileceği bir çalışma formu hazırlandı. Bu çalışma formu ile olguların kimlik bilgileri, doğum tarihleri, cinsiyetleri, tanıyı alış tarihleri, ailede atopik hastalık öyküsü, total IgE, spesifik IgE değerleri ve cilt testi sonuçları, almakta oldukları tedavi kaydedildi.

## **2. Örneklerin Toplanması**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Akut astma atağı ile başvuran olgulardan akut atak tedavisi öncesi ve akut atak tedavisinden ortalama 2 hafta sonra asemptomatik oldukları stabl dönemde 5'er ml venöz kan alındı. Kontrol grubundaki çocukların ailelerine çalışma anlatılıp izinleri alındıktan sonra 5 ml venöz kan alındı. Her iki grubun kan örneklerinden ayrılan serumlar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de çalışma gününe kadar saklandı.

## **3. Serumda RANTES düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi**

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Serum örneklerinde RANTES düzeylerini ölçmek için ELISA yöntemi ve "BIOSOURCE" marka human RANTES

ELISA kiti (Katalog no: KHC1032 / KHC1031) kullanıldı. Kitler kullanım gününe kadar +4 °C’de saklandı.

#### **A. Serumda RANTES ölçümü için ELISA yöntemi**

##### **Human RANTES kitinin içerdiği gereç ve solüsyonlar:**

- 2 adet human RANTES standardı
- 1 şişe standart dilüe edici tampon
- 1 adet Human RANTES’e karşı monoklonal antikorla kaplı mikrokuyucukları içeren plak
- 1 şişe human RANTES biotin konjugatı
- 1 şişe Streptavidin-Peroxidase 0,125 ml konsantresi (100x)
- 25 ml Streptavidin-Peroxidase (HRP) dilüenti
- 100 ml konsantre yıkama tamponu (25x)
- 25 ml stabilize kromojen (tetramethylbenzidine)
- 25 ml durdurucu solüsyon
- yapışkan plak örtüsü

##### **Solüsyonların hazırlanması:**

1. Yıkama tamponu: 25 kez konsantre yıkama tamponundan 50 ml temiz dereceli kaba konuldu ve deiodinize su konularak 1250 ml’ye tamamlandı.
2. Human RANTES standardının dilüsyonu: Standart ml de 10000 pg içerecek şekilde standart dilüsyon tamponu ile sulandırıldı. Tam çözünmenin sağlanması için 10 dakika kadar yavaşça karıştırıldı ve hazırlandıktan sonra hemen kullanıldı. 400 µL standart dilüsyon tamponu içeren bir tüpe 100 µL yeni hazırlanmış standart ilave edildi. Böylece ml de 2000 pg hRANTES içeren karışım elde edildi. Üzerlerine

sırasıyla 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, -62,5 pg/ml ve 31,2 pg/ml yazılı tüplere standart dilüsyon tamponundan 0,15 ml alınarak seri dilüsyon yapıldı.

Her basamakta tüpler iyice karıştırıldı.

3. Streptavidin-HRP konsantresinin dilüsyonu: 10 µL konsantreye 1 ml Streptavidin-HRP dilüenti konularak solüsyon hazırlandı.

Test protokolü:

- a. Tüm solüsyonlar kullanılmadan önce köpürtmeden karıştırıldı.
- b. Standartlar, kör (blank) ve uygun sayıda kontrol için gerekli mikrokuyucuk sayısı saptanarak yeterli sayıda RANTES'e karşı monoklonal antikorla kaplı mikrokuyucuk plağı alüminyum kılıfından kullanımdan hemen önce çıkartıldı.
- c. Bütün örnekler 1/50 oranında standart dilüsyon tamponu ile dilüe edildi (20 µL örnek + 980 µL standart dilüsyon tamponu)
- d. Kör (blank) kuyucuklarına 50 µL standart dilüsyon tamponu konuldu. Kromojen körü için ayrılan kuyucuklar boş bırakıldı.
- e. Uygun kuyucuklara 50'er µL standart, örnek veya kontrol konuldu.
- f. Kromojen körü dışında bütün kuyucuklara 50 µL anti-RANTES (biotin konjugatı) eklendi. Plağın yanlarına hafifçe vurularak karıştırıldı.
- g. Yapışkan plak örtüsü ile kapatılarak 1 saat oda ısısında inkübe edildi.
- h. Plağın örtüsü kaldırılarak kuyucuklar boşaltıldı. Her mikro kuyucuk 400 µL dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plak emici bir kağıt üzerine ters çevrilerek yıkama solüsyonunun fazlası alındı. Kuyucukların kurummasına izin verilmedi.
- i. Kromojen körü dışında bütün kuyucuklara 100 µL Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi.

- j. Plak örtüsü ile kuyucukların üstü kapatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
- k. Örtü kaldırılıp kuyucuklar boşaltıldıktan sonra yıkama solüsyonu ile tekrar dört kez yıkandı.
- l. Her bir kuyucuğa 100 µL stabilize kromojen konuldu.
- m. Oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi.
- n. Kuyucuklara 100'er µL durdurucu solüsyon eklendi. Plağın kenarına vurularak yavaşça karıştırıldı. Kuyucuklardaki solüsyonun renginin maviden sarıya değiştiği izlendi.
- o. Spektrofotometre (Avareness Technology Inc.) ile her mikro kuyucuğun absorbansı primer dalga boyu olarak 450 nm'de okundu. Hem örneklerin ve hem de standartların absorbansları saptandı.
- p. Standartların absorbans değerleri ve içerdikleri RANTES düzeyleri kullanılarak bir eğri oluşturuldu ve bunun üzerinden diğer absorbans değerlerine karşılık gelen serum RANTES düzeyleri bulundu.
- q. Bulunan değerler 50 ile çarpılarak pg/ml değerinden serum RANTES düzeyleri saptandı.

#### 4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistik analizi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS İstatistik Paket Programı kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U – Wilcoxon Rank Sum W testi, Fisher's Exact testi, Kruskal-Wallis 1 yönlü Anova testi ve grup içi karşılaştırmada ise eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada kemokinlerin astmalı çocukların akut astma ataklarında ve akut astma atağı tedavisinden sonraki stabl dönemde herhangi bir değişiklik gösterip göstermediğini belirlemek amacı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı'nda tanı alan, izlenen ve akut astma atağı ile başvuran 16 astmalı olguda ve astma ve allerjik hastalık öyküsü bulunmayan 10 sağlıklı çocukta serum RANTES düzeyi ölçüldü.

Astmalı olgulardan akut astma atağı ile başvuru sırasında (n=16) ve akut astma atağı tedavisinden sonra (n=16) asemptomatik oldukları dönemde olmak üzere 2 kez, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklardan (n=10), ailelerinden izin alınarak 1 kez kan alındı. Astmalı olguların serum RANTES düzeyleri ile birlikte astma tanı ve tedavisine yönelik yapılan inceleme sonuçları da burada bildirilmiştir.

### 1. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların genel özellikleri ve serum RANTES düzeyleri

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların 5'i erkek, 5'i kız ve yaşları  $6 \pm 2,75$  yıl (median 5 yıl) idi. Kontrol grubundaki 10 sağlıklı çocuğun serum RANTES düzeylerinin 16750 - 44750 pg/ml arasında ( $\bar{x} \pm SD$ :  $29230 \pm 9171$  pg/ml) olduğu saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6: Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların-genel özellikleri ve serum RANTES düzeyleri**

| OLGU  | YAŞ (yıl) | CİNS | Serum RANTES (pg/ml) |
|-------|-----------|------|----------------------|
| 1.EÜ  | 3         | E    | 44000                |
| 2.BC  | 3         | E    | 22250                |
| 3.AŞ  | 5         | E    | 16750                |
| 4.GK  | 8         | E    | 44750                |
| 5.MU  | 10        | E    | 33550                |
| 6.SB  | 5         | K    | 29250                |
| 7.BY  | 5         | K    | 27000                |
| 8.SÜ  | 5         | K    | 22500                |
| 9.ŞT  | 5         | K    | 24500                |
| 10.EU | 11        | K    | 27750                |

## 2. Akut astma atağı ile başvuran astmalı olguların genel özellikleri

Akut astma atağı ile başvuran olguların 9'u erkek, 7'si kız ve yaşları  $6 \pm 3,7$  yıl (median: 4,5 yıl), tanı yaşları  $4,14 \pm 2,87$  yıl (median: 3,5 yıl) ve izlem süreleri  $24,14 \pm 19,54$  ay (median: 15 ay) idi. Bu gruptaki olguların % 18,8'inde (n=3) ailede atopi öyküsü vardı. Olguların Total IgE düzeyleri 2,8 - 3865 kU/L arasında (median: 105 kU/L) ve 8 olguda (% 50) PRIST tekniği ile ölçülen total IgE değeri yaşa göre normal değerlerin üzerindeydi (32). Total IgE düzeyi yüksek bulunan bu olgulardan 6'sı (% 75)

atopik ve 2'si (%25) nonatopikti. Atopik olarak değerlendirilen 8 olgudan 1'inde (% 12,5) atopik dermatit, 7'sinde (%87,5) phadiotop pozitifliği, cilt testi yapılan 7 olgudan 4'ünde (% 42,85) allerjen duyarlılığı (3'inde mite duyarlılığı ve 1'inde polen duyarlılığı), spesifik IgE ölçülen 6 olgudan 4'ünde (% 66,67) allerjen duyarlılığı (2'sinde mite duyarlılığı, 1'inde polen duyarlılığı, 1'inde de hem mite ve hem de polen duyarlılığı) saptandı. Nonatopik astmalı olguların hepsinde ailede atopik hastalık öyküsü, phadiotop ve spesifik IgE değerleri negatifti. Cilt testi yapılan 4 olguda allerjen duyarlılığı saptanmadı (Tablo 7).

Akut astma atağı ile başvuran olguların 7'si inhaler steroid tedavisi, 2'si nebülize kromolin sodyum kullanmaktaydı. Diğer 7 olgunun 4'ünün astma tedavisi en az 3 ay önce kesilmiş, 3'ü ise akut astma atağı ile başvuran ve yeni tanı almış hastalardı. İnhaler steroid tedavisi ile izlenmekte olan 7 hastanın 3'ü 500 µg/gün, 2'si 400 µg/gün ve 2'si de 200 µg/gün budesonid kullanmaktaydı. Hastaların inhaler steroid kullanım süreleri 1 ile 12 ay arasında değişmekte olup ortalama  $5,43 \pm 3,35$  ay (median: 6 ay) idi (Tablo 7).

PEF ölçümüne kooperasyon gösteren 5 yaş ve üstü akut astma atağı ile başvuran olguların PEF değerleri  $230 \pm 99,7$  (median: 180) L/dk ve β2 agonist kullanımı sonrasındaki PEF değerleri  $260 \pm 97,13$  (median: 210) L/dk idi. Akut astma atağı ile başvuran tüm olgularda ölçülen SaO<sub>2</sub> değerleri tedavi öncesi  $93,93 \pm 2,08$  ve β2 agonist kullanımı sonrasında ise  $95,12 \pm 2,24$  olarak tespit edildi (Tablo 7).

**Tablo 7: Akut astma atağı ile başvuran olguların genel özellikleri**

| Olgu | Yaş (yıl) | Tam yaşı (yıl) | Cins | İzlem süresi (ay) | Ailede atopi | Atopik dermatit | CRP mg/dl | TES | Total IgE kU/L | Phad-iotop | Cilt testi | Spesifik IgE | Atopik/nonatp | Inhale CS (µg/gün) 200 400 500 | PEF 1 | PEF 2 | SaO2 1 | SaO2 2 |
|------|-----------|----------------|------|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----|----------------|------------|------------|--------------|---------------|--------------------------------|-------|-------|--------|--------|
| MÇ   | 2         | 1,3            | E    | 4                 | -            | -               | 1         | 100 | 8              | -          | Yapılmadı  | -            | -             | +                              |       |       | 92     | 92     |
| BÖ   | 5         | 2              | K    | 36                | -            | -               | 3,24      |     | 21             | -          | -          | -            | -             |                                |       |       | 96     | 96     |
| EÇ   | 3         | 2              | K    | 12                | -            | -               | <0,15     | 200 | 20             | -          | Yapılmadı  | -            | -             |                                |       |       | 96     | 92     |
| FY   | 4         | 4              | E    | 0                 | -            | -               | <0,15     | 400 | 10             | -          | -          | -            | -             |                                |       |       | 91     | 96     |
| OY   | 5,5       | 5,5            | E    | 0                 | -            | -               | <0,15     | 400 | 260            | -          | -          | -            | -             |                                | 180   | 210   | 95     | 96     |
| SA   | 4         | 3,5            | K    | 6                 | -            | -               | 1,23      | 400 | 10             | -          | Yapılmadı  | -            | -             | +                              |       |       | 92     | 93     |
| SÖ   | 4         | 2              | K    | 24                | -            | -               | 3,01      |     | 73             | -          | Yapılmadı  | -            | -             |                                |       |       | 95     | 96     |
| CÜ   | 4         | 2,5            | E    | 18                | -            | -               | 2,95      |     | 2,8            | -          | -          | -            | -             | +                              |       |       | 93     | 91     |
| NÖ   | 6         | 2              | K    | 48                | +            | -               | <0,15     | 280 | 284            | +          | -          | Polen        | +             | +                              | 140   | 180   | 93     | 95     |
| MH   | 9         | 8              | K    | 12                | -            | -               | 2,51      | 400 | 3865           | +          | -          | Mitepolen    | +             | +                              | 180   | 180   | 93     | 93     |
| CK   | 2         | 1              | K    | 12                | +            | +               | <0,15     | 200 | 30             | -          | Yapılmadı  | -            | +             |                                |       |       | 94     | 95     |
| BK   | 13        | 6              | E    | 60                | -            | -               | <0,15     |     | 286            | +          | Polen      | -            | +             |                                | 360   | 380   | 97     | 97     |
| LS   | 14        | 10             | E    | 52                | -            | -               | <0,15     |     | 185            | +          | Mite       | Yapılmadı    | +             |                                | 360   | 400   | 96     | 98     |
| CŞ   | 7         | 3,5            | E    | 42                | -            | -               | <0,15     | 200 | 400            | +          | Mite       | Yapılmadı    | +             |                                | 130   | 180   | 97     | 97     |
| FG   | 10        | 9,5            | E    | 6                 | +            | -               | <0,15     |     | 137            | +          | Mite       | Mite         | +             | +                              | 270   | 290   | 94     | 96     |
| FD   | 4         | 3,5            | E    | 6                 | -            | -               | <0,15     | 500 | 839            | +          | -          | Mite         | +             | +                              |       |       | 95     | 97     |

**3. Akut astma atağı ile baş vuran olguların başvuru sırasında ve akut astma atağı tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri**

Akut astma atağı ile başvuran olguların başvuruda ve akut astma atağı tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri tablo 8’de gösterilmiştir. Akut astma atağı başvurusu sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinin 19750 - 42250 pg/ml ( $\bar{x} \pm SD$ : 30000  $\pm$  7655 pg/ml) ve akut astma tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin 23750 - 70250 pg/ml ( $\bar{x} \pm SD$ : 37047  $\pm$  13428 pg/ml) olduğu saptandı.

**Tablo 8:Akut astma atağı ile başvuran olguların serum RANTES düzeyleri (pg/ml)**

|           | <b>Akut astma atağı başvurusu<br/>sırasında</b> | <b>Akut astma atağı tedavisinden<br/>sonra</b> |
|-----------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>MÇ</b> | <b>22000</b>                                    | <b>24250</b>                                   |
| <b>BÖ</b> | <b>42250</b>                                    | <b>36750</b>                                   |
| <b>EÇ</b> | <b>19750</b>                                    | <b>23750</b>                                   |
| <b>FY</b> | <b>25500</b>                                    | <b>25000</b>                                   |
| <b>OY</b> | <b>23750</b>                                    | <b>41000</b>                                   |
| <b>SA</b> | <b>32000</b>                                    | <b>30500</b>                                   |
| <b>SÖ</b> | <b>31750</b>                                    | <b>31750</b>                                   |
| <b>CÜ</b> | <b>38000</b>                                    | <b>70250</b>                                   |
| <b>NÖ</b> | <b>41000</b>                                    | <b>46750</b>                                   |
| <b>MH</b> | <b>39750</b>                                    | <b>55500</b>                                   |
| <b>CK</b> | <b>25500</b>                                    | <b>34750</b>                                   |
| <b>BK</b> | <b>23000</b>                                    | <b>24500</b>                                   |
| <b>LS</b> | <b>24000</b>                                    | <b>24500</b>                                   |
| <b>CŞ</b> | <b>22500</b>                                    | <b>49500</b>                                   |
| <b>FG</b> | <b>32500</b>                                    | <b>44750</b>                                   |
| <b>FD</b> | <b>36750</b>                                    | <b>29250</b>                                   |

#### 4. Astmalı olgularla kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

Astmalı olguların ve kontrol grubunun genel özellikleri tablo 9'da özetlendi.

Astmalı olgularla kontrol grubu yaş ve cinsiyet özellikleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9: Astmalı olguların ve kontrol grubunun genel özellikleri**

|                                            | ASTMA<br>GRUBU<br>(n=16) | KONTROL<br>GRUBU<br>(n=10) | p değeri |
|--------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                           |                          |                            |          |
| $\bar{x} \pm SD$                           | 6 $\pm$ 3,7              | 6 $\pm$ 2,75               |          |
| Median                                     | 4,5                      | 5                          | >0,05    |
| Dağılım                                    | 2 – 14                   | 3 - 11                     |          |
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                      | 9 / 7                    | 5 / 5                      | >0,05    |
| <b>Atopik/Nonatopik Astma</b>              | 8 / 8                    | -                          |          |
| <b>İnhaler Steroid Kullanımı</b>           | 7 / 16                   | -                          |          |
| <b>İnhaler steroid kullanım süresi(ay)</b> |                          |                            |          |
| $\bar{x} \pm SD$                           | 5,43 $\pm$ 3,35          | -                          |          |
| Median                                     | 6                        | -                          |          |
| Dağılım                                    | 1-12                     | -                          |          |

## 5. Astmalı olguların ve kontrol grubunun serum RANTES düzeylerinin karşılaştırılması

Akut astma atağı ile başvuran olguların başvuruda ve akut astma atağı tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Astmalı olguların akut astma atağı ile başvuru sırasında ölçülen serum RANTES düzeyleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 10). Aynı hastaların akut astma atağı tedavisinden sonra asemptomatik oldukları dönemde ölçülen serum RANTES düzeylerinin ortalaması, kontrol grubu ortalamasından yüksekti (sırasıyla 37047 pg/ml ve 29230 pg/ml), ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 11).

**Tablo 10: Akut atakla başvuran olgularla kontrol grubunun serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) karşılaştırılması**

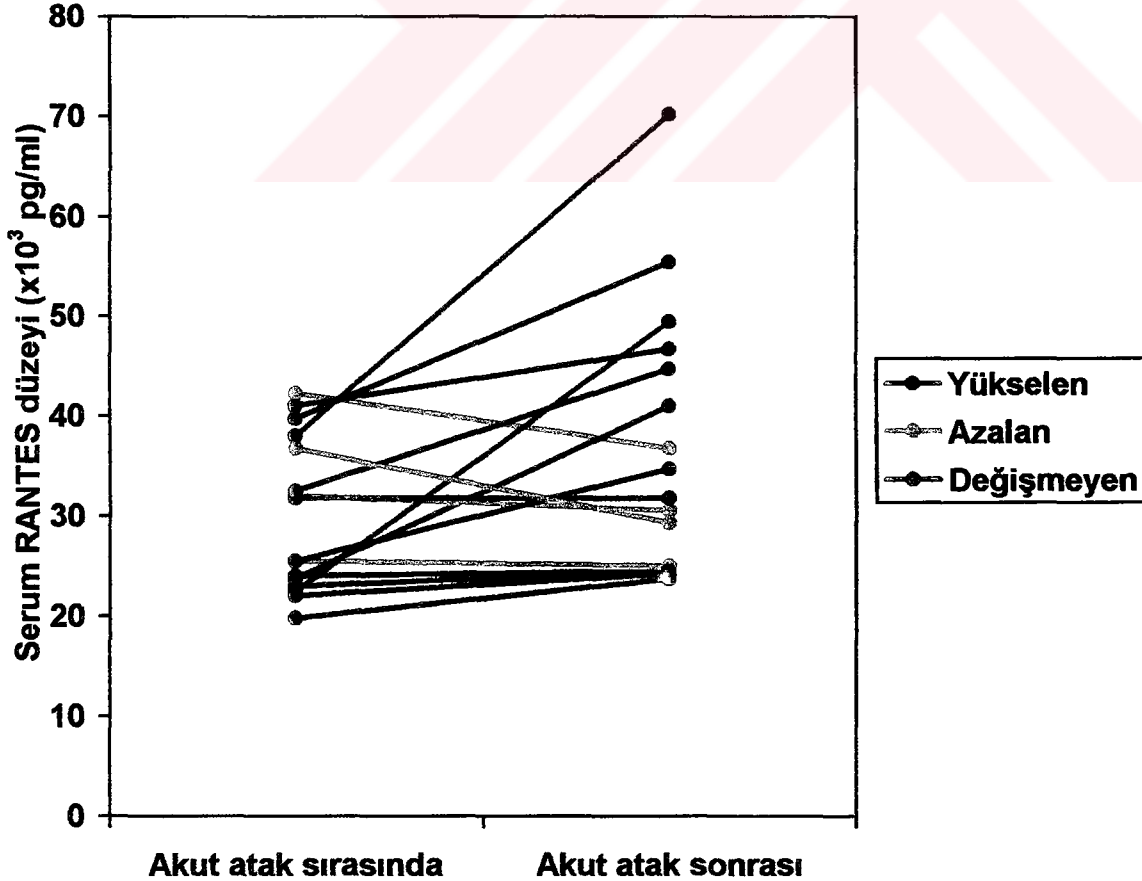
|                             | Akut atak sırasında<br>(n=16) | Kontrol grubu<br>(n=10) | P<br>değeri |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------|
| Serum RANTES düzeyi (pg/ml) |                               |                         |             |
| ( $\bar{x} \pm SD$ )        | 30000 $\pm$ 7655              | 29230 $\pm$ 9171        | >0,05       |
| (median)                    | 28625                         | 27375                   |             |

**Tablo 11: Akut astma atağı tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) kontrol grubu ile karşılaştırılması**

|                             | Akut atak tedavisinden<br>sonra (n=16) | Kontrol grubu<br>(n=10) | P<br>değeri |
|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------------|-------------|
| Serum RANTES düzeyi (pg/ml) |                                        |                         |             |
| ( $\bar{x} \pm SD$ )        | 37047 $\pm$ 13428                      | 29230 $\pm$ 9171        | >0,05       |
| (median)                    | 33250                                  | 27375                   |             |

Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ve akut astma atağı tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri, eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılarak grup içinde karşılaştırıldı. Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinin, akut astma atağı tedavisinden sonra 11 olguda yükseldiği, 4 olguda düştüğü ve 1 olguda değişmeden aynı değerde kaldığı ve grup içinde meydana gelen bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Astmalı olguların serum RANTES düzeylerinin değişimi grafik 1’de görülmektedir.

**Grafik 1: Astmalı hastaların akut atak sırasında ve sonrasındaki serum RANTES düzeyleri (pg/ml)**



## 6. Kontrol grubunun ve astmalı olguların serum RANTES düzeylerine klinik, laboratuvar ve uygulanan tedavi parametrelerinin etkilerinin olup olmadığının araştırılması

Kontrol grubunun yaşları ile serum RANTES düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı, yaş artışı ile serum RANTES düzeylerinin değişmediği tespit edildi ( $r=0,1926$  ve  $p=0,59$ ).

Astmalı hastaların akut astma atağı sırasında ve akut atak tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri ile olguların yaşları arasında bir korelasyon olmadığı, yaş artışı ile her iki dönemdeki serum RANTES düzeylerinin değişmediği saptandı. Akut astma atağı dönemi için  $r=-0,0415$  ve  $p=0,88$ ; akut astma atağı tedavisinden sonraki dönem için  $r=0,0166$  ve  $p=0,95$  bulundu.

Astmalı hastaların akut astma atağı sırasında ve akut atak tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin ve kontrol grubunun serum RANTES düzeylerinin cinsiyete göre değişmediği, her iki grupta cinsiyet ile serum RANTES düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı saptandı (Tablo 12).

Astmalı hastaların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinin hastaların atopik olup olmamaları (tablo 13), serum total IgE düzeyleri ( $r=0,3584$  ve  $p=0,17$ ), serum total IgE düzeylerinin yaşa göre yüksek olup olmama durumu (tablo 14) ile herhangi bir korelasyon göstermediği tespit edildi.

Astmalı hastaların akut atak tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin hastaların atopik olup olmamaları (tablo 13), serum total IgE düzeyleri ( $r=0,3545$  ve  $p=0,17$ ), serum total IgE düzeylerinin yaşa göre yüksek olup olmama durumu (tablo 14) ile herhangi bir korelasyon göstermediği tespit edildi.

**Tablo 12: Her iki grubun serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) cinsiyetle ilişkisinin değerlendirilmesi**

|                 | <b>Akut atak sırasında</b><br>$\bar{x} \pm SD$ | <b>Akut ataktan tedavisinden sonra</b><br>$\bar{x} \pm SD$ | <b>Kontrol grubu</b><br>$\bar{x} \pm SD$ |
|-----------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>ERKEK</b>    | <b>27555 ± 6389</b><br><b>(n=9)</b>            | <b>37000 ± 15878</b><br><b>(n=9)</b>                       | <b>32260 ± 12612</b><br><b>(n=5)</b>     |
| <b>KIZ</b>      | <b>33143 ± 8459</b><br><b>(n=7)</b>            | <b>37107 ± 10706</b><br><b>(n=7)</b>                       | <b>27000 ± 2689</b><br><b>(n=5)</b>      |
| <b>P değeri</b> | <b>&gt;0,05</b>                                | <b>&gt;0,05</b>                                            | <b>&gt;0,05</b>                          |

**Tablo 13: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) atopi ile ilişkisi**

|                        | <b>AKUT ATAĞ SIRASINDA</b><br>$\bar{x} \pm SD$ | <b>AKUT ATAĞ TEDAVİSİNDEN SONRA</b><br>$\bar{x} \pm SD$ |
|------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>ATOPIK ASTMA</b>    | <b>30625 ± 7803</b><br><b>(n=8)</b>            | <b>38688 ± 12003</b><br><b>(n=8)</b>                    |
| <b>NONATOPIK ASTMA</b> | <b>29375 ± 7985</b><br><b>(n=8)</b>            | <b>35406 ± 15368</b><br><b>(n=8)</b>                    |
| <b>P değeri</b>        | <b>&gt;0,05</b>                                | <b>&gt;0,05</b>                                         |

**Tablo 14: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin serum total IgE'nin normal veya yüksek olma durumu ile ilişkisi**

| <b>SERUM TOTAL IgE DURUMU</b> | <b>AKUT ATAĞI SİRASINDA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> | <b>AKUT ATAĞI TEDAVİSİNDEN SONRA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>YÜKSEK</b>                 | <b><math>30500 \pm 7813</math><br/>(n=8)</b>                | <b><math>39125 \pm 10839</math><br/>(n=8)</b>                        |
| <b>NORMAL</b>                 | <b><math>29500 \pm 7997</math><br/>(n=8)</b>                | <b><math>34968 \pm 16095</math><br/>(n=8)</b>                        |
| <b>P değeri</b>               | <b>&gt;0,05</b>                                             | <b>&gt;0,05</b>                                                      |

Astmalı hastaların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeyleri ile hastaların izlem süreleri ( $r=-0,0877$  ve  $p=0,766$ ), inhaler steroid tedavisi alıyor olma durumları (tablo 15) ve inhaler steroid tedavisi aldıkları süre ( $r=0,1467$  ve  $p=0,754$ ) arasında bir korelasyon olmadığı belirlendi.

Astmalı hastaların akut atak tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri ile hastaların izlem süreleri ( $r=-0,0588$  ve  $p=0,842$ ), inhaler steroid tedavisi alıyor olup olmamaları (tablo 15) ve inhaler steroid tedavisi aldıkları süre ( $r=-0,1025$  ve  $p=0,827$ ) arasında bir korelasyon olmadığı belirlendi.

Astmalı hastaların akut astma atağı sırasındaki serum CRP pozitifliği (tablo 16), total eozinofil sayıları ( $r=0,5634$  ve  $p=0,09$ ), akut astma atağının ağırlık derecesi (tablo 17), akut astma atağı tedavisi için uygulanan intravenöz steroid tedavisi (tablo 18) ile serum RANTES düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı saptandı.

**Tablo 15: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) inhaler steroid alıyor olma durumu ile ilişkisi**

| <b>İNHALER STEROİD<br/>KULLANIYOR OLMA<br/>DURUMU</b> | <b>AKUT ATAĞ<br/>SIRASINDA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> | <b>AKUT ATAĞ<br/>TEDAVİSİNDEN SONRA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>İNHALER STEROİD<br/>ALİYOR</b>                     | <b>34571 <math>\pm</math> 6501<br/>(n=7)</b>                   | <b>43036 <math>\pm</math> 16395<br/>(n=7)</b>                           |
| <b>İNHALER STEROİD<br/>ALMIYOR</b>                    | <b>26444 <math>\pm</math> 6757<br/>(n=9)</b>                   | <b>32389 <math>\pm</math> 8984<br/>(n=9)</b>                            |
| <b>P değeri</b>                                       | <b>&gt;0,05</b>                                                | <b>&gt;0,05</b>                                                         |

**Tablo 16: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) akut atak dönemindeki CRP durumu ile ilişkisi**

|                        | <b>AKUT ATAĞ<br/>SIRASINDA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> | <b>AKUT ATAĞ<br/>TEDAVİSİNDEN SONRA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> |
|------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>CRP<br/>POZİTİF</b> | <b>33036 <math>\pm</math> 7483<br/>(n=7)</b>                   | <b>40536 <math>\pm</math> 16319<br/>(n=7)</b>                           |
| <b>CRP<br/>NEGATİF</b> | <b>27639 <math>\pm</math> 7317<br/>(n=9)</b>                   | <b>34333 <math>\pm</math> 10929<br/>(n=9)</b>                           |
| <b>P değeri</b>        | <b>&gt;0,05</b>                                                | <b>&gt;0,05</b>                                                         |

**Tablo 17: Serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) astma atağının ağırlık derecesi ile ilişkisi**

| <b>ASTMA ATAĞININ<br/>DERECESİ</b> | <b>AKUT ATAĞ<br/>SIRASINDA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> | <b>AKUT ATAĞ<br/>TEDAVİSİNDEN SONRA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAFİF ATAĞ (n=7)</b>            | <b>29143 <math>\pm</math> 7894</b>                             | <b>33893 <math>\pm</math> 9173</b>                                      |
| <b>ORTA ATAĞ (n=5)</b>             | <b>31300 <math>\pm</math> 6389</b>                             | <b>36350 <math>\pm</math> 9278</b>                                      |
| <b>AĞIR ATAĞ (n=4)</b>             | <b>29875 <math>\pm</math> 10457</b>                            | <b>43438 <math>\pm</math> 23239</b>                                     |
| <b>P değeri</b>                    | <b>&gt;0,05</b>                                                | <b>&gt;0,05</b>                                                         |

**Tablo 18: Astmalı hastaların serum RANTES düzeylerinin (pg/ml) akut astma atağı tedavisinde uygulanan intravenöz steroid tedavisi ile ilişkisi**

| <b>AKUT ASTMA ATAĞI<br/>TEDAVİSİ</b> | <b>AKUT ATAĞ<br/>SIRASINDA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> | <b>AKUT ATAĞ<br/>TEDAVİSİNDEN SONRA<br/><math>\bar{x} \pm SD</math></b> |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>IV STEROİD<br/>VERİLEN</b>        | <b>31600 <math>\pm</math> 9118<br/>(n=5)</b>                   | <b>38250 <math>\pm</math> 12770<br/>(n=5)</b>                           |
| <b>IV STEROİD<br/>VERİLMİYEN</b>     | <b>29273 <math>\pm</math> 7264<br/>(n=11)</b>                  | <b>36500 <math>\pm</math> 14289<br/>(n=11)</b>                          |
| <b>P değeri</b>                      | <b>&gt;0,05</b>                                                | <b>&gt;0,05</b>                                                         |

## ELDE EDİLEN BÜLGULARIN ÖZETİ

Bu araştırmadan elde ettiğimiz ve yukarıda geniş olarak sunduğumuz bulguları özetlersek;

1. Astmalı olgularla kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet özellikleri yönünden fark yoktu ( $p>0,05$ ).
2. Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeyleri, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların serum RANTES düzeyleri ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
3. Astmalı olguların akut astma atağı tedavisinden sonra asemptomatik oldukları dönemde ölçülen serum RANTES düzeyleri, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların serum RANTES düzeylerinden yüksekti, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
4. Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinin, akut astma atağı tedavisinden sonra yükseldiği ve grup içinde meydana gelen bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).
5. Akut astma atağı ile başvuran olguların ve kontrol grubunun serum RANTES düzeylerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği, yaş arttıkça serum RANTES düzeylerinde herhangi bir değişiklik meydana gelmediği tespit edildi ( $p>0,05$ ).
6. Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ve akut astma atağı tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri ile atopik olup olmamaları, serum total IgE değerleri, serum total IgE değerlerinin yaşa göre yüksek olup olmama durumu, izlem süreleri, inhaler steroid tedavisi alıp almamaları ve almakta oldukları süre arasında bir korelasyon olmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

7. Astmalı hastaların akut astma atakları sırasında serum CRP pozitifliği, total eozinofil sayıları, akut astma atağının derecesi, akut astma atağı tedavisi için uygulanan intravenöz steroid tedavisi ile serum RANTES düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Astma çocuklarda sık görülen kronik hastalıklardan biri olması yanında prevelansı ve mali yükü gün geçtikçe artan hastalıklardan da birisidir. Her kronik hastalık gibi büyüme ve gelişme sürecini, günlük aktiviteyi, sosyal ve psikolojik durumu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle hastalığın etyopatogeneze ve yeni tedavi yaklaşımlarına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi ile astmanın, patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra pek çok çevresel faktörün önemli rol oynadığı, pek çok hücrenin ve bunlardan açığa çıkan mediatörlerin oluşturduğu kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Ancak etyopatogeneze yönelik bilgilerimizin artması astma prevelansındaki artışı engelleyemediği gibi, son 30 yıl boyunca astma morbidite ve mortalitesinde de artış meydana gelmiştir. Bu artışta hava yolu inflamasyonunu stimüle eden özellikle hava kirliliği ve allerjenlere maruziyet gibi çevresel değişikliklerin rolü olduğu iddia edilmektedir. Bu nedenlerden dolayı astma önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini halen korumaktadır (7,23,24,37,48,52,64,67,76).

Astmada altta yatan temel olayın akciğerlerdeki hava yolu inflamasyonu olduğu gösterildikten sonra astma semptomlarının önlenmesinin ancak inflamasyonun baskılanması veya kontrol altına alınması ile mümkün olabileceği, bu amaca yönelik antiinflamatuvar tedavinin akciğerlerde kalıcı yapısal değişiklikler oluşmadan erken dönemde ve etkili bir biçimde uygulanması gerektiği anlaşılmıştır (13,19,22,37,67). Bir yandan astmadaki inflamasyonu kontrol altına almaya yönelik tedavi yaklaşımları üzerindeki araştırmalar sürerken, diğer yandan da inflamasyonun monitorizasyonu, tanı ve tedavide kullanılabilirliği konularındaki araştırmalar yoğunluk kazanmıştır (7,13,22,23,28,29,37,40,44,57).

Günümüzde astmalı hastanın öyküsü, klinik bulgularının değerlendirilmesi ve akciğer fonksiyon testleri astma tanı ve izleminde kullanılmakta olan yegane belirleyicilerdir. Bununla birlikte özellikle çocukluk çağı astmasında hastalık semptomlarının nonspesifik olabilmesi ve çocuklarda akciğer fonksiyon testlerinin güvenilir olmamasından dolayı bazı güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu nedenle daha kolay değerlendirilebilen yöntemlerin klinik kullanıma girmesinin, astma tanı ve özellikle hastaların klinik izleminde yarar sağlayacağı düşünülmektedir (3,28,43,51,52).

Astmada altta yatan temel olayın kronik inflamasyon olduğu, bu inflamasyonda IL-4, IL-5 ve az miktarda IFN- $\gamma$  sentezleyen Th2 lenfositlerin ve eozinofillerin anahtar rol oynadığı belirlenmiştir. Ancak astmatik inflamasyonun başlaması, tetikleyici faktörlerin ve tedavi yaklaşımlarının zaman içerisinde inflamasyonda meydana getirdiği değişiklikler halen tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle astmada rol oynayan hücrelerin aktivasyon mekanizmaları, sitokin salınımları, adezyon molekülü ve kemokin ekspresyonu mekanizmalarının tespit edilmesi gerekmektedir (3,26,28,46,59,79,85).

Son yıllarda kemokinlerin ve bunların fonksiyonlarının tanımlanması, astmatik inflamasyondaki hücre göçünün açıklanabilmesi için yeni bakış açıları kazandırmıştır (23,39,40,42,76). Yapılan araştırmalarla kemokinlerin astmatik inflamasyonun farklı evrelerindeki rolleri ortaya konulmuş, inflamatuvar hücrelerin solunum yolu mukozasında ve bronkoalveoler lavaj sıvısında birikiminde kemokinlerin rol oynadıkları saptanmıştır (1,14,21,34,45,69,74,83). Kemokinlerin çözünür formlarının tanımlanmasıyla birlikte bu moleküllerin inflamasyonun monitorizasyonunda, astmalı hastaların tanısı ve hastalığın klinik izleminde kullanılıp kullanılamayacakları da araştırılmaya başlanmıştır (10,11,25,38,78,82).

Kemokinlerden biri olan RANTES T hücreleri, eozinofiller, bazofiller, monosit/makrofaj ve mast hücreleri için kemoatraktandır. Eozinofiller, T hücreleri,

makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar, epitelyal hücreler, mast hücreleri ve aktive olmuş trombositler tarafından sentez edilerek değişik doku ve vücut sıvıları içine salınır. 1990'lı yıllarda yapılan araştırmalarla RANTES'in dokulardaki ekspresyonunun gösterilebilmesi, 1995'den sonra da değişik vücut sıvıları ve kan dolaşımında çözünür halde bulunan RANTES'in ölçülebilmesi mümkün hale gelmiştir (1,10,11,14,25,33,34,36,54). Literatürde astmalı olgularda kemokinlerden RANTES'in çözünür formunun serum (10,33) yada plazmada (11,25) ölçüldüğü yalnızca dört araştırmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalardan ikisi (10,25) çocuklarda, ikisi (11,33) ise erişkinlerde yapılmıştır. Gözden geçirilebildiği kadarıyla literatürde akut astma atağı ile başvuran çocuklarda serum RANTES düzeylerinin ölçüldüğü herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz sonuçlar, akut atak ile başvuran erişkin astmalı hastaların değerlendirildiği çalışmaların (11,33) sonuçlarıyla ve hastalıkları klinik olarak kontrol altında olan astmalı çocukların incelendiği çalışmaların (10,25) sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda akut astma atağı ile başvuran çocukların serum RANTES düzeyleri başvuru sırasında ve akut astma atağı tedavisinden sonra asemptomatik oldukları dönemde ölçülmüş ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların serum RANTES düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Astmalı çocukların hem akut astma atağı sırasında ve hem de akut astma atağı tedavisi yapıldıktan sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin, kontrol grubunun serum RANTES ,düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır. Buna karşın astmalı olguların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeyleri, akut astma atağı tedavisi yapıldıktan sonra hastaların asemptomatik oldukları dönemde tekrar ölçüldüğünde; 11 olguda yükseldiği, 4 olguda düştüğü ve 1 olguda ise değişmeden aynı değerde kaldığı

saptanmış ve grup içinde meydana gelen bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Literatürde astmalı çocuklarda plazma RANTES düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma 1996'da Hsieh ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (25). Bu çalışmada 25 yeni tanı astmalı, 25 eski tanı astmalı olup immünoterapiye iyi yanıtı, 23 eski tanı astmalı olup immünoterapiye kötü yanıtı, 25 akut astma ataklı toplam 98 astmalı hastada ve 13 sağlıklı çocukta MIP-1 $\alpha$ , RANTES ve IL-8 düzeyleri araştırılmıştır. Hastalardan ve sağlıklı çocuklardan alınan plazma örneklerinde ve yine hastalardan ve sağlıklı çocuklardan hazırladıkları mononükleer hücre kültür süpernatantlarında fitohemaglutinin ve mite allerjeni uyarısı öncesi ve sonrasında in vitro olarak MIP-1 $\alpha$ , RANTES ve IL-8 gibi kemokinlerin düzeylerini ölçmüşlerdir. Çalışma gruplarının plazma RANTES düzeyleri karşılaştırıldığında, yukarıda belirtilen beş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Çalışmanın in vitro bölümünün sonuçlarına göre ise, başarılı immünoterapi grubunda histamin salınımına yol açan MIP-1 $\alpha$  ve RANTES üretiminin azaldığını bildirmişlerdir. Bu durumu anormal kemokin salınımının astma patogeneze katkıda bulunabileceği ve immünoterapinin kemokin salınımını normale döndürerek klinik etkisini göstereceği şeklinde yorumlamışlardır (25). Akut astma atağı sırasında ölçülen plazma RANTES düzeylerinin kontrol grubundan farklı bulunmadığı bildirilen bu çalışma ile akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerini kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulmadığımız bizim çalışmamızın sonuçları benzerdir.

Astmalı erişkin hastalarda plazma RANTES düzeylerinin değerlendirildiği bir diğer çalışma 1997'de Chihara ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (11). Bu çalışmada 12 astmalı hastanın asemptomatik oldukları ve akut astma atağı ile başvurdukları iki ayrı dönemde plazma RANTES düzeyleri ölçülmüş ve 15 sağlıklı

bireyin plazma RANTES düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda akut astma atağı ile başvuran hastaların plazma RANTES düzeylerinin, kontrol grubunun plazma RANTES düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu, hastaların asemptomatik olduğu dönemdeki plazma RANTES düzeylerinin ise kontrollerden farklı olmadığını saptamışlardır. Akut atakla başvuran 7 atopik astmalı hastanın plazma RANTES düzeylerini akut atakla başvuran 5 nonatopik astmalı hastanın değerleri ile karşılaştırdıklarında aralarında fark bulmadıklarını, fakat aynı hastaların akut astma atağında ölçülen plazma RANTES düzeylerinin, asemptomatik oldukları dönemde ölçülen değerlerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu RANTES'in astma patogenezinde rol oynadığı şeklinde yorumlamışlardır (11). Astmalı hastaların asemptomatik oldukları dönemde ölçülen plazma RANTES düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilen bu çalışma ile akut astma atağı tedavisinden sonra hastaların asemptomatik oldukları dönemde ölçülen serum RANTES düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmadığı bizim çalışmamız bu yönü ile benzerlik göstermektedir. Yine hastaların atopik olup olmama durumunun plazma RANTES düzeylerine etkisi olmadığı bildirildiği aynı çalışma ile atopik olma ve olmama durumu ile serum RANTES düzeylerinin etkilenmediğini tespit ettiğimiz bizim çalışmamız bu yönü ile de benzerdir. Ancak akut astma atağı sırasında ölçülen plazma RANTES düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunun bildirildiği Chihara ve arkadaşlarının çalışması ile akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerini kontrol grubu değerlerinden farklı bulmadığımız bizim çalışmamız bu yönü ile uyumlu değildir.

Çocukluk çağı astmasında serum RANTES düzeylerinin ölçüldüğü tek çalışma Boznanski ve arkadaşlarının 1998'de yayınladıkları astmalı çocuklarda egzersiz testi ile serum RANTES ve IL-8 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmadır (10).

Bilindiği gibi egzersiz, astmalı hastalarda akut astma atağını başlatabilen nonspesifik uyarılardan birisidir. Bronş aşırı duyarlılığının olduğu bireylerde bronkokonstriksiyona ve inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır (67). Bu çalışmada 20 astmalı çocukta egzersizle suni olarak uyarılan akut astma atağı modelinde serum RANTES ve IL-8 düzeylerindeki değişim incelenmiştir. Yazarlar egzersiz sonunda serum RANTES düzeylerinde düşme ve IL-8 düzeylerinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir (10). Egzersiz testi sonrasında ölçülen serum RANTES düzeylerinin, test öncesi değerlere göre düştüğünün tespit edildiği bu çalışmaya göre, akut astma atağında serum RANTES düzeyinin düşebileceği düşünülebilir. Bu çalışmanın sonuçları ile akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinde, akut astma atağı tedavisinden sonra yükselme olduğunu ve meydana gelen bu değişimin anlamlı derecede farklı olduğunu tespit edildiği bizim çalışmamızın sonuçları uyumlu görünmektedir. Ancak bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için, zaman içinde serum RANTES düzeylerinde meydana gelebilecek değişimin değerlendirildiği daha uzun süreli çalışmalara gerek olduğu görüşündeyiz.

Ülkemizde yapılan ve 1999 yılındaki Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresinde sunulan bir araştırmada Kokuludağ ve arkadaşları akut astma atağı ile başvuran 24 erişkin astmalı hastada ve 14 sağlıklı bireyde diğer sitokinlerin yanısıra serum RANTES düzeylerini de değerlendirmişlerdir (33). Akut astma atağı ile başvuru sırasında ve astma atağı tedavisinden 24 saat sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri ile kontrol grubunun serum RANTES düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda akut astma atağı sırasında ve akut astma atağı tedavisinden sonra ölçtüğümüz serum RANTES düzeyleri ile kontrol grubunun serum RANTES düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulmadık. Bu sonucumuz Kokuludağ ve arkadaşlarının sonucu ile benzerdir. Kokuludağ ve arkadaşlarının akut astma atağı

tedavisinden 24 saat sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri, akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinden ve kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı olmasa da, daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak akut astma atağı tedavisinden sonraki dönemde ölçülen serum RANTES düzeyleri, akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinden ve kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamız bu yönü ile de Kokuludağ ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir. Kokuludağ ve arkadaşlarının erişkin astmalı hastalarda, bizim de çocuk astmalı hastalarda tespit ettiğimiz bu durum, astmalı hastalarda asemptomatik oldukları dönemde bile inflamasyonun devam ettiğinin bir göstergesi olabilir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda ve daha uzun süreli planlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Bizim çalışmamızın sonuçlarını tekrar gözden geçirirsek; kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklar (n=10) ve astmalı çocuklar (n=16) serum RANTES düzeyleri yönünden karşılaştırıldıklarında, astmalı çocukların hem akut astma atağı sırasında ve hem de akut astma atağı tedavisi yapıldıktan sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin, kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı saptandı. Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinin, akut astma atağı tedavisi yapıldıktan sonra asemptomatik oldukları dönemde yükseldiği ve grup içinde meydana gelen bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar astmalı olgularda daha önce yapılan plazma veya serumda çözünür formdaki RANTES düzeylerinin değerlendirildiği diğer araştırmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (10,25,33).

Kokuludağ ve arkadaşları 14 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile 24 astmalı hastada akut astma atağı sırasında ve astma atağı tedavisinden 24 saat sonra

ölçtükleri serum RANTES düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmamışlardır (33). Hsieh ve arkadaşları ise, akut astma atağı ile başvuran çocukların plazma RANTES düzeylerinin kontrol grubu plazma RANTES düzeylerinden farklı olmadığını bildirmişlerdir (25). Astmalı çocuklarda hem akut atakta ve hem de akut atak tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bulduğu bizim çalışmamız, Kokuludağ ve arkadaşlarının (33) ve Hsieh ve arkadaşlarının (25) çalışmalarının sonuçları ile tam olarak uyumludur.

Astmalı çocuklarda egzersiz testi ile serum RANTES düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı Boznanski ve arkadaşlarının çalışmasında, egzersiz öncesi dönemde ölçülen serum RANTES düzeylerinin, egzersiz testi sonunda düştüğü bildirilmektedir (10). Akut astma atağının egzersiz ile taklit edildiği bu çalışma ile akut astma atağında ölçülen serum RANTES düzeylerinin, akut astma atağı tedavisinden sonra yükseldiğinin tespit edildiği bizim çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir.

Diğer taraftan Chihara ve arkadaşları erişkin astmalı hastaların akut astma atağı sırasında ve asemptomatik oldukları dönemde plazma RANTES düzeylerini ölçerek kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, akut astma atağı sırasındaki plazma RANTES düzeylerini kontrol grubu ve asemptomatik dönemdeki plazma RANTES düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (11). Akut astma atağı sırasında ve aynı hastaların asemptomatik olduğu akut astma atağı tedavisinden sonraki dönemde ölçülen serum RANTES düzeyleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmediğimiz bizim çalışmamızın sonuçları, Chihara ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu değildir.

Erişkin ve çocuk astmalı olgularda yapılan değişik çalışmalarda serum yada plazma RANTES düzeyleri açısından farklı sonuçlar elde edilmesi, çözünür formdaki

RANTES salınımının yaşla değişiklik gösterebileceği düşüncesini akla getirebilir. Ancak bizim çalışmamızda serum RANTES düzeylerinde yaşa bağlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca hasta ve kontrol grubumuzun yaş dağılımı benzerdir. Bu nedenle çözünür formdaki RANTES'in yaşla değişiklik gösterebileceği düşüncesinden uzaklaşmıştır.

Değişik araştırmalarda astma tedavisinde kullanılmakta olan steroidlerin in vitro ortamda  $10^{-4}$  ile  $10^{-11}$  M gibi çok düşük konsantrasyonlarda bile bronş epitel hücrelerinde RANTES ekspresyonunu ve kültür ortamında RANTES salınımını baskıladıkları saptanmıştır (27,71,80,81). Bu nedenle astmalı hastalarda kullanmakta olduğumuz inhaler steroid tedavisinin serum RANTES düzeylerine etkisi olabileceği akla gelebilir. Ancak akut atakta ve akut atak tedavi edildikten sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri, inhale steroid tedavisi alan ve değişik nedenlerle inhale steroid kullanmayan (tedavi kesimi, nedokromil sodyum kullanımı, yeni tanı) hastalarımızın değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle inhaler steroid kullanıyor olma durumunun serum RANTES düzeylerine etkili olabileceği düşüncesinden uzaklaşmıştır.

Bu gün artık yalnız ağır astmalı olgularda değil, hafif ve asemptomatik astmalı olgularda da hava yollarında eozinofilik bir inflamasyonunun olduğu ve epitel harabiyetinin devam ettiği bilinmektedir (11,14,16,26,46,78). İnflamasyon sırasında trombosit aktivasyonu sonucu salınan yada hasarlı dokuda yapımı indüklenen kemokinlerin endotel hücre membranı ve ekstrasellüler matriks üzerinde bulunan proteoglikanlara, muhtemelen elektrostatik etkileşimler sonucu bağlanarak bölgesel bir konsantrasyon gradienti oluşturduğu düşünülmektedir (haptotaktik aktivite) (55,56). Böylece immobilize edilerek kan akımıyla kaybolup gitmeleri engellenmiş olur ve sadece inflamatuvar olayın yakın çevresinde tutulurlar (17). Bir araştırmada IL-8, MIP-

1 $\alpha$  ve MCP-1 ile RANTES karşılaştırıldığında, RANTES'in proteoglikanlara bağlanmada en büyük affiniteye sahip molekül olduğu bildirilmektedir (53). Bununla uyumlu olarak astmalı hastalarda doku düzeyinde yapılan pek çok çalışma ile akciğer biyopsi materyallerinde (83), balgamda (34) ve BAL sıvısında (1,14,21,57,74,78) RANTES'in varlığı tespit edilmiştir. Diğer yandan eritrositler ve endotelial hücreler üzerinde bulunan Duffy antijen reseptör kompleksi (DARC: Duffy antigen receptor for chemokines), kan dolaşımında serbest olarak bulunan kemokinleri bağlayarak bir taşıyıcı ve kemokin havuzu görevi görmektedir (17). Kan dolaşımında bulunan çözünür formdaki kemokinlerin de, gerektiğinde reseptörleri ile bağlanarak kan dolaşımını terk ettikleri ve sistemik dolaşımın hemen yanındaki inflamasyon alanında biriktiği ileri sürülmektedir (17,72). Çalışmamızda astmalı çocuk olguların akut astma atağı sırasında ve akut astma atağı tedavisinden sonra hastaların asemptomatik oldukları dönemde ölçülen serum RANTES düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı, ancak akut atak tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubu değerlerinden yüksek olduğu saptanmıştır. İlave olarak akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinde akut astma atağı tedavisinden sonra meydana gelen yükselme şeklindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu durum zeminde var olan hava yolu inflamasyonunun ve bu inflamasyonda kemokinlerden RANTES'in rolü ile ilişkili olabilir. Akut astma atağı döneminde kontrol grubundan farklı olmayan ve akut atak tedavisinden sonraki döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulunan serum RANTES düzeyi, belki de atak sırasında RANTES'in hava yollarında birikiminin veya dokuda tutulduğunun bir göstergesi olabilir. Yukarıdaki bilgiler ışığında akut astma atağı sırasında sistemik kan dolaşımında bulunan RANTES'in, hava yollarındaki inflamasyon bölgelerine geçerek dokuda birikim gösterdiği düşünülebilir. Akut astma

atağı tedavisinden sonra yükselen serum RANTES düzeyi- bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Ancak bu konuda eş zamanlı doku ve çözünür form RANTES düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Sonuç olarak astmadaki inflamatuvar yanıtın gelişiminde mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, bronş epitel ve endotel hücreleriyle birlikte bunlardan açığa çıkan mediatörler, sitokinler ve kemokinler rol oynamaktadır. Astmatik inflamasyonda hava yollarında ekspresyonu artan kemokinlerin, inflamatuvar hücrelerin bronş mukozasında birikmesinde ve aktivasyonunda önemli rolleri vardır. Kemokinlerin çözünür formlarının çeşitli hastalık durumlarında arttığının gösterilmesiyle astma fizyopatolojisindeki rollerinin yanısıra, hastalığın aktivitesinin monitorizasyonunda da kullanılıp kullanılamayacakları gündeme gelmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında akut astma atağında serum ve plazmada kemokinlerin düzeylerinin arttığının gösterilmesi, aktivasyonun monitorizasyonunda kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak astmalı çocukların akut astma ataklarında çözünür form RANTES düzeylerinin değerlendirildiği araştırma sayısı çok azdır. Bu konuda yapılmış olan çalışmalar plazmada yapılmış olup, gözden geçirilebildiği kadarıyla literatürde serum RANTES düzeylerinin çocuklardaki akut astma atağı sırasında ve sonrasında ölçüldüğü her hangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Akut astma atağında ve akut astma atağı tedavisinden sonra hastaların asemptomatik oldukları dönemde ölçtüğümüz serum RANTES düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı, ancak akut astma atağı döneminde ölçülen düzeylerin akut astma atağı tedavisinden sonra yükseldiği ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Akut astma atağı tedavisinden sonra hastaların asemptomatik olduğu dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum RANTES düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması, astmalı çocuklarda var olan kronik astmatik inflamasyonda RANTES'in rol oynadığını düşündürmüştür. Ancak

bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi ve serum RANTES düzeylerinin astmalı hastaların monitorizasyonunda kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için daha fazla sayıda olguyu içeren, doku ve çözünür form RANTES'in eş zamanlı değerlendirildiği ve zaman içinde hastalığın değişik dönemlerinde ne gibi değişimler gösterdiğinin incelendiği daha uzun süreli araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.



## ÖZET

Bu çalışmada inflamasyonun önemli mediatörlerinden kemotaktik etkili RANTES'in düzeylerini astmalı çocukların akut astma atakları sırasında, akut astma atağı tedavisinden sonra hastaların asemptomatik oldukları dönemde ve sağlıklı çocuklarda ölçerek çocukluk çağı astmasının değişik klinik formlarında serum RANTES düzeylerinin rolünün araştırılması ve hastaların klinik izleminde kullanılıp kullanılamayacağının saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya astma tanısı ile izlenen ve akut astma atağı ile başvuran yaşları 2-14 yıl (median: 4,5 yıl) arasında değişen 9'u erkek ve 7'si kız 16 astmalı olgu alındı. Kontrol grubu astma ve allerjik hastalık öyküsü olmayan yaşları 3-11 yıl (median: 5 yıl) arasında değişen 5'i erkek ve 5'i kız 10 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Akut astma atağı ile başvuran hastalardan akut atak sırasında, akut atak tedavisinden ortalama 2 hafta sonra asemptomatik oldukları dönemde ve kontrol grubundaki çocukların serum RANTES düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeyleri, kontrol grubunun serum RANTES düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Astmalı hastaların akut atak tedavisinden sonra ölçülen serum RANTES düzeyleri, kontrol grubu değerlerinden daha yüksekti, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Astmalı olguların akut astma atağı sırasında ölçülen serum RANTES düzeylerinin, akut astma atağı tedavisinden sonra yükseldiği ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Akut astma atağı ile başvuran olguların ve kontrol grubunun serum RANTES düzeylerinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği belirlendi. Astmalı hastaların atopik olup olmamaları, serum total IgE değerleri, serum total IgE değerlerinin yaşa göre yüksek olup olmama durumu, izlem

süreleri, inhaler steroid tedavisi alıp almamaları ve almakta-oldukları süre, akut astma atağı sırasındaki serum CRP pozitifliği, total eozinofil sayısı, akut astma atağının derecesi, akut astma atağı tedavisi için uygulanan intravenöz steroid tedavisi ile serum RANTES düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı saptandı.

Sonuç olarak, akut astma atağı döneminde ölçülen serum RANTES düzeylerinde akut astma atağı tedavisinden sonra yükselme şeklinde meydana gelen değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunun saptanması ve hastaların asemptomatik olduğu dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum RANTES düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması astmalı çocuklarda var olan kronik astmatik inflamasyonda RANTES'in rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi ve serum RANTES düzeylerinin çocukluk çağı astmasındaki rolünün belirlenmesi için, daha fazla sayıda olguyu içeren ve zaman içinde hastalığın değişik dönemlerinde ne gibi değişimler gösterdiğinin incelendiği başka araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

**KAYNAKLAR:**

1. Alam R, York J, Boyars M, Stafford S, Grant JA, Lee J, Forsythe P, Sim T, Ida N. Increased MCP-1, RANTES, and MIP-1 $\alpha$  in bronchoalveolar lavage fluid of allergic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1398-1404, 1996
2. Alam R. Chemokines in the biology of cell movement and inflammation. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy Principles and Practice*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis. Mosby. 124-136, 1998
3. Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE, Rodriguez A, Tabar AI. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 55: 355-362, 2000
4. Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunology Today* 21: 418-420, 2000
5. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunology Today* 19: 325-332, 1998
6. Barnes KC. Atopy and asthma genes – where do we stand? *Allergy* 55: 803-817, 2000
7. Bochner PGM, Undem BJ, Lichtenstein FP. Immunological aspects of allergic asthma. *Ann Rev Immunol* 12: 295-335, 1994
8. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 helper cells (Th1) and Th2s. *J Exp Med* 187: 129-134, 1998

9. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 47: 3-11, 1992
10. Boznanski A, Rudzka D. The level of RANTES and interleukin-8 in serum of children with bronchial asthma after an exercise test. *Pneumonol Alergol Pol* 66: 148-53, 1998
11. Chihara J, Yasuba H, Tsuda A, Urayama O, Saito N, Honda K, Kayaba H, Yamashita T, Kurimoto F, Yamada H. Elevation of plasma level of RANTES during asthma attacks. *J Allergy Clin Immunol* 100: S52-55, 1997
12. Corrigan CJ. Eotaxin and asthma: some answers, more questions. *Clin Exp Immunol* 116: 1-3, 1999
13. Elias JA. Airway remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 161. Pp S168-S171, 2000
14. Folkard SG, Westwick J, Millar AB. Production of IL-8, RANTES and MCP-1 in intrinsic and extrinsic asthmatics. *Eur Respir J* 10: 2097-2104, 1997
15. Foster PS, Mould AW, Yang M, Mackenzie J, Mattes J, Hogan SP, Mahalingam S, Mckenzie ANJ, Rothenberg ME, Young IG, Matthaei KI, Webb DC. Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung. *Immunological Rev* 179: 173-181, 2001
16. Fujisawa T, Kato Y, Atsuta J, Terada A, Iguchi K, Kamiya H, Yamada H, Nakajima T, Miyamasu M, Hirai K. Chemokine production by the BEAS-2B human bronchial epithelial cells: Differential regulation of eotaxin, IL-8, and RANTES by T<sub>H</sub>2- and T<sub>H</sub>1-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunology* 105: 126-133, 2000
17. Gangur V, Oppenheim JJ. Are chemokines essential or secondary participants in allergic responses? *Ann Allergy Asthma Immunol* 84: 569-581, 2000

18. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nature Immunology* 2, 108-115, 2001
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart, Lung, Blood Institute/WHO Workshop Report. National Institute of Health. Publication no: 95-3659, 1995
20. Gonzalo JA, Jia GQ, Aguirre V, et al. Mouse eotaxin expression parallels eosinophil accumulation during lung allergic inflammation but it is not restricted to a Th2-type response. *Immunity* 4: 1-14, 1996
21. Holgate ST, Bodey KS, Janezic A, Frew AJ, Kaplan AP, Teran LM. Release of RANTES, MIP-1 alpha, and MCP-1 into asthmatic airways following endobronchial allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1377-1383, 1997
22. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 350 (Suppl 2): 5-9, 1997
23. Homey B, Zlotnik A. Chemokines in allergy. *Current Opinion in Immunology* 11: 626-634, 1999
24. Host A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 55: 600-608, 2000
25. Hsieh KH, Chou CC, Chiang BL. Immunotherapy suppresses the production of monocyte chemotactic and activating factor and augments the production of IL-8 in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 98: 580-587, 1996
26. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay B. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunology Today* 20: 528-533, 1999

27. Jaffuel D, Demoly P, Gougat C, Balaguer P, Mautino-G, Godard P, Bousquet J, Mathieu M. Transcriptional potencies of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 57-63, 2000
28. Kalaycı Ö, Saraçlar Y, Kılınç K, Şekerel BE. Serum levels of eosinophilic cationic protein (ECP), myeloperoxidase (MPO), lipid peroxidation products, interleukin (IL)-5 and interferon (IFN)- $\gamma$  in children with bronchial asthma at acute asthma attack and remission. *Turk J Ped* 42: 9-16, 2000
29. Kaplan AP, Kuna P. Chemokines and the late-phase reaction. *Allergy* 53: 27-32, 1998
30. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 52: 689-690, 1997
31. Kendirli GS, Altintas DU, Alpaslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 14: 347-50, 1998
32. Kjellmann NIM, Johansson SGO, Roth A. Serum IgE levels in healthy children qualified by sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy* 6: 51, 1976
33. Kokuludağ Ali, Sin A, Saydam G, Terzioğlu E, Kırmaz C, Sebik F. Akut astımda serum sTNFRI, sTNFRII, sICAM-1 ve RANTES düzeyleri. *Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresi Özet Kitabı*. Sayfa: 17, 8-10 Eylül 1999
34. Kurashima K, Mukaida N, Fujimura M, Schröder JM, Matsuda T, Matsushima K. Increase of chemokine levels in sputum precedes exacerbation of acute asthma attacks. *J Leukoc Biol* 59: 313-316, 1996
35. Küçükhöyük S, Aydın M, Çetinkaya F, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 38: 149-153, 1996

36. Lacy P, Mahmudi-Azer S, Bablitz B, Hagen SC, Velazquez JR, Man SFP, Moqbel R. Rapid mobilization of intracellular stored RANTES in response to interferon- $\gamma$  in human eosinophils. *Blood* 94: 23-32, 1999
37. Leung DYM. Immunologic basis of chronic allergic disease: clinical messages from the laboratory bench. *Pediatric Res* 42: 559-568, 1997
38. Lim KG, Wan HC, Bozza PT, Resnick MB, Wong DTW, Cruikshank WV, Kornfeld H, Center DM, Weller PF. Human eosinophils elaborate the lymphocyte chemoattractants: IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) and RANTES. *J Immunol* 156: 2566, 1996
39. Lukacs NW, Oliveira SHP, Hogaboam CM. Chemokines and asthma: redundancy of function or a coordinated effort? *The Journal of Clinical Investigation* 104: 995-999, 1999
40. Lukacs NW, Tekkanat KK. Role of chemokines in asthmatic airway inflammation. *Immunological Reviews* 177: 21-30, 2000
41. Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Nature Immunology* 2: 102-107, 2001
42. Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunology Today* 20: 254-257, 1999
43. Marcucci F, Sensi LG, Migali E, Coniglio GC. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 56: 231-236, 2001
44. Marone G. Asthma: recent advances. *Immunology Today* 19: 5-9, 1998
45. Mattoli S, Stacey MA, Sun G, Bellini A, Marini M. Eotaxin expression and eosinophilic inflammation in asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 236: 299-301, 1997

46. **Mazzarella G, Bianco A, Catena E. Th1/th2 lymphocyte polarization in asthma. Allergy 55: Supple 61: 6-9, 2000**
47. **McFadden ER, Stevens JB. A history of asthma. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds). Allergy. Principles and Practice. 2<sup>nd</sup> edition. St. Louis: CV Mosby. 805-809, 1983**
48. **Miles EA, Warner JA, Jones AC, Colwell BM, Bryant TN, Warner JO. Peripheral blood mononuclear cell proliferation responses in the first year of life in babies born of allergic parent. Clin Exp Allergy 26: 780-788, 1996**
49. **Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. Nature Immunology 2: 123-128, 2001**
50. **Nickel R, Beck LA, Stellato C, Schleimer RP. Chemokines and allergic disease. J Allergy Clin Immunol 101: 723-742, 1999**
51. **Nja F, Roksund OD, Carlsen KH. Eosinophil cationic protein (ECP) in schoolchildren living in a mountainous area of Norway: a population-based study of ECP as a tool for diagnosing asthma in children with reference values. Allergy 56: 138-144, 2001**
52. **Prevention of allergy and asthma interim report. Allergy 55: 1069-1088, 2000**
53. **Proudfoot AE, Power CA, Wells TNC. The strategy of blocking the chemokine system to combat disease. Immunological Reviews 177: 246-256, 2000**
54. **Rajakulasingam K, Hamid Q, O'Brien F, Shotman E, Jose PJ, Williams TJ, Jacobson M, Barkans J, Durham SR. RANTES in human allergen-induced rhinitis: cellular source and relation to tissue eosinophilia. Am J Resp Crit Care Med 155: 696-703, 1997**
55. **Rot A. Chemokines link the two steps of leukocyte adhesion to endothelium. The Immunologist 1: 145-149, 1993**

56. Rot A. Endothelial cell binding of NAP/IL-8: role in neutrophil emigration. *Immunology Today* 13: 291-294, 1991
57. Rothenberg ME, Zimmermann N, Mishra A, Brandt E, Birkenberger LA, Hogan SP, Foster PS. Chemokines and chemokine receptors: Their role in allergic airway disease. *J Clin Immunol* 19: 250-265, 1999
58. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 277: 2005-2007, 1997
59. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clinical and Experimental Allergy* 30: Suppl 1: 22-27, 2000
60. Sapan N. Prevalence of allergic diseases in school children in Bursa. *Uludağ Univ Tıp Fak Derg* 21: 165-9, 1994
61. Saraclar Y, Yigit S, Adalioglu G, Tuncer A, Tuncbilek E. Prevalence of allergic diseases and influencing factors in primary-school children in the Ankara Region of Turkey. *J Asthma* 34: 23-30, 1997
62. Sheth K, Lemanske R. The early and late asthmatic response to allergen. In: Holgate ST, Busse WW (eds). *Inflammatory Mechanisms in Asthma*. New York. Marcel Dekker, Inc. 805-821, 1998
63. Shirakawa T, Deichmann KA, Izihara K, Mao XQ, Adra CN, Hopkin JM. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunology Today* 21: 60-64, 2000
64. Shirakawa T, Enomoto T, Shimaru S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disorders. *Science* 275: 77-79, 1997
65. Simon HU, Alam R. Regulation of eosinophil apoptosis: Transduction of survival and death signals. *Int Arch Immunol* 118: 7-14, 1999

66. Simson L, Foster PS. Chemokine and cytokine cooperativity: Eosinophil migration in the asthmatic response. *Immunology and Cell Biology* 78: 415-422, 2000
67. Sly MR. Allergic Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. 16<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company, USA. p: 664-680, 2000
68. Song A, Nikolcheva T, Krensky AM. Transcriptional regulation of RANTES expression in T lymphocytes. *Immunological Rev* 177: 236-245, 2000
69. Sousa AR, Lane SJ, Nakhosteen JA, Yoshimura T, Lee TH, Poston RN. Increased expression of the monocyte chemoattractant protein-1 in bronchial tissue from asthmatic subjects. *Am J Respir Cell and Mol Biol* 10: 142-147, 1994
70. Stafford S, Li H, Forsythe PA, Ryan M, Bravo R, Alam R. Monocyte chemotactic protein-3 in eosinophilic inflammation of the airways and the inhibitory effects of an anti-MCP-3 antibody. *J Immunol* 158: 4953-4960, 1997
71. Stellato C, Matsukura S, Fal A, White J, Beck LA, Proud D, Schleimer RP. Differential regulation of epithelial-derived CC chemokine expression by IL-4 and the glucocorticoid budesonide. *J Immunol* 163: 5624-5632, 1999
72. Taguchi M, Sampath D, Koga T, Castro M, Look DC, Nakajima S, Holtzman MJ. Patterns for RANTES secretion and intercellular adhesion molecule 1 expression mediate transepithelial T cell traffic based on analyses in vitro and in vivo. *J exp Med* 187: 1927-1940, 1998
73. Tanaç R, Kurugöl Z, Demir E, Özdoğru E. Ege Bölgesi'nde 10-17 yaş grubu okul çocuklarında allerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk sağlığı ve Hast Derg* 39: 77-85, 1996
74. Teran LM, Noso N, Carrol M, Carrol M, Davies DE, Holgate S, Schröder JM. Eosinophil recruitment following allergen challenge is associated with the release of the chemokine RANTES into asthmatic airways. *J Immunol* 157: 1806-1812, 1996

75. Teran LM, Seminario MC, Shute JK, Papi A, Compton SJ, Low JL, Gleich GJ, Johnston SL. RANTES, macrophage-inhibitory protein 1 $\alpha$ , and the eosinophil product major basic protein are released into upper respiratory secretions during virus-induced asthma exacerbations in children. *J Infect Dis* 179: 677-681, 1999
76. Teran LM. CCL chemokines and asthma. *Immunology Today* 21: 235-241, 2000
77. The International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 351: 1225-1232, 1998
78. Velazquez JR, Lacy P, Moqbel R. Replenishment of RANTES mRNA expression in activated eosinophils from atopic asthmatics. *Immunology* 99: 591-599, 2000
79. Walsh GM. Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 36: 453-496, 1999
80. Wang JH, Devalia JL, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of corticosteroids on release of RANTES and sICAM-1 from cultured human bronchial epithelial cells, induced by TNF- $\alpha$ . *Eur Respir J* 10: 834-840, 1997
81. Wingett D, Forcier K, Nielson CP. Glucocorticoid-mediated inhibition of RANTES expression in human T lymphocytes. *FEBS Letters* 398: 308-311, 1996
82. Ying S, Meng Q, Taborda-Barata L, Corrigan CJ, Barkans J, Assoufi B, Moqbel R, Durham SR, Kay AB. Human eosinophils express messenger RNA encoding RANTES and store and release biologically active RANTES protein. *Eur J Immunol* 26: 70-76, 1996
83. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, Kay AB. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxine-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4, and C-C chemokine receptor 3

- expression in bronchial biopsies from atopic and non-atopic (intrinsic asthmatics). J Immunol 163: 6321-6329,1999
84. Ying S, Robinson DS, Meng Q, Rottman J, Kennedy R, Ringler DJ, Mackay CR, Daugherty BL, Springer MS, Durham SR. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. Eur J Immunol 27: 3507-3516, 1997
85. Yssel H, Graux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. Int Arch Allergy Immunol 121: 10-18, 2000
86. Zeibecoglou K, Ying S, Yamada T, North J, Burham J, Bungre J, Meng Qui, Kay Barry, Robinson DS. Increased mature and immature CCR3 messenger RNA+ eosinophils in bone marrow from patients with atopic asthma compared with atopic and nonatopic control subjects. J Allergy Clin Immunol 103: 99-106,1999