

157825

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

STABİL ASTIMLI HASTALARDA CHLAMYDIA PNEUMONIAE,
LEGIONELLA PNEUMOPHILA, MYCOPLASMA PNEUMONIAE,
CHLAMYDIA PSITTACI, COXIELLA BURNETTI IgM VE IgG
SEROPREVALANSI

UZMANLIK TEZİ
Dr. E. EYLEM AKPINAR

ANKARA
2004

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Uzm. Dr. Şükran Atıkcı ve Uzm. Dr. Mihriban Öğretensoy'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bilgi ve klinik deneyimlerinden her zaman yararlandığım ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Figen Atalay'a şükranlarımı sunarım. TSK Bilkent Rehabilitasyon Merkezi mikrobiyoloji bölümü çalışanlarından Uzm. Dr. Kenan Şener'e ve Doç. Dr. Sema Canbakan başta olmak üzere tüm astım polikliniği çalışanlarına tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük emeği geçen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.E.Eylem AKPINAR

Eylül 2004 / ANKARA

KISALTMALAR

AP-1	Aktivator protein-1
BAL	Bronkoalveoler lavaj
COX	Siklooksijenaz
EGF	Epitel kaynaklı büyüme faktörü
ELISA	Enzyme linked immunsorbent assay
FEV1	Zorlu ekspirasyon volümü 1
FVC	Zorlu vital kapasite
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
ICAM	İntersellüler adezyon molekülü
IFA	Indirect Flourescent Assay
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LT	Lökotrien
MCP	Monosit kemotaktik protein
MIP	Makrofaj inflamatuvar protein
NF-KB	Nükleer faktör- KB
PAF	Platelet aktive edici faktör
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PEF	Zirve akım hızı
PG	Prostoglandin
RANTES	Regulated on activation T-cell expressed and secreted
TARC	Timus ve aktivasyon regüle edici kemokin
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
Th	T helper
TNF	Tümör nekrozis faktör
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	Vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörü
VLA	Very late antigen

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	26
SONUÇLAR	32
TARTIŞMA	41
ÖZET	52
KAYNAKLAR	54



GİRİŞ VE AMAÇ

Astım hava yollarının etiyolojisi bilinmeyen, geri dönüşlü havayolu obstrüksiyonu ile seyreden, kronik inflamatuvar hastalıdır. Astımda inflamasyonu başlatan ilk olay antijen sunumudur. İnhalasyon yoluyla alınan antijen, solunum yolu epitel hücreleri arasında bulunan dendritik hücreler tarafından fagosite edilip parçalanır ve Th2 hücrelerine sunulur. Böylece T lenfosit, eozinofil, mast hücre, B lenfosit başta olmak üzere birçok hücrenin ve bunlardan salınan sitokinler ve kemokinlerin rol oynadığı kronik inflamasyon süreci başlar (1).

Astım insidansının dünya çapında artış göstermesi, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi ve önemli boyutta ekonomik gidere yol açması, hastalığın nedeni ile ilgili yeni araştırmalar yapılmasına neden olmuştur (2,3).

Bilinen çevresel faktörlerin yanı sıra solunum yolu enfeksiyonlarının astım patogeneğinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Viral enfeksiyonlar astım akut atağının %50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Son zamanlarda bakteriyel enfeksiyonların astım gelişiminde etkili olduğu konusunda görüşler vardır (3).

Chlamydia pneumoniae, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* ve *Coxiella burnetti* intrasellüler patojenler olup, epitel hücre ve makrofajları enfekte ederek, persistan havayolu enfeksiyonuna neden olabilirler. *Mycoplasma pneumoniae* solunum yolu epitel hücrelerine büyük bir afinite ile bağlanır ve epitel hücre hasarına yol açar. (2). Astımla klamidya enfeksiyonunun birlikteliği ilk kez 1990'ların başında tanımlanmıştır (4). Epidemiyolojik ve klinik veriler *C. pneumoniae* enfeksiyonunun astım insidansındaki artışa katkıda bulunduğu fikrini desteklemektedir (2). Kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun erişkin yaşta başlayan astıma eşlik ettiği öne sürülmektedir (5).

Yapılan çalışmalarda kronik stabil astımlı hastaların havayollarında *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* varlığı ve bu hastalarda serolojik olarak kronik *C.pneumoniae* enfeksiyonu varlığı gösterilmiştir (2,6).

Bu çalışmanın amacı, stabil astımlı hastaların serumunda, solunum yolu patojenlerinden *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetti* spesifik IgM ve IgG varlığına bakarak, astımla bu mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonun ilişkisini araştırmaktır.



GENEL BİLGİLER

Tanım: Astım mast hücreleri ve eozinofiller de dahil olmak üzere çok sayıda hücresel elemanın rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hava yollarının kronik inflamasyonu, hava yollarında aşırı duyarlılığa yol açar. Hastalığın semptomları; nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissidir. Bu semptomlar diffüz hava yolu obstrüksiyonuna bağlıdır. Hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür, kendiliğinden veya tedaviyle düzelebilir (7).

Epidemiyoloji: Astım tüm dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Son 20 yılda, özellikle çocuklarda daha belirgin olmak üzere astım prevalansında artış görülmüştür. Astım prevalansı çocuklarda, farklı popülasyonlarda %0-30 arasında değişmektedir. En yüksek prevalans; Avustralya, Yeni Zelanda ve İngiltere’de bulunmuştur. Toplumlar arasında prevalanstaki bu farklılığın nedenini açıklayacak yeterli veri yoktur (7).

Erişkinde astım prevalansı farklı toplumlarda %2-18 arasında değişmektedir. Ancak özellikle yaşlı hastalarda ayırıcı tanı veya solunum fonksiyon testinin uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle astım tanısı atlanabilmektedir (7).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda astım prevalansı erişkinlerde %2-5, çocuklarda %2-10 olarak bulunmuştur (8).

Astımla ilgili mortalite verileri çok az sayıda ülkeden bildirildiği için sınırlıdır. Mortalite bildirilen verilere göre 0.4-0.8/100.000 arasındadır. Astım şiddetindeki artış, tedavi başarısızlığı, beta-adrenerjik reseptör polimorfizmi nedeniyle tedaviye yanıtındaki farklılıklar mortaliteyi arttıran nedenler arasında yer alır. Antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kalması, atak sırasında tedaviye geç başlanması ve sosyoekonomik koşulların yetersiz olması nedeniyle ilaçların temin edilememesi gibi faktörler ise morbiditeyi artırır (7). Ülkemizde mortalite ve morbidite ile ilgili yeterli veri yoktur (9).

Risk Faktörleri: Astım için risk faktörleri, astım gelişimine yol açan veya astım gelişiminden bireyi koruyan konakçı faktörleri ve astım gelişimine yatkın olan bireyin duyarlılığını arttıran çevresel faktörlerden oluşur.

A- Konakçı faktörleri:

1) Genetik yatkınlık: Astımın kalıtsal bir hastalık olduğuna dair birçok kanıt vardır. Astımlı bireylerin çocuklarında hastalığın prevalansının, astımı olmayan bireylerin çocuklarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10,11).

İkiz çalışmalarında astımın monozigot ikizlerde, dizigot ikizlerden daha sık olduğu gösterilmiştir (12,13). Yapılan çalışmalar, astım patogeneğinde çok sayıda genin etkili olabileceğini göstermiştir (12,14). 5,11,12 ve 13. kromozomlar, atopi ve astım gelişiminde rol oynayan genler içermektedir (12,13).

2) Atopi: Atopi, çevresel allerjenlere yanıt olarak anormal miktarda IgE antikorı üretimi olarak tanımlanır. Astım gelişimine yatkınlık yaratan önemli bir konakçı faktördür. Epidemiyolojik verilere göre astımlıların yaklaşık %50' sinde atopi vardır (15). Alerjik duyarlanma ve astım birlikteliği yaşa bağlıdır. Yaşamın ilk 3 yılında aeroallerjenlere duyarlanan çocukların çoğunda astım gelişirken, 8-10 yaşından sonra duyarlananlarda daha az oranda hastalık gelişmektedir (16). Atopik hastalıklar ailesel geçiş gösterir. Bir bireyde astım ve atopi birlikteliği akrabalarında astım gelişme riskini önemli oranda artırır (17).

3) Hava yolu aşırı duyarlılığı: Hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarının bir uyarana yanıt olarak çok kolay ve çok fazla daralması durumudur. Yüksek düzeyde IgE üretmeye yatkın olan bireylerde hava yolu aşırı duyarlılığı da görülür ve hava yolu inflamasyonu ile yakından ilişkilidir (18).

4) Cinsiyet: Çocuklarda astım yapısal nedenlerden dolayı erkeklerde daha yüksek oranda görülürken, ergenlikte ve sonrasında kadınlarda daha fazla astım geliştiği için, erişkinde astım prevalansı kadınlarda daha yüksektir (19,20). Aspirinle indüklenen astım kadınlarda daha sık görülür (20).

5) Irk: Astım prevalansında görülen ırksal farklılıkların en önemli nedeni sosyoekonomik ve çevresel faktörlerdir. Yapılan çalışmalar, göç eden bireylerin göç ettikleri popülasyonun riskini kazandıklarını göstermiştir (21).

B-Çevresel faktörler:

1) Ev içi allerjenler: Ev içi allerjenler ev tozu akarlarından, evcil hayvan allerjenlerinden, hamamböceği allerjenlerinden ve mantarlardan oluşur. Gelişmiş ülkelerde evlerin halıyla kaplanması, ısı yalıtımı yapılarak sıcaklık ve nemin artması ev içi allerjenleri artmasına neden olur (22,23). Ev tozu akarları astıma en sık yol açan allerjenlerdir (24).

2) Ev dışı allerjenler: Duyarlı bireylerde astım gelişimine en sık yol açan ev dışı allerjenler polenler ve mantarlardır (25,26). Astıma yol açan polen allerjenleri ağaçlar, çimler ve yabani otlardan kaynaklanır. Polenlerin atmosferdeki konsantrasyonu bölgeye ve atmosfer şartlarına bağlı olsa da, genellikle ağaç polenleri baharın başında, çim polenleri baharın sonunda ve yazın, yabani ot polenleri ise yazın ve sonbaharda etkili olur (27). Küf ve maya mantarları hava kaynaklı allerjenlerdir. Alternaria ve Cladosporium astım için risk faktörü olduğu bilinen mantarlardır (28,29).

3) Mesleki faktörler: Çiftçiler, fırıncılar, sağlık çalışanları gibi birçok meslek grubu astıma yol açabilecek duyarlayıcılara maruz kalmaktadır. Mesleki duyarlayıcılar molekül ağırlığına göre sınıflanır. Düşük molekül ağırlıklı duyarlayıcıların etki mekanizması bilinmezken, yüksek molekül ağırlıklı olanların allerjenlerle aynı mekanizmayla duyarlılık gelişmesine ve astım atağına yol açtığı düşünülmektedir (30,31).

4) Sigara dumanı: Yanan tütün ev içi iritanların önemli bir kaynağıdır. Gebelik sırasında bebeğin annesinin sigara içmesinin yanı sıra, doğumdan sonra sigara dumanına maruz kalması da bebekte astım gelişim riskini artırır (32,33). Pasif içiciliğin erişkinde astım gelişimindeki rolü yeterince araştırılmadığı için, bu konuda yeterli veri yoktur (34). Aktif sigara içimi, asit anhidritler gibi bazı mesleki iritanlara maruz kalanlarda astım gelişme riskini artırabilir. Buna rağmen, aktif

sigara içiminin astım gelişiminde risk faktörü olduğuna dair sınırlı veri vardır (35). Bununla birlikte, aktif sigara içimi astımlı bireylerde akciğer fonksiyonlarında azalmayı hızlandırır, tedaviye yanıtı azaltır ve hastalığın seyrini ağırlaştırır (36,37).

5) Hava kirliliği: Bazı çalışmalarda endüstri ürünlerinden ozon, nitrik oksit ve asit aerosollerin astım semptomları ve alevlenmesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Endüstriyel açıdan gelişmiş ülkelerde astım daha sık görülse de, hava kirliliğinin prevalansdaki artışa katkısıyla ilgili çok az kanıt vardır (38). Ev içi havasının dönüşümünü azaltan modern inşaat teknikleri, ev döşemesi ve ısıtma şeklindeki değişiklikler ev havasında antijen yükünde artışa neden olur. Ev içi hava kirliliğinin astım gelişimine katkıda bulunduğu dair veriler vardır (39).

6) Solunum yolu enfeksiyonları: Epidemiyolojik ve klinik veriler akut viral solunum yolu enfeksiyonlarının, çocuklarda ve erişkinde astım atağının gelişimine yol açtığını gösterir (40,41). Çocukluk çağında görülen wheezing' in %50'sinden respiratuar sinsityal virüs (RSV) sorumlu iken, erişkinde rinovirüsler astımın tetikleyicileri arasında yer alır (42,43). Birkaç çalışmada hayatın erken döneminde geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonunun, özellikle RSV bronşiolitinin, gelecekte astım gelişimine ve hava yolu hiperreaktivitesine yol açabileceği gösterilmiştir (44,45). Bunun aksine Almanya' da yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda hayatın ilk yılında sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesinin, gelecekte astım ve atopi gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir (46,47).

Bakteriyel enfeksiyonların astım atağında etkisine ek olarak, astımın kronik patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Çocukluk çağında geçirilen bakteriyel enfeksiyonların, özellikle *C. pneumoniae* enfeksiyonunun hayatın sonraki dönemlerinde astım gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (48-51). Epidemiyolojik ve klinik veriler, *C. pneumoniae* enfeksiyonunun astım insidansındaki artışa katkıda bulunduğu yolundaki görüşü desteklemektedir (2). *C. pneumoniae* ve astım birlikteliği hem serolojik olarak hem de kültürde gösterilmiştir (4,50). *C. pneumoniae* 'nin astımdaki muhtemel rolünü göstermede, antiklamidyal antibiyotik tedavisi ile astım semptomlarında düzelme görülmesi de bir kanıttır

(50,52). Yapılan çalışmalarda kronik stabil astımlı hastaların % 50'sinden fazlasında, hava yollarında *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* varlığı gösterilmiştir (3,51).

Hijyen hipotezi: Hijyendeki düzelme ve sık görülen enfeksiyonlardaki azalma, batıdaki ülkelerde atopi ve atopik hastalıkların prevalansında artışa yol açmıştır. Hijyenik yaşam koşulları, barsak kaynaklı lenfoid dokuyu uyaran patojenleri azaltarak atopi gelişimini kolaylaştırır. Bu durum gelişmiş ülkelerde alerjik astım ve rinit gelişiminde artışa yol açar (53).

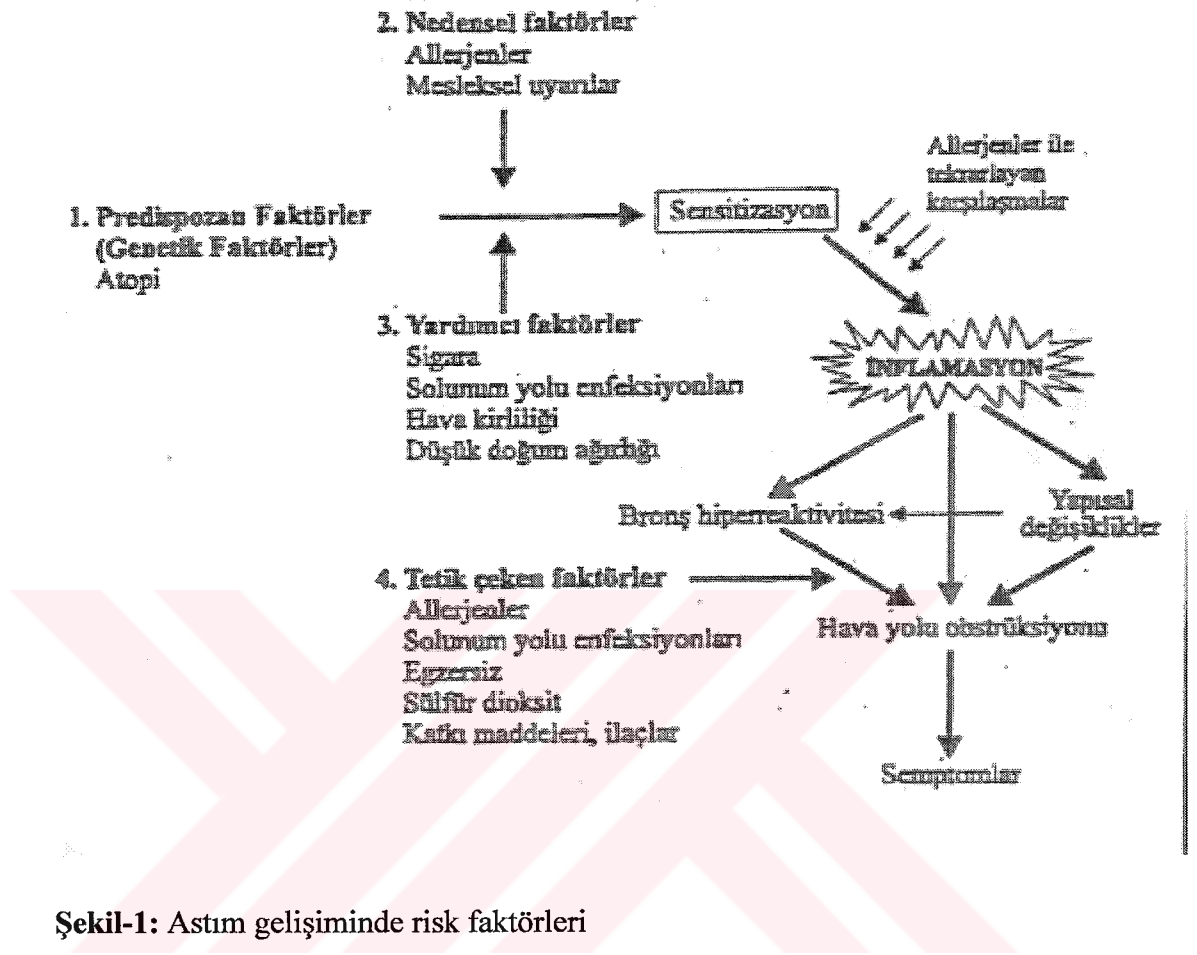
7) Parazit enfeksiyonları: Epidemiyolojik çalışmalar, intestinal parazit enfeksiyonlarının endemik olduğu bölgelerde astımın daha az görüldüğünü belirtse de, vaka kontrol çalışmalarında astımlı bireylerde parazit enfeksiyonları ile birliktelik gösterilememiştir (54). Varolan veriler parazitik hastalıkların astıma yol açtığını veya astımdan koruduğunu tam olarak göstermez (55).

8) Sosyoekonomik düzey: Çocukluk astımı ve atopik hastalıkların prevalansı, gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir (56).

9) Diyet ve ilaçlar: Çoklu doymamış omega-3 yağ asitlerinin in vitro olarak antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Bundan yola çıkılarak diyetteki balığın astım prevalansına etkisiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır (57-59). Bununla birlikte astımlı bireylerin, hastalığın kontrolü için diyetlerine balık yağı eklemelerini önerecek kadar yeterli veri yoktur (60). C vitamininden zengin meyvelerin tüketilmesi çocuklarda wheezing semptomlarını azaltabilir (60,61). Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların astımın alevlenmesine yol açabileceği bilinmektedir. Fakat, bu ilaçların hastalığın gelişimine yol açtığına dair ikna edici veriler yoktur (62,63).

10) Obezite: Vücut kitle indeksi arttıkça astım gelişme riskinin arttığına dair veriler vardır (64). Ayrıca, kilo kaybının astımlı obez bireylerde akciğer fonksiyonlarında, semptomlarda ve morbiditede düzelme sağladığı gösterilmiştir (65,66).

Astım gelişiminde rol oynayan risk faktörleri şekil-1' de özetlenmiştir:



Astım Patofizyolojisi: Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Astımdaki inflamasyon çoğunlukla IgE aracılı mekanizmalarla yönetilen spesifik tipte bir inflamasyondur. Ev tozu akarı, polen proteinleri gibi bazı allerjenler eozinofilik inflamasyonu başlatırlar. Normalde böyle bir inflamatuvar yanıt etkeni ortadan kaldırır ve kendini sınırlar. Fakat alerjik hastalıkta olayı başlatan uyarı kalıcıdır ve akut inflamatuvar yanıt, kronik inflamasyona dönüşür (67).

Hava yolu aşırı duyarlılığı: Hava yolu aşırı duyarlılığı, astımın tanımlayıcı özelliklerinden biridir. Birçok uyarana yanıt olarak hava yollarının aşırı derecede daralmasıdır. Hava yolu inflamasyonu, hava yolu duyarlılığını artırır. Böylece, normalde bronkokonstrüksiyona yol açmayacak uyarıların hava yolunu

daraltmasına neden olur. Ayrıca inflamasyon, hava yollarındaki sinir uçlarını doğrudan uyarak öksürük, göğüste baskı hissi gibi semptomlara neden olur (67).

A- İnflamatuvar hücreler: Astımda birçok inflamatuvar hücre rol alır. Her bir hücrenin rolü tam aydınlatılamamıştır. Bazı hücreler astımdaki inflamasyonda daha etkindir.

1) Mast hücreleri: Allerjen, egzersiz, hiperventilasyon gibi uyarılara yanıt olarak akut bronkokonstrüksiyonun başlamasında önemli rol oynar. Astımlı hastaların hava yolu düz kasında mast hücre sayısı artmıştır (68). Mast hücrelerindeki triptaz enziminin remodellingde etkili olduğu öne sürülmüştür (69). Mast hücreleri IL-4, TNF α gibi sitokinler salgılar. IL-4 allerjik inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde etkindir (70).

2) Makrofajlar: Kan monositlerinden köken alan makrofajlar, astımlı hastaların hava yollarında allerjen maruziyeti sonrasında aktive olur (71). Makrofajlar inflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokinler salgılar, inflamasyonu uyarana bağlı olarak arttırabilir veya azaltabilir. Makrofajlardan salınan antiinflamatuvar proteinlerden biri IL-10'dur. Astımlı hastaların alveoler makrofajlarından IL-10 salınımı azalmıştır (72). Normal bireylerde makrofajlar T lenfositlerden IL-5 salınımını önlerken, allerjik astımlılarda bu etki ortadan kalkar. Makrofajlar ayrıca allerjeni işleyerek T lenfositlere sunar (73,74).

3) Dendritik hücreler: Solunum yollarındaki dendritik hücreler epitel yüzeyinde bir ağ oluşturur. Allerjenleri alır, peptidlere parçalar ve bölgesel lenf nodlarına göç ederek, buradaki T lenfositlere antijenleri sunar. Astımlı hastalarda, epitel hücreler ve makrofajlardan salınan GM-CSF, dendritik hücrelerin aktivasyonuna ve farklılaşmasına yol açar (75). Dendritik hücreler IL-12, TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile Th2 farklılaşmasını uyarır (76).

4) Eozinofiller: Eozinofil infiltrasyonu allerjik inflamasyonun karakteristik özelliğidir. Allerjen maruziyeti sonrasında eozinofiller hava yollarına göç

ederler. Hava yolu dolaşımındaki vasküler endotel hücrelere bağlandıktan sonra, submukozaya geçerek aktive olurlar. Eozinofillerin endotele bağlanması, yüzeylerindeki adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleşir. Bu moleküllerden biri ICAM-1 'dir (77). ICAM-1'e yönelik antikoron, allerjen maruziyeti sonrasında, eozinofillerin hava yolunda toplanmasını engellediği gösterilmiştir (78). Eozinofil yüzeyindeki bir diğer adezyon molekülü VLA-4'tür. VLA-4, endotel hücre yüzeyindeki VCAM-1 ile etkileşir (67). Eozinofiller, TGF- β gibi büyüme faktörleri aracılığı ile astımlı hastaların hava yollarında yapısal değişikliklere yol açar (79).

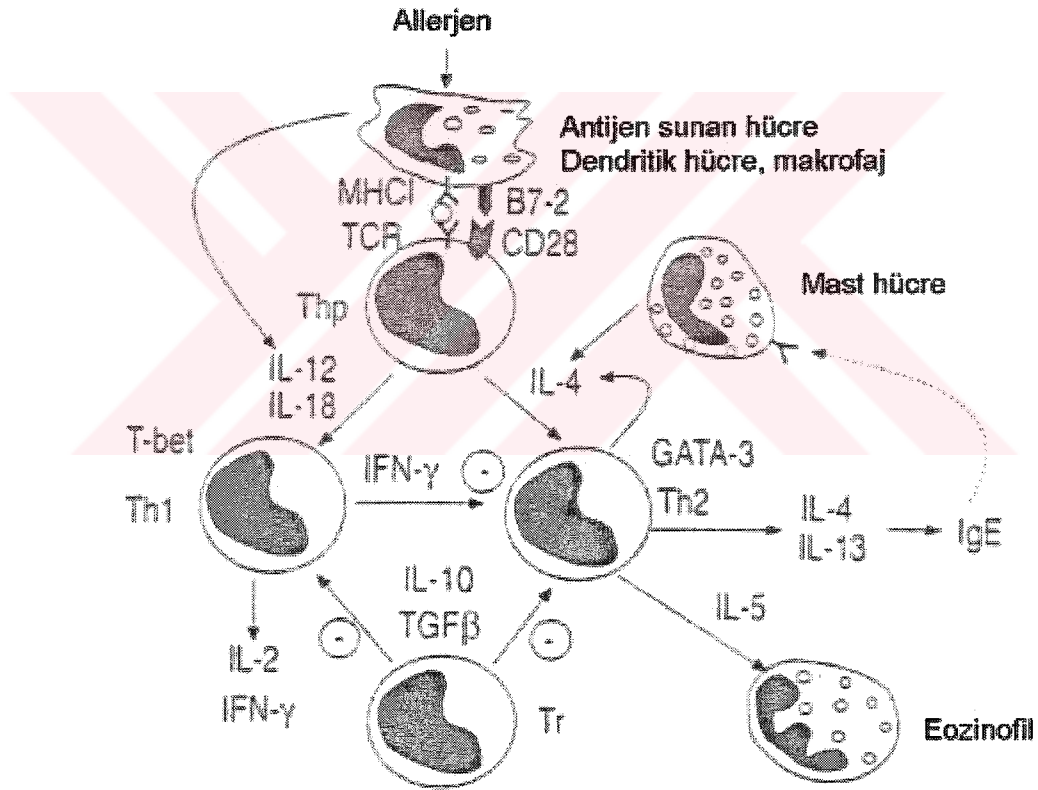
5) Nötrofiller: Nötrofiller, hafif-orta dereceli astımlı hastaların hava yollarında baskın hücreler değildir. Fakat, ağır astımlı hastaların hava yollarında baskın olan hücrelerdir (80). Kortikosteroidler, nötrofillerin apoptozisini engelleyerek, yaşam sürelerini uzatır. Ağır astımda hava yollarında, nötrofillerin varlığı yüksek dozlarda kortikosteroid tedavisinin göstergesidir (81). Bununla birlikte, ağır astımda nötrofiller steroidin etkisinden bağımsız olarak, hava yollarında toplanabilirler (82). Nötrofillerin astımdaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. KOAH'ta, kistik fibrozis 'de olduğu gibi ağır astımda da steroide yanıt azdır. Bu durumdan nötrofiller sorumlu olabilir. Nötrofiller astım ataklarında da rol oynayabilirler (67).

6) T lenfositler: T lenfositler, eozinofillerin hava yollarında toplanmasına, mast hücre ve eozinofillerin hava yolunda yaşamlarını sürdürmelerine yardımcı olurlar (83). Dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler, T lenfositleri sitokin salınımı için uyarır. Th2 hücrelerden IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 salınımına yol açar (84). Çocuklukta geçirilen enfeksiyonlar, Th1 aracılı yanıtı güçlendirir. Temiz bir çevrede yaşayan çocuklarda enfeksiyonların nadir görülmesi Th2 hücre ekspresyonunu arttırarak, atopik hastalıkların gelişmesine yol açar (85,86). Th1 ve Th2 arasındaki denge IL-4, IL-12, IL-13 gibi sitokinler tarafından sağlanmaktadır. IL-12 dengeyi Th1 yönünde etkilerken, IL-4 ve IL-13 dengeyi Th2 yönünde etkiler (87). Yapılan çalışmalar, astım fenotipinin gelişmesinde IL-13'ün önemli rol oynadığını göstermiştir (88).

7) B lenfositler: Allerjik hastalıklarda B lenfositler IgE salgılar. IL-4, B lenfositlerden IgE üretiminde önemli rol oynar. İntrensek astımda, bakteriyel ve viral antijenler aracılığı ile lokal IgE üretiminin patofizyolojide önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır (89).

8) Yapısal hücreler: Hava yolu epitel hücreleri, düz kas hücreleri, endotel hücreler, fibroblastlar gibi yapısal hücrelerin inflamatuvar mediatörler için önemli bir kaynak olabileceği öne sürülmüştür (90).

Astımdaki inflamasyonda inflamatuvar hücreleri rolü şekil-2' de özetlenmiştir:



Şekil-2: Astımdaki inflamasyonda Th2 hücreler etkindir. T-bet, GATA-3 gibi transkripsiyon faktörleri Th2 ve Th1 arasındaki dengeyi belirler. Tr (Regülatör T hücre) inhibitör rol oynar

B- İnflamatuar mediatörler: Astımda rol oynayan birçok mediatör vardır. Bunların her birinin rolü tam bilinmese de bazıları astımdaki inflamasyonda daha etkindir.

1) Lipid mediatörler: Sistinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) belirgin bronkokonstrüktör etkiye sahiptir, hava yolu aşırı duyarlılığı ve astımda önemli rol oynar (91). Ayrıca, sistinil lökotrienler zayıf inflammatuar etkiye sahiptir (92). PAF astımın birçok özelliğini taklit eden etkin bir inflammatuar mediatördür. Japonya’ da ağır astımlı bir grup hastada, PAF’ı metabolize eden PAF asit hidrolaz enziminde genetik bir mutasyon tespit edilmiştir. Astımın bazı formlarında PAF’ın rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (93).

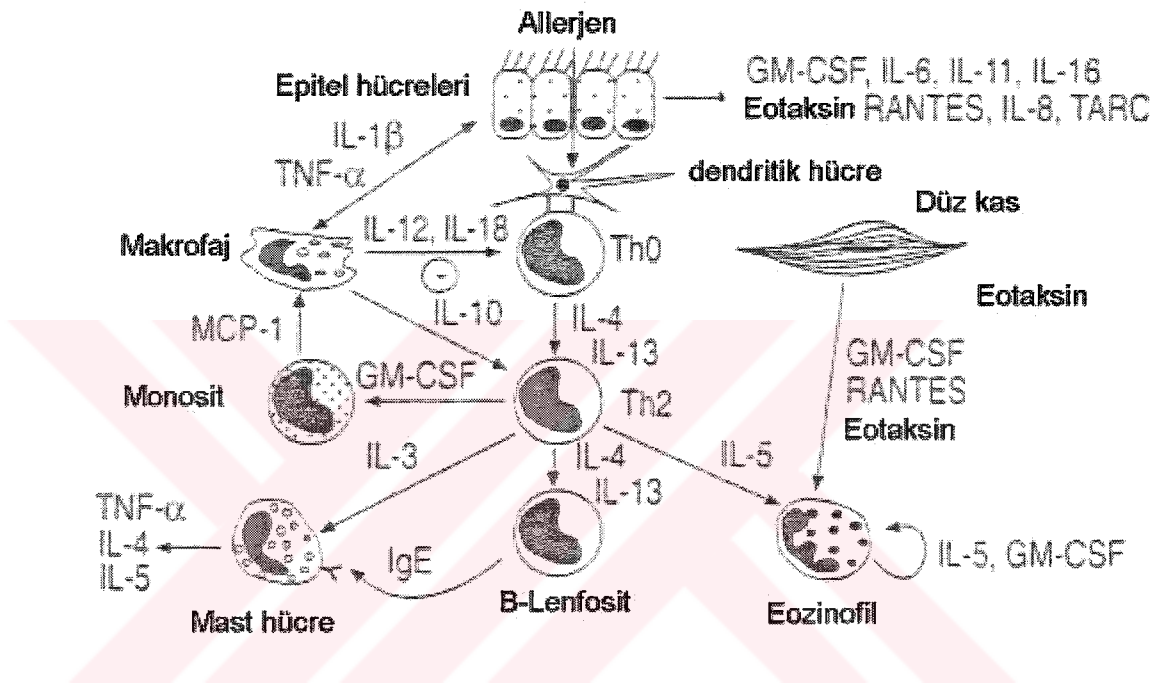
Prostaglandinler hava yolu fonksiyonu üzerinde önemli etkiye sahiptir. Astımlı hastaların hava yollarında COX-2 düzeyi artmıştır (94). Aspirin duyarlı astımlı hastalarda LTC₄ sentetaz düzeyi ve dolayısıyla sistinil lökotrienlerin sentezi artmıştır (95). Mast hücrelerinden salınan PGD₂ bronkokonstrüktör etkilidir. Farelerde, PGD₂ reseptöründeki delesyonun allerjene inflammatuar yanıtı ve hava yolu duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Bu durum PGD₂’ nin astımda önemli bir mediatör olabileceğinin göstergesidir (96).

2) Sitokinler: Makrofajlar, mast hücreleri eozinofiller ve lenfositler gibi birçok inflammatuar hücre tarafından salınan sitokinler, kronik inflamasyonda önemli rol oynarlar (97).

T lenfositler tarafından salınan sitokinler astımda özel öneme sahiptir. IL-3, dokularda mast hücrelerinin yaşamasını sağlar. IL-4, B lenfositlerden IgE üretiminde ve endotel hücre yüzeyinde VCAM-1 ekspresyonunda rol alır. IL-5 eozinofillerin farklılaşıp yaşamasında kritik öneme sahiptir (98). IL-4 ve IL-13 B lenfositlerden IgE üretimini sağlayarak allerjik inflammatuar yanıtta anahtar rol oynarlar. IL-4 ayrıca Th2 farklılaşmasını etkileyerek atopi gelişimine yol açar. IL-13 ise inflammatuar sürecin sürdürülmesinde etkilidir (99). IL-1 β , IL-6, TNF α ,GM-CSF gibi sitokinler

inflammatuar yanıtı güçlendirirler . IFN γ , IL-10, IL-12 ve IL-18 gibi bazı sitokinler ise allerjik inflammatuar yanıtı önleyerek inflamasyonu kontrol ederler (100).

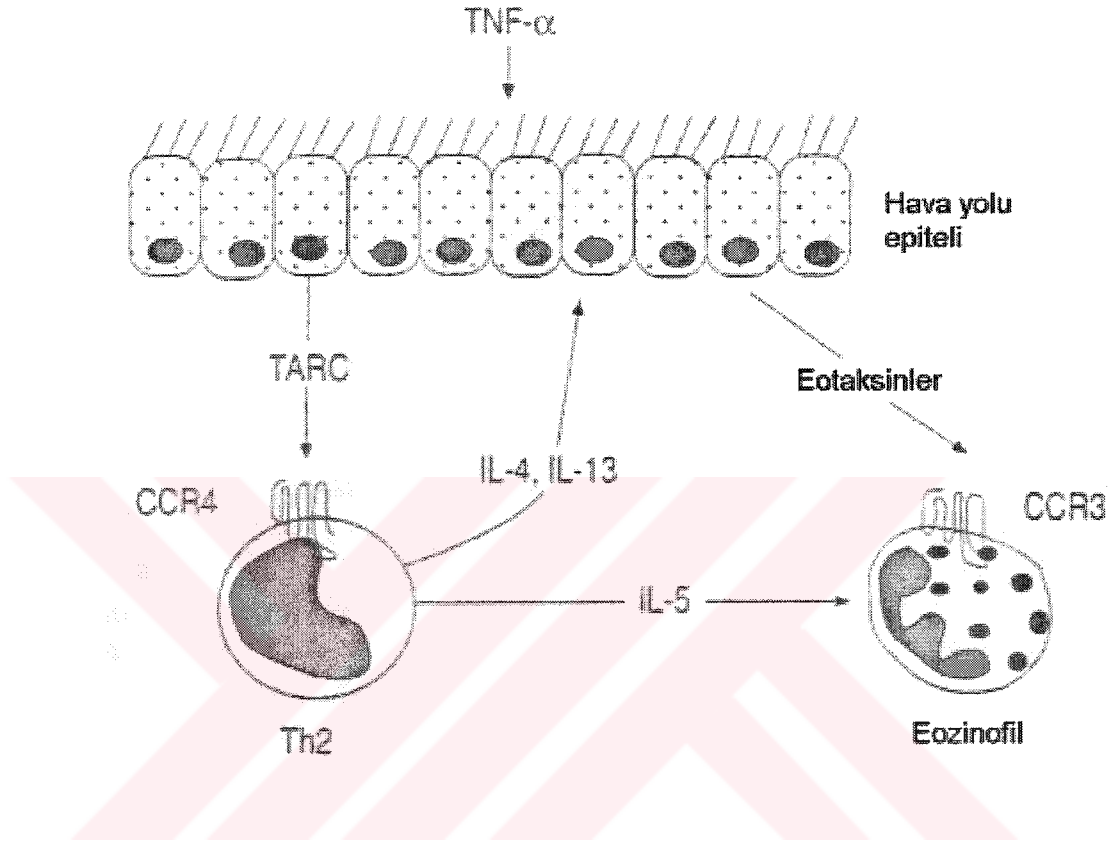
Astımdaki inflamasyonda rol alan sitokinler şekil-3 'te gösterilmiştir:



Şekil-3: Astımda rol alan sitokinler

3) Kemokinler: Astımda inflammatuar hücrelerin toplanmasında birçok kemokin rol oynar (101). Eotaksin 2-3, RANTES, MCP-4 gibi kemokinler eozinofiller üzerindeki CCR3 reseptörünü aktive ederler (102). Astımlı hastaların hava yollarında eotaksin 2, MCP 3, MCP 4 ve CCR3 ekspresyonu artmıştır. Bu durum artmış hava yolu hiperreaktivitesi ile korelasyon gösterir (103,104). CCR3 inhibitörü çeşitli moleküllerin, deneysel astım modellerinde eozinofil toplanmasını önlediği gösterilmiştir (105,106). RANTES ve MCP-1, T hücre ve eozinofillerin inflamasyon bölgesinde toplanmasında etkilidir (107). MCP-1 ayrıca mast hücre aktivasyonunda da görev alır (108). Astımlı hastaların BAL sıvında MCP-1 düzeyleri artmıştır (109). Astımlı hastaların epitel hücrelerinden salınan TARC, Th2 hücrelerinin inflamasyon bölgesinde toplanmasına yol açar (110).

Astımda inflamasyon gelişmesine katkıda bulunan kemokinler şekil-4' te gösterilmiştir:



Şekil-4: Astımda rol alan kemokinler

4) Oksidatif stres: Allerjik inflamasyonda makrofaj, eozinofil gibi hücreler reaktif oksijen ürünleri oluşturarak oksidatif stresde artışa yol açar. Astımlı hastaların nefesinde etan, 8- izoprostan gibi lipid peroksidasyon ürünlerinde artış saptanmıştır (111,112). Oksidatif stresde artış hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir, inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve steroide yanıtı azaltır (67).

5) Endotelinler: Endotelinler, bronkokonstrüktör ve vazokonstrüktör etkili, peptid yapıda mediatörlerdir. Endotelin-1 düzeyleri astımlı hastaların balgamında ve rinitli hastaların burun mukozasında artmıştır (113,114). Endotelinler, hava yolu düz kas proliferasyonuna ve fibroze yol açarak, astımdaki kronik inflamasyonda rol oynar (67).

C- İnflamasyonun etkileri: Astımlı hastaların hava yollarında inflamasyonun yol açtığı yapısal değişikliklere “remodelling” denir. Bazı astımlı hastaların solunum fonksiyonlarında görülen geri dönüşümsüz değişikliklerden remodelling sorumludur. Bazı astımlı hastaların solunum fonksiyonları ise yaşam boyu normal kalır. Genetik faktörlerin hava yolundaki bu yapısal değişiklikleri belirlediği düşünülmektedir (115).

Epitel hücrelerin dökülmesi astımın karakteristik özelliğidir. Allerjen maruziyeti, viral enfeksiyonlar, ozon maruziyeti gibi çeşitli uyaranlar epitel hasarına yol açar. Bazal membrandan kopan epitel hücreleri, hastaların balgamında veya BAL sıvısında kümeler halinde görülebilir. Bu epitel kümelerine “Creola cisimcikleri” denir. Epitel hücre hasarı hava yolu aşırı duyarlılığına da katkıda bulunur (116).

Epitel hücreleri ve makrofajlardan salınan TGF β , PDGF gibi sitokinler ve endotelin-1 gibi mediatörler fibrozis yapıcı etkiye sahiptirler. Astımlı hastalarda, bazal membranın altında Tip III ve V kollajenin birikmesiyle subepitelyal fibrozis görülmektedir (117). Hastalığın ağırlığı ile korelasyon göstermese de, subepitelyal fibrozis hastaların solunum fonksiyonlarındaki geridönüşümsüz değişikliklerden sorumlu olabilir (118).

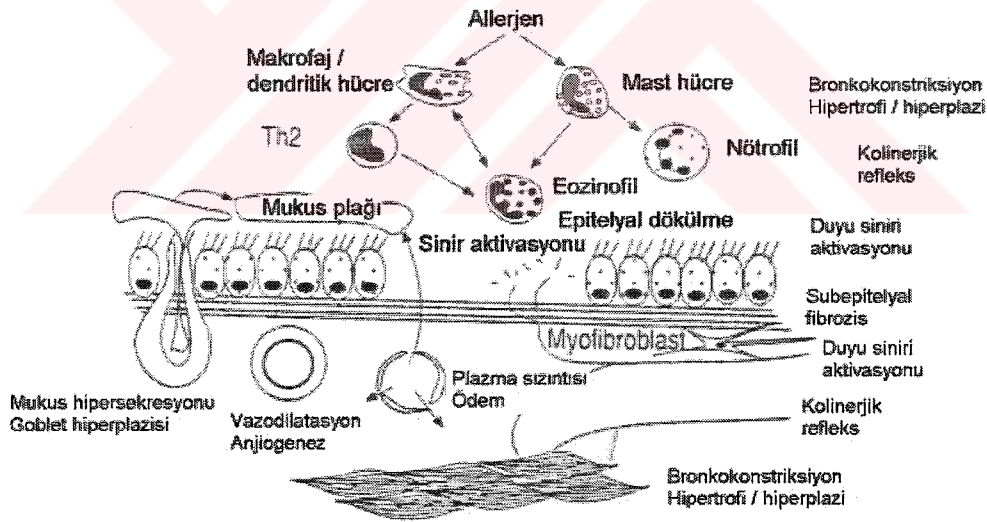
Astımlı hastaların hava yolu düz kas hücrelerinde β reseptör sayısı azalmadığı halde, kronik inflamasyonun etkisiyle β agonistlere yanıt azalmıştır (119). Ayrıca, astımlı hastalarda PDGF gibi büyüme faktörleri ve endotelin-1 hava yolu düz kasında hipertrofiye ve hiperplaziye yol açar (120).

Astımlı hastaların hava yollarında inflamasyonla birlikte damarlanmada artış vardır. Damarlanmadaki artış hava yolundaki daralmaya katkıda bulunur (121). VEGF ve TNF α gibi büyüme faktörleri anjiogenezden sorumludur (122). Astımlı hastaların hava yollarında inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle mikrovasküler sızıntı artmıştır. Bu nedenle hava yolu sekresyonları artar, mukosiliyer klerens bozulur, mukozal ödem gelişimiyle hava yolundaki daralma ve bronş hiperreaktivitesi artar (123,124).

Astımlı hastaların hava yollarında submukozal bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde artış vardır. Bu durumdan IL-4, IL-13, IL-9, EGF sorumlu tutulmaktadır (125,126).

Astımlı hastalarda hava yollarının otonom kontrolü bozulmuştur. İnflamatuar mediatörler hava yollarındaki duyu sinirlerini uyararak refleks bronkokonstrüksiyona ve duyu sinir uçlarını etkileyerek hiperaljeziye yol açar. Hiperaljezi, astımın ana semptomlarından olan öksürük ve göğüste sıkışma hissine neden olur (127,128). Hava yolundaki sinirlerden inflammatuar etkileri olan substans-P, nörokinin A gibi nöropeptidler salınır. Bunlar varolan inflamasyonu artırır ve yayılmasına neden olur (129).

Astımda hava yollarında gelişen ve birçok inflammatuar hücrenin rol oynadığı inflamasyonun patofizyolojisi şekil-5' te özetlenmiştir:



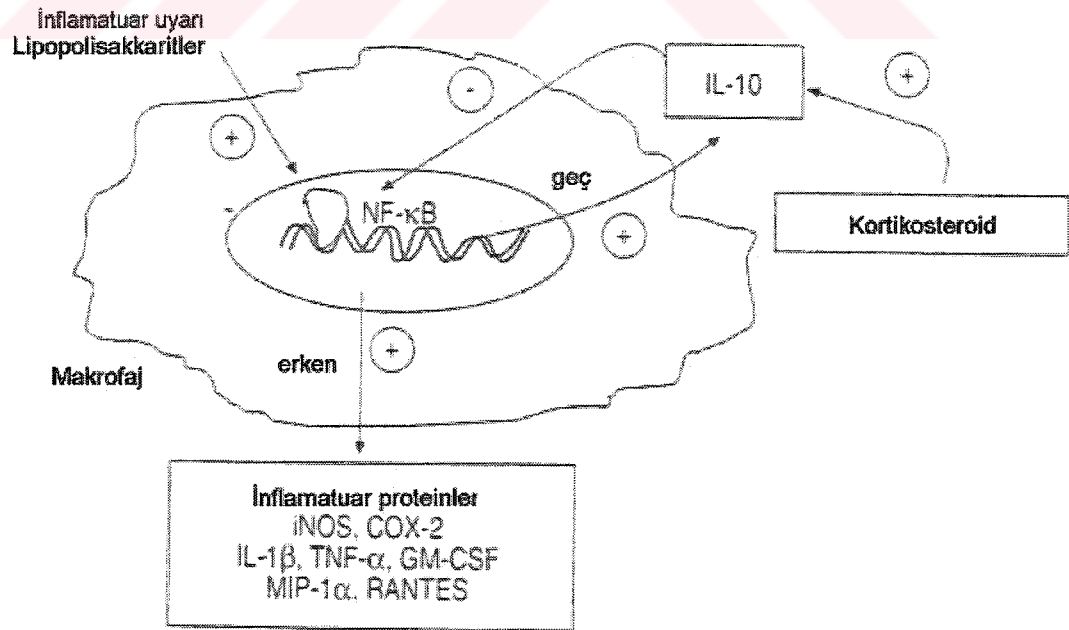
Şekil-5: Astımdaki inflamasyonun patofizyolojisi

D- Transkripsiyon faktörleri: Astımdaki kronik inflamasyonun nedeni sitokinler, enzimler, adezyon molekülleri gibi birçok inflammatuar proteinin oluşumunun artmasıdır. NF- κ B, AP-1, GATA-3 gibi transkripsiyon faktörleri, astımlı

hastalarda inflammatuar genlerin ekspresyonunu arttıırırlar (130,131). Ayrıca, transkripsiyon faktörleri Th1 ve Th2 arasındaki dengeyi de düzenler (132).

E- Antiinflammatuar mekanizmalar: Astımlı hastalarda bazı antiinflammatuar mekanizmalardaki bozukluk, hava yolu inflamasyonunda artışa neden olabilir (133). Endojen kortizol, alerjik inflammatuar yanıtı kontrol altında tutar (134). Hava yollarındaki 11- β hidroksteroide dehidrogenaz enzimi kortizolü, inaktif bir molekül olan kortizona çevirir. Astımda bu enzimin çalışması bozulabilir (135). IL-12, T hücre farklılaşmasını Th1 yönünde etkileyerek, Th2 gelişimini baskılar. Böylece, eozinofilik inflamasyonu azaltır (88). Astımlı hastalarda IL-12 ekspresyonunun azaldığına dair kanıtlar vardır (87). IL-10, TNF α , IL-1 β , GM-CSF gibi sitokinler ve kemokinler inflammatuar enzimlerin oluşumuna engel olur. Astımlı hastaların makrofaj ve monositlerinde IL-10 geninin transkripsiyonu bozulmuştur. Bu durum inflamasyonun artmasına yol açar (136).

Şekil-6'da astımlı hastalarda antiinflammatuar bir sitokin olan IL-10'un makrofajlardan salınımının yetersiz oluşunun inflammatuar mediatörlerde artışa neden oluşu gösterilmiştir:



Şekil-6: Astımlı hastalarda antiinflammatuar mekanizmalar yetersizdir

***C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* mikrobiyolojisi ve astım patogenezindeki rolleri:**

C. pneumoniae bifazik yaşam siklusu olan, zorunlu intrasellüler bir solunum yolu patojenidir. İnsandan insana damlacık yoluyla geçer. Erişkinde toplum kökenli pnömonilerin %7-10'undan, bronşitin ise %5'inden sorumludur. Tanıda serolojik testler faydalıdır. Mikroimmün floresan test spesifik klamidya antikorlarının tespitinde standart testtir. *C. pneumoniae* IgM veya IgG titresinde akut ve konvelesan fazda 4 kat artış olması veya IgM $\geq 1:16$ olması akut enfeksiyon göstergesidir. IgG $\geq 1:16$ - $< 1:512$ olması geçirilmiş enfeksiyon göstergesidir. IgM yanıtı reenfeksiyonda gelişmeyebileceğinden tek başına yüksek titrede IgG pozitifliği ($\geq 1:512$) reenfeksiyon göstergesi olarak kabul edilir (137,138). Bronşiyal yolu enfekte eden *C. pneumoniae* siliyer disfonksiyona ve epitelde hasarlanmaya yol açar. Ayrıca monositlerden IL-1 üretimini artırır. IL-1, fibrozise yol açarak hava yollarında kalıcı değişikliklere neden olur (139). Akut enfeksiyon sonrasında metabolik olarak inaktif bir halde hücre içinde varlığını sürdürür. Persistan intrasellüler inklüzyonlar yüksek miktarda ısı şok proteinleri (hsp-60) içerir. Bu proteinin immünolojik gücü yüksektir ve KOAH, astım gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabilir (140).

M. pneumoniae hücre duvarı olmayan bir bakteridir. Solunum yolu mukozasına kolonize olur. Ekstrasellüler yerleşen bakteri solunum yolu epitel hücrelerine büyük bir afinite ile bağlanır ve epitel hücre hasarına yol açar. İnsandan insana damlacık yoluyla geçer. Hastalık ÜSYE olarak başlar. Hastaların % 5-10'unda trakeobronşit ve pnömoniye ilerler. Tanıda seroloji en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. Hastalığın erken döneminde (7-10 gün) oluşan soğuk agglutininler IgM tipi antikordur, 2-3. haftada kompleman fiske eden IgM antikorları oluşmaya başlar ve 2-3 ay varlığını sürdürür. Tanı ELISA (Enzyme linked immünsorbent assay) veya IFA (Indirect Immunofluorescent Assay) yöntemiyle IgM ve IgG antikorları tespit edilebilir. Erişkinde mikoplazma enfeksiyonuna karşı sadece

IgG yanıtı olabilir (138). *M. pneumoniae* enfeksiyonunun etkileri aylarca devam edebilir. Astım olmayan bireylerde bile ekspiratuar akım hızlarında azalmaya ve hava yolu hiperreaktivitesine yol açabilir (141). *M. pneumoniae*'nin astım gelişimindeki rolünü anlamak için farelerin solunum yoluna mikroorganizma inoküle edilerek geliştirilmiş bir hayvan modelinde, mikoplazma enfeksiyonunun hava yolu hiperreaktivitesine, hava yolu obstrüksiyonuna ve inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (142). Bir başka hayvan modelinde akut enfeksiyonu takiben kalıcı enfeksiyon geliştiği ve bronkoalveoler lavajda TNF α , IFN γ , IL-6, MIP-1 α , MCP-1/JE gibi inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunda belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca farelerin serumunda *M. pneumoniae* IgG pozitif bulunmuştur (143). İnsan hava yolu epitel hücre kültürleri ile yapılan bir çalışmada ise *M. pneumoniae* enfeksiyonunun büyük hava yollarında TGF- β 1, küçük hava yollarında ise RANTES yapımını artırarak astımdaki kronik inflamasyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (144).

L. pneumophila çevresel koşullara oldukça dayanıklı bir mikroorganizmadır. Doğal veya yapay su kaynaklarında yaşar, damlacık yoluyla insana geçerek enfeksiyona yol açar. Pililer aracılığı ile insan epitel hücrelerine bağlanır. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Ancak fagozomlar, lizozomlarla birleşemez. Böylece organizma fagositozdan kaçarak hücre içinde çoğalır. Konak savunmasında humoral immünite ikincil rol oynar. Humoral immün yanıt monosit veya alveoler makrofajlar içinde mikroorganizmanın çoğalmasını önleyemez. IgM enfeksiyonu takiben birkaç hafta içinde yükselir ve bunu IgG izler. Pnömonilerin % 1-5'inden sorumludur. Serolojik tanıda IFA ve ELISA en sık kullanılan yöntemlerdir (137,138).

L. pneumophila seroprevalansının astımlı çocuklarda kontrol gruba göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (145,146). Ancak *L. pneumophila* enfeksiyonunun astım patogeneziindeki rolü net olarak bilinmemektedir.

C. psittaci kuş türleri için endemik bir patojendir. İnsanlar hastalığı enfekte aerosollerin inhalasyonu ile alırlar. *C. pneumoniae* gibi *C. psittaci* de zorunlu

intrase   ler patojendir. Psittakoz tanısı kompleman fiksasyon testi veya MIF yöntemiyle antikorların gösterilmesiyle konur. MIF testinin duyarlılık ve  zg       daha yüksektir (137,138). *C. psittaci* enfeksiyonu ve astım ilişkisi henüz ara tırılmamı tır. Bu nedenle astım patogenezindeki rolü bilinmemektedir.

C. burnetti hayvan kaynaklı bir diğer solunum yolu patojenidir. İnsanlar kontamine aerosollerin inhalasyonu ile enfekte olurlar. Mikroorganizma enfeksiyonu takiben konakçı hücrelere pasif difüzyonla girerek, fagolizozomlar içinde  o alır. Atipik pnömoninin sık görülmeyen etkenlerindendir. Serolojik tanıda kompleman fiksasyon testi, ELISA, MIF veya IFA yöntemi kullanılabilir (137,138). *C. burnetti* enfeksiyonu ile astım ilişkisi şimdiye dek ara tırılmamı tır.

Tanı Yöntemleri: Astım tanısı;   k , semptomlar, fizik muayene, atopinin varlığı, solunum fonksiyon testi ile konur. Epidemiyolojik  alı malar, hem çocukta hem de erişkinde, astım tanısı yeterince konamadı ı için, tedavisinin de yapılamadı ını  ne sürmektedir (147).

1)   k : Nöbetler şeklinde olan nefes darlığı, hı ıltı ve g   ste sıkışma hissi astımı düşündürmelidir. Semptomların mevsimsel değişkenlik göstermesi, astım ve diğer atopik hastalıklarla ilgili aile   k s  olması tanıda yardımcıdır (148).

2) Fizik muayene: Astım semptomları değişken olduğu için, solunum sistemi muayenesi normal olabilir. En sık rastlanan fizik muayene bulgusu oskültasyonda duyulan wheezingdir. Wheezing, en tipik fizik muayene bulgusu olmakla birlikte ağır astım atağında duyulmayabilir. Bu durumda, ata ın a ırlı ını gösteren siyanoz, uyku hali, konuşma g     , taşikardi, aksesuar kas kullanımı, interkostal çekilmeler gibi belirtiler izlenebilir (149).

3) Solunum fonksiyon testleri: Solunum fonksiyon testleri, hava akımı sınırlaması ile ilgili doğrudan bilgi verdiği için önemlidir (150).

a-Spirometri: Astım tanısında, ağırlığının değerlendirilmesinde ve takibinde değer taşır. Hava akımı sınırlamasını göstermede FEV1 / FVC oranı önemlidir. FEV1 / FVC' nin çocukta %90'ın, erişkinde % 80'in altında olması hava akımı sınırlamasını gösterir (149).

b) Erken reverzibilite: Bazal FEV1, FVC veya PEF ölçümlerinden sonra hastaya kısa etkili β_2 agonist (200 μ g=2 puff salbutamol veya 500 μ g= 2puff terbutalin) inhale ettirilip, 15-20 dk sonra aynı ölçümler yinelenir. FEV1 ve/ veya FVC'de %12' lik veya 200 ml artış, PEF'de ise %15'lik artış pozitif olarak kabul edilir. Orta dereceli astımı olanların tanısında ve KOAH'la astımın ayırıcı tanısında yararlıdır (150,151).

c) Geç reverzibilite: Ağır ve kronik obsrüksüyonda erken reverzibilite tespit edilemeyebilir. Bu olgular uygun dozda inhale steroid veya sistemik steroidle 2 haftalık tedaviye alınır. Tedavi sonrası ölçülen FEV1 ve FVC değerlerinde %15, PEF değeri %20 düzelme gösteriyorsa, geç revezibilite pozitif kabul edilir (150,151).

d) PEF (Zirve akım hızı): Astımın tanısında ve tedavinin takibinde PEF metre oldukça yararlıdır. Bronkodilatör inhalasyonu sonrasında PEF'de en az %15'lik bir düzelme veya 2 haftalık sistemik veya inhale steroid tedavisi sonrasında PEF' de %20'lik düzelmeyin tespiti ile astım tanısı konulabileceği belirtilmiştir (150,151). PEF'deki diüurnal değişkenlik ölçülerek de astım tanısı konabilir. İdeal olarak PEF; değerin en düşük olduğu sabah ve en yüksek olduğu gece saatlerinde ölçülmelidir. PEF değişkenliği şu formülle hesaplanabilir:

$$\text{PEF değişkenliği} : \frac{(\text{akşam PEF}-\text{sabah PEF}) \times 100}{\frac{1}{2}(\text{akşam PEF}+\text{sabah PEF})}$$

Diüurnal PEF değişkenliğinin %20'nin üzerinde olması astım tanısı koydurur. PEF değişkenliğinin büyüklüğü hastalığın ağırlığıyla koreledir. Bununla birlikte, hafif intermitant astımda ve tedaviye dirençli hastalıkta PEF değişkenliğinin kaybolabileceği unutulmamalıdır (152).

e) Basit egzersiz testi: 6 dk. yürüme veya başka bir egzersiz sonrası, FEV1 veya PEF'de %15'ten fazla düşme olması astım tanısı ile uyumludur. Bu test çocuklarda astım tanısı koymada yararlıdır.

f) Akım-volüm eğrisi: Zorlu bir ekspirasyondan sonra zorlu bir inspirasyon yaparken, vital kapasitenin değişik volümlerinde inspiratuar ve ekspiratuar akım hızlarını gösteren eğridir. Astımda vital kapasitede ve ekspiratuar akım hızlarında azalma görülür (151).

4) Nonspesifik bronkoprovokasyon testleri: Semptomları astımla uyumlu olup, akciğer fonksiyonları normal olan hastalarda, hava yollarının histamin, metakolin veya egzersizle provokasyonu astım tanısını koymada yardımcı olabilir. Bu ölçümler duyarlıdır, ancak özgüllüğü düşüktür. Allerjik rinitte, kistik fibrozisde, bronşiektazi ve KOAH'da test pozitif çıkabilir (153,154).

Bazal FEV1 değeri ölçüldükten sonra, metakolin veya histamin giderek artan dozlarda, inhalasyon yoluyla verilir. Her dozdan sonra FEV1 ölçülür. FEV1'de bazal değere göre %20 düşüş sağlayan metakolin veya histamin dozuna "provakatif doz" (PD 20) veya "provakatif konsantrasyon" (PC 20) denir. Astımlı hastaların %95'inde PD 20 değeri 8mg/ ml'nin altında bulunur (151).

5) Total eozinofil sayısı: Periferik kandaki lökositlerin %10'undan fazlasının eozinofillerden oluşması veya 1 milimetreküp kanda eozinofil mutlak sayısının 300'den fazla olması kanda eozinofili olarak tanımlanır. Astım için spesifik değildir. Balgam ve nazal sekresyon yaymasında eozinofil bulunması astımı destekleyici bir bulgudur (151).

6) Deri testleri: Allerjenlerle yapılan deri testleri atopiyi belirlemede en önemli tanı yöntemidir. Test, epikutan (Prick) ve intradermal yolla olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Prick testinin uygulaması kolaydır, ucuzdur, duyarlılığı yüksektir ve çabuk sonuç verir. Bu nedenle sık kullanılır. Kişinin duyarlı olduğu antijen deriye uygulandıktan sonra, derideki mast hücreleri yüzeyindeki IgE'ye allerjenin

bağlanmasıyla, mast hücre degranülasyonu olur. Reaksiyon yerinde ödem, eritem gelişir. Ödem çapının 3 mm'yi geçmesi antijene duyarlılığı gösterir. Deri testleri uygun şekilde yapılmazsa yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (155).

7) IgE düzeyi ölçümü: Spesifik IgE düzeylerinin ölçümünün deri testine üstünlüğü yoktur ve daha pahalıdır (149). En yaygın kullanılan yöntem "solid-phase immünoassay" dir. Atopi varlığında %85 tanı koydurucudur (156,157).

Astım Sınıflaması: Tedaviye başlamadan önce astımın ağırlığı; semptomlar, semptomları gidermek için gerekli β_2 agonist ihtiyacı ve akciğer fonksiyonları temel alınarak sınıflanır. Yapılan sınıflamaya göre tedavi düzenlenir (149).

1) İntermittant astım: Haftada birden az semptom varlığı, alevlenmelerin kısa süreli olması, ayda iki kezden daha az gece semptomları varlığı, FEV1 veya PEF'in beklenenin %80'ine eşit veya büyük olması, PEF veya FEV1 değişkenliğinin %20'den az olması durumunda hasta intermittant astım olarak sınıflanır (149).

2) Hafif persistan astım: Haftada birden sık, günde birden az semptom varlığı, alevlenmelerin günlük aktivite ve uykuyu etkiliyor olması, ayda ikiden sık gece semptomları varlığı, FEV1 veya PEF'in beklenenin %80'ine eşit veya büyük olması, PEF veya FEV1 değişkenliğinin %20-30 olması durumunda hasta hafif persistan astım olarak sınıflanır (149).

3) Orta persistan astım: Semptomların her gün olması, alevlenmelerin günlük aktivite ve uykuyu etkiliyor olması, her gün kısa etkili β_2 agonist ihtiyacı olması, FEV1 veya PEF'in beklenenin %60-80'i olması, PEF veya FEV1 değişkenliğinin %30'dan fazla olması durumunda hasta orta persistan astım olarak sınıflanır (149).

4) Ağır persistan astım: Semptomların her gün olması, gece semptomlarının sık olması, semptomların fiziksel aktiviteyi kısıtlıyor olması, FEV1 veya PEF'in

beklenenin %60'ından az olması, FEV1 veya PEF değişkenliğinin %30'dan fazla olması durumunda hasta ağır persistan astım olarak sınıflanır (149).

Astım Tedavisi: Astımın değişken bir seyri olsa da, çoğu zaman uygun tedavi ve takiple kontrol altına alınabilir. Astım tedavisinin amaçları semptomların giderilmesi, atakların önlenmesi, tedavinin yan etkilerinden mümkün olduğunca korunarak, akciğer fonksiyonlarını düzeltmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır (159). Hastalık farmakolojik ajanların kullanımıyla kontrol edilebilir. Kontrol edici antiinflamatuvar ilaçlarla kronik hava yolu inflamasyonu azaltılırken, semptom giderici bronkodilatör ilaçlarla hava yolu obstrüksiyonuna bağlı semptomlar giderilir (150). Kontrol edici ve semptom giderici ilaçlar tablo-1de gösterilmiştir:

Tablo-1: Astım tedavisinde kontrol edici ve semptom giderici ilaçlar

- İn hale steroidler	-Kısa etkili $\beta 2$ agonistler
- Sistemik steroidler	-Sistemik steroidler
- Lökotrien antagonistleri	-Antikolinerjikler
- Sodyum kromoglikat	-Kısa etkili teofilin
- Nedokromil sodyum	
- Uzun etkili $\beta 2$ agonistler	
- Yavaş salımlı teofilin	

Kontrol edici ilaçlar, persistan astımı kontrol altında tutmak için uzun süreli ve her gün alınırlar. İn hale glukokortikosteroidler en etkili kontrol edici ilaçlardır. Semptom giderici ilaçlar ise bronkokonstrüksiyonu ve eşlik eden hışıltı, göğüste baskı hissi, öksürük gibi akut semptomları gidermek için kullanılan ilaçlardır (151).

Astım ağırlığına göre basamak tedavisi tablo-2'de özetlenmiştir. Tüm basamaklarda kısa etkili $\beta 2$ agonist semptomları gidermek için günde 3-4 kezden fazla olmamak üzere, günlük kullanılan kontrol edici ilaçlara ek olarak alınabilir. Astım kontrol altına alındıktan en az 3 ay sonra, alınan ilaçları en aza indirmek için bir alt basamağa geçilir. Tedavide başarılı olmak için hasta uyumu çok önemlidir.

İlaçların kullanımı ve risk faktörlerinden kaçınılması konusunda hastaya gerekli eğitim verilmelidir (151).

Tablo-2: Astım ağırlığına göre basamak tedavisi

Ağırlık düzeyi	Günlük kontrol edici ilaç	Diğer tedavi seçenekleri
1. basamak İntermitant astım	Gerekli değil	
2. basamak Hafif persistan astım	- İn hale steroidler (500 µg BDP veya eşdeğeri *)	-Yavaş salımlı teofilin veya -Kromon veya -Lökotien antagonisti
3. basamak Orta persistan astım	- inhale steroidler (200-1000 µg BDP veya eşdeğeri) - Uzun etkili inhale β2 agonist	-İnhale steroid (500-1000 µg BDP veya eşdeğeri) ve yavaş salımlı teofilin veya -İnhale steroid (500-1000 µg BDP veya eşdeğeri) ve uzun etkili oral β2 agonist veya - Yüksek doz inhale steroid (> 1000 µg BDP veya eşdeğeri) veya - İn hale steroid (500-1000 µg BDP veya eşdeğeri) ve lökotrien antagonisti
4. basamak Ağır persistan astım	-İnhale steroid (>1000 µg BDP veya eşdeğeri) ve uzun etkili inhale β2 agonist ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası - Yavaş salımlı teofilin -Lökotrien antagonsti -Uzun etkili oral β2 agonist -Oral steroid	

* Budesonid dipropionat 200 µg= Beklometazon 250 µg =Flutikazon dipropionat 125 µg

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve kontrol grubun seçimi: Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, ayaktan tedavi gören daha önce tanı almış ya da yeni tanı konan, akut atak belirtileri olmayan, stabil dönemdeki 40 astımlı gönüllü hasta ve atopi veya bronş hiperreaktivitesi olmayan 17 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya alındı.

Astım tanısı; öykü, fizik muayene, solunum fonksiyon testi, serum total IgE ölçümü, cilt testi, kanda eozinofil sayımı ile konuldu.

3 ay içinde makrolid, tetrasiklin, kinolon kullanmış olan, sigara içen, sistemik hastalığı olan, otoimmün hastalığı olan, astım dışı akciğer hastalığı olan, sistemik steroid kullanan, akut astım atağı belirtileri olan ve hastane çalışanı olan kişiler çalışmaya alınmadı.

C. pneumoniae, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. psittaci* ve *C. burnetti* 'nin yol açtığı enfeksiyonların görülme sıklığı coğrafi dağılımdan etkilenebileceği için hasta ve kontrol grubu Ankara ilinde oturan bireylerden seçildi. Belirtilen mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlar mevsimden etkilenebileceği için çalışma esnasında hasta ve kontrol grubu mevsimsel periyoda eşit olarak dağıtıldı. Çalışma prospektif olarak Ağustos 2003- Nisan 2004 tarihleri arasında yapıldı.

Solunum Fonksiyon Testi

Spirometrik değerlendirmeler Sensormedics marka Vmax 229 tip (Yorba Linda; California) SFT cihazı ile yapıldı. Her ölçüm 3 kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden FEV1 (Forced Expiratory Volume), FEV1/FVC (Forced Expiratory Volume / Forced Vital Capacity), PEF (Peak Expiratory Flow) değerleri çalışmada kullanıldı.

Serum Total IgE Ölçümü

Serumda total IgE ölçümü pharmacia CAP cihazı kullanılarak floresan enzim immünassay yöntemi ile ölçüldü.

Prick Deri Testi

Çalışmaya alınan astımlı hastalara deri testi “prick” (delme) yöntemi kullanılarak Stallergenes & SAY (France) firmasının 20 adet allerjen ekstraktlarını içeren deri testi paneli uygulandı. Deri testlerini etkilediği bilinen uzun etkili antihistaminik ilaçlardan astemizol kullananlarda 2 ay önce diğer antihistaminikler ketotifen ve sistemik steroidler 20 gün önce kesildi. Deri testi uygulandıktan 15 dk. sonra test bölgesinde oluşan ödemin çapı değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol için ise salin solüsyonu kullanıldı. Oluşan ödemin çapı değerlendirilerek 3 mm ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Kanda Total Eosinofil Sayısı Ölçümü

Kan örnekleri phloxin boyası ile boyanarak eosinofiller Thoma Camında sayıldı.

Antikor varlığının belirlenmesi: Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örnekleri -20 derecede saklandı. Serum örneklerinde “Pneumobact” (VIRCELL, Granada, Spain) adlı kit aracılığı ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda *L.pneumophila*, *C.pneumoniae*, *C.psittaci*, *M.pneumoniae*, *C.burnetti* spesifik IgM ve IgG varlığı IFA (İndirect Fluorescent Assay) yöntemiyle değerlendirildi ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Kit içeriği

- 1- VIRCELL Pneumobact lamı: Her lam 5 kuyucuk içeren 2 bölümden oluşmaktadır. Kuyucuklar aşağıda belirtilen antijenleri içermektedir:

- %0.5'lik normal tavuk embriosunda süspansiyonu hazırlanmış *L. pneumophila* serogrup 1

- Mc Coy hücreleri içinde *M. pneumoniae*

- %0.5'lik normal tavuk embriosunda süspansiyonu hazırlanmış *C. burnetti* faz II

- *C. pneumoniae* elementer cismi

- *C. psittaci* elementer cismi

2- VIRCELL PBS: 1 ölçek PBS tozu 1 lt distile su ile karıştırılarak hazırlandı.

3- VIRCELL pneumobact IgG pozitif kontrol: IgG için 300µl'lik pozitif kontrol serumu içermektedir.

4- VIRCELL pneumobact IgM pozitif kontrol: IgM için 300µl'lik pozitif kontrol serumu içermektedir.

5- VIRCELL pneumobact negatif kontrol: 600µl'lik negatif kontrol serumu içermektedir.

6- VIRCELL anti-human IgG FITC solüsyonu: Evan mavisi ve sodyum azid içeren fosfat tampon çözeltisi içinde, floresan işaretli anti-human IgG içermektedir.

7- VIRCELL anti-human IgM FITC solüsyonu: Evan mavisi ve sodyum azid içeren fosfat tampon çözeltisi içinde, için floresan işaretli anti-human IgM içermektedir.

8- VIRCELL lam inceleme solüsyonu: Gliserolle tamponlanmış PBS içermektedir.

9- VIRCELL anti-human IgG globulin solüsyonu

IgM varlığının belirlenmesi:

1- Serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.

2- Serum örneği 1/2 oranında sulandırıldı. Sulandırılmış serum örneğinden 25µl, 25µl PBS'ye eklendi

3- Sulandırılmış serum örneğinin 15µl'si, 75µl anti-human IgG solüsyonuna eklendi. Lam üzerinde yer alan her bir kuyucuğa hazırlanan karışımdan 15µl koyuldu.

4- Lam üzerinde yer alan üst bölümdeki her bir kuyucuğa 15µl pozitif kontrol serumu koyuldu.

5- Lam üzerinde yer alan alt bölümdeki her bir kuyucuğa 15µl negatif kontrol serumu koyuldu.

6- Lamlar nemli bir odada 37 derecede 30 dk bekletildi.

7- PBS içinde 10 dk bekletilen lamlar distile su ile yıkandı.

8- Havada kurutuldu.

9- Her bir kuyucuğa anti-human IgM FITC solüsyonundan 20µl eklendi.

10- 6,7,8'inci basamaklar tekrarlandı.

11- Lamlar immün floresan mikroskopta 400x'de incelenerek, antijen-antikor kompleksinin varlığı tespit edildi.

IgG varlığının belirlenmesi:

12- Serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.

13- Serum örneği 1/128 oranında sulandırıldı. Sulandırılmış serum örneğinden 10µl, 1270µl PBS'ye eklendi

14- Lam üzerinde yer alan her bir kuyucuğa hazırlanan karışımdan 20µl koyuldu.

15- Lam üzerinde yer alan üst bölümdeki her bir kuyucuğa 20µl pozitif kontrol serumu koyuldu.

16- Lam üzerinde yer alan alt bölümdeki her bir kuyucuğa 20µl negatif kontrol serumu koyuldu.

17- Lamlar nemli bir odada 37 derecede 30 dk bekletildi.

18- PBS içinde 10 dk bekletilen lamlar distile su ile yıkandı.

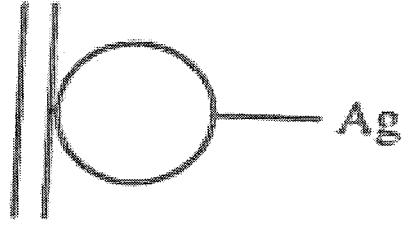
19- Havada kurutuldu.

20- Her bir kuyucuğa anti-human IgG FITC solüsyonundan 20µl eklendi.

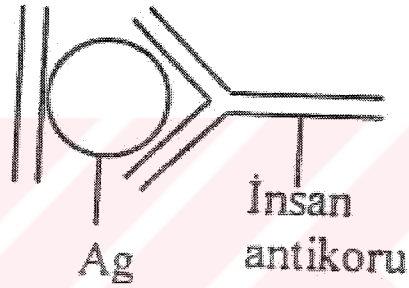
21- 6,7,8'inci basamaklar tekrarlandı.

22- Lamlar immün floresan mikroskopta 400x'de incelenerek, antijen-antikor kompleksinin varlığı tespit edildi

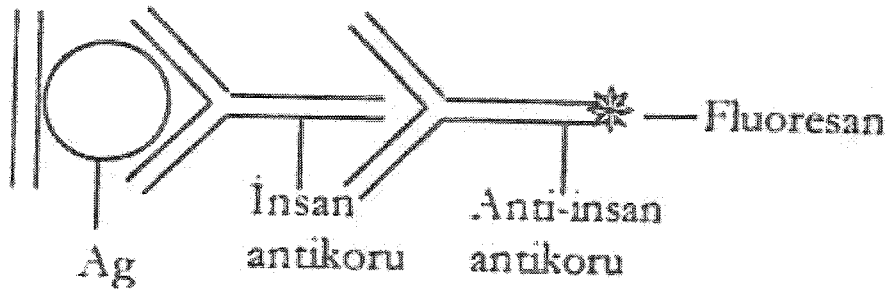
IFA metodu serum örneğindeki antikorların, test yüzeyindeki antijene bağlanması esasına dayanır. IFA metodu şekil-7'de özetlenmiştir:



I- Lamin her kuyucuğu antijenle kaplanmıştır



II-Serum içindeki antikorun antijene bağlanması



III- Antijen- antikor kompleksinin floresan işaretli anti- insan antikor' ile reaksiyona girmesi

Şekil-7: IFA metodu

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. psittaci* ve *C. burnetti* IgM $\geq 1:2$ olması pozitif kabul edilirken, IgG $\geq 1:128$ olması pozitif kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubun hiçbirinde akut enfeksiyon belirtileri yoktu. IgM 2-6 ay pozitif kalabileceği için, IgM pozitifliği yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon olarak kabul edildi. IgG pozitifliği ise geçirilmiş enfeksiyon olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubu IgM ve IgG seroprevalansı karşılaştırılırken Khi kare ve Fisher exact testi kullanıldı. Hasta grubun özelliklerine göre IgM ve IgG seroprevalansını değerlendirirken Khi kare ve Student's t testi kullanıldı

SONUÇLAR

Çalışmaya eski ya da yeni tanı almış, akut atak belirtileri olmayan stabil dönemdeki bronşial astımlı 40 hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 17 kişilik kontrol grubu alındı. Hastaların 35'i (%87.5) kadın, 5'i (%12.5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 43.23 ± 11.34 'tü. Astımlı hastaların ortalama hastalık süresi 9.13 ± 8.86 yıl idi. Kontrol grubun ise 14'ü (%82.3) kadın, 3'ü (% 17.6) erkekti. Kontrol grubun yaş ortalaması ise 42.52 ± 10 idi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri

Yaş ortalaması	43.23 ± 11.34		
Hastalık süresi	9.13 ± 8.86		
		n	%
Cinsiyet	Kadın	35	87.5
	Erkek	5	12.5
Meslek	Memur	30	75
	İşçi	8	20
	Öğrenci	2	5

Hastaların tamamı kentsel bölgelerden geliyordu. Çalışmaya alınan hastaların 17'sinde (% 42.5) atopi öyküsü (allerjik rinit veya konjonktivit) vardı. Prick deri testi yapıldığında hastalardan 25'i (%62.5) herhangi bir allerjene karşı pozitif reaksiyon verdi. Geriye kalan 15 (%37.5) hasta ise deri testinde reaksiyon vermedi. Hastaların 15'inde (%37.5) kanda eozinofili tesbit edilirken, 25'inde (%62.5) eozinofili saptanmadı. Nazal smearde eozinofil ise hastaların 4'ünde (%10) saptandı. Çalışmaya alınan astımlı hastaların 32'si (%80) inhaler steroid kullanmaktaydı. Hastaların 5'inin (%12.5) hayvan teması öyküsü vardı. Bunlardan 3 tanesi kuş beslerken, 2 tanesi kedi

beslemektedir. Hastaların atopi öyküsü, prick testi, eozinofili, nazal smear eozinofili, inhaler steroid kullanımı ve hayvan teması açısından dağılımı Tablo-4’de özetlenmiştir.

Tablo-4: Hastaların atopi öyküsü, prick testi, eozinofili nazal smearde eozinofil, inhaler steroid kullanımı, hayvan teması açısından dağılımı

		n	%
Atopi öyküsü	Yok	17	42.5
	Var	23	57.5
Prick testi	Negatif	25	62.5
	Pozitif	15	37.5
Eozinofili	Yok	25	62.5
	Var	15	37.5
Nazal smear eozinofili	Yok	36	90
	Var	4	10
İnhaler steroid kullanımı	Yok	8	20
	Var	32	80
Hayvan teması	Yok	35	35
	Var	5	5
Total IgE μ/ml (202,76 $\pm$ 252,04)	< 100	17	42.5
	>100	23	57.5

Çalışmaya alınan hastaların ortalama FEV1 değeri % 81.5 $\pm$ 15.66, ortalama FEV1 / FVC değerleri ise 81.30 $\pm$ 11.47 idi. Hastaların ortalama PEF değerleri ise %71.27 idi. Çalışmaya alınan hastaların solunum fonksiyon testi özellikleri Tablo-5’te özetlenmiştir.

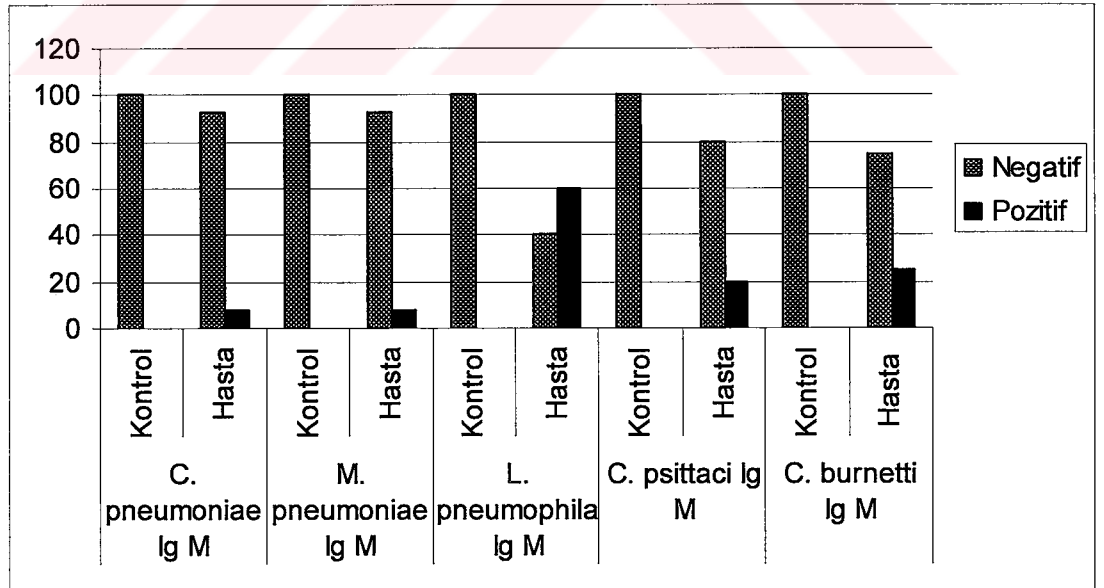
Tablo-5: Hastaların solunum fonksiyon testi değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
FEV1 %	51	112	81.25 ± 15.66
FEV1 /FVC	58	112	81.30 ± 11.47
PEF %	48	104	71.27 ± 13.20

Bu çalışmaya alınan 40 stabil astımlı hastanın 3'ünde (%7.5) *C. pneumoniae* IgM pozitif bulunurken, 17 kişilik kontrol grubun hiçbirinde *C. pneumoniae* IgM pozitifliği bulunmadı. *C. pneumoniae* IgM pozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hastaların 3'ünde (%7.5) *M. pneumoniae* IgM pozitif bulunurken, kontrol grupta *M. pneumoniae* IgM pozitifliği bulunmadı. *M. pneumoniae* IgM pozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Çalışmamızda *L. pneumophila* IgM ise 40 astımlı hastanın 24'ünde (%60) pozitif bulunurken, kontrol grupta hiçbir bireyde *L. pneumophila* IgM pozitifliği saptanmadı. *L. pneumophila* IgM pozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Hastaların 8'inde (%20) *C. psittaci* IgM pozitif bulunurken, kontrol grupta *C. psittaci* IgM pozitifliği bulunmadı. Hasta ve kontrol grup arasındaki *C. psittaci* IgM pozitifliği açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). *C. burnetti* Ig M ise çalışmaya alınan hastaların 10'unda (%25) pozitif bulunurken, kontrol grupta *C. burnetti* Ig M pozitifliği bulunmadı. *C. burnetti* IgM pozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubun *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgM seroprevelansı Tablo-6 'da ve Grafik-1'de özetlenmiştir.

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubun *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgM seroprevelansı (Khi kare ve Fisher exact testi)

		Negatif	Pozitif	p
C. pneumoniae Ig M	Kontrol	17 (%100)	0 (% 0)	> 0.05
	Hasta	37 (%92.5)	3 (%7.5)	
M. pneumoniae Ig M	Kontrol	17 (%100)	0 (%0)	> 0.05
	Hasta	37 (%92.5)	3 (%7.5)	
L. pneumophila Ig M	Kontrol	17 (%100)	0 (%0)	< 0.001
	Hasta	16 (% 40)	24 (%60)	
C. psittaci Ig M	Kontrol	17 (%100)	0 (%0)	< 0.05
	Hasta	32 (%80)	8 (%20)	
C. burnetti Ig M	Kontrol	17 (%100)	0 (%0)	< 0.05
	Hasta	30 (%75)	10 (%25)	

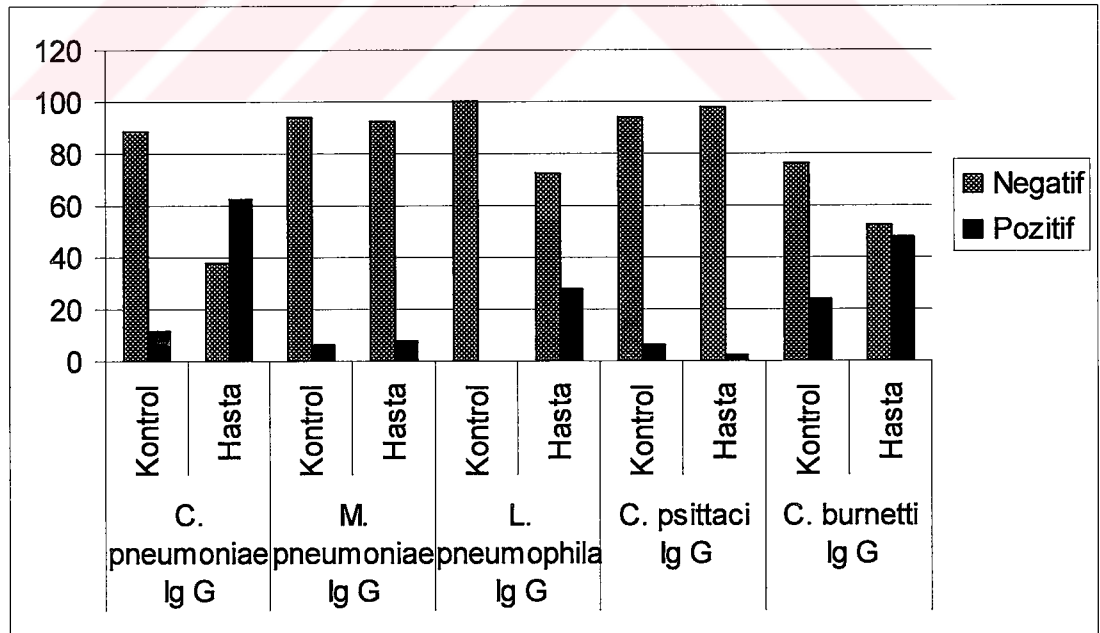


Grafik-1: Hasta ve kontrol grubun *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* Ig M seroprevelansı (Khi kare ve Fisher exact testi)

Çalışmamızda 40 stabil astımlı hastanın 25'inde (%62.5) *C. pneumoniae* IgG pozitif bulundu. 17 kişilik kontrol grubun ise 2' sinde (%11.8) *C. pneumoniae* IgG pozitif bulundu. Hasta ve kontrol grup arasında *C. pneumoniae* IgG pozitifliği açısından bulunan fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Hasta grubun 3'ünde (%7.5) *M. pneumoniae* IgG pozitif bulunurken, kontrol grupta 1 (%5.9) kişide *M. pneumoniae* IgG pozitif bulundu. Hasta ve kontrol grup arasında *M. pneumoniae* IgG pozitifliği açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hastaların 11'inde (%27.5) *L. pneumophila* IgG pozitif bulunurken, kontrol grupta *L. pneumophila* IgG pozitifliği bulunmadı. Hasta ve kontrol grup arasındaki *L. pneumophila* IgG pozitifliği açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastaların 1' inde (%2.5) *C. psittaci* IgG pozitif bulunurken, kontrol grupta da 1 kişide (%5.9) *C. psittaci* Ig G pozitif bulundu. Hasta ve kontrol grup arasında *C. psittaci* IgG pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan astımlı hastaların 19'unda (%47.5) *C. burnetti* IgG pozitif bulunurken, kontrol grubun 4'ünde (% 23.5) *C. burnetti* Ig G pozitif bulundu. *C. burnetti* Ig G pozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubun *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgG seroprevelansı Tablo-7'de ve Grafik-2 'de özetlenmiştir.

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubun *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgG seroprevelansı (Khi kare ve Fisher exact testi)

		Negatif	Pozitif	p
C. pneumoniae Ig G	Kontrol	15 (%88.2)	2 (%11.8)	< 0.001
	Hasta	15 (%37.5)	25 (%62.5)	
M. pneumoniae Ig G	Kontrol	16 (%94.1)	1(%5.9)	> 0.05
	Hasta	37 (%92.5)	3 (%7.5)	
L. pneumophila Ig G	Kontrol	17 (%100)	0 (%0)	< 0.05
	Hasta	29 (%72.5)	11 (%27.5)	
C. psittaci Ig G	Kontrol	16 (%94.1)	1 (%5.9)	> 0.05
	Hasta	39 (% 97.5)	1 (%2.5)	
C. burnetti Ig G	Kontrol	13 (%76.5)	4 (%23.5)	>0.05
	Hasta	21(%52.5)	19 (%47.5)	



Grafik-2: Hasta ve kontrol grubun *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* Ig G seroprevelansı

Çalışmamızda 2 astımlı hastada *C. pneumoniae* IgM ve IgG birlikte pozitif bulunurken, 4 hastada *L. pneumophila* IgM ve IgG pozitif bulundu. 3 astımlı hasta da *C. burnetti* IgM ve Ig G pozitif bulundu. Kontrol grupta ise hiçbir mikroorganizma için IgM ve IgG birliktekiği tesbit edilmedi.

C. pneumoniae, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgM negatif ve pozitif bulunan hastaların yaş ortalaması, hastalık süresi, solunum fonksiyon testi sonuçları ve Total IgE sonuçları student's t testi ile karşılaştırıldı. *L. pneumophila* IgM pozitif olan hastaların Total IgE ortalaması $262,40 \pm 305,18$ bulunurken, *L. pneumophila* IgM negatif olan hastaların Total IgE ortalaması $113,31 \pm 90,16$ bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta grupta *L. pneumophila* IgM seroprevelansı ile Total IgE değerleri arasındaki ilişki Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: *L. pneumophila* Ig M seroprevelansı ile Total IgE değerleri arasındaki ilişki (student's t testi)

L. pneumophila Ig M	n	Total Ig E ru/ ml	p
Negatif	16	113.31 ± 90.16	< 0.05
Pozitif	24	262.40 ± 305.18	

C. pneumoniae, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgG negatif ve pozitif bulunan hastaların yaş ortalaması, hastalık süresi, solunum fonksiyon testi sonuçları ve Total IgE sonuçları student's t testi ile karşılaştırıldığında ise herhangi bir ilişki saptanmadı

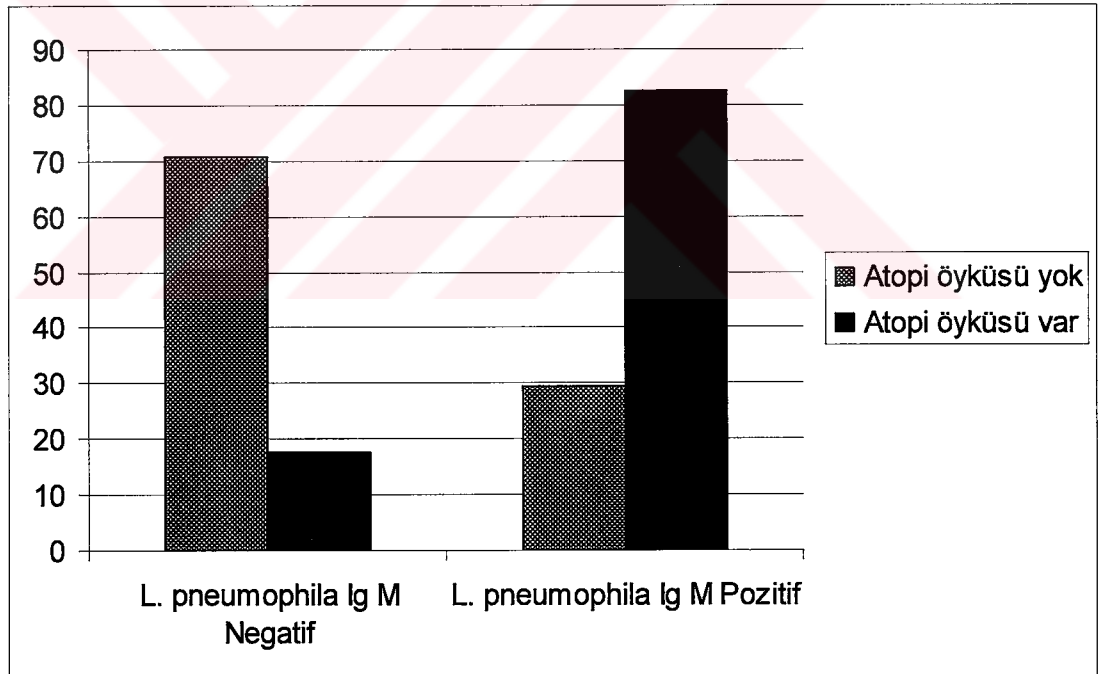
($p > 0.05$)

C. pneumoniae, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgM negatif ve pozitif bulunan hastalar cinsiyet, meslek, atopi öyküsü, prick testi sonuçları, eozinofili, nazal smearde eozinofil, inhaler steroid kullanımı ve hayvan teması açısından Khi kare testi ile karşılaştırıldı. Atopi öyküsü olan 23 hastanın 19' unda (% 82.6) *L. pneumophila* IgM pozitif bulunurken, atopi öyküsü olmayan 17 hastanın 5' inde (% 29.4) *L. pneumophila* IgM pozitif bulundu. Atopi öyküsü olan

hastalarda *L. pneumophila* IgM pozitifliği anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.001$). Atopi öyküsü ile *L. pneumophila* IgM seroprevelansı arasındaki ilişki Tablo-9’ de ve Grafik-3’te gösterilmiştir

Tablo-9: Atopi öyküsü ile *L. pneumophila* IgM seroprevelansı arasındaki ilişki

	L. pneumophila Ig M		Total	p
Atopi öyküsü	Negatif	Pozitif		<0.001
Yok	12 (% 70.6)	5 (%29.4)	17 (%100)	
Var	4 (%17.4)	19 (%82.6)	23 (%100)	
Total	16 (%40)	24 (%60)	40 (%100)	



Grafik-3: Atopi öyküsü ile *L. pneumophila* IgM seroprevelansı arasındaki ilişki (Khi kare testi)

C. pneumoniae, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* Ig M negatif ve pozitif bulunan hastalar arasında cinsiyet, meslek, prick testi sonuçları, eozinofili, nazal smearde eozinofil, inhaler steroid kullanımı ve hayvan teması açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

C. pneumoniae, *M. pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgG negatif ve pozitif bulunan hastalar cinsiyet, meslek, atopi öyküsü, prick testi sonuçları, eozinofili, nazal smearde eozinofil, inhaler steroid kullanımı ve hayvan teması açısından Khi kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan 40 astımlı hastanın 26'sında (%65) *C. pneumoniae*'ya karşı antikor varlığı tesbit edildi. Kontrol grupta ise *C. pneumoniae*'ye karşı 2 (%11.7) bireyde antikor varlığı tesbit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.000$). Astımlı hasta grubun 34'ünde (%85) *L. pneumophila*'ya karşı antikor varlığı tesbit edilirken, kontrol grupta *L. pneumophila*'ya karşı antikor varlığı tesbit edilmedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.000$).



TARTIŞMA

Astım prevelansındaki artışa paralel olarak, astım etiyolojisine yönelik çalışmalar artmıştır. Solunum yolu enfeksiyonlarının astım gelişiminde rol oynayabileceği ilk kez 1958’ de Bruce Pearson, 1962’ de Swineford ve arkadaşları tarafından fark edilmiştir (160).

Akut viral solunum yolu enfeksiyonlarının astım ataklarının %80’ den fazlasından sorumlu olduğu ve astım patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (161). Ancak bakteriyel enfeksiyonların astım patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

C. pneumoniae, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. burnetti*, *C. psittaci* solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan patojen mikroorganizmalardır. Son yıllarda *C. pneumoniae* enfeksiyonu ve astım arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış ve *C. pneumoniae* enfeksiyonunun astımla anlamlı boyutta ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda *C. pneumoniae* enfeksiyonu varlığı; kültür, PCR, boğaz lavajında immünofloresan boyama, antikor titrelerine dayalı serolojik testler, anti ısı şok protein (hsp 60) antikor, *C. pneumoniae*’ya özgü serum IgE antikorları ve solunumsal sekresyonlardaki sekretuar IgA antikorları ile gösterilmiştir (162,163). Enfeksiyonu tesbit etmede serolojik yöntemler yararlıdır. Günümüzde *C. pneumoniae* enfeksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en sensitif ve spesifik serolojik testler, indirekt immünfloresan testler olan MIF (Mikroimmünfloresan) veya IFA yöntemleridir (137).

Erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda *C. pneumoniae* enfeksiyonunun astım alevlenmesine yol açabileceği sonucuna varılmıştır (164,165). Ayrıca daha önce yapılmış olan çalışmalarda, zorunlu intrasellüler bir patojen olan *C. pneumoniae*’nın persistan enfeksiyona yol açarak, astım gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür (2,163). Hahn ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada *C. pneumoniae*’nın yol açtığı akut solunum yolu enfeksiyonunun, önceden sağlıklı olan bireylerde kronik astım gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Antiastım ilaçlara yanıt

vermeyen hastaların persistan *C. pneumoniae* enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi gereği vurgulanmıştır (166). Gencay ve arkadaşlarının 33 astımlı hasta ve 33 sağlıklı bireyle yaptıkları bir çalışmada, kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun serolojik bulguları astımlı hastalarda kontrol gruptan daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu çalışmada IgM $\geq 1:20$ akut enfeksiyon, IgG $\geq 1:32$ - $\leq 1:256$ olması geçirilmiş enfeksiyon, IgG $\geq 1:512$ ve IgA $\geq 1:40$ olması kronik enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir (2). IgM enfeksiyondan 2-6 ay sonra kaybolurken IgG kalıcı olmaktadır. *C. pneumoniae* IgG antikorlarının stabil yüksek seviyelerinin reenfeksiyon göstergesi olabileceği belirtilmiştir (163,167). Çalışmaya dahil ettiğimiz astımlı hastalar stabil dönemdeydi, hasta ve kontrol grupta klinik olarak akut enfeksiyon belirtileri yoktu. IgM antikorları akut enfeksiyondan 2-6 ay sonra kaybolduğu için, çalışmamızda *C. pneumoniae* IgM pozitifliği yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon olarak değerlendirildi. Çalışmamızda yüksek titrede *C. pneumoniae* IgG pozitifliği ise geçirilmiş veya reenfeksiyon olarak değerlendirildi. Çalışmada kullanılan ticari kit içeriğinde bulunmadığı için IgA bakılmadı. Çalışmamıza dahil edilen 40 astımlı hastanın 3'ünde (%7.5) *C. pneumoniae* IgM pozitif bulunurken, 17 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grupta IgM pozitifliği tesbit edilmedi. İki grup arasında *C. pneumoniae* IgM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Astımlı 40 hastanın 25'inde (%62.5) *C. pneumoniae* IgG pozitif bulunurken, 17 kontrol bireyin sadece 2'sinde (%11.8) IgG pozitif bulundu. *C. pneumoniae* IgG pozitifliği açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). İki astımlı hastada *C. pneumoniae* IgM ve IgG birlikte pozitif bulundu. IgM 2-6 ay pozitif kalabileceğinden bu esnada IgG de oluşabileceği için iki antikorun varlığı kesişmiş olabilir. Bu nedenle IgM ve IgG birlikteliği de yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon olarak yorumlandı.

Von Hertzen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada astımlı hastalar ve sağlıklı bireylerde *C. pneumoniae* antikor düzeyleri bakılmış ve *C. pneumoniae* IgG pozitifliği astımlı hastalarda kontrol gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (139). Martin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da *C. pneumoniae* IgG pozitifliği stabil astımlı hasta grubunda, kontrol gruba göre daha

yüksek oranda bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızın sonuçları yukarıdaki çalışmalar ile uyumludur. Von Hertzen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astımlı hastalarda *C. pneumoniae* IgG pozitifliğindeki fark nonatopik, uzun süreli astımı olan hastalarda daha belirgin olarak bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda *C. pneumoniae* IgG pozitifliği açısından atopik ve nonatopik hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Naoyuki 168 astımlı, 77 KOAH'lı hastada yaptığı çalışmada IgG ve IgA titrelerini kontrol grubuyla karşılaştırdığında, astımlı hastalarda daha yüksek oranda bulmuştur (168). Çalışmamızın sonucu bu sonuçla da uyumludur.

Yapılan çalışmalarda *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile astım birlikteliğinin hastalığın başlangıcından çok, ileri evrelerde belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (139,169). Çalışmamıza dahil edilen astımlı hastaların ortalama hastalık süresi 9.13 ± 8.8 yıl idi. Bizim hasta grubumuzda *C. pneumoniae* enfeksiyonu astım birlikteliği ve hastalık süresinin uzun oluşu bu konuda daha önce yapılmış çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Japonya'da 186 astımlı hasta ve 104 sağlıklı bireyle yapılan bir çalışmada astımlı hastaların %8.9'unda *C. pneumoniae* IgM pozitif bulunurken, kontrol grupta bu oran %2.8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada *C. pneumoniae* IgG pozitifliği astımlı hastalarda, kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (163) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde astımlı grubun %7.5'inde *C. pneumoniae* IgM pozitif bulunmasına karşın, kontrol grupta *C. pneumoniae* IgM pozitifliği tesbit edilmemiştir. Çalışmamızda astımlı hastalarda *C. pneumoniae* IgG pozitifliği %62.5, kontrol grupta %11.8 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Cook ve arkadaşları MIF yöntemiyle 123 akut astımlı, 46 ağır kronik astımlı hastada ve 1518 kişilik kontrol grubunda *C. pneumoniae* IgM ve IgG prevalansını araştırmışlar. Akut astımlı hasta grubu ve kontrol grup arasında akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu serolojik bulguları açısından fark bulunmamıştır. Kontrol grubun %12.7 'sinde *C. pneumoniae* IgG pozitifliği saptanırken, ağır kronik astımlı hastaların %34.8 'inde *C. pneumoniae* IgG pozitif bulunmuştur (170). *C. pneumoniae* IgG

pozitifliği açısından, kronik astımlı hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark bizim çalışmamızda, Cook ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek oranda bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda IL-2 ve IFN- γ konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir (171,172). Bu durumun intrasellüler mikroorganizma ile enfeksiyon gibi tetikleyici bir olaya yanıt olarak ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (173). *C. pneumoniae* solunum yolu enfeksiyonuna yol açan intrasellüler bir patojendir ve kronik solunum yolu enfeksiyonuna yol açabilir (137). Epidemiyolojik çalışmalarda *C. pneumoniae* seroprevelansındaki artışın, astım prevelansındaki artışla korelasyon gösterdiği görülmüştür (174). Ülkemizde, Gencay ve arkadaşlarının çalışmasında değişik yaş ve hasta gruplarında MIF yöntemiyle serolojik olarak enfeksiyonunun yaygınlığı araştırılmış, *C. pneumoniae* IgG antikoru hastaların %64.3'ünde, sağlıklı grubun %18.7'sinde saptanmıştır. Elde edilen serolojik bulgulara göre *C. pneumoniae* IgG pozitifliği ile KOAH, astım gibi inflamatuvar hastalıklar arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (175).

Çalışmamıza dahil edilen astımlı hasta grubunun çoğunun (%62.5) daha önce *C.pneumoniae* enfeksiyonu geçirmiş olduğu bulunmuştur. Akut solunum yolu enfeksiyonu sonrasında *C. pneumoniae* persistan enfeksiyona neden olup, havayollarında epitel hasarı ve inflamatuvar mediatör salınımına yol açarak immünopatolojik bir olayı başlatıyor olabilir. Erişkin başlangıçlı astımı olan hastaların uzun süreli antitlamidyal antibiyotik tedavisinden yarar gördüğünü belirten çalışmalar vardır (4,176). Tüm bu çalışmalar ışığında kronik astımı olan hastalarda persistan enfeksiyonunun araştırılması gerektiği ve persistan enfeksiyon tespit edilirse de antitlamidyal antibiyotik tedavinin astımlı hastaların havayollarında kalıcı değişikliklerin gelişmesini önleyebileceği sonucuna varılabilir.

C. pneumoniae gibi, *M. pneumoniae* da kronik alt solunum yolu inflamasyonuna neden olabilir (161). Martin ve arkadaşları tarafından 55 kronik astımlı hasta 11 kontrole, PCR, kültür ve serolojik yöntemlerle *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* enfeksiyonu varlığı araştırılmıştır. Astımlı hastaların solunum

yollarından alınan örneklerin %56'sında *M. pneumoniae* PCR pozitif bulunurken kontrol grupta bu oran %9 olarak bulunmuştur. *C. pneumoniae* seropozitifliği astımlı hastalarda kontrol gruba göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu iki mikroorganizmanın astım patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (3).

Kraft ve arkadaşlarının 18 stabil astımlı hasta ve 11 kişilik bir kontrol gruba yaptıkları bir çalışmada, astımlı hastaların %55 'inin havayollarında PCR yöntemiyle *M. pneumoniae* varlığı gösterilirken, kontrol grupta bu oran sadece %9 olarak bulunmuştur. *M. pneumoniae*'nin havayollarında kolonize olup, kronik hava yolu inflamasyonuna yol açarak astım patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada *C. pneumoniae* IgM ve IgG seropozitifliği astımlı hastalarda kontrol gruba göre daha yüksek oranda bulunmuştur (51).

Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak, çalışmamıza dahil edilen 40 stabil astımlı hasta ve 17 kişilik kontrol grupta *M. pneumoniae* enfeksiyonunu araştırmak için IFA yöntemiyle *M. pneumoniae* IgM ve IgG bakıldı. Çalışmaya alınan 40 stabil astımlı hastanın 3'ünde (%7.5) *M. pneumoniae* IgM pozitif bulunurken, 17 kontrolün hiçbirinde IgM pozitifliği saptanmadı. Hasta ve kontrol grup arasındaki *M. pneumoniae* IgM seropozitifliği açısından saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). *M. pneumoniae* IgG ise 40 hastanın 3'ünde (%7.5) pozitif bulunurken, 17 kişilik kontrol grupta 1 kişide (%5.9) pozitif bulunmuştur. Hasta ve kontrol grup arasında *M. pneumoniae* IgG seropozitifliği açısından tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Biz çalışmamızda Martin, Kraft ve arkadaşları gibi astımlı hastaların havayollarında varlığını PCR veya kültür yöntemiyle araştırmadık. Çalışmamızın *C. pneumoniae* IgG seropozitifliği açısından sonuçları, Martin ve Kraft'ın çalışmalarının sonuçları ile uyumludur. Martin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astımlı hastaların % 56'sında *M. pneumoniae*'nin havayollarında varlığı PCR ile gösterilirken, *M. pneumoniae* IgM ve IgG hem astımlı hem de kontrol grupta negatif bulunmuştur (3). Kraft ve arkadaşlarının bu konuda yaptıkları çalışmada da benzer şekilde astımlı hastaların %55'inin havayollarında PCR ile varlığı gösterilmiş ancak,

M. pneumoniae IgM ve IgG tüm hastalarda negatif bulunmuştur (51). *M. pneumoniae* enfeksiyonuna antikor yanıtının olmayışı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (177,178). Hem Martin'in hem de Kraft'ın çalışmasında *M. pneumoniae* enfeksiyonuna antikor yanıtının olmayışının genetik farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Ayrıca antikor yanıtının yokluğunun enfeksiyonun mikroorganizmanın hava yollarında kalıcılığına dolayısıyla hava yollarında yaratacağı hasara katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda astımlı hastaların hava yollarında *M. pneumoniae* varlığı değerlendirilmedi. Ancak *M. pneumoniae* IgM ve IgG pozitifliğindeki düşük oranlar genetik farklılıklar nedeniyle, enfeksiyona antikor yanıtı olmayışından kaynaklanıyor olabilir.

L. pneumophila enfeksiyonu ve astım birlikteliği çok fazla araştırılmamıştır. Boldur ve arkadaşları astımlı çocuklarda seroprevelansını kontrol gruba göre daha yüksek oranda bulmuşlardır (146). Beer ve arkadaşları 184 astımlı ve 80 sağlıklı çocukta *L. Pneumophila* seroprevelansını IFA yöntemiyle araştırmışlar ve astımlı çocuklarda *L. pneumophila* antikor pozitifliğini, kontrol gruba göre daha yüksek bulmuşlardır (145). Olut ve arkadaşlarının Türkiye' de yaptıkları bir çalışmada ise 39' u akut atakta, 33 stabil dönemde olmak üzere 72 astımlı hasta ve 46 sağlıklı bireyde boğaz sürüntüsünde PCR yöntemiyle *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* enfeksiyonu varlığı araştırılmıştır. Bu çalışmada 3'ü akut atakta, 1'i stabil dönemde olmak üzere 4 astımlı hastada (%5.5) *L. pneumophila* enfeksiyonu varlığı gösterilirken, kontrol grupta *L. pneumophila* enfeksiyonu saptanmamış. Aynı çalışmada, *C. pneumoniae* enfeksiyonu varlığı astımlı hastaların %13.8' inde gösterilirken, kontrol grupta %2.2 oranında tespit edilmiştir. *M. pneumoniae* PCR pozitifliği açısından ise hasta ve kontrol grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Olut ve arkadaşlarının çalışmasında *C. pneumoniae* enfeksiyonunun astım alevlenmesinden sorumlu olabileceği, intrasellüler bir patojen olan *L. pneumophila*'nın ise astımın başlamasında ve alevlenmesinde tetikleyici bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (179).

Astımlı 40 hastanın 24' ünde (%60) *L. pneumophila* IgM pozitif bulunurken, 17 kişilik kontrol grubun tamamında *L. pneumophila* IgM negatif bulunmuştur. *L.*

pneumophila IgM seropozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). IgG 11 hastada (%8.4) pozitif bulunurken, kontrol grubun tamamında IgG negatif bulunmuştur. *L. pneumophila* IgG seropozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Dört astımlı hastada *L. pneumophila* IgM ve IgG birlikte pozitif bulundu. IgM'in pozitif kaldığı süre içinde IgG de oluşabileceği için iki antikorun varlığı kesişmiş olabilir. Bu nedenle IgM ve IgG birlikteliği de yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon olarak yorumlandı.

Çalışmamızda *L. pneumophila* IgM ve IgG seropozitifliği açısından astımlı hasta ve kontrol grup arasında belirgin fark bulundu. Bu sonuç Beer ve arkadaşlarının astımlı çocuklarda *L. pneumophila* seroprevalansını araştırmak için yapmış oldukları çalışmanın sonuçları ile uyumludur (145). Çalışmamızın sonuçları, astımlı çocuklarda *L. pneumophila* seroprevalansının kontrol gruba göre daha yüksek oranda bulan Boldur ve arkadaşlarının sonuçları ile de uyumludur (146).

Çalışmada kullanılan kit prospektüsünde legionella IgM pozitifliğinin nonlegionella enfeksiyonu nedeniyle çapraz reaksiyondan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle legionella enfeksiyonu için IgM pozitifliğini semptomlarla birlikte değerlendirilmesi gereği vurgulanmıştır. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda akut enfeksiyon semptom ve bulguları yoktu. Kontrol grupta hiçbir bireyde *L. pneumophila* IgM pozitifliği saptanmadı. Bu nedenle hasta grupta IgM seroprevalansının yüksek oluşu çapraz reaksiyona bağlanmadı.

Bir diğer intrasellüler patojen olan *C. pneumoniae* gibi, *L. pneumophila* da solunum yollarında kronik enfeksiyona yol açıp astım patogeneze katkıda bulunuyor olabilir. *L. pneumophila* enfeksiyonunun astım patofizyolojisindeki rolünü araştırmak için ileri araştırmalara gerek vardır.

Çalışmamızda *L. pneumophila* IgM pozitifliği atopik hastalarda nonatopik hastalara göre belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). *L. pneumophila* IgG seroprevalansı açısından atopik ve nonatopik hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.001$).

C. psittaci enfeksiyonu ile astım ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Bjornsson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada astım semptomları olan 122 kişide ve 75 kişilik kontrol grubunda *C. pneumoniae* ve *C. trochomatis* IgM ve IgG düzeyleri bakılmış, hem *C. pneumoniae* IgG hem de *C. trochomatis* IgG pozitifliği astım semptomları olan grupta kontrol gruba göre daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu çalışmada klamidy enfeksiyonları ile astım arasında bağlantı olabileceği öne sürülmüştür (6). *C. psittaci*, kronik solunum enfeksiyonuna yol açtığı için ve daha önce yapılan çalışmalarda diğer klamidy suşlarının astım patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürüldüğünden, çalışmamızda stabil astımlı grupta ve kontrol grupta *C. psittaci* IgM ve IgG düzeyleri bakıldı.

Çalışmaya dahil edilen stabil astımlı hastaların %20'sinde *C. psittaci* IgM pozitif bulunurken, 17 kişilik kontrol grubun hiçbirinde *C. psittaci* IgM pozitifliği saptanmadı. Hasta ve kontrol grup arasındaki *C. psittaci* IgM pozitifliği açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). *C. psittaci* IgG ise astımlı hastaların 1'inde (% 5.9) ve kontrol grupta 1 kişide (%2.5) pozitif bulunmuştur. Çalışmamıza alınan astımlı hastaların %20'si yakın zamanda *C. psittaci* enfeksiyonu geçirmiş gibi görünmektedir. Hahn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *C. pneumoniae* akut enfeksiyonunun daha önce sağlıklı olan bireylerde astım gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (166). Ancak akut *C. psittaci* enfeksiyonunun astım gelişimine yol açtığına dair yapılmış bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre akut enfeksiyonunun astım gelişimine yol açtığı sonucuna varmak zordur. Bu konuda ileri araştırmalara gerek vardır.

C. burnetti hayvan kaynaklı bir diğer solunum yolu patojenidir. *C. burnetti* enfeksiyonu ve astım birlikteliği daha önce araştırılmamıştır. İntrasellüler bir solunum yolu patojeni olan *C. burnetti*'nin hava yollarında kronik enfeksiyona yol açıp, astım gelişimine yol açabileceği öngörülerek, stabil astımlı hasta ve kontrol grupta *C. burnetti* seroprevalansını araştırdık.

C. burnetti IgM çalışmaya alınan hastaların 10'unda (%25) pozitif bulunurken, kontrol grupta *C. burnetti* IgM pozitifliği bulunmadı. *C. burnetti* IgM pozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasında bulunan fark istatistiksel olarak

anlamalı idi ($p<0.05$). Çalışmaya alınan astımlı hastaların 19'unda (%47.5) *C. burnetti* IgG pozitif bulunurken, kontrol grubun 4'ünde (% 23.5) *C. burnetti* IgG pozitif bulundu. *C. burnetti* IgG pozitifliği açısından hasta ve kontrol grup arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Üç astımlı hastada *C. burnetti* Ig M ve IgG birlikte pozitif bulundu. IgM ve IgG birlikteliği yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon olarak yorumlandı.

Çalışmaya aldığımız astımlı hastaların % 47.5'i yakın zamanda enfeksiyonu geçirmiş gibi görünmekteydi. Akut *C.burnetti* enfeksiyonunun astım gelişimine yol açtığına dair yapılmış bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre akut *C.burnetti* enfeksiyonunun astım gelişimine yol açtığı sonucuna varmak zordur. Bu konuda ileri araştırmalara gerek vardır.

Otoimmün hastalığı olanlarda IFA testi nonspesifik reaksiyonlar verebilir, bu nedenle çalışmamızda otoimmün hastalığı olan bireyler çalışmaya alınmamıştır. IFA yöntemi oldukça güvenilir bir serolojik tanı yöntemidir. Çalışmamızda kullanılan ticari kit için duyarlılık ve özgüllük oranları tabloda belirtilmiştir (180).

Tablo-10:

		Duyarlılık %	Özgüllük %
C. pneumoniae	Ig M	100	98
	Ig G	97.8	94.1
M. pneumoniae	Ig M	96.8	100
	Ig G	94.6	97
L. pneumophila	Ig M	94.4	98.4
	Ig G	95.6	97.6
C. burnetti	Ig M	100	97.6
	Ig G	100	98.1

Sonuç olarak bu çalışmada, solunum yolu patojenlerinden *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgM ve IgG seroprevelansı stabil astımlı hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grupta IFA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

L. pneumophila, *C. psittaci* ve *C. burnetti* IgM seropozitifliği astımlı hasta grubunda kontrol gruba göre anlamlı oranda ($p<0.05$) yüksek bulunurken; *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* IgM seroprevelansı açısından astımlı hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Akut *L. pneumophila*, *C. psittaci* ve *C. burnetti* enfeksiyonu sonrasında astım gelişip gelişmediği daha önce araştırılmamıştır. Bu konuda ileri araştırmalara gerek vardır.

L. pneumophila IgM seropozitifliği atopik hastalarda, nonatopik hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.001$). Ancak *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. burnetti*, *C. psittaci* IgM seropozitifliği açısından atopik ve nonatopik hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Atopi *L. pneumophila* enfeksiyonuna zemin hazırlıyor olabilir. Bu konuda ileri araştırmalara gerek vardır.

Geçirilmiş enfeksiyon göstergesi olarak *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila* Ig G daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, astımlı hasta grubunda, kontrol gruptan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.05$). *M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgG seropozitifliği açısından astımlı hasta grubu ile kontrol grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan 40 astımlı hastanın 39'unda (%97) *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila*'nın birine veya her ikisine karşı antikor varlığı tesbit edildi. Kontrol grupta ise 17 bireyin hiçbirinde *L. pneumophila*'ya karşı antikor saptanmazken, *C. pneumoniae*'ye karşı 2 (%11.7) bireyde antikor varlığı tesbit edildi. *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila* IgG seroprevelansının astımlı hastalarda anlamlı oranda yüksek bulunması, intrasellüler solunum yolu patojeni olan *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila*'nın havayollarında persistan enfeksiyona yol açarak astım patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

M. pneumoniae IgM ve IgG pozitifliği açısından astımlı hasta grubu ile kontrol grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda genetik farklılıklardan dolayı, *M. pneumoniae* enfeksiyonuna antikor yanıtı gelişmeyebileceği gösterilmiştir (183,184). Bizim çalışmamızda *M. pneumoniae* enfeksiyonu varlığı PCR veya kültürle araştırılmamıştır, *M. pneumoniae* enfeksiyonu ile astım ilişkisini sadece antikor seviyeleri ile değerlendirmek zordur. *C. psittaci*, *C. burnetti* 'nin astım patogenezindeki rolü ile ilgili ileri araştırmalara gerek vardır.

Çalışmamızda astımlı hasta grubun tamamında, seroprevalansı değerlendirilen atipik pnömoni etkenlerinden en az birine karşı antikor pozitifliği saptanırken, kontrol grupta 10 bireyde (%58) hiçbir mikroorganizmaya karşı antikor varlığı saptanmadı. Bu sonuç, atipik pnömoni etkenlerinin astım gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Astım hava yollarının etiyolojisi bilinmeyen, geri dönüşlü havayolu obstrüksiyonu ile seyreden, kronik inflamatuvar hastalıdır. Bilinen çevresel faktörlerin yanı sıra solunum yolu enfeksiyonlarının astım patogeneğinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir.

Chlamydia pneumoniae, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* ve *Coxiella burnetti* intrasellüler patojenler olup, epitel hücre ve makrofajları enfekte ederek, persistan havayolu enfeksiyonuna neden olabilirler. *Mycoplasma pneumoniae* solunum yolu epitel hücrelerine büyük bir afinite ile bağlanır ve epitel hücre hasarına yol açar. Bu çalışma, stabil astımlı hastaların serumunda, solunum yolu patojenlerinden *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetti* spesifik IgM ve IgG varlığına bakarak, astımla bu mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonun ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, ayaktan tedavi gören daha önce tanı almış ya da yeni tanı konan, stabil dönemdeki 40 astımlı gönüllü hasta ve atopi veya bronş hiperreaktivitesi olmayan 17 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya alındı. Hastalara SFT, prick deri testi yapıldı. Total IgE, serumda ve nazal smearda eozinofil bakıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örnekleri -20 derecede saklandı. Serum örneklerinde "Pneumobact" (VIRCELL, Granada, Spain) adlı kit aracılığı ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda *L.pneumophila*, *C.pneumoniae*, *C.psittaci*, *M.pneumoniae* , *C.burnetti* spesifik IgM ve IgG varlığı IFA (Indirect Fluorescent Assay) yöntemiyle değerlendirildi ve sonuçlar karşılaştırıldı.

L. pneumophila, *C. psittaci* ve *C. burnetti* IgM seropozitifliği astımlı hasta grubunda kontrol gruba göre anlamlı oranda ($p<0.05$) yüksek bulunurken; *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* IgM seroprevelansı açısından astımlı hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. *L. pneumophila* IgM seropozitifliği atopik hastalarda, nonatopik hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.001$). Geçirilmiş enfeksiyon göstergesi olarak *C. pneumoniae* ve *L.*

pneumophila Ig G daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, astımlı hasta grubunda, kontrol gruptan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.05$). *M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetti* IgG seropozitifliği açısından astımlı hasta grubu ile kontrol grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda astımlı hasta grubun tamamında, seroprevalansı değerlendirilen atipik pnömoni etkenlerinden en az birine karşı antikor pozitifliği saptanırken, kontrol grupta 10 bireyde (%58) hiçbir mikroorganizmaya karşı antikor varlığı saptanmadı. Bu sonuç, atipik pnömoni etkenlerinin astım gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.



KAYNAKLAR

1. İnternational consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Eur Respir J 1992; 5: 601-41.
2. Gencay M, Rudiger JJ, Tamm M, Solér M, et al. İncresed frequency of Chlamydia Pneumoniae antibodies in patients with asthma. Am J Respir Care Med 2001; 163: 1097-2001.
3. Martin RJ, Kraft M, Wei Chu H, et al. A link between chronic asthma and chronic infection. J Allergy Clin İmmunol 2001; 107 : 595-601.
4. Hahn DL, Dodge RW, Golubjanitkov R. Association of Chlamydia Pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. JAMA 1991; 226: 225-30.
5. Bone RC. Chlamydial pneumonia and asthma: a potentially important relationship. JAMA 1991; 266: 265.
6. Bjornsson E, Hjelm E, Janson J, Fridell E, Boman G. Serology of Chlamydia in relation to asthma and bronchial hyperresponsiveness. Scand J Infect Dis 1996; 28: 63-69.
7. Global initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute 2002. p 2-22.
8. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Türkiye klinikleri Alerji-Astım 2000; 2: 57-66.
9. Çelik G. Asthma ve Allerji. Kalyoncu F Ed: Bronş astması, 1. baskı, Atlas Kitapçılık. Ankara 2001: 21-49.
10. Terr A. The Atopic Worker. Clin Rev Allergy 1986.p 4-267.
11. Ober C. Genetics of atopy. In, Barnes BJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ. Asthma, Lippincott Raven Publishers, New York 1997: 129-44.
12. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST,. The genetic basis of atopic asthma. Clin Exp Allergy 1999; 29: 1023-32.
13. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. J Allergy Clin İmmunol 1999; 104: 895-901.
14. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic diseases. J Allergy Clin İmmunol 2000; 106: 192-200.

15. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-72.
16. Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S 95-99.
17. Von Mutius E, Nicolai T. Familial aggregation of asthma in a South Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1266-72.
18. Hide DW, Matthews, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996; 51: 89-93.
19. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls, follow- up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88: 310-4.
20. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin- induced asthma. AIANE investigators. European Network on Aspirin- induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
21. Clarke CW, Aldon S,. The nature of asthma in Brisbane. *Clin Allergy* 1979 ;9 : 147-52.
22. Eunert B, Lau- Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn Y. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90. 135-8.
23. Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewes A, Weeks J. The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children- a double blind controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 386-96.
24. Melson HS. The importance of allergens in the development of asthma and persistence of symptoms. *J Allergy Cli Immunol* 2000; 105: 5628-32.
25. Suphioğlu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R, et al. Mechanism of grass-pollen- induced asthma. *Lancet* 1992; 339: 569-72.
26. D' Amato G, Spiekma FT, Licardi G, Jager S, Russo M, et al. Polen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998; 53: 567-78.
27. Polart SM, Reid MJ, Fling JA, Chapman MD, Platts- Mills TA. Epidemiology of emergency room asthma in northern California: association with Ig E antibody to ryegrass polen. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 224-30.

28. Long DL, Kramer CL. Air spora of two contrasting ecological sites in Kansas. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49: 255-66.
29. D' Amato G, Spiekma FT. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. *Allergy* 1995 ;50: 870-7.
30. Mapp C, Boschetto P, Miotto D, De Rosa E, Fabbri LM. Mechanisms of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 645-64.
31. Gautrin D. Is reactive airways dysfunction syndrome (RADS) a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: A 310.
32. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-11.
33. Eurlieh RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-8.
34. Weiss ST, Utell MJ, Samet JM. Environmental tobacco smoke exposure and asthma in adults. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 6: 891-5.
35. Barker RD, Von Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *Eur Respir J* 2000; 15: 710-5.
36. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 470-7.
37. Pederson CG, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1519-29.
38. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
39. Jones AP. Asthma and the home environment. *J Asthma* 2000; 37: 103-24.
40. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53: 922-32.
41. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S 497-502.

42. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998; 53: 922-32.
43. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 201-12.
44. Buse WW. The role of respiratory infections in asthma. In. Holgate ST, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Pres; 1993. p 345-52.
45. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory virus in infancy. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1665-9.
46. Illi S, Von Mutius E, Bergman R, Lau S, Niggeman B, Wahn Y, et al. Upper respiratory tract infections in the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161: A 707.
47. Bull TM, Castro- Rodriguez JA; Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day- care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-43.
48. Martinez FD. The role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 suppl 2: 53-8.
49. Micillo E, Bianco A, D' Aurio D, Mzzarella G. Respiratory infections and asthma. *Allergy* 2000; 55: suppl 61: 42-45.
50. Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hummer Schlug MR, e al. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 727-32.
51. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Care Med* 1998; 158: 998-1001.
52. Hahn DL. Clinical experience with antichlamydial therapy for adult onset asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A 297.
53. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000 ; 320: 412-7.

54. Masters S, Barnett- Connor E. Parasites and asthma- predictive or protective? *Epidemiol Rev* 1985; 7: 49-58.
55. Weiss ST. Parasites and asthma/ allergy: what is the relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 : 205-10.
56. Keeley DJ, Neill P, Gullivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 46: 549-53.
57. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI 2002; 28-41.
58. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 861-5.
59. Weiland SK, Von Mutius E, Husing A, Asher M. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC steering committee (letter). *Lancet* 1998; 353: 2040-1.
60. Woods RK, Thien FC, Abromson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2000;4.
61. Forastiere F, Pistelli R, Setsini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. *Thorax* 2000; 55: 283-8.
62. Szczeplik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
63. Szczeplik A, Sonak M. Genetic mechanisms in aspirin- induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S142-6.
64. Shaheen SO. Obesity and asthma: cause for concern? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 291-3.
65. Hakala K, Stenius- Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315-21.
66. Stenius- Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-32.

67. F. Chung, L.M. Fabri. Asthma, European Respiratory Monograph. Volume 8, Monograph 23, January 2003; 85-113.
68. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Paword ID. Mast- cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1699-1705.
69. Akers IA, Parsons M, Hill MR, et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L 193-L 201.
70. Williams CM, Gali SJ. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 847-59.
71. Lee TH, Lane SJ. The role of macrophages in the mechanisms of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 527-30.
72. John M, Lim S, Seybold J, et al. Inhaled corticosteroids increase IL-10 but reduce MIP-1a, GM-CSF and IFN-g release from alveolar macrophages in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 256-62.
73. Tang C, Ward C, Reid D, Bish R, O' Byrne PM, Walters EH. Normally suppressing CD 40 coregulatory signals delivered by airway macrophages to Th 2 lymphocytes are defective in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 863-70.
74. Holt PG, Mc Menamin C. Defence against allergic sensitization in the healthy lung: The role of inhalation tolerance. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 255-262.
75. Lambrecht BN, De Veerman M, Coyle AJ, Gutierrez- Ramos JC, Thielemans K, Pauwels RA. Myeloid dendritic cells induce Th 2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 2000; 106: 551-9.
76. Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, et al. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 1 responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th 1 immunity. *J Exp Med* 1998; 188: 2019-31.
77. Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: a multistep paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 917-26.

78. Wegner CD, Gundel L, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247: 456-9.
79. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al. Eosinophil- associated TGF- beta 1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 326-33.
80. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-43.
81. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. *J immunol* 1995; 193: 4719-25.
82. Jatakanon A, Uasaf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-39.
83. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001; 344: 109-113.
84. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T- cell subsets: Th 1, Th 2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-46.
85. Holt PG, Sly PD. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood. Potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax* 2000; 55: 700-3.
86. Christiansen SC. Day care, siblings, and asthma- please, sneeze on my child. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-43.
87. Naseer T, Minshall EM, Leung DY, et al. Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 845-51.
88. Wills- Karp M. IL-12/ IL-13 axis in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 9-18.
89. Humbert M, Menz G, Ying S, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528-33.
90. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000; 15: 961-68.

91. Drazen JM, Israel E, O' Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1989; 340: 197-206.
92. Diamant Z, Hiltermann JT, van Rensen EL, et al. The effect of inhaled leukotriene D₄ and methacoline on sputum cell differentials in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 1247-53.
93. Stafforini DM, Numao T, Tsodikov A, et al. Deficiency of platelet-activating factor acetyl hydrolase is a severity factor for asthma. *J Clin Invest* 1999; 103: 989-97.
94. Taha R, Olivenstein R, Utsimi T, et al. Prostaglandin synthase 2 expression in airway cells from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 636-40.
95. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, et al. Overexpression of leukotriene C₄ synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin- intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-46.
96. Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, et al. Prostaglandin D₂ as a mediator of allergic asthma. *Science* 2000; 287: 2013-17.
97. Barnes PJ. Cytokines as a mediators of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: S 42-S 49.
98. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. The role of IL-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res* 2001;2: 71-9.
99. Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 963-70.
100. Kips JC, Tavernier JH, Joos GF, Peleman RA. The potential role of tumor necrosis factor α in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 247-50.
101. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18 : 217-42.
102. Gutierrez- Ramos JC, Lloyd C, Gonzalo JA. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol Today* 1999; 20: 500-04.
103. Ying S, Robinson DS, Meng Q, et al. 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* 1997; 27: 3507-16.
104. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES; monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999; 163: 6321-29.
 105. Sabroe I, Peck MJ, Van Keulen BJ, et al. A small molecule antagonist of chemokine receptors CCR1 and CCR3. Potent inhibition of eosinophil function and CCR3-mediated HIV-1 entry. *J Biol Chem* 2000; 275: 25985-92.
 106. White JR, Lee JM, Dede K, et al. Identification of potent, selective non-peptide CC chemokine receptor-3 antagonist that inhibits eotaxin, eotaxin-2, and monocyte chemotactic protein-4-induced eosinophil migration. *J Biol Chem* 2000; 275: 36626-31.
 107. Berkman N, Krishnan VL, Gilbey T, O'Connor BJ, Barnes PJ. Expression of RANTES mRNA and protein in airways of patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 382-9.
 108. Campbell EM, Charo IF, Kunkel SL, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates cockroach allergen-induced bronchial hyperreactivity in normal but not CCR2^{-/-} mice: the role of mast cells. *J Immunol* 1999; 163: 2160-2167.
 109. Holgate ST. Cellular and mediator basis of asthma in relationship to natural history. *Lancet* 1997; 350: Suppl.2, S115-S119.
 110. Berin MC, Eckman L, Broide DH, Kagnoff MF. Regulated production of the Thelper 2-type T-cell chemoattractant TARC by human bronchial epithelial cells in vitro and in human lung xenografts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 382-9.
 111. Montuschi P, Ciabattoni G, Corradi M, et al. Increased 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensates of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 216-20.
 112. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Elevation of exhaled ethane concentration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1450-4.

113. Redington AE, Springall DR, Ghatei MA, et al. Airway endothelin levels in asthma: influence of endobronchial allergen challenge and maintenance corticosteroid therapy. *Eur Respir J* 1997; 10: 1026-32.
114. Mullol J, Picado C. Endothelin in nasal mucosa: role in nasal function and inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 172-7.
115. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-1200.
116. Knight DA, Lim S, Scaffidi AK, et al. Protease- activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 797-803.
117. Redington AE. Fibrosis and airway remodelling. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: Suppl.1, 42-45.
118. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodelling: does it occur and what does it mean? *Clin Exp Allergy* 1999; 104: 509-16.
119. Mak JC, Hisada T, Salmon M, Barnes PJ, Chung KF. Glucocorticoids reverse IL-1 β -induced impairment of β adrenoceptor- mediated relaxation and up-regulation of G-protein coupled receptor kinases. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 987-996.
120. Hirst SJ, Walker TR, Chilvers ER. Phenotypic diversity and molecular mechanisms of airway smooth muscle proliferation in asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 159-177.
121. Mc Fadden ER. Hypothesis: exercise- induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335:880-3.
122. Kuwano K, Boskev CH, Paré PD, Bai TR, Wigss BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148 : 1220-5.
123. Chung KF, Rogers DF, Barnes PJ, Evans TW. The role of increased airway microvascular permeability and plasma exudation in asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 329-37.
124. Persson CG, Andersson M, Greiff L, et al. Airway permeability. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 807-14.

125. Longphre M, Li D, Gallup M, et al. Allergen induced IL-9 directly stimulates mucin transcription in respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 1999; 104: 1375-82.
126. Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3081-86.
127. Fox AJ, Barnes PJ, Urban L, Dray A. An in vitro study of the properties of single vagal afferents innervating guinea-pig airways. *J Physiol* 1993; 469: 21-35.
128. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986; 314: 349-58.
129. Barnes PJ. Sensory nerves, neuropeptides and asthma. *Ann NY Acad Sci* 1991; 629: 359-70.
130. Hart L, Lim S, Adcock I, Barnes PJ, Chung KF. Effects of inhaled corticosteroids on expression and DNA binding activity of nuclear factor- κ B in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 224-31.
131. Demoly P, Basset-Seguin N, Chanez P, et al. C-Fos proto-oncogene expression in bronchial biopsies of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 128-33.
132. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell* 1997; 89: 587-96.
133. Barnes PJ. Endogenous inhibitory mechanisms in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S176-S181.
134. Herrscher RF, Casper C, Sullivan TJ. Endogenous cortisol regulates Ig E-dependent late phase reactions. *J Clin Invest* 1992; 90: 593-603.
135. Schleimer RP. Potential regulation of inflammation in the lung by local metabolism of hydrocortisone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 166-73.
136. Borish L, Aarons A, Rumbyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1288-96.

138. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Volume:2, 2000.p 2004-432.
139. Von Hertzen L, Toyryla M, Gimishanov A, et al. Asthma, atopy and Chlamydia pneumoniae antibodies in adults. Clin Exp Allergy 1998; 29: 522-8.
140. Hahn DL, Azenabor AA, Beatty WL, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. Frot Biosci 2002; 7: 66-76.
141. Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. Thorax 1998; 53: 302-7.
142. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, Hatfield J, et al. Mycoplasma pneumoniae induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity and pulmonary inflammation: a murine model of infection-associated chronic reactive airway disease. Infect Immun 2002 ;70(2): 645-54.
143. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, Hatfield J, et al. Elevated cytokine and chemokine levels and prolonged pulmonary airflow resistance in a murine model: a microbiologic, histologic, immunologic and respiratory plethysmographic profile. Infect Immun 2001; 69(6): 3869-76.
144. Dakhama A, Kraft M, Martin RJ, Gelfand EW. Induction of regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted (RANTES) and transforming growth factor-beta 1 in airway epithelial cells by Mycoplasma pneumoniae. Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29 (3 Pt 1): 344-51.
145. Beer S, Boldur I, Kazak R, Avidan S, Kannai Y. Serum antibodies to Legionella agents in bronchial asthma. Arch Dis Child 1985;60(3):225-30.
146. Boldur I, Beer S, Kazak R, et al. Predisposition of the asthmatic child to legionellosis. Isr J Med Sci 1986; 22: 732-6.
147. Sears MR. Natural history and epidemiology. Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LP, O' Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton BC: Decker; 2001.p1-12.
148. Abramson MJ, Hensley MJ, Saunders NA, Wlodarczyk JH. Evaluation of a new asthma questionnaire. J Asthma 1991; 28 : 129-39.
149. Global initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute 2002. p 68-76.

150. Killian KJ, Summers E, Watson RM, O'Byrne PM, Jones NL, Campbell EJ. Factors contributing to dyspnea during bronchoconstriction and exercise in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1993; 6: 1004-10.
151. Alfred E, Fishman P, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Third edition, New York: Mc Graw Hill Companies. USA 1998. Vol:1. p 759-62.
152. Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. İstanbul Basımevi. Nisan 2000; 1 : 5-6.
153. Quackenboss JJ, Lebowitz MP, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323-30.
154. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 497-500.
155. Ramsdak EH, Morris MM, Roberts Rs, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573-7.
156. Demirel Y. *Alerjik Hastalıklarda Tanı Yöntemleri*, Aydılek R (ed.) *Alerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma*. 1. cilt. İstanbul, Özlem Grafik ve Matbaacılık Ltd. Şti. 1998. s 69-78.
157. Gates EH, Platt- Mills TA. What the pulmonologist need to know about allergy? *Clin Chest Med* 1995; 16 (suppl 4): 603-72.
158. Yunginger JW. Diagnostic testing: Skin tests, Ig E quantitation. *Assessment of Allergic Diseases* In; Kaplan AP (ed.) *Allergy*. Philadelphia: NB Saunders Company, 1997: 326.
159. Klink M, Cline MG, Halonen M, et al. Problems in defining normal limits for serum Ig E. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 585-90.
160. David C, Srark J, Lemanske RF. The impact of respiratory infections on asthma. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1259-76.
161. Lemanske RF. Is asthma an infectious disease? *Chest* 2003; 123: 385S-390S.
162. Hudgel DW, Langston L. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 393-7.

163. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, Niki Y et al. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 405-9.
164. Emre Ü. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc* 1994; 148: 727-32.
165. Allegra L, Blasi F, Centanni S et al. Acute exacerbations of asthma in adults: Role of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 2165-8.
166. Hahn DL, McDonald R. Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 339-44.
167. Hahn DL, Bukstein D, Luskin A et al. Evidence for infection in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 45-9.
168. Naoyuki M, Matsumoto A, Niki Y et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with chronic diseases. In : Stephens RS, Byrne GI, Clarke IN et al, eds. *Proceeding of the Ninth International Symposium on Human Chlamydial Infections*, Napa, California, USA 1998, s.167.
169. Ferrari M, Poli A, Olivieri M, Verlatto G et al. Respiratory symptoms, asthma, atopy and *Chlamydia pneumoniae* IgG antibodies in a general population sample of young adults. *Infection* 2002; 30: 202-7.
170. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG et al. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 1998; 53(4): 254-9.
171. Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K et al. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 109-15.
172. Godard P, Bousquet J, Michel FB. Extrinsic and intrinsic asthma: stil a matter for debate? *Clin Asthma Rev* 1997; 1: 19-22.
173. Robinson DS, Durham SR, Kay AB. Cytokines in asthma. *Thorax* 1993; 48: 845-53.
174. Puolakkainen M, Ukkonen M, Saikku P: The seroepidemiology of. *Chlamydia* in Finland over the period 1971-1987. *Epidem Infect* 1998; 102: 287-95.

175. Gencay M, Dereli D. Prevalance of specific *Chlamydia pneumoniae* antibodies in different clinical situations and healthy subjects in İzmir, Turkey. Eur J Epidemiol 1998; 14: 505-9.
176. Hahn DL. Clinical experience with anti- chlamydial therapy for adult- onset asthma . Am Rev Respir Dis 1993; 147(suppl.):A297.
177. Block S, Hedrick J, Hammerschkag MR et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarythromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 471-7.
178. Marmion BP, Williamson J, Worswick DA, Kok TW et al. Experience with newer techniques for laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection: Adelaide; 1978-1992. Clin Infect Dis 1993; 17: S90-9.
179. Olut A, Emri S, Derun E, Aşık M. Asthma and atypical bacterial infections. Turkish Respiratory Journal 2003; 4(2): 47-50.
180. Pneumobact,. Manufacturer: VIRCELL, S.L. Pza. Dominguez Ortiz 1. Poligono Industrial Dos de Octubre. 18320 Santa Fé, Granada, Spain 2003.