

163427

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HAFİF-ORTA PERSİSTAN ASTIMLI ÇOCUK HASTALARDA
İNHALE KORTİKOSTEROİD (BUDESONİDE)'İN
 α -1- ANTİTRİPSİN, SİSTATİN C, ACE, IL-8 VE KLİNİK
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR.TUNÇ TUNÇER

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.NAZAN TOMAÇ

ZONGULDAK

2005

TEŞEKKÜR

Dr.Tunç Tunçer, bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder.

Sayın Doç.Dr.Nazan Tomaç ve anabilim dalımızın tüm değerli öğretim görevlilerine tez çalışmasının her aşamasında bilgi ve katkıda bulunmuşlardır,

Z.K.Ü. Tıp Fakültesi Biokimya, Mikrobiyoloji ve İmmünoloji anabilim dalı öğretim üyeleri, asistanları ve laboratuvar çalışanları, araştırma için gerekli laboratuvar desteğini sağlamışlardır,

Babam, annem ve kardeşim, gerekli psikolojik desteği sağlamışlardır,

Bu tez Karaelmas Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir

ÖZET

Tunçer T., Hafif-orta astımlı çocuklarda inhale kortikosteroid (budesonide)'in serum α -1-antitripsin, sistatin C, ACE, IL-8 ve klinik üzerine etkisinin araştırılması, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2005. Bu çalışmanın amacı hafif-orta persistan astımlı çocukların tedavisinde önemli yeri olan inhale kortikosteroidlerin çocukluk çağı astımında klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesidir. Hafif-orta astım tanısı olan 27 çocuk hasta (Grup I) ile allerjik hastalığı bulunmayan 25 çocuk kontrol grubu (Grup II) olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başlangıcında hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, ağırlık ve boy açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Grup I astımlı hastalar 0-4. hafta ilaçsız, 5-8. haftalarda inhale kortikosteroid verilerek toplam 8 hafta izlendi. Çalışmanın başlangıcında hastalara günlük takip kartları verilerek, dört hafta süreyle 4x100 µgr salbutamol başlandı. Beşinci haftanın başında ve 8. hafta sonunda hastaların fizik incelemeleri yapılarak serum ve solunum fonksiyon değerlendirildi. Dördüncü ve sekizinci haftaların sonundaki serum ve solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında FEV₁ (p<0.0001), PEF (p<0.003), MEF (p<0.002) de artış ve total Ig E (p<0.017), serum eozinfil (p<0.014), ECP (p<0.015), sistatin C (p<0.002) düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Hastaların gündüz ve gece semptomlarının ilaç aldıkları dönemde, başlangıç değerlerine göre azaldığı saptandı. Sonuçlarımız, astım tedavisinde inhale kortikosteroid kullanımı ile hastaların yaşam kalitesinin arttığını, solunum fonksiyonlarının, serum total IgE, eozinofil, ECP ve sistatin C değerlerinin düzeldiğini göstermektedir. İncelediğimiz serum değerlerinin astım tedavisine yanıtın izlenmesinde yol gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı astımı, α -1-antitripsin, sistatin C, ACE, IL-8, ECP, total IgE, eozinofil, solunum fonksiyon testi, günlük semptom skorları

ABSTRACT

TUNÇER T.; The evaluation of effects of inhaled corticosteroid (budesonide) on cystatin C , angiotensin converting enzyme (ACE), α 1-antitrypsin, Interleukin-8 and clinic status in mild to moderate persistent asthmatic children, Zonguldak Karaelmas University School of Medicine, Thesis in Pediatrics, Zonguldak, 2005.

The purpose of this study was to evaluate the effects of inhaled corticosteroid (budesonide) on clinic and laboratory parameters in mild to moderate persistent asthmatic children. 27 mild to moderate persistent asthmatic children (Group I) and 25 non-atopic children (Group II) were enrolled in the study. In the beginning of the study there was no statistical difference in both of the groups' sex, height and weight values. During the 8 weeks of follow-up period Group I asthmatic patients didn't take any medication for the 0.-4. weeks and they were administered inhaled corticosteroid for the 5.-8. weeks. For the first four weeks group I asthmatics were given symptom score charts to note their daily and nightly symptoms on scale basis and used salbutamol 4x100 μ g daily. At the beginning of the 5. week and at the end of the 8. week group I asthmatics' physical examinations were performed, lung functions were assessed and serum parameters collected. The comparison of the values of the fourth and eight week lung function parameters revealed significant improvement in FEV₁ ($p<0.0001$), PEF ($p<0.003$) and MEF ($p<0.002$) whereas total Ig E ($p<0.017$), serum eosinophil ($p<0.014$), ECP ($p<0.015$) and cystatin C ($p<0.002$) revealed significant decrease. There were improvements in the weekly symptom scores before and after the treatment. The results of this study shows the effectiveness of inhaled corticosteroid budesonide on quality of life, lung function parameters, serum total IgE, eosinophile, ECP and cystatin C levels of asthmatic children. We conclude that the forementioned serum parameters are valuable for the follow-up of the treatment of asthma in children

Key Words: Childhood asthma, α -1-antitrypsin, cystatin C, ACE, IL-8, ECP, total IgE, eosinophil , lung function test, daily symptom score

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk çağı astımının tanımı.....	3
2.2 Astımda risk faktörleri.....	14
2.3 Astım tanısında temel testlerin değerlendirilmesi.....	16
2.4 Çocukluk çağı astımının tedavisi.....	20
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Solunum fonksiyon testleri.....	26
3.2 Serum IL-8 ölçümü.....	26
3.3 Serum Ig E ve ECP ölçümü.....	26
3.4 Serum sistatin C ölçümü	26
3.5 Serum α -1- Antitripsin ölçümü.....	27
3.6 Serum ACE ölçümü.....	27
3.7 İstatistiksel değerlendirme.....	27
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	55
VERİLERİN DÖKÜMÜ.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	anjiotensin dönüştürücü enzim
BAL	Bronkoalveoler lavaj
CysLT	Sisteinil lökotrienler (LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄)
ECP	Eozinofilik katyonik protein
EPO	Eozinofil peroksidaz
EPX/EDN	Eozinofil protein X/eozinofil derive nörotoksin
FEV ₁	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FLAP	5-lipooksijenaz aktive eden protein
FVC	Zorlu vital kapasite
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Granülosit makrofaj stimüle edici faktör
GSH	Redükte glutatyon
GSSG	Okside glutatyon
GPx	Glutatyon Peroksidaz
IgE	İmmünglobulin E
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
ISAAC	The International Study of Asthma and Allergies in Childhood
L	Litre
LT	Lökotrien
MBP	Major bazik protein
MDA	Malondialdehit
mg	Miligram
MHC	Majör histokompatibilite kompleks
µg	Mikrogram
ml	Mililitre
NK	Doğal öldürücü

PAF	Trombosit aktive eden faktör
PEF	Zirve ekspiratuar akım hızı
PEF ₂₅₋₇₅	Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akım
PG	Prostaglandin
RAST	Radioallergosorbent test
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SOD	Süperoksid dismutaz
Th	T helper
5-HPETE	5-hidroperoksi eikosatetraenoik asit



GİRİŞ

Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biri astımdır. Havayolu duvarındaki kronik enflamasyon sonucu gelişen hava akımı azalması ve havayolu aşırı duyarlılığı ile karakterize klinik bir tablodur. Havayolu enflamasyonu, havayolu mukozası ve lümeninde aktive eozinofiller, mast hücreleri, makrofaj ve T hücrelerinin sayıca artması ile görülür. Kronik enflamasyon ile hasara uğrayan bronş epitel doku tamiratını uyarır ve bu işlem sırasında bronş duvarı elamanlarının yapısal ve işlevsel değişiklikleri ortaya çıkar (1).

Son 20 yılda astım prevalansının çocuklarda artış gösterdiği saptanmıştır. Hastaların üzerine yaptığı olumsuz etkilerin yanında hastaların aileleride olumsuz etkilenmekte ve ülke ekonomisine getirdiği ek yük gittikçe artmaktadır(2).

Glukokortikosteroidler, özellikle inhale steroidler astımda aktive olan birçok yolu bloke ederler. Şu anda kullanılmakta olan en etkili tedavi ajanlarıdır ve astım tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır (3) . Glukokotrikotikosteroidler etkilerini hedef hücrelerin sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörlerini kullanarak gösterirler. İnflamasyonu antiinflamatuvar genlerden Lipokortin-1'in transkripsiyonunu, β_2 -adrenoreseptörlerini ve sekretuar lökosit inhibitör proteinini arttırarak ve inflamatuvar sitokin genlerini, nitrik oksid sentaz, siklooksijenaz, fosfolipaz A₂, endotelin 1, NK1 reseptörleri ve adezyon moleküllerini de azaltarak kontrol ederler (4) .

Glukokotrikotikosteroidlerin astım patogenezinde rol oynayan eozinofil, ECP ve total IgE'nin serum değerlerini azalttığı bilinmektedir. Ancak pediatrik astım hastalarında kullanılan inhale steroidlerin antiproteinaz aktivitesi gösteren α -1- Antitripsin ve Sistatin C ile aslen proteinaz işlevi bulunan ACE ve allerjik olayların patogeneziyle yakından ilişkili olduğu öne sürülen serum IL-8 üzerine olan etkilerini ortaya koyan çalışmalar mevcut değildir.

Çalışmamızın amacı inhale kortikosteroid (Budesonide) kullanan hafif-orta persistan astımlı çocuklarda, ilacın hastaların hayat kalitesi, solunum fonksiyon testleri ve astım patogenezinde rol oynayan serum belirteçleri

(eozinofili, ECP ve total IgE) üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Ayrıca hasta grubumuzda ACE, α -1- Antitripsin, Sistatin C ve IL-8 gibi henüz literatürde veri eksikliği olan parametreleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası çalışarak tedaviye yanıtındaki yerlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTİMİNİN TANIMI

Astım birçok hücre ve bunlardan salınan mediatörlerin rol aldığı enflamasyonla giden kronik bir hastalıktır. Kronik enflamasyon havayolu aşırı duyarlılığına yol açarak hırıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu bulgularla ortaya çıkan astım atağı tedaviyle veya kendiliğinden düzelen havayolu tıkanıklığı ile birlikte (1).

Astım hastalığı sonuçları ile bireyi, aileyi ve toplumu sosyoekonomik olarak önemli ölçüde etkiler. Astımın akılcı kontrolü, çocuğun okul devamsızlığının azalmasını, aileler üzerindeki maddi ve manevi yükün hafifletilmesini sağlayacaktır. İyi tedavi edilen astımlı bir çocuk, havayolu duyarlılığı devam etse bile, normal yaşamını sürdürebilir.

Epidemiyoloji

Astım bütün dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Bütün ülkelerde rastlanan bir hastalık iken, prevalansı toplumlar ve aynı toplumun farklı kesimleri arasında değişiklik göstermektedir. Son 20 yıldır özellikle çocuklar arasında görülme sıklığının arttığını gösteren veriler vardır (2).

Türkiye’de 27 ilde 0-17 yaş 46.813 çocuk üzerinde yüz yüze anket uygulama tekniği ile yapılmış bir çalışmada hekim tarafından teşhis edilmiş astım oranı %0.7 bulunmuştur (5). Ömür boyu astım prevalansı %14.7, son 12 ay içinde ise %2.8 olarak saptanmıştır. Kırsal ve kentsel farklılık görülmemiş, ancak kıyı illerinde sıklığın arttığı, Kuzey Anadolu’da yaşamının hastalık için bir risk etkeni olduğu, Orta Anadolu’da hastalığın daha az sıklıkta olduğu tespit edilmiştir.

Son 30 yıl içinde bütün dünyada astım prevalansının arttığı bildirilirken, Ankara’da aynı okuldaki 6-13 yaş grubu çocuk üzerinde 1992 ve 1997 yıllarında yapılan bir çalışmada allerjik rinit oranının arttığı ancak astım, wheezing ve dermatit oranlarında değişiklik olmadığı saptanmıştır (6). Bazı allerjik hastalıkların oranlarının daha fazla değişmediği kanaatine varılmıştır.

Benzer sonuçlara İtalyan ilkökul çocuklarında yapılan çalışmalarda da rastlanmıştır (7). 1974, 1992 ve 1998 yıllarında aynı bölgede yapılan prevalans çalışmalarda 1992-1998 arasında astım prevalansının plato çizmeye başladığı saptanmıştır. Bu bulgular astımın belli bir prevalansa ulaştıktan sonra kendini sınırlayan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Patofizyoloji

Atopik astımlı bir hastada allerjen inhalasyonunu takiben birkaç dakika içinde bronşial obstrüksiyon gözlenmektedir. Otuz dakika içinde zirve havayolu obstrüksiyonuna ulaşılan bu dönem erken faz reaksiyon olarak adlandırılır. Asıl olarak mast hücrelerinden salgılanan mediatörlerin aşırı reaktif bronş düz kası üzerine direkt etkisi sonucu oluşmaktadır. Vazodilatasyon, bronkokonstrüksiyon ve artmış mukus sekresyonu mevcuttur. Etkilenen bölgede sinirler ve kan damarları üzerine lokal etkiler de gözlenmektedir (8). Bazı vakalarda reaksiyon kısa sürelidir, ancak çoğu vakada 6-10 saat sonra geç faz reaksiyon gözlenmektedir. Allerjen inhalasyonunu takiben atopik astımlı hastalarda %30-50 oranında erken ve geç faz reaksiyonlar birlikte görülmektedir. Geç faz reaksiyonunun özelliği, hava yolu obstrüksiyonunun 12 saatten daha fazla sürebilmesi, kortikosteroidlerle önlenebilmesi, hava yolu aşırı reaktivitesinde eozinofil miktarında ve eozinofil katyonik protein/albumin oranında artma olmasıdır (9). Bu reaksiyon ortama salınan spesifik sitokinler aracılığı ile oluşmaktadır. Sitokinler hava yolu kan damarlarından sistemik sirkülasyona geçebilirler. Sonuçta hasarlı bölgeye inflamatuvar cevabı oluşturan hücreler birikmekte ve aktif hale geçmektedirler. Yine sitokinler aracılığı ile endotel hücreler üzerinde spesifik yapışma moleküllerinin ekspresyonu ve inflamatuvar hücrelerin seçici geçirgenliği gözlenmektedir. Başta eozinofiller olmak üzere lenfositler, nötrofiller ve monositler hasarlı bölgeye yerleşmektedirler. Hücresel yapışma ve diapedez sonucu endotel bariyeri geçilmekte, inflamasyon odağında yerleşmiş hücreler tarafından önceden veya yeni sentezlenmiş süperoksid, sitokin, katyonik protein ve enzimler içeren mediatörler salgılanmaktadır. Bu safhada bronkokonstrüksiyon, ödem, epitel hücrelerinde dökülme ile karakterize astım tablosu oluşmaktadır (10).

Astımda eozinofillerin rolü

Kemik iliğinde IL-3, IL-5 ve GM-CSF(granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör) aracılığı ile olgunlaşan eozinofiller matür hücre olarak periferde salınırlar (11). Periferdeki eozinofiller ise hızla T-hücrelerden salgılanan sitokinler aracılığı ile dokulara geçerler. Parazitlere karşı savaşta da kullanılan bu hücrelerin astımdaki hedefleri kişinin kendi havayollarıdır (12). Eozinofillerin yaptığı doku hasarında primer etkenler, ortama salınan major bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil derive nörotoksin (EDN), eozinofil peroksidazdır (EP). Bunlar daha önceden sentezlenip granüller içinde depolanırlar. Aynı zamanda uyarıcı karşısında eozinofiller, hem kemotaktik hem de güçlü bir bronkokonstrüktör olan platelet aktive edici faktör (PAF), bronkokonstrüksiyon ve vasküler geçirgenlikte rolü olan LTC₄ (lökotrien C₄) salgırlar. (13). Astım atağı ile gelen hastaların balgamları incelendiğinde eozinofil granüler proteinlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğı gösterilmiştir (14). Degranülasyonda rol oynayan moleküller tam olarak bilinmemekle beraber, in vitro olarak yapılan çalışmalarda IL-3, IL-5 ve immunoglobulin kompleksleri gibi çeşitli uyarıcılar aracılığı ile degranülasyonun oluştuğı gösterilmiştir (15).

Horn ve arkadaşları, 1975 yılında astımlılarda 1. saniyedeki zorlu akım hızı (FEV₁) ile periferel kan total eozinofil sayısı arasında bir korelasyon olduğunu saptamıştır (16). Astımda hipersensitivite derecesi ve FEV₁, FEV₁/FVC (1.saniyedeki zorlu akım hızı/zorlu vital kapasite) ile bronkoalveolar sıvı total eozinofil sayıları arasında korelasyon olduğu doğrulanmıştır (17).

Astımlılardan alınan submukozal biyopsi örneklerinde, immunohistokimyasal çalışmalar sonucunda eozinofillerin degranüle oldukları gösterilmiştir (18). Ayrıca segmental allerjen uyarımını takiben 24-48 saat sonra havayolu lümeninde eozinofillerin varlığı saptanmış olup eozinofil oranının, hipersensitivite derecesi ve dökülmüş epitel hücre miktarı ile orantılı olduğu belirtilmiştir. Allerjen uyarımına erken ve geç faz yanıtı veren

hastalarda eozinofil sayısında artış 4. saatte ve daha belirgin olma üzere 24. saatte saptanmıştır (19). Primatlarda adezyon molekülüne karşı geliştirilen monoklonal antikor ile eozinofillerin hava yolu lümenine geçişi ve hipersensitivite reaksiyonunun gelişmesi önlenmiştir (20). Sonuçta eozinofillerin astımın etiyopatogenezinde rol oynayıp hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği söylenebilir.

Granüler proteinler aracılığı ile epitel hücreler dökülünce duyu sinir uçları açığa çıkmaktadır. Sonuçta, substans P, nörokinin A, kalsitonin gen ile ilgili peptid (kalsitonin gene related peptid) içeren nöropeptidler salınarak retrograd sinir iletimi gerçekleşmektedir. Bu moleküller, düz kasın spazmına ve vasküler geçirgenliği artırıp ödem oluşmasına yol açarlar (21) .

Astımda mast hücrelerinin rolü

Mast hücreleri, hava yolu boyunca bronş epitelinde, submukoza ve kan damarlarına yakın yerlere yerleşmişlerdir. Uygun allerjen uyarımını takiben, bu hücreler degranüle olup histamin ve araşidonik asid deriveleri (lökotrienler ve prostoglandinler) salgılar(22). Astımda allerjen cevabının erken fazının mast hücrelerinden salınan mediatörler aracılığı ile oluştuğu bilinmektedir. Ayrıca kronik astımlılarda bazalde mast hücre aktivasyonunun olduğu, bu hastalarda artmış triptaz düzeyi ile gösterilmiştir (19). Sedgwick ve ark. (23) yapmış olduğu bir çalışmanın sonucuna göre astımı olmayan atopiklerde allerjen uyarımını takiben 12. dakikada triptaz düzeyinde, 48. saatte de eozinofil sayısında artma saptayarak, erken ve geç faz yanıtta mast, geç fazda eozinofil hakimiyetini göstermiştir .

Mast hücreler; granülleri içinde önceden sentezlenmiş histamin, peroksidaz, kemotaktik faktörler, nötral proteazlar içerdikleri gibi, uyarı karşısında hızla süperoksid, PAF ve araşidonik asit metabolitlerini sentezlemektedir. Mast hücreler geç faz yanıtta önemli olan IL-3-4-5, TNF ve INF da salgılamaktadır (19).

Astımlı hastaların bronkoalveolar sıvılarında mast hücre sayısının artmış olduğu gösterilmiştir (24). Mast hücre sayısı, birçok diğer hücrede

olduğu gibi T hücreleri tarafından kontrol edilmektedir. Uzun süreli in vitro inkübasyonu takiben, IL-3 kemik iliği hücreleri üzerine etki göstererek homojen mast hücre popülasyonu oluşmasını sağlar (25). IL-9, IL-10'un, sırasıyla mast hücre büyüme faktörü ve kofaktörü olarak rol oynadığı saptanmıştır (26).

Astımda nötrofillerin rolü

Astımlı hastalarda son zamanlarda akut atak sırasında havayolunda artmış sayıda nötrofil olduğu tespit edilmektedir. Bu hücreler lipid mediatörleri ve proteazları ile astım patogeneze katkıda bulunabilirler (27). Antijen uyarı çalışmalarında da eozinofillerden önce dokuya nötrofillerin geldiği ve 6 saat sonra dokudaki en belirgin hücre oldukları izlenmektedir (28).

Lökotrien B₄, IL-8, GM-CSF ve TNF- α nötrofilleri çekerek aktive ederler ve apoptozisi azaltırlar. Allerjen uyarısından 6 saat sonra görülen nötrofil sayısı ile BAL'daki IL-8 düzeyleri korelasyon gösterirler. Eozinofil sayısını azaltan kortikosteroid tedavisi, nötrofilleri paradoks olarak aktive eder ve apoptozisi baskılar (29). Ağır ve inatçı astım vakalarında bu hücrelerin rolünün araştırılmasına hız verilmiştir.

Astımda lenfositlerin rolü

Astım patogenezinde IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 salgılayan Th₂ hücrelerine odaklanan birçok çalışma yapılmıştır. Astımlılarda BAL sıvısında lenfositlerin normalden yüksek olduğu ve allerjen uyarısından sonra ise lenfositlerin arttığı gösterilmiştir. (30). Salgıladığı sitokinleri ile Th₂ hücreleri eozinofilleri dokuya çekerek aktive edebilir, mukus sekresyonunu arttırabilirler. IgE yapımını uyarabilir, eozinofilleri selektif olarak dokuya çekecek VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırırlar. T hücreleri ayrıca diğer enflamatuvar hücrelerin de uyarılması ile akut ve kronik enflamasyonun artmasına neden olur.

Astımda makrofajların rolü

Sağlıklı bireyler ve asemptomatik astımlıların alt hava yollarında bulunan hücrelerin %90'ı makrofajlardır. Fagositoz, enzim yapımı ve reaktif oksijen radikalleri yaparak konakçı korunmasının önemli bir kısmını oluştururlar. Astımda ise GM-CSF, IL-1, IL-6, lipid mediatörleri (LTB₄, C₄, D₄, PGD₂ ve tromboksan A₂) ve sitokinler sentezleyerek enflamasyonun devamını sağlarlar (31).

Ayrıca makrofajlar IL-10, IL-12 ve TGF- β gibi antienflamatuvar sitokinleri salgılamak yeteneğine de sahiptir. Astımda antienflamatuvar sitokinlerin yapımındaki azalmanın hastalığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (32). Antijen sunan hücreler esas olarak dendritik hücreler olmakla birlikte, alveolar makrofajlar da antijen sunabilmektedir.

Astımda epitelial hücreler ve fibroblastların rolü

Epitelial hücreler ve fibroblastlar yapısal hücreler kabul edilirken havayolu enflamasyonuna katılma, sitokin ve kemokin yapabilme yetenekleri doku hasarında rol oynadıklarını düşündürmektedir (33).

Immunoglobulin E

Yükselmiş IgE düzeyleri allerjik hastalıklar için tanısal özgüllük taşır. IgE sentezi fetusta başlar, gestasyonun 11. haftasında fetal akciğer ve karaciğer dokusunda gözlenebilir (34). Çocuklarda sentezi, gelişimle birlikte yavaşça artar ve 5 ile 7 yaş civarında erişkin seviyeye erişir (35). Yüksek IgE düzeyleri yenidoğan veya infant döneminde sıklıkla klinik allerji gelişiminden önce görülür (36). Ailesinde allerjik hastalık olan çocukların %75'i yüksek serum IgE düzeylerine sahiptir (37). Ayrıca birçok klinik çalışmada 10-14 yaşındaki çocuklarda serum IgE konsantrasyonunun 20 yaşın üzerindeki erişkinlerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı yaş döneminde ise cinsiyetler arasında IgE konsantrasyonu açısından bir fark görülmemiştir (37).

IgE ölçümünün allerjik hastalık için tanısal duyarlılığı sınırlıdır. Genelde birçok farklı allerjene aşırı duyarlı çocuklarda ve çoğul alerjik hastalıklarda serum düzeyi yükselir, daha az allerjene duyarlı ve kliniği hafif çocuklarda ise normal düzeyde olabilir. Buna karşılık besin ve polen allerjenlerine karşı aşırı duyarlılığı olan çocuklarda, ev tozu allerjenlerine karşı oluşandan daha yüksek IgE düzeyleri görülebilir (38).

Eozinofilik katyonik protein

Eozinofil granülositler astımdaki inflamatuvar süreçte baskın hücrelerdir (39). Kemik iliğindeki progenitör hücreler, T hücrelerden salınan GM-CSF, IL-5 ve IL-3'ün etkisiyle gelişip eozinofilleri oluşturur (40).

Elektron mikroskopunda eozinofillerin az yoğun matriksde yoğun kristalize bir çekirdeğe sahip olduğu görülür. Oluşumunun erken dönemindeki eozinofil miyelositlerde, olgunlaşmamış granüller bulunur. Olgunlaşmamış granüllerde kristaloid yapısı bulunmaz. Olgun granüller ise 2 tiptir; büyük granül (0,5-1,5 µm çapında) ve küçük granül (0,1-0,5 µm çapında). Büyük granüllerde yoğun kristaloid mevcutken küçük granüllerde kristaloid bulunmaz (40).

Aktive olmuş eozinofillerin granüllerinden birçok protein salınır. Eozinofiller ve onların granül ürünleri inflamasyon seyrinin güçlü bir işareti olarak değerlendirilir (41). Eozinofillerin spesifik granüllerinin kristalize çekirdek bölgesinden MBP salınırken, matriksden eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN) ve ECP salınır. ECP, eozinofilik granüllerin en önemli bileşenidir (42).

ECP, eozinofillerin büyük spesifik granüllerinin matriksinde izlenen küçük katyonik proteinlerdir (43). Olgun ECP molekül ağırlığı 15,5 kD olan tek bir polipeptitten oluşur. Ayrıca glikozile halde 16-21 kD arası ağırlıkta birçok formu da tanımlanmıştır. ECP pankreatik RNase A süperfamilyasındaki proteinler ile belirgin bir benzerlik gösterir (44). ECP düşük RNase aktivitesi gösterirken aşırı derecede katyonik ve toksiktir. Sekrete edilen diğer

proteinlerden biri olan EDN ise yüksek RNase aktivitesi ve daha az sitotoksikite gösterir (45).

ECP bakterisidal, helmintotoksik ve trakeal epitele sitotoksik etkilidir (46, 47, 48). Lipid membranların stabilizasyonunu bozarak sitotoksik etki gösterdiği öne sürülse de mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (49).

Astım, rinit, atopik dermatit, parazitik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar gibi eozinofilleri etkileyen hastalıklarda artar (50, 51, 52). Ayrıca erken bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda da yükselebilir (53)

Astımda sitokinlerin rolü

Sitokinler çoğunlukla 80 kD'dan küçük glikozillenmiş ekstrasellüler sinyal proteinleridir. Birçok hücre tarafından üretilirler ve hedef hücreler yüzeyindeki spesifik reseptörleri vasıtasıyla hücreler arasındaki etkileşimleri gerçekleştirirler. Sıklıkla parakrin etki ile yakındaki hücreler üzerinde etkileri olmalarına rağmen endokrin ve otokrin etkileri de mevcuttur. Hedef hücreler üzerine etkileri sonucu aktivasyon, proliferasyon, kemotaksi, immünmodülasyon, diğer sitokinlerin ve mediatörlerin salınımı, büyüme ve hücre farklılaşması ve apoptozis gibi çok geniş bir yelpazede fonksiyonlar içerirler.

Her bir sitokinin spesifik bir hastalık üzerindeki etkisini öngörmek çok kolay değildir çünkü bu etki aynı hücreden salınan diğer sitokinlerden etkilenebileceği gibi hedef hücrenin sitokinle aktivasyonundan da etkilenebilir. Sitokinlerin etkileri hücre yüzeyinde sınırlı sayılarda bulunan yüksek afiniteli reseptörler vasıtasıyla olur. Bu reseptörlerin sayıları hücrenin aktivasyonu ile upregüle olabileceği için sitokinin etkisi reseptörlerin modülasyonuna bağlı olabilir. Makrofajlar üzerindeki TNF- α reseptör sayısının INF- γ tarafından azaltılıp, IL-1 beta tarafından artırılması bu regülasyona örnektir (54-55).

Astımlıların havayollarındaki CD (+) T lenfositlerin IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ve GM-CSF gibi birçok sitokin salgılaması T helper 2 lenfositler olduklarını gösterir (56, 57, 58).

Dendritik hücreler dış allerjenler ve immün sistem arasındaki etkileşimi kurarlar. Antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki ko-sitümulan moleküller özellikle B7.2/CD28 etkileşimi Th₂ hücrelerinin proliferasyonuna neden olur (59). IL-4 ekspresyonu sonucu B lenfositlerden IgE sentezi ve immünglobulin izotip değişimi olur (60). TNF-alfa ve IL-6'nın da burada önemli fonksiyonları vardır. Havayollarında oluşan IgE, mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanarak antijen ile aktivasyona hazırlanmalarını sağlar. Bronkoalveolar lavaj sıvılarından elde edilen mast hücrelerinin histamin gibi mediatörler, IL-4 ve IL-5 salgıladığı gösterilmiştir. Eozinofillerin farklılaşması, migrasyonu ve biyopatolojik etkilerinin meydana gelişinde GM-CSF, IL-13, IL-5 ve eotaksin gibi kemokinlerin rolü vardır (61, 62, 63, 64). IL-5 ve eotaksin eozinofiller ve prekürsörlerinin dolaşıma mobilize olmasını da sağlarlar (65-66). Eozinofiller ayrıca IL-13, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinleri de üretirler (69, 70).

Astımda ve dolayısıyla çocukluk çağı astımında çok çeşitli sitokinlerin rol oynadığı açıktır ama tez konumuzla ilgili olması dolayısıyla IL-8'den daha kapsamlı olarak bahsedilecektir.

IL-8

Nötrofil aktivatör proteini 1 (NAP-1) olarak da adlandırılan IL-8 nötrofilleri inflamasyon alanına çekici ve aktive edici işleve sahip olup interlökin ailesinin kemotaktik kemokinleri içinde yer alır (71). Monositler IL-1 β , TNF, GM-CSF, IL-3, lipopolisakkaridler ve immün kompleksler gibi birçok uyarı ile IL-8 salgırlar (72). Eozinofiller de kalsiyum ionofor A23187 ile uyarıldıklarında IL-8 salgırlar ancak IL-1 β ve TNF ile salgılanma uyarılmaz (53). Havayolu epitel hücreleri ve düz kas hücreleri IL-1 β , TNF ile uyarıldıklarında IL-8 salgırlar (74-75). Epitel hücrelerinden IL-8 salgılanması

respiratuar sinsisyal virüs ve nötrofil elastaz ile karşılaşma sonrasında artar (76).

Nötrofil kemotaksisini sağlayan IL-8 aktive ettiği nötrofillerde şekil değişikliği, geçici Ca artışı, intrasellüler organellerden enzim ve proteinlerin salınımı ve NADPH oksidaz aktivasyonu gibi olaylara neden olur (77). Bunlara ek olarak nötrofillerde LTB₄ ve 5-HETE oluşumu ile 5-lipooksijenazı aktive eder ve PAF oluşumunu indükler (78).

Hipereozinofili sendromunda eozinofillerden eozinofil peroksidaz salınımı IL-8 ile indüklenir (79). IL-3, IL-5 ile önceden tedavi edilmiş bireylerde bazofillerden histamin ve sisteinil lökotrienlerin salınımı IL-8 ile indüklenebilir (80).

Astımlı hastaların bronş epitel hücrelerinde IL-8 ve GM-CSF'in artmış ko-ekspresyonu gösterilmiştir. Serbest IL-8 ağır atopik astımlı hastaların serum ve bronş epitelinde gösterilmiş ancak orta astımlı ve normal bireylerde gösterilememiştir (81). Astımlı hastalarda budesonide tedavisi sonrası bronş epitelinden IL-8 salınımında düşüş olduğu gösterilmiştir (82). Literatürde IL-8'in bronkoalveolar lavaj, nazofarengeal aspirat ve serum seviyelerini normal popülasyon, hışıltılı, astımlı çocuklar ve erişkinlerde araştıran birçok çalışma mevcut olup, formeterol, flutikazon ve budesonide gibi astımda kullanılan ilaçların etkileri de çalışılmaktadır.

Astımda serum sistatin C'nin rolü

Sistein proteinaz inhibitörü olan sistatin süper ailesinin bir bireyi olan sistatin C glikozillenmemiş, bazik ve düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir (83). Birçok dokudan eksprese edilir ve vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur(84). Renal glomerüllerden serbestçe filtre edilip proksimal tübüllerden hemen hemen büyük bir miktarı reabsorbe edilerek katabolize edilir (85). Biyolojik fonksiyonu tam olarak açıklanamamakla beraber, inhibitör kinetikleri ve ekstrasellüler konsantrasyonları göz önüne alındığında birçok sistein proteinazın ekstrasellüler inhibitörü olarak göze

çarpmaktadır. Sistatin C ve sistein proteinazlar arasındaki dengesizlik ile periodontal hastalık, inflamasyon, kanser, multiple skleroz, HIV enfeksiyonu ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir (86, 87, 88, 89,90,91, 92, 93, 94). Astım gibi obstrüktif akciğer hastalıklarında da proteaz ve inhibitörlerinin arasındaki dengesizliğin rol oynadığı öne sürülmektedir. Sistatin C, alveolar makrofajların önemli sekretuar ürünlerinden biridir ve inflamatuvar olayı düzenleme de önemli bir rolü vardır. Nina Cimerman ve ark'ın yaptığı bir çalışmada kontrol grubuna göre astımlı hastalarda belirgin derecede yüksek sistatin C düzeyleri saptanmıştır (95). Literatürde yeterli miktarda benzer çalışma bulunmamakta olup konunun daha detaylı incelenmesi gerekmektedir

Astımda alfa-1-antitripsin'in rolü

Alfa-1-antitripsin (ATT) proteaz inhibitörü bir proteindir ve 14. kromozomun uzun kolunun distalindeki Pİ geni tarafından kodlanır. Eksikliği amfizem ve karaciğer hastalığına yol açmaktadır. Şimdiye kadar birçok alfa-1-antitripsin elektroforetik varyantı tanımlanmıştır (96). ATT eksikliği ile beraber kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, amfizem, astım ve karaciğer hastalıkları ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (97). Ancak çocukluk çağı astımı ve kortikosteroid tedavisi almakta olan astımlı çocuk hastalardaki ATT değerlerini araştıran herhangi bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır.

Astımda anjiotensin konverting enzimin (ACE) rolü

ACE, inaktif anjiotensin I'i aktif vazopresör anjiotensin II'ye çeviren çinko bağımlı bir metaloproteazdır. Ayrıca bir vazodilatör olan bradikinin de inaktive eder. Primer olarak vasküler endotel hücrelerince sentez edilir ve akciğer ile böbrek damarlarında, beyinde, ince bağırsakta, midede ve makrofajlarda bulunur. Tüberküloz, astım, malign hastalıklar, Gaucher, lepra, sarkoidoz, pnömoni, hipertansiyon ve renal yetmezlik gibi hastalıklarda serum ACE seviyelerinde değişiklikler gözlenir. Akciğer dokusundaki enzim düzeyi serum ACE aktivitesi ile iyi korele olup kan oksijen konsantrasyonu ile orantılıdır (98). Literatürde astımlı hastaların kan ACE ve bronşial epitel ACE

düzeylerini değerlendiren çalışmalardaki sonuçlar birbirleriyle çelişmektedir. Ayrıca steroid kullanan astımlı hastalarda ACE düzeyleri ve total IgE ile ilişkileri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Ancak özellikle çocuk yaş grubunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.2. ASTIMDA RİSK ETMENLERİ

Astımda konakçıya ait risk etmenleri, astım veya alerjik sensitizasyona genetik yatkınlık, hava yolu aşırı duyarlılığı, cinsiyet ve ırk olarak belirlenmektedir. Çevresel risk etmenleri ise, genetik predispozisyonu olan bireylerde astım oluşma olasılığını arttıran etkenlerdir. Allerjenler, sigara dumanı, solunum yolu viral enfeksiyonları, diyet, sosyoekonomik etkenler ,aile büyüklüğü çevresel risk etmenlerindendir.

Bazı çevresel etkenler aynı zamanda astım atağının ortaya çıkmasına neden olur.

Genetik Yatkınlık

Astımın kalıtsal bir hastalık olduğuna dair sağlam kanıtlar bulunmaktadır. Astımlı bireylerin çocuklarında benzer fenotipten astım görülme sıklığı sağlıklı bireylerin çocuklarına göre daha yüksektir (99). Tek yumurta ikizlerinde astım, ekzema, saman nezlesi oranlarının benzer olması genetik hipotezi desteklemektedir. Değişik ikiz çalışmalarının sonuçlarına göre genetik etki %35-70 arasında bulunmaktadır (100). Astımın genini belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmış olup, yüzden fazla aday gen ve bağlantı analizleri ile birçok kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bugüne kadar çeşitli toplumlarda aynı olan major aday gen tanımlanmamıştır (101). Atopi ve astım gelişiminde 11,12,13,14 ve 19. kromozonların önemli rolü olduğu öne sürülmektedir (78,79). Ayrıca 5. kromozom üzerinde yer alan sitokin gen kümesinin mutasyonlarının bireyleri astıma duyarlı yapacağı üzerinde durulmaktadır (100)

Atopi

Atopi bireyin çevresel allerjenlerle teması halinde yüksek miktarda IgE antikor yapmasıdır ve spesifik IgE ölçümleri veya allerji deri testi ile kanıtlanabilir.

Bireyleri astıma yatkın kılan önemli bir özellik olduğu bilinmektedir. Toplumsal çalışmalar astımın %50 oranda atopiye bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (102). Üç yaşından önce aeroallerjenlere karşı duyarlanan çocukların ileri yaşlarda astım olma olasılığının yüksek olduğu, bunun yanı sıra 8-10 yaşından sonra duyarlanan çocukların astım olma olasılığının, duyarlanmayan çocuklarla aynı düzeyde olduğu bilinmektedir (103). Astımı ve atopisi birlikte olan bireylerin ailelerinde astım prevalansı yüksek bulunmuştur (100). Astım ve atopinin genetik geçişi bağımsızdır ve ebeveynlerde hava yolu aşırı duyarlılığı ile birlikte olduğunda çocukların astım olma olasılığı yüksektir.

Havayolu aşırı duyarlılığı

Havayollarının bir uyarana karşı çok kolay ve aşırı daralması astım için bir risk etmenidir. Genetik geçişi genellikle yüksek serum IgE' si ile birlikte. Asemptomatik hava yolu aşırı duyarlılığı olanlarda havayolu enflamasyonu ve yeniden yapılanma olduğu gösterildiğinden enflamasyonun astım oluşumundan önce başladığı öne sürülebilir (104).

Cinsiyet

Çocukluk astımı erkeklerde daha fazla görülür. Büyük olasılıkla erkek çocukların daha dar hava yolları olması, daha yüksek IgE değerleri olması ile ilişkilidir (105). On yaşından itibaren her iki cinsin hava yolu çapı / uzunluğu eşitlendiği için görülme sıklığı eşitlenir. Erkek çocukların puberte ile göğüs kafeslerinde görülen değişiklik belki daha sonra daha az astım görülmesinde yapısal bir rol oynar. Erişkin yaşta astım daha sık görülen bir hastalık olur.

İrk ve etnik grup

Görünüşte var olan ırksal prevalans farklarında gerçekte sosyo-ekonomik ve çevresel etkenlerin sorumlu olduğu görüşü hakimdir. Göç eden bireylerin katıldıkları toplumun risklerini paylaşmaya başladıklarını göstermektedir. Avusturalya ve Londra’da değişik etnik kökenden sahip çocukların wheezing prevalanslarının benzer olduğu ortaya konmuştur (106). Amerika Birleşik Devletleri’nde yaşayan siyah çocukların wheezing prevalanslarının beyaz çocuklardan daha yüksek olması sosyo-ekonomik ve çevresel etkenlere bağlanmaktadır .

Allerjenler

Çeşitli çalışmalar allerjene maruz kalma ile astım prevalansı arasında ilişki olduğunu ve allerjenin uzaklaştırılmasından sonra astımın klinik iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur (107). Bununla birlikte, erken yaşta alerjene maruz kalmak ile astım gelişmesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur. Ev tozu akarları dünyada en yaygın görülen allerjendir. Bu allerjene erken maruziyet duyarlanma için bir risk etmenidir. Kedi allerjeni güçlü bir aeroallerjendir. Ana allerjenik protein kedinin yüz bölgesindeki tüyler, yağ salgıları ve idrarında bulunur. Erken kedi allerjenine maruz kalmak astım riskini arttırmayıp azaltsa da kedi allerjeni birçok birey için astım nöbetini uyarabilir (108). Köpek allerjeni duyarlılığı ise çok sık karşılaşılan bir klinik durum değildir. Bazı bölgelerde ise hamam böceği duyarlılığı akar duyarlılığı kadar sık görülmektedir.

2.3. ASTIM TANISINDA TEMEL TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Allerjik hastaların tanısında kullanılan temel testler genelde hasta olan kişide allerjik yapısını ve bu hastalığa neden olan allerjenlerin saptanmasına yönelik olarak yapılmaktadır. Ayrıca organ tutulumlarını ve bunların ağırlıklarının saptanmasına yönelik testler de uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan testler genelde iki grup altında toplanmaktadır:

- a. in vitro testler
- b. in vivo testler

İnvitro testler: Genelde in vivo testlere göre daha sıklıkla kullanılan testlerdir.

Bunlar:

- Total eozinofil sayımı
- Nazal eozinofil (nasal smear)
- Total serum IgE
- Serum spesifik IgE
- Hücrel testler (Bazofil histamin salınımı, lenfosit transformasyonu, sitotoksik testler)

İn vivo testler:

- Deri testi (prick testi)
- Provokasyon testleri

Kanda Total Eozinofil Sayımı

Periferik yaymada eozinofillerin % 5-10 arasında sayılması eozinofili olarak değerlendirilmektedir. Tanıda mm^3 ' deki sayım daha değerli ve 250 hücre/ mm^3 'ün üstündeki değerler patolojik olarak artmış kabul edilmektedir. Eozinofiller diurnal ritme bağlı olarak gece daha yüksek, sabahın erken saatlerinde düşük seviyededir. Yine endojen ve eksojen glukokortikoid salınımı, stres, bazı viral ve bakteriel enfeksiyonlar eozinofil sayısını suprese edebilir.

Eozinofili atopik hastalıkların tanısında kullanılan bir laboratuvar verisi olmasına karşın atopik hastalıklar dışında da pek çok hastalıkta saptanabilir. Bu nedenle tanıda çok değerli değildir (109).

Total IgE:

Alerjik hastalıkların tanımlanmasında en sık kullanılan testlerden biri serum total IgE ölçümüdür. Genelde RAST ve ELİSA yöntemleri ile ölçülmektedir. Birimi bir allerjen spesifik IgE antikor ünitesidir. ($\text{kUa/L}=1 \text{ U/ml}=2.4 \text{ mikrogram/L}$)

IgE düzeyi doğumdan itibaren en hızlı 3. ve 9.'cu aylarda artarak 10-15 yaşına kadar yükselir. Yirmi yaşından sonra ise seviye giderek düşer. Total IgE'nin tanıdaki prediktif değeri zayıftır. Çünkü total IgE allerjik hastalıklar dışında pek çok hastalıkta yükselebilir. Bunlardan önemli olanlar paraziter hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, immun yetmezlikler, deri hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklarıdır (110).

Solunum fonksiyon testleri:

Astım kronik hava yolu inflamasyonu sonucu gelişen bronş aşırı duyarlılığı ile tekrarlayan diffüz hava yolu obstrüksiyonundan oluşur. Astımda solunum fonksiyon testlerinin kullanılmasının amacında obstrüksiyonun, reversibilitenin, bronş aşırı duyarlılığının ve değişkenliğinin saptanması ve tedavi ile bunlardaki değişimin değerlendirilmesidir. Solunum fonksiyon testlerindeki parametreler:

FVC (forced vital capacity)(L): Maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspirasyonla atılan toplam hava miktarıdır. Sağlıklı bireylerde %80'in üzerindedir.

FEV₁ (forced expiratory volum) (L): Zorlu bir ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava miktarıdır. Büyük ve orta çaplı bronşlar hakkında bilgi verir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında FEV₁ azalır. FEV₁ ölçümünü takiben hastaya bronkodilatatör verilip 15-20 dakika sonra ölçüm tekrarlandığında FEV₁'de başlangıca göre en az %12'lik artış saptanmasına "reversibilite testi" denir.

Erken dönem obstrüksiyonu en iyi gösteren parametre FEV₁/FVC oranıdır, hastalığın şiddeti ise FEV₁ 'e göre değerlendirilmektedir. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberinde FEV₁/FVC oranının %75'in altında olması obstrüksiyon olarak kabul edilirken, GINA (The Global Strategy For Asthma Managament and Prevention) %80, GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) ise %70'in altını obstrüksiyon olarak kabul etmektedir.

FEF₂₅₋₇₅ (L/sn): Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akımdır. Orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında fikir verir. Sağlıklı bireylerde %70'in üzerindedir.

PEF (peak expiratory flow)(L/dk): Zorlu bir inspirasyon sonrası yapılan zorlu ekspirasyondaki maksimum ekspiratuar akım hızıdır. PEF ölçümleri “pefmetre” denilen basit, ucuz, taşınabilir aletlerle yapılır. Özellikle hastaların evde kendi durumlarını takip etmeleri için ideal aletlerdir. PEF ölçümü büyük hava yollarının obstrüksiyonunun şiddetini yansıtır. Spirometrenin olmadığı yerlerde bronkodilatör yanıtı PEF ölçümü ile yapılabilir. Hastanın en iyi PEF değeri saptanarak günlük kaydedilen PEF değerleri ile tedavinin düzenlenmesi ve takibi planlanır (111).

2.4. ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTİMİNİN TEDAVİSİ

Astım, hastaların aile ve sosyal yaşamını etkileyen kronik bir hastalıktır. Tedavi ile tam kür sağlanamaz ancak hastalık etkili biçimde kontrol altına alınır. Başarılı bir tedavinin amaçları arasında semptomların kontrol altına alınması, akut astım ataklarının önlenmesi, solunum fonksiyonlarının normal veya normale yakın sınırlarda tutulması, egzersiz dahil normal aktivitenin sağlanabilmesi ve astım mortalitesinin önlenmesi yer almaktadır. Bu amaçlara ulaşmak için seçilen ilaçların etkilerinin ve olası yan etkilerinin iyi bilinmesi başarılı bir tedaviye olanak sağlar. Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre astım tedavisi altı basamaktan oluşur (112).

- 1- Hasta ve ailesinin eğitimi
- 2- Astım şiddetinin belirlenmesi ve takibi
- 3- Astımı tetikleyen etmenlerin saptanması ve eliminasyonu
- 4- Hastalığın uzun dönem kontrolünde ilaç tedavisinin her hasta için bireysel olarak düzenlenmesi
- 5- Akut atak tedavisinin her hasta için planlanması
- 6- Düzenli izlemin sağlanması

Astım tedavisi hastalık şiddetine göre belirlenmektedir. 2002'de yayınlanan GINA (The Global Strategy For Asthma Managment and

Prevention NHLBI/WHO Workshop) raporuna göre hastalık şiddeti Tablo 2.1de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Astım şiddetinin sınıflandırılması

	Semptom gündüz	Semptom gece	PEF yada FEV ₁	Günlük PEF değişkenliği
1.basamak intermittan	< haftada 1	≤ ayda 2	≥ %80	< %20
2.basamak hafifpersistan	≥ haftada 1 ama < günde 1 ataklar aktiviteyi engelleyebilir	> ayda 2	≥ %80	%20-30
3.basamak orta persistan	Hergün Ataklar aktiviteyi etkiler	> haftada 1	%60-80	> %30
4.basamak ağır persistan	Devamlı Fiziksel aktivite kısıtlıdır	sık	≤ %60	> %30

Hastalığın şiddeti belirlendikten sonra hastaya en uygun olan basamaktan tedaviye başlanır. Tedaviye başladıktan sonra genelde bir ay içinde düzelme olmalıdır. Tedaviye yanıt yoksa hastanın ilacı doğru kullanıp kullanmadığı, ilaca uyumu, tetikleyici etmenlerin yeterli elimine edilip edilmediği araştırılır. Günümüzde çocuklarda önerilen astım tedavisi Tablo 2.2' de gösterilmiştir (113).

Tablo 2.2 Çocuklarda kronik astım tedavisi

	Günlük kontrol edici ilaçlar	Diğer tedavi şekilleri
1.basamak İntermittan	Günlük tedaviye gerek yoktur	
2.basamak Hafif Persistan	Düşük doz İnhaler kortikosteroid ($\leq 100\text{-}400\text{ }\mu\text{g}$ budesonid veya eşdeğeri)	. Yavaş salınan teofilin . Kromolin . Lökotrien antagonistleri
3.basamak Orta Persistan	Düşük-orta doz İnhaler kortikosteroid ($400\text{-}800\text{ }\mu\text{g}$ budesonid veya eşdeğeri) + uzun etkili inhaler β_2 -agonist	.Orta doz inhale kortikosteroid + yavaş salınan teofilin veya . Orta doz inhale kortikosteroid + uzun etkili inhaler β_2-agonist veya .Yüksek doz inhale kortikosteroid veya .Orta doz inhale kortikosteroid + lökotrien antagonisti
4.basamak Ağır Persistan	Yüksek doz İnhaler kortikosteroid + uzun etkili inhaler β_2 -agonist + bir veya birden fazla eklenebilecekler . Yavaş salınan teofilin . Uzun etkili inhaler β_2-agonist . Lökotrien antagonisti . Oral kortikosteroid	

Tedavide glukokortikosteroidlerin yeri

Glukokortikosteroidler, özellikle inhale steroidler astımda aktive olan birçok inflamatuvar yolu bloke ederler. Şu anda kullanılmakta olan en etkili tedavi ajanlarıdır ve astım tedavisinde yeni bir çıkır açmışlardır (3).

Glukokotrikotikosteroidler etkilerini hedef hücrelerin sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörleri vasıtasıyla gösterirler. İnflamasyonu antiinflamatuvar genlerden Lipokortin-1'in transkripsiyonunu, β_2 -adrenoreseptörlerini ve sekretuar lökosit inhibitör proteini arttırmak ve

inflamatuvar sitokinlerin genlerini, nitrik oksit sentaz, siklooksijenaz, fosfolipaz A₂, endotelin 1, NK1 reseptörleri ve adezyon moleküllerini azaltmak suretiyle gösterirler (4).

Steroidler eozinofiller gibi birçok inflamatuvar hücrenin yaşamını kısaltır. Steroidlere maruziyet programlı hücre ölümü yada apoptozise yol açar. Steroidler ayrıca inflamasyon bölgesinde postkapiller venüllerden plazma eksüdasyonunu inhibe ederler.

Havayollarındaki mukus sekresyonu steroidlerle inhibe olur. İn hale steroid tedavisi ile histamin, kolinerjik agonistler, bronş aşırı duyarlılığı ve erken ve geç allerjen yanıtı azalır. Havayollarındaki aşırı duyarlılıktaki azalma tedaviden sonraki haftalar boyunca da izlenir. İn hale steroidlerin değişik yaşlar ve ağırlıktaki astımlı hastalarda semptom kontrolü sağlamada başarılı oldukları gösterilmiştir. Çocuklarda da etkileri gösterilen inhale steroidlerle tedaviye geç başlandığında akciğer fonksiyonlarında daha az iyileşmeye yol açtığı bilinmektedir.

Glukokotrikoidler hipotalamo-hipofizer aksı suprese ederek adrenal bezden kortizol salınımına yol açan kortikotropinin sentezini azaltırlar. Ancak aksın supresyonu uygulanan steroidin dozu, süresi ve kullanım frekansına bağlıdır. Bu konuda yapılan çalışmalar çelişkili olmakla beraber, büyük volümlü bir spacer ile kullanılan günlük 2000 µg budesonide'in 24 saatlik üriner kortizol ekskresyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Aynı dozda verildiğinde iskelet kemik yapıda uzun dönemde kötü etkisi saptanmıştır. Erişkinlerde 1500 µgr ve çocuklarda da 400 µgr inhale steroidin hipotalamo-hipofizer aksı suprese etmediği gösterilmiştir. İn hale steroidlerin büyümeyi kötü etkilediği düşünülebilir ancak astımın kendisi büyümeyi bozmakta ve pubertenin gecikmesine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda 800 µ'a kadar 5 yıllık inhale steroid kullanımının büyüme üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (114).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Polikliniği'ne başvuran hafif-orta persistan astımlı hastalarda Nisan-Ekim 2004 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmaya 6-16 yaş arası 27 hafif-orta persistan astımlı hasta alınarak Grup I olarak adlandırılmıştır. Astım tanısı öykü ve fizik muayene ile konulmuştur. Hastaların tedaviye cevapları değerlendirilirken tedavi öncesi grup Grup Ia, tedavi sonrası grup Grup Ib olarak isimlendirildi.

Serumda IL-8, IgE, ECP, α -1- Antitripsin, Sistatin C ve ACE değerlendirilmesi için aynı yaş grubundan 11 erkek 14 kız toplam 25 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı ve Grup II (kontrol grubu) olarak sınıflandırıldı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

1. 6-16 yaş arası hafif ve orta persistan astımı olan hastalar
2. İzlem süresi içinde vitamin ve herhangi bir ilaç kullanmayanlar
3. Son dört hafta içinde akut asım atağı geçirmeyenler
4. Son altı hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyenler
5. Aktif yada pasif olarak sigara dumanına maruz kalmayanlar

Kontrol grubunda çalışmaya alınma kriterleri:

1. Allerjik hastalık hikayesi olmayanlar
2. Sigaraya aktif yada pasif olarak maruz kalmayanlar
3. İzlem süresince vitamin ve herhangi bir ilaç kullanmayanlar
4. Akut yada kronik enfeksiyonu olmayanlar

Uygun olan hasta ve ailelerine araştırma protokolü anlatılmış, kabul edenler çalışmaya alınmıştır.

Çalışma planı

Yukarıda belirtilen kriterlere uygun hastalar dört hafta ilaçsız çalışmaya hazırlık dönemi ve dört hafta ilaçlı çalışma dönemi olacak üzere toplam sekiz

hafta takibe alındı. Bu dönemde hastalara birinci ziyarette fizik muayenesi yapıldıktan sonra dört hafta süreyle 4x100 µg salbutamol inhaler tedavisi ve günlük takip kartları verildi. Bu karta gündüz ve gece semptomlarını skorlamalarını ve kullanacakları ek ilacı kaydetmeleri istendi.

Dört haftanın sonunda ikinci ziyarete gelen hastaların (Grup Ia) kanları alınıp solunum fonksiyon testi yapıldı. Birinci ziyarette verilen günlük takip kartları alınarak günlük kayıtları incelendi. Hastalara budesonid inhaler 400 µg/ gün başlandı ve günlük takip kartlarının yenisi verildi. Dört haftalık inhaler budesonid inhaler 400 µcg/gün tedavisi sonrası üçüncü ziyarete gelen hastalara (Grup Ib) solunum fonksiyon testi yapıldı ve 2. kez kanları alındı.

Hastalar her kontrole geldiğinde fizik muayeneleri yapıldı, günlük takip formları toplanarak, bölümümüzce solunum fonksiyon testi uygulandı. Dördüncü ve sekizinci haftanın sonunda olmak üzere iki kez kan alındı. Çalışma sırasında akut atak oluşan veya tedaviye ara veren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalar gündüz öksürüğü, nefes darlığı, aktivite kısıtlanması ve gece semptomlarına göre skorlandı. Semptomların şiddetine göre gündüz beş puan gece dört puan üzerinden değerlendirildi (en kötü skor: gündüz 5, gece 4, en iyi skor: gündüz ve gece 0 dır).

Gündüz öksürüğü, nefes darlığı ve aktivitesi:

0= semptom yok

1= günde 1-2 kez öksürük veya nefes darlığı

2= günde 2 veya daha fazla öksürük veya nefes darlığı

3= günde 2 den fazla öksürük veya nefes darlığı ancak okuluna gidebiliyor

4= bütün gün öksürük veya nefes darlığı var okuluna gidemiyor

5= yataktan kalkamıyor

Geceyi nasıl geçirdi:

0= rahat uyudu

1= gece 1 kez uyanma

2= gece boyu 2 yada daha fazla uyanma

3= gecenin büyük kısmında uyanma

4= gece hiç uyumama

Ayrıca hastaların ek ventolin veya diğer ilaç kullanımlarını not etmeleri istendi.

Hastalara hazırlık süresinde semptomları gidermek üzere kısa etkili inhaler β_2 -agonist olarak salbutamol (ventolin inhaler) 4x100 μg verildi. Hastalardan ek salbutamol ihtiyaçları olduğunda kaç doz kullandıklarını not etmeleri istenmiştir. Bu süre içerisinde atak gelişmesi halinde polikliniğimize veya acil servisimize başvurmaları söylendi. İlk dört hafta süresi içerisinde atak gelişen ve steroid ihtiyacı olan hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

3.1 Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) aynı hemşire tarafından spirometre (ZAN spirometresi) ile ölçüldü. Solunum fonksiyon testleri dört haftalık salbutamol inhaler kullanımı sonrası ve dört haftalık budesonide inhaler 400 $\mu\text{g/gün}$ kullanımı sonrası olmak üzere iki kez yaptırıldı. SFT ölçümleri hastalara en az üç kez yaptırılıp bunlardan en iyisi kaydedildi. Solunum fonksiyonları FVC, FEV₁, FEV₁/FVC oranı ile incelenmiştir.

3.2 Serum IL-8 ölçümü

Kanda IL-8 incelemesi için kan örnekleri inhale budesonide kullanımı öncesi ve sonrası saat 12:00' den önce alındı. Vakumlu enjektör ile jelli düz tüpe alınan numuneler santrifüj edildikten sonra ayrılan serum – 80 °C'de saklandı. Serumlar ZKÜ Tıp Fakültesi Biokimya laboratuvarında Bio DPC cihazında kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

3.3 Serum IgE ve ECP ölçümü

Serum total IgE incelemesi 4 haftalık salbutamol sonrası ve 4 haftalık budesonide tedavisi öncesinde ve sonrasında saat 12:00 den önce vakumlu enjektör ile jelli düz tüpe alınan örnek Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp

Fakültesi İmmünoloji laboratuvarında Unicap cihazında Elisa yöntemiyle çalışılmıştır.

3.4 Serum sistatin C

Serum sistatin C incelemesi için inhale budesonide kullanımı öncesi ve sonrası saat 12:00' den önce vakumlu enjektör ile jelli düz tüpe alınan ve santrifüj edilen serum örneği Roche firmasının Integra 800 cihazında, DAKO firmasının Sistatin C reaktifiyle türbidimetrik metodla Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.5 Serum α -1- Antitripsin incelemesi ölçümü

Serum α -1- Antitripsin incelemesi için inhale budesonide kullanımı öncesi ve sonrası saat 12:00' den önce vakumlu enjektör ile jelli düz tüpe alınan ve santrifüj edilen serum örneği Roche firmasının Integra 800 cihazında, Roche firmasının α -1- Antitripsin reaktifiyle türbidimetrik metodla Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarında çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubundan Becton Dickinson jelli seperatör tüplere alınan kandan 3500 rpm de 5 dakika santrifuj edilerek ayrılan serum örnekleri analiz yapılana kadar -80°C'de bekletildi.

3.6 Serum ACE ölçümü

Serum ACE incelemesi için kan örnekleri inhale budesonide kullanımı öncesi ve sonrası saat 12:00' den önce vakumlu enjektör ile jelli düz tüpe alınan ve santrifüj edildikten sonra ACE aktivitesi Sigma ACE kitiyle (Sigma-Aldrich Diag. Taufkirchen, Germany) furylacrylophenylalanylglycylglycine'nin furylacrylophenylalanine ve glycylglycine hidrolizine dayanan ölçüm prensibi ile Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi immünoloji laboratuvarında çalışılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundan Becton Dickinson jelli seperatör tüplere alınan kandan 3500 rpm de 5 dakika santrifuj edilerek ayrılan serum örnekleri analiz yapılana kadar -80°C’de bekletildi.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubu arasındaki çalışma başlangıcında istatistiksel anlamlılık, parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu cinsiyetleri arasındaki anlamlılık Chi-square testi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların (Grup I) tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümleri parametrik olmayan testlerden Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 (Statistical Packages for Social Sciences) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 27 orta astımlı hasta ve 25 alerjik hastalık hikayesi olmayan, sigaraya aktif yada pasif olarak maruz kalmamış, çalışmaya alındıkları dönemde vitamin veya herhangi bir ilaç kullanmayan ve akut yada kronik enfeksiyonu olmayan çocuklar incelendi. Birinci grupta ortalama 8.85 ± 0.40 yaşlarında orta astımlı 13 erkek ve 14 kız hasta bulunmaktaydı. İkinci grup kontrol grubunu oluşturmaktaydı ve ortalama 10.32 ± 0.37 yaşlarında 11 erkek ve 14 kız çocuktan oluşuyordu. Çalışma başlangıcında her iki grup arasında cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı açısından fark yoktu. Kontrol grubunun yaşları hasta grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.022$). Hasta grubunda ailede astım hikayesinin pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$).

Çalışma başlangıcındaki hafif-orta persistan astımlı hastaların (grup I) ve kontrol grubu olguların (grup II) yaş, vücut ağırlığı, boy, astım süresi, serum eozinofil, α -1- Antitripsin, Sistatin-C, ACE, serum IL-8, IgE ve ECP sonuçlarının minimum, maksimum ve ortalama $\pm$ standart hata değerleri Tablo 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4’de, gruplar arasındaki farkların anlamlılığı ise Tablo 4.5 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 ve 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.1. Grup I demografik özellikleri (minimum, maksimum, ortalama ve standart hata değerleri) (n = 27).

	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SH
Yaş	6.0	12.0	8.85 ± 0.40
Vücut ağırlığı (kg)	19.0	60.0	30.51 ± 2.16
Boy (cm)	114.0	155.0	130.94 ± 2.33
Astım süresi (yıl)	2	9	$5,03 \pm 0,34$

Tablo 4.2 Çalışma başlangıcında Grup I laboratuvar ölçümleri minimum, maksimum, ortalama ve standart hata değerleri (= 27).

Test	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SH
serum eozinofil(%)	0.2	21.3	7.46 $\pm$ 0.84
ECP(μ g/L)	6.67	200	48.93 $\pm$ 8.93
α 1- Antitripsin (mg/dl)	1.10	1.90	1.47 $\pm$ 0.03
Sistatin C (mg/L)	0.44	0.90	0.61 $\pm$ 0.02
ACE (U/L)	10.70	80.0	26.10 $\pm$ 3.6
İnterlökin-8 (pg/ml)	0.44	79.80	16.38 $\pm$ 3.14
Total Ig E (kU/L)	35	5000	607.58 $\pm$ 216.45

Tablo 4.3 Grup II demografik özellikleri (minimum, maksimum, ortalama ve standart hata değerleri) (n = 25).

	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SH
Yaş (yıl)	7.50	15.50	10.32 $\pm$ 0.37
Vücut ağırlığı (kg)	23.50	76.0	32.48 $\pm$ 2.17
Boy (cm)	125.0	168.0	137.92 $\pm$ 1.90

Tablo 4.4 Çalışma başlangıcında Grup II laboratuvar ölçümleri (minimum, maksimum , ortalama ve standart hata değerleri) (n= 25).

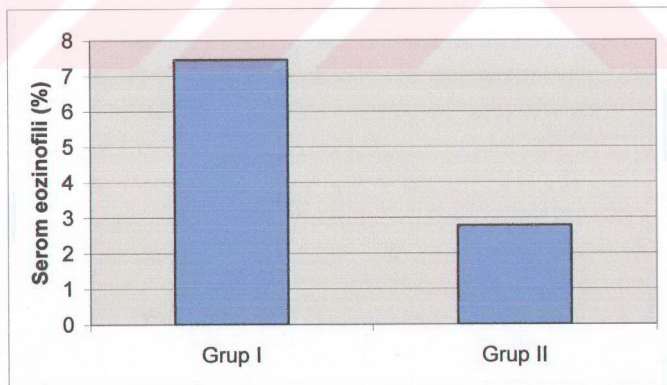
Test	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SH
serum eozinofil(%)	0.5	7.30	2.78 $\pm$ 0.3
ECP(ug/L)	2.25	47.0	13.40 $\pm$ 2.23
α -1- Antitripsin (mg/dl)	1.0	2.10	1.45 $\pm$ 0.04
Sistatin C (mg/L)	0.45	0.92	0.66 $\pm$ 0.02
ACE (U/L)	11.40	73.6	16.82 $\pm$ 2.39
İnterlökin-8 (pg/ml)	5.0	116.0	19,26 $\pm$ 4.86
Total Ig E (kU/L)	3.11	142.6	41.43 $\pm$ 7.83

Tablo 4.5 Grup I ve Grup II demografik özelliklerinin karşılaştırılması

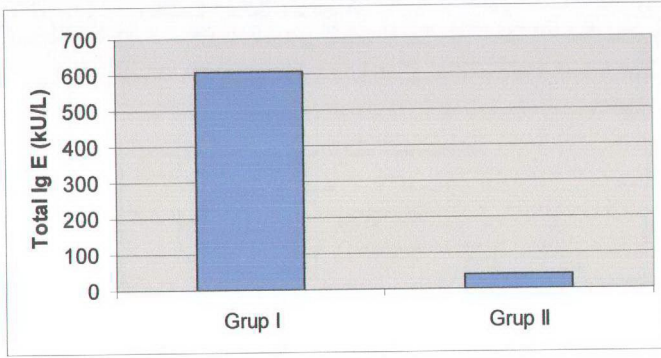
	GRUP I (n = 27) ortalama $\pm$ SH	GRUP II (n = 25) ortalama $\pm$ SH	p değeri
Yaş (yıl)	8.85 $\pm$ 0.40	10.32 $\pm$ 0.37	p=0.022*
Vücut Ağırlığı(kg)	30.51 $\pm$ 2.16	32.48 $\pm$ 2.17	p=0.169
Boy (cm)	130.94 $\pm$ 2.33	137.92 $\pm$ 1.90	p=0.51

Tablo 4.6 Çalışma başlangıcında Grup I ve Grup II'nin laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.

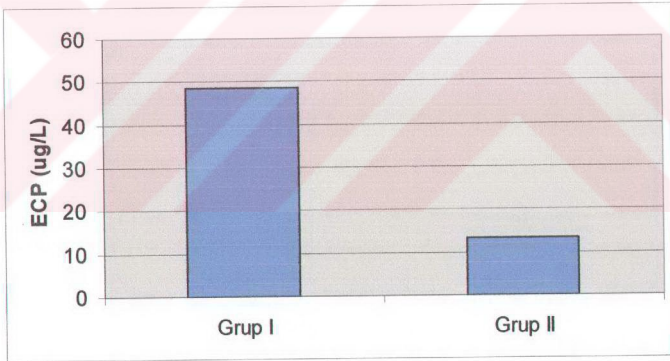
Test	Grup I (n = 27)	Grup II (n = 25)	p değeri
serum eozinofil(%)	7.46	2.78	p=0.0001*
Total Ig E (kU/L)	607.57	41.43	p=0.0001*
ECP(ug/L)	48.93	13.40	p=0.0001*
α -1- Antitripsin (mg/dl)	1.47	1.45	p=0.454
Sistatin C (mg/L)	0.61	0.66	p=0.161
ACE (U/L)	26.10	16.82	p=0.004*
İnterlökin-8 (pg/ml)	16.38	19,26	p=0.847



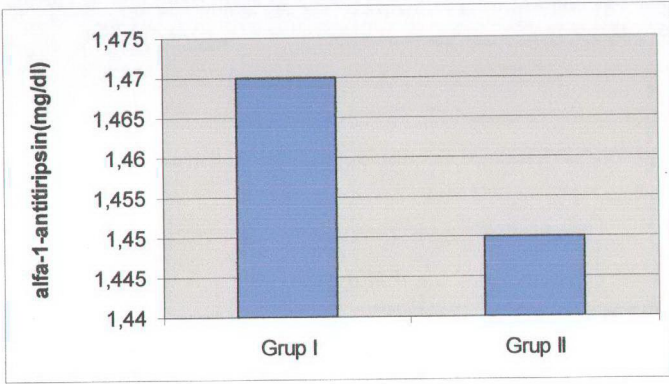
Şekil 4.1 Grup I ve Grup II'nin ortalama eozinofil düzeyleri
p<0.05



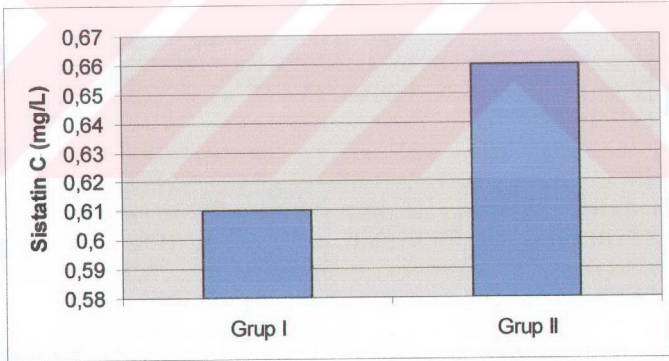
Şekil 4.2 Grup I ve Grup II'nin ortalama Total Ig E düzeyleri
 $p < 0.05$



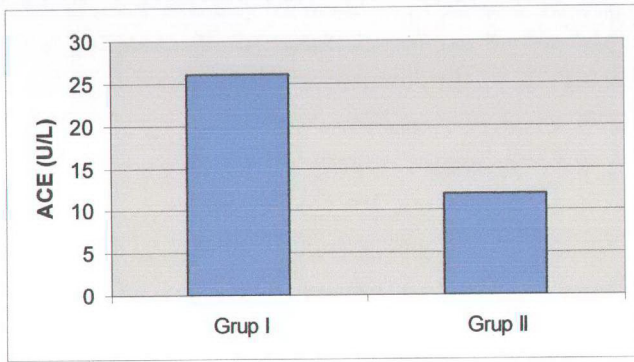
Şekil 4.3 Grup I ve Grup II'nin ortalama ECP düzeyleri $p < 0.05$



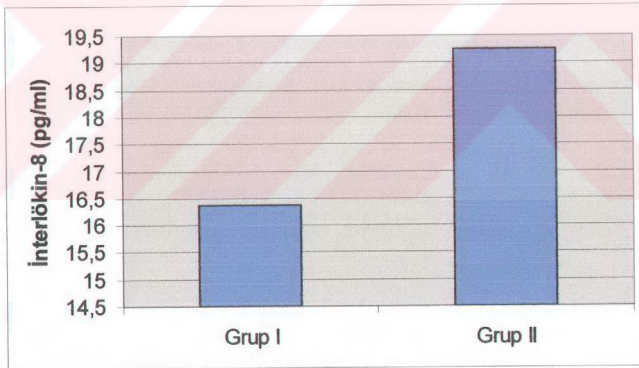
Şekil 4.4 Grup I ve Grup II'nin ortalama α -1- Antitripsin düzeyleri.
 $p > 0.05$



Şekil 4.5 Grup I ve Grup II'nin ortalama Sistatin C düzeyleri.
 $p > 0.05$



Şekil 4.6 Grup I ve Grup II ortalama ACE düzeyleri $p < 0.05$



Şekil 4.7 Grup I ve Grup II'nin ortalama İnterlökin-8 düzeyleri $p > 0.05$

Serum eozinofil düzeyleri

Çalışma başlangıcında her iki grup arasında serum eozinofil düzeyleri kıyaslandığında Grup I'de anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.6, Şekil 4.1). Astımlı hasta grubunda çalışma başlangıcına göre tedavi sonrasında serum eozinofil düzeyleri arasında anlamlı düşüş gözlenmiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.8).

Serum total IgE düzeyleri

Çalışma başlangıcında her iki grup arasında serum total IgE düzeyleri kıyaslandığında Grup I'de anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.6, Şekil 4.2). Astımlı hasta grubunda çalışma başlangıcına göre tedavi sonrasında serum total Ig E düzeyleri arasında anlamlı düşüş gözlenmiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.9).

Serum ECP düzeyleri

Çalışma başlangıcında her iki grup arasında serum ECP düzeyleri kıyaslandığında Grup I'de anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.6, Şekil 4.3). Astımlı hasta grubunda çalışma başlangıcına göre tedavi sonrasında serum ECP düzeyleri arasında anlamlı düşüş gözlenmiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.10).

Serum α -1-antitripsin düzeyleri

Çalışma başlangıcında her iki grup arasında serum α -1-Antitripsin düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.4). Astımlı hasta grubunda da çalışma başlangıcı ve tedavi sonrasında Serum α -1- Antitripsin düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.11).

Serum Sistatin C düzeyleri

Çalışma başlangıcında her iki grup arasında serum sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.5). Astımlı hasta grubunda tedavi başlangıcına göre tedavi sonrasında Serum sistatin C düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. (Tablo 4.7, Şekil 4.12).

Serum ACE düzeyleri

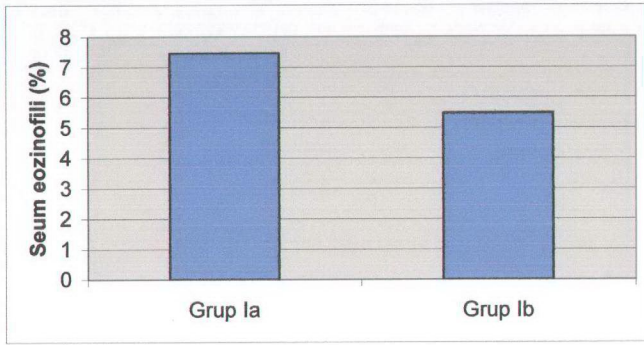
Grup I'in serum ACE aktivitesi Grup II'den anlamlı derecede yüksektir. (Tablo 4.6, Şekil 4.6). Astımlı hasta grubunda çalışma başlangıcı ve tedavi sonrasında Serum ACE düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.13).

Serum IL-8 düzeyleri

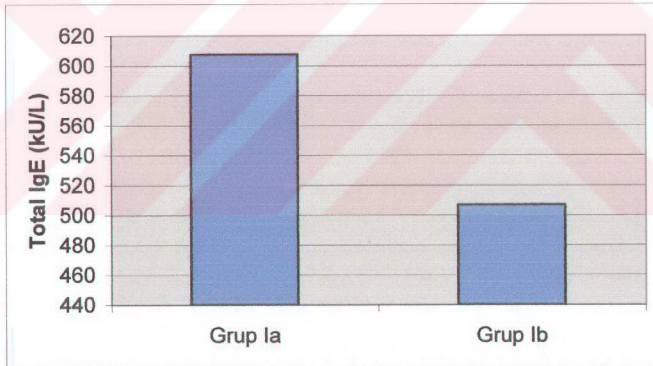
Çalışma başlangıcında her iki grup arasında Serum IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.7). Astımlı hasta grubunda da çalışma başlangıcı ve tedavi sonrasında Serum IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.14).

Tablo 4.7 Grup Ia , Grup Ib ortalama ve standart hata değerleri arasındaki farklılık.

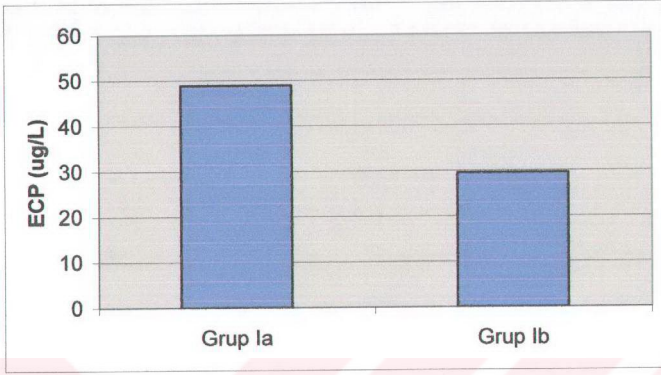
Test	Grup Ia (Tedavi Başlangıcı) ortalama $\pm$ SH	Grup Ib (Tedavi Bitimi) ortalama $\pm$ SH	p değeri
Serum eozinofil (%)	7.46 $\pm$ 0.84	5.48 $\pm$ 0.55	p=0.014*
Total Ig E (kU/L)	607.57 $\pm$ 216.45	506.98 $\pm$ 175.39	p=0.017*
ECP (μ g/L)	48.93 $\pm$ 8.93	29.54 $\pm$ 3.91	p=0.015*
α 1- Antitripsin (mg/dl)	1.47 $\pm$ 0.03	1.43 $\pm$ 0.05	p=0.369
Sistatin C (mg/L)	0.61 $\pm$ 0.02	0.54 $\pm$ 0.02	p=0.002*
ACE (U/L)	26.10 $\pm$ 3.6	26.97 $\pm$ 3.53	p=0.71
İnterlökin-8 (pg/ml)	16.38 $\pm$ 3.14	61,27 $\pm$ 25.69	p=0.099



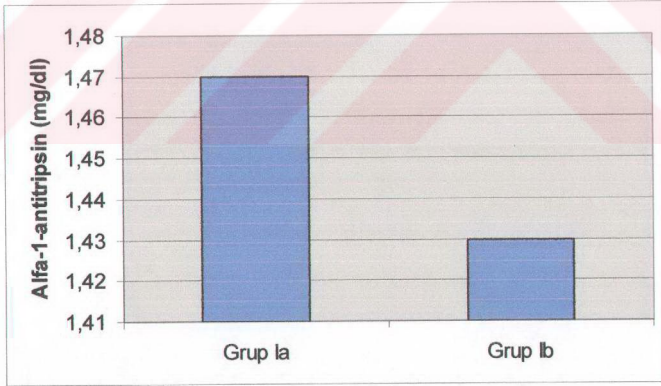
Şekil 4.8 Grup Ia ve Grup Ib'nin ortalama serum eozinofil düzeyleri
 $p=0.014$



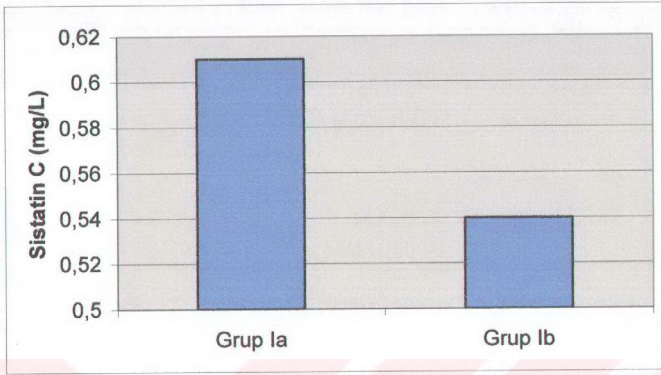
Şekil 4.9 Grup Ia ve Grup Ib'nin ortalama serum total IgE düzeyleri
 $p=0.0017$



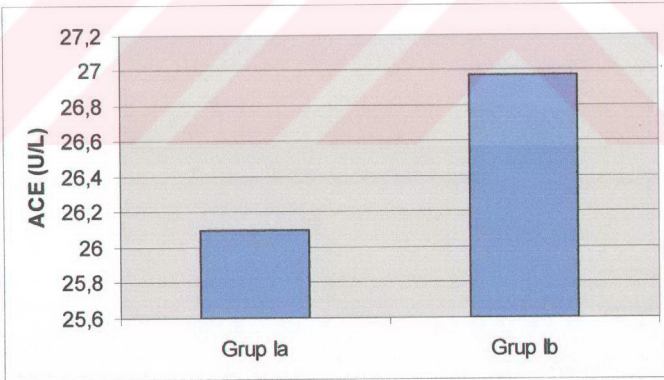
Şekil 4.10 Grup Ia ve Grup Ib ortalama serum ECP düzeyleri
 $p=0.015$



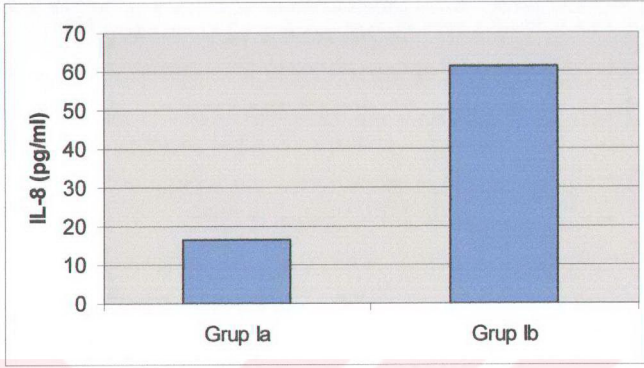
Şekil 4.11 Grup Ia ve Grup Ib'nin ortalama serum α -1- Antitripsin düzeyleri $p>0.05$



Şekil 4.12 Grup Ia ve Grup Ib'nin ortalama serum Sistatin C düzeyleri
 $p=0.002$



Şekil 4.13 Grup Ia ve Grup Ib'nin ortalama serum ACE düzeyleri
 $p>0.05$



Şekil 4.14 Grup Ia Grup Ib'nin ortalama serum İnterlökin-8 düzeyleri $p>0.05$

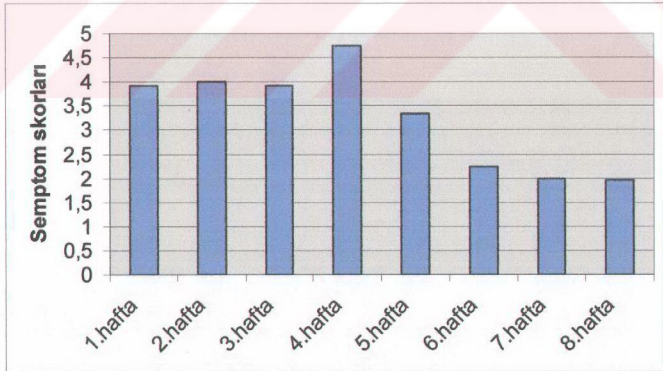
SEMPATOM SKORLARI:

İlk hafta gündüz ve gece semptom skorlamalarının ardışık olarak tedavi başlayınca kadar diğer haftalar ile karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık gözlenmediği halde tedavi başlangıcından sonra gündüz semptom skorlarında 5. ve 6. haftalarda, gece ise sadece 5. haftada anlamlı düşüş gözlenmiştir. Semptom skorlarının gece tedavi öncesi 4. hafta ile tedavi sonrası haftaların ortalaması karşılaştırıldığında ise anlamlı düşüş gözlenmemiştir ($p=0.367$). Gündüz semptom skorlamalarının tedavi öncesi 4. hafta ile tedavi sonrası haftaların ortalaması karşılaştırıldığında da anlamlı düşüş gözlenmemiştir ($p=0.074$).

Grup I'in (hasta grubu) haftalık semptom skorlarının ortalamalarının gündüz ve gece minimum, maksimum ve ortalama $\pm$ standart hata değerleri Tablo 4.8, 4.9 ve şekil 4.15, 4.16'da haftalar arasındaki farkların anlamlılığı ise Tablo 4.10 ve 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.8 Grup I'in gündüz semptom skorlarının ortalama ve standart ortalama hata değerleri

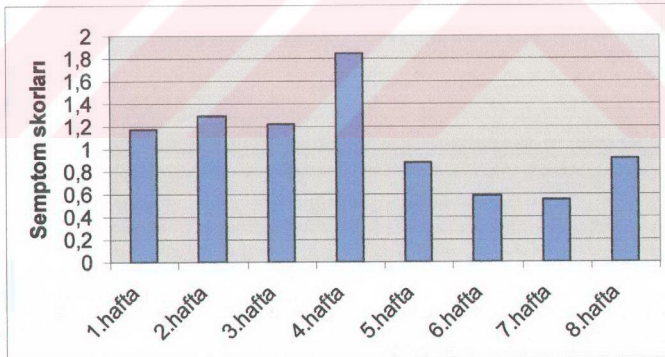
	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SH
1.Hafta	0	14	3.92 $\pm$ 0.87
2.Hafta	0	15	4 $\pm$ 0.91
3.Hafta	0	17	3.92 $\pm$ 0.85
4.Hafta	0	28	4.74 $\pm$ 1.25
5.Hafta	0	13	3.33 $\pm$ 0.74
6.Hafta	0	16	2.25 $\pm$ 0.69
7.Hafta	0	8	2.00 $\pm$ 0.56
8.Hafta	0	11	1.96 $\pm$ 0.6



Şekil 4.15 Grub I'in gündüz semptom skorlarını haftalık ortalama değerleri.

Tablo 4.9 Grup I'in haftalık gece semptom skorlarının ortalama ve standart ortalama hata değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SH
1.Hafta	0	10	1.18 $\pm$ 0.42
2.Hafta	0	6	1.29 $\pm$ 0.42
3.Hafta	0	6	1.22 $\pm$ 0.38
4.Hafta	0	21	1.85 $\pm$ 0.84
5.Hafta	0	6	0.88 $\pm$ 0.33
6.Hafta	0	4	0.59 $\pm$ 0.23
7.Hafta	0	6	0.55 $\pm$ 0.29
8.Hafta	0	6	0.92 $\pm$ 0.33



Şekil 4.16 Grup I'in gece semptom skorlarının haftalık ortalama değerleri.

Tablo 4.10 Grup I' de birinci hafta ile ardışık diğer ilk 4 haftanın karşılaştırılması

	Ortalamalar		p değeri
1.hafta ve 2.hafta gündüz skorları	3.92	4	p=0.863
1.hafta ve 3.hafta gündüz skorları	3.92	3.92	p=0.618
1.hafta ve 4.hafta gündüz skorları	3.92	4.72	p=0.793
1.hafta ve 2.hafta gece skorları	1.18	1.29	p=0.721
1.hafta ve 3.hafta gece skorları	1.18	1.22	p=0.796
1.hafta ve 4.hafta gece skorları	1.18	1.85	p=0.824

Tablo 4.11 Hastaların gündüz ve gece başlangıç ile tedavi haftalarının karşılaştırılması

	Ortalama		p değeri
4.hafta ve 5.hafta gündüz skorları	4.74	3.33	p=0.133
4.hafta ve 6.hafta gündüz skorları	4.74	2,25	p=0.026*
4.hafta ve 7.hafta gündüz skorları	4.74	2.00	p=0.071*
4.hafta ve 8.hafta gündüz skorları	4.74	1,96	p=0.063
4.hafta ve 5.hafta gece skorları	1.85	0,88	p=0.0313*
4.hafta ve 6.hafta gece skorları	1.85	0.59	p=0.167
4.hafta ve 7.hafta gece skorları	1.85	2.00	p=0.138
4.hafta ve 8.hafta gece skorları	1.85	0.92	p=0.562

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ PARAMETRELERİ

Grup I'in (hasta grubu) haftalık solunum fonksiyon parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası minimum, maksimum ve ortalama $\pm$ standart hata değerleri tablo 4.12 ve 4.13'de ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki farkların anlamlılığı tablo 4.14 ve şekil

4.18'de gösterildi. FEV₁/FVC haricinde tüm solunum fonksiyon test değerlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı artış saptandı.

Tablo 4.12 Grub I'in solunum fonksiyon test değerlerinin tedavi öncesi minimum, maksimum, ortalama ve standart ortalama hata değerleri

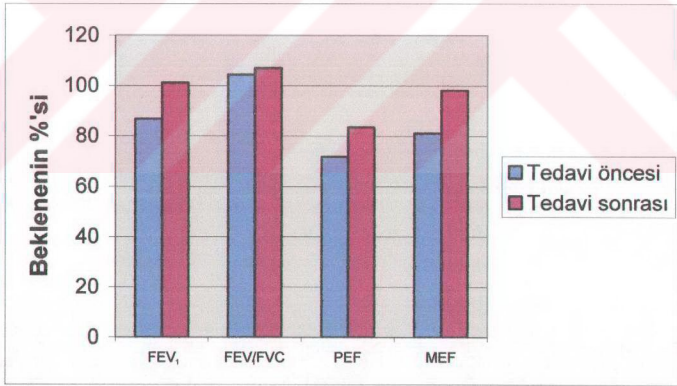
SFT Parametresi (Beklenin %' si)	Minimum	Maksimum	ortalama $\pm$ SH
FEV ₁	46	128	86.88 $\pm$ 3.5
FEV ₁ /FVC	85	118	104.44 $\pm$ 1.91
PEF	35	110	71.85 $\pm$ 3.71
MEF	27	132	81.14 $\pm$ 5.36

Tablo 4.13 Grub I'in solunum fonksiyon test değerlerinin tedavi sonrası minimum, maksimum, ortalama ve standart ortalama hata değerleri

SFT Parametresi (Beklenin %' si)	minimum	maksimum	ortalama $\pm$ SH
FEV ₁	51	136	101.22 $\pm$ 3.2
FEV ₁ /FVC	91	118	107.03 $\pm$ 1.48
PEF	52	123	83.48 $\pm$ 3.24
MEF	31	154	98.18 $\pm$ 4.62

Tablo 4.14 Grub I'in haftalık solunum fonksiyon test değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalamalarının karşılaştırılması

SFT Parametresi (Beklenin %'si)	Tedavi öncesi ortalama	Tedavi sonrası ortalama	p değeri
FEV ₁	86.88	101.22	p=0.001*
FEV/FVC	104.44	107.03	p=0.204
PEF	71.85	83.48	p=0.003*
MEF	81.14	98.18	p=0.002*



Şekil 4.18 Grub I'in haftalık solunum fonksiyon testi tedavi öncesi ve sonrası değerleri

TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından astım, sonuçları ile bireyi, aileyi ve toplumu önemli ölçüde etkiler. Astımın akılcı kontrolü, çocuğun okul devamsızlığının azalmasını, aileler üzerindeki maddi ve manevi yükün hafifletilmesini sağladığı gibi iyi tedavi edilen astımlı bir çocuk, havayolu duyarlılığı devam etse bile, normale çok yakın bir yaşam sürdürebilir ve solunum fonksiyonları normal olarak kalabilir.

Glukokortikosteroidler özellikle inhale steroidler astımda aktive olan birçok inflamatuvar mekanizmayı bloke ederek astım tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. Özellikle getirdikleri kullanım kolaylıkları ile beraber astımda inflamasyonda rol oynayan ve bizim çalışmamızda da gözönünde bulundurulan serum eozinofilleri, ECP ve serum total IgE' yi de belirgin düzeyde azaltmaktadır (115, 116, 117, 118, 119). Bu etkileri solunum fonksiyon parametreleri üzerine de yansiyarak doğrudan astımlı hastaların hayat kalitelerini yükseltmektedir (116).

Çalışmamızda kontrol grubunun serum eozinofil, total Ig E ve ECP düzeylerinin hasta grubunun tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunması literatür bilgileri ile uyumludur (117, 118, 119). Hasta grubunda tedavi sonrası dönemde tüm bu değerlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş bulunmuştur.

İlk hafta gündüz ve gece semptom skorlamalarının ardışık olarak tedavi başlayınca kadar diğer haftalar ile karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak dördüncü hafta gündüz semptom skorlamalarının tedavi başlangıcından sonraki haftalar ile karşılaştırılmasında gündüz semptom skorlarında tedavi başlangıcındaki ilk haftada anlamlı düşüş gözlemlenmediği halde çalışmanın altıncı ve yedinci haftalarında anlamlı düşüş gözlemlenmiştir. Tedavi başlangıcından sonra beşinci hafta gece semptom skorları haricinde diğer haftalarda tedavi öncesine göre anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Gündüz semptomu skorlamalarında tedavi sonrası anlamlı düşme saptansa da, tedavi başlangıcındaki ilk haftada (beşinci hafta) yeterli düşüş gözlemlenmemesinin

nedeni inhale steroidlerin etkisinin geç başlaması ile açıklanabilir. Gündüz ve gece semptom skorlamalarının tedavi öncesi 4. hafta ile tedavi sonrası haftaların ortalaması karşılaştırıldığında da farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada takip kartlarında hastalar tarafından bildirilen inhale kortikosteroidlerin medyan kullanımı % 95.4 iken, medyan gerçek kullanım %58.4 olarak bulunmuştur (120). Hasta grubumuzda da tedavi başlangıcında inhale kortikosteroid kullanımında uyumsuzluk olabilir. Ancak bu görüş solunum fonksiyon testi değerleri ile çelişmektedir zira solunum fonksiyon parametreleri tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Tedavinin sonlandırılmasından önceki haftada da (sekizinci hafta) tedavi başlangıcına göre anlamlı bir farklılık yoktu ve bu durum da solunum fonksiyon parametreleri ile çelişmektedir. SFT semptom skorundan daha hassas, daha güvenilir objektif bir parametre olup bu nedenle takipte daha değerlidir. Ancak benzer çalışmalarda gündüz ve gece semptom skorlamaları bizim çalışmamızda olduğu gibi sekiz hafta boyunca alınmamış olup sadece tedavi öncesi ve sonrası haftalarda skorlamalar yapılmıştır (121, 122). Çalışmamız semptom skorlamaları açısından daha detaylı veriler bulundurmaktadır. Semptom skorlarında yeterli düzeyde iyileşmenin görülmemesi çalışmamızda kullanılan inhale steroid dozu ve süresiyle de ilişkili olabilir. Kevin R. Murphy ve arkadaşlarının (122) yaptığı çalışmada hastalar 8 hafta boyunca 0.5 mg budesonide almış ve semptom skorlarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir. James W. Baker ve arkadaşları (123) 12 haftalık tedavi periyodunda 408 astımlı hastaya 0.25, 0.5 ve 1 mg budesonide vermişler ve tüm steroid dozlarında semptom skorlarında plaseboya göre düşüş saptanmıştır. Shapiro G ve ark (124) 12 haftalık çalışmasında hastalar 0.25, 0.5 ve 1 mg budesonide kullanmışlar ve tüm steroid dozlarında semptom skorlarında plaseboya göre düşüş saptamıştır. Çalışmamızın inhale steroid dozları literatür ile benzerlik göstermektedir ancak süre olarak daha kısa olup semptom skorlarında yeterli düzelmenin görülmeişini açıklamaktadır.

İnhale steroid kullanan hastalarda literatürde yer alan birçok çalışmada solunum fonksiyon testi değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır (124, 125). Astım tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan en önemli ve objektif

veri daha çok büyük hava yolu obstrüksiyonunu gösteren FEV₁ değerinin izlemidir (126). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak FEV₁, MEF ve PEF değerlerinde tedavi sonrası anlamlı artış gözlenmiştir. Ancak FEV₁/FVC değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Literatürdeki benzer çalışmaların büyük bir kısmında sadece FEV₁ değerleri karşılaştırılmış ve artış saptanmıştır (118). Bazı çalışmalarda ise diğer klinik parametrelerde belirgin düzelme görülmesine rağmen sadece FEV₁'de düzelme gösterilememiştir (127).

IL-8 nötrofilleri ve eozinofilleri inflamasyon alanına çekici ve aktive edici işleve sahip olup interlökin ailesinin kemotaktik kemokinleri içinde yer almaktadır (51). Astımlı hastaların bronş epitel hücrelerinde IL-8 ve GM-CSF'in artmış ko-ekspresyonu gösterilmiştir (106). Ancak bizim çalışmamızda astımlı hastalarda tedavi öncesi kontrol grubuna göre artmış serum IL-8 düzeyleri tespit edilmemiştir. Rosias PP ve ark. yaptığı çalışmada da kontrol grubu ile hafif-orta persistan hastaların serum IL-8 seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (126). Kortikosteroid tedavisi sonucu IL-8 seviyelerinde azalma rapor edilmesine rağmen bizim çalışmamızda böyle bir etki gözlenmemiştir (128). Ancak literatürde özellikle inhale budesonide tedavisi alan astımlı bireylerde yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası alınan bronşial biyopsilerde kontrol grubuna göre IL-8 seviyelerinde azalma görülürken istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (129). Başka bir çalışmada serbest IL-8 ağır atopik astımlı hastaların serum ve bronş epitelinde gösterilmiş ancak orta astımlı ve normal bireylerde gösterilememiştir (81). IL-8 seviyesindeki artış muhtemelen ağır astımlı ve akut astım atağı esnasında artmaktadır. Bu tez Liu CS ve ark. yaptığı bir çalışma ile de doğrulanmaktadır (130). Bu çalışmada akut astım atağında IL-8 seviyelerinde stabil astım durumuna göre anlamlı artış izlenmiştir. Çalışmamızdaki hasta grubunun hafif-orta persistan astım olması ve izlem süresince akut astım atağı geçirmemeleri kontrol grubuna göre ve tedavi sonrasındaki serum IL-8 düzeylerinde anlamlı farklılık olmamasını açıklamaktadır. Ayrıca astımlılarda inhale budesonide tedavisi sonrası IL-8 düzeylerinde düşüş olduğunu gösteren literatür çalışmalarında (129,130, 131) inhale budesonide 12 hafta ve 800 µgr/gün

dozunda kullanılmış olup bizim çalışmamızdaki izlem süresine göre uzun ve inhale steroid dozu açısından daha yüksek dozlar içermektedirler.

Sistatin C' nin biyolojik fonksiyonu tam olarak açıklanamamakla beraber, inhibitör kinetikleri ve ekstrasellüler konsantrasyonları göz önüne alındığında birçok sistein proteinazın ekstrasellüler inhibitörü olduğu göze çarpmaktadır. Sistatin C alveolar makrofajların önemli sekretuar ürünlerinden biridir ve inflamatuvar olayı düzenlemede önemli bir rolü vardır. Yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre astımlı hastalarda belirgin derecede yüksek sistatin C düzeyleri saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi kontrol grubu ile hasta grubu sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen hasta grubunda tedavi sonrası sistatin C düzeylerinde anlamlı bir düşüş bulunmaktadır. Kortikosteroidlerin sistatin C metabolizması üzerindeki etkisi HeLa hücrelerinde sistatin C transkripsiyonunu arttırarak olmaktadır. Nina Cinerman ve ark (95) yaptığı çalışmada sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre 1.5 kat yüksek bulunmuştur ancak astımlı hasta grubu üç ayrı alt gruptan oluşmaktaydı ve alt gruplar birbirleri ile kıyaslandığında günlük ortalama 16.8 mg oral kortikosteroid alan alt grup inhale veya oral steroid kullanmayan gruba göre daha yüksek sistatin C düzeylerine sahipti. Bu veriler astımın ağırlığı ile sistatin C seviyelerinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca aynı çalışmada sistatin C düzeylerindeki en yüksek düşüş bir haftalık oral kortikosteroid tedavisi alan grupta gözlenmiştir. Hasta grubumuzdaki bireylerin izlemin ilk dört haftasında inhale kortikosteroid kullanmadığı gözönüne alınsa da hafif –orta astım tanısı ile belirli bir süredir inhale kortikosteroid kullanmaktaydılar ve akut atakta değillerdi. İzlem başlangıcında mevcut kullandıkları steroidlerin etkisi altında olduklarından serum sistatin C düzeylerinin kontrol grubu ile farklılık göstermemesi açıklanabilir. Bu tez hastaların inhale kortikosteroid kullanımları sonrası sistatin C düzeylerinde anlamlı bir düşüş bulunması ile de örtüşmektedir. Literatürdeki çalışmalar uzun süreli astımı olan erişkin bireylerdeki sistatin C seviyelerini yansıtmakta olup, düzeyler hastalık şiddeti ile de koreledir. Ayrıca literatürde astımlı erişkin hastalar ile sağlıklı bireyler arasındaki sistatin C düzeyleri karşılaştırılmış olup, pediatrik yaş grubu ve inhale steroid kullanan pediatrik

hastalar ile ilgili yapılmış çalışma mevcut değildir. Çalışmamızdaki veriler çocukluk çağı astımında inhale kortikosteroid tedavisinin etkisini ortaya koyması bakımından değerli olup izlemde kullanılabilecek bir parametre olarak göze çarpmaktadır. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bir proteaz inhibitörü olan α -1-antitripsinin ağır eksikliği ve α -1-antitripsinin çeşitli fenotipleri ile astımın ilişkisini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır (96, 97). Ancak Lindmark B. ve ark. (96) çalışmasında astımlı ve normal popülasyonda α -1- Antitripsinin eksikliği için PiMZ ve SZ genotipi taşımanın prevalansı aynı bulunmuştur. Bir diğer çalışmada da PiZZ genotipinin astımlı çocuk hastalarla normal popülasyonda benzer olduğu bulunmuştur (132). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubumuz arasında α -1- antitripsinin düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamakta olup tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. K. Yasui ve ark. yaptığı çalışmada da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında astımlı çocuklarda hem akut atak esnasında hem de stabil dönemde serum α -1-antitripsinin düzeylerinde farklılık saptanmamıştır (133). Ancak literatürde inhale kortikosteroid kullanan çocuk hastaların serum α -1-Antitripsinin düzeylerini yansıtan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Pulmoner endotel prostoglandinler, norepinefrin, serotonin, bradikinin ve anjiotensin I gibi bazı vazoaaktif maddelerin metabolizmasında yer almaktadır. Anjiotensin I, ACE için substrat görevi görmektedir (97). Astımlı hastalarda serum ACE düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar (134, 135) bulunmakla beraber aksini destekleyen çalışmalarda mevcuttur (136). Ayrıca Gülberk U. ve ark yaptığı çalışmada serum ACE düzeyi ekstrasik astımda yüksek bulunurken intrinsik astımda düşük saptanmıştır (137). Ekstrasik astımda IgE'ye bağlı olarak meydana gelen antijen-antikor reaksiyonu bradikinin salınımını tetikler ve bradikinin ACE tarafından inaktive edildiğinden bu hastalarda ACE düzeyleri yüksektir. Kronik hipoksi serum ACE aktivitesini arttırırken , akut hipoksi azaltmaktadır (137). Literatürle uyumlu olarak çalışma başlangıcında hasta grubumuz ACE düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmaktadır. Ancak tedavi sonrası

astımlı hasta grubunda tedavi öncesine göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Frank-Piskorsa ve ark. atopik bronşial astımlı hastalarda yaptığı çalışmada kontrol grubu ile prednol tedavisi alan ve almayan hastalar arasında serum ACE düzeylerinde anlamlı farklılık bulamamıştır (138). Sadece akut astım atağı geçiren hastalarda anlamlı derecede artış bulunmuştur. Ramsay ve Ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise akut ağır astım atağındaki bireylerde plazma renin ve anjiotensin-II seviyelerinde artış saptanırken, bu parametrelerle serum ECP, ACE , total Ig E ve oksijen saturasyonları ve PaO₂ düzeylerinde anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (139). Çalışmamızdaki hastalarda serum ACE düzeyini etkileyecek kronik veya akut hipoksi, oksijen saturasyonları ve PaO₂ düzeyleriyle değerlendirilmemekle beraber hastalarımızda hipoksi yaratacak akut atak veya başka herhangi bir etken rol oynamamıştır. Literatürdeki veriler erişkin yaş gruplarını yansıtmakta olup, çocukluk çağı astımında ve inhale kortikosteroid kullanan astımlı çocuk hastalardaki serum ACE düzeyleri araştırılmamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda çalışmamızdaki serum ACE düzeylerinin bu anlamda değerli olup çocukluk çağı astımının tedavisi ve seyrinin izleminde önemli bir yeri olmadığını düşündürmektedir. Ancak daha geniş serilerle yapılacak fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hafif-orta persistan astımlı çocuk hastalarda yaptığımız çalışmada;

1- Hafif-orta persistan astımlı çocuk hastalarda uygun dozda ve yeterli sürelerde inhale kortikosteroid kullanımının solunum fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığını ve dolayısıyla hayat kalitesini arttırdığını görmekteyiz.

2- Günlük semptom skorlamalarının astımlı hastalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntem olamadığını düşünüyoruz, bunun yerine SFT verilerinden günlük PEF ölçümünün daha kolay uygulanabilir ve daha güvenilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

3- Tedavi alan hastalarda astım patogenezinde önemli rol oynayan parametrelerden serum eozinofili, total Ig E ve ECP' deki azalmanın astımın kontrolünde ve izleminde önemli bir yeri olduğu kanısına varılmaktadır.

4- Serum IL-8 seviyesinin ölçümünün ancak ağır astımlı vakalarda değerli olması nedeni ile hastaların büyük bir kısmının da hafif-orta persistan astımlı olduğu göz önünde bulundurulsa hastaların takibi açısından önemli bir yer arz etmemektedir.

5- Sistatin C düzeylerinin astımlı hastalarda yüksek bulunmasına rağmen tedavi öncesi çalışma grubumuzda kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermemesi ve tedavi sonrasında ise hasta grubunda anlamlı düzeyde azalması inhale kortikosteroid kullanan hastalardaki Sistatin C metabolizmasının daha detaylı araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

6- Çalışmamızda α -1- Antitripsinin düzeylerinin astımlı çocuk hastalar ve inhale kortikosteroid tedavisi ile ilişkisi bulunmamış olup sadece ağır α -1- Antitripsinin eksikliğinin astıma yol açtığını düşündürmektedir.

7- Hasta grubumuzun serum ACE düzeylerinde kontrol grubuna göre ve tedavi sonrasında değişkenlik görülmemiş olup hastalığın seyri ve tedavinin etkinliğinin izleminde yerinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shapiro GG. Management of Pediatric Astma (1998). Immunology and Allergy Clinics of North America;18:1.
2. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms : International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (1998). Eur Resp J;12:315-35.
3. Barnes BJ. Inhaled glucocorticoids for asthma (1995). N Engl J Med; 332: 868-875
4. Barnes BJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma (1996). Am J Respir Crit Care Med; 154: s21-s 27
5. Turктаş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish Children (2001). Turk J Pediatr Jan-Mar;43(1):1-11).
6. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T, Demir AU, Coplu L, Sahin AA, Artvinli M. Prevalance of Asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart (1999). Pediatr Allergy Immunol Nov;10(4):261-5.
7. Ronchetti R, Villa MP, Baretto M, Rota R, Pagani J, Martella S, Falasca C, Paggi B, Guglielmi F, Ciofetta Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy (2001). Eur Respir J May;17(5):881-6.
8. Liu MC, Hubbard WC, Proud D. Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics (1991). Am Rev Resp Dis, 144:51-58.
9. De Monchy JG, Kauffman HF, Venge P. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions (1995). Am Rev Resp Dis,131:373-76.
10. Pilewski JM, Albelda SM. Adhesion Molecules in the lung (1993). Am Rev RespDis,148:31-37.

11. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1,IL-3,IL-6, and GM-CSF (1989). *Blood*,73:1504-12
12. Flier JS, Underhill LH. The immunobiology of eosinophil (1991). *NEJM*,324:1110-18.
13. Adelroth E, Rosenhall L, Johansson S-A. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage (1990). *Am Rev Resp Dis* 142:91-99.
14. Dor PJ, Ackerman SJ, Gleich GJ. Charcot-Leyden crystal protein eosinophil granule major basic protein in sputum of patients with respiratory diseases (1984). *Am Rev Resp Dis*,130:1072-77.
15. Horn BR, Robin ED, Theodore J. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma (1975). *NEJM*,292:1152-55
16. O'Byrne PM, Inman MD. Induced sputum to assess airway inflammation in asthma (1996). *Eur Respir J*,9:2435-36.
17. Kirby JG, Hargreave FE, Gleich GJ. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects (1987). *Am Rev Resp Dis*,136:379-83.
18. Beasley R, Roche WR, Roberts JA. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation (1989). *Am Rev Resp Dis*,139:806-17
19. Horwitz RJ, Busse WW. Inflammation and asthma (1995). *Clinics in chest Medicine*,16:583-602.
20. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P. Intercellular adhesion molecule-1 (CAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* (1990),247:456-59.
21. Mcfadden ER, Gilbert IA (1992). Asthma. *NEJM*,27:1928-37.
22. Varner AE, Busse WW. Inflammation in asthma: Why it's so important?(1996). *Resp Dis*,17:605-16.
23. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Kita H. The effect of antigen challenge on the properties of airway eosinophils (1990). *Am Rev Resp Dis*,141:A934.
24. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma (1988). *Am Rev Resp Dis*,137:62-69.

25. Kirshenbaum AS, Goff JP, Dreskin SC. IL-3 dependent growth of basophil-like cells and mast like cells from human bone marrow (1989). *J Immunol*;142:2427.
26. Moore KW, Viera P, Fiorentino DF. Homology of cytokine synthesis inhibitor factor (IL-10) to the Epstein-Barr Virus Gene BCRF-1 (1990). *Science*;248:1230.
27. Woodroof FG, Fahy JV. A role for neutrophils in asthma? (2002) *Am J Med*;112:498-500.
28. Nocker RE, Out TA, Weller Fr. Influx of neutrophils into the airway lumen at 4 hour after segmental allergen challenge in asthma (1999). *Int Arch Allergy Immunol*;119:45-53.
29. Meager LC, Cousin JM, Seckl JR. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes (1996). *J Immunol*;156:4422-8.
30. Azzavi M, Bradley B, Jeffery PK. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma (1990). *Am Rev Resp Disease*;142:1407-13.
31. Gosset P, Tillie-Lebbond I, Oudin S. Production of chemokins and proinflammatory and antiinflammatory cytokins by human alveolar macrophages activated by IgE receptors (1999). *J Aller Clin Immunol*;103:289-97.
32. Chung F. Anti-inflammatory cytokins in asthma and allergy: IL-10, IL-12, interferon-gamma (2001). *Mediators Inflamm*;10:51-9.
33. Polito AJ, Proud D. Epithelia cells as regulators of airway inflammation (1998). *J Allergy Clin Immunol*;102:714
34. Kimpen J., Callaert H., Embrechts P., Bosmans E (1989), Influence of sex and gestational age on cord blood IgE. *Acta Paediatr Scand.*, 78, 233–238
35. Homburger HA (1986). Diagnosis of allergy: In vitro testing. *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 23, 279
36. Kjellman NIM., Croner S (1984), Cord blood Ig E determination for allergy prediction-a-follow-up to seven years of age in 1651 children. *Ann Allergy*, 53, 167

37. Henry B.J. (1998) Allergic Diseases. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods Book. s. 1016-1027
38. Berg T., Johansson SGO (1969). Ig E concentration in children with atopic disease: A clinical study. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol*, 36, 219
39. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, Michel FB. (1990). Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 323(15), 1033-1039
40. Henry B.J. (1998). Hematopoiesis. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods Book. s. 521-541
41. Smith H, Albert C. Asthma inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness (1992). *Clin Exp Allergy*; 22:187-97.
42. Maeda T, Kitazoe M, Tada H, de Llorens R, Salomon DS, Ueda M, Yamada H, Seno M (2002). Growth inhibition of mammalian cells by eosinophil cationic protein. *Eur. J. Biochem.* 269 (1), 307-316
43. Ackerman SJ, Makino S, Fukuda T. Eosinophils (1993) Biological and Clinical Aspects. CRC Press, Boca Raton, FL, s. 33-74
44. Gleich GJ., Loegering D.A., Bell M.P., Checkel J.L., Ackerman S.J., McKean D.J. (1986). Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: homology with ribonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83, 3146-3150
45. Snyder MR, Gleich GJ, (1997). Eosinophil-associated ribonucleases. In *Ribonucleases: Structures and Functions* (D'Alessio, G. & Riordan, J.F., eds), s. 425-514.
46. Lehrer RI, Szklarek D, Barton A, Ganz T, Hamann KJ, Gleich GJ, (1989). Antibacterial properties of eosinophil major basic protein and eosinophil cationic protein. *J. Immunol.*, 142, 4428-4434.
47. Ackerman SJ, Gleich GJ, Loegering DA, Richardson BA, Butterworth AE, (1985). Comparative toxicity of purified human eosinophil granule cationic proteins for schistosomula of *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 34, 735-745.

48. Motojima S, Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ, (1989). Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139, 801-805.
49. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA, (1986). Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature*, 321, 613-616.
50. Beppu T, Ohta N, Gon S, Sakata K, Inamura K, Fukase S, Kimura Y, Koike Y (1994). Eosinophil and ECP in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl.*, 511, 221-3.
51. Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B (1992). Correlation of eosinophils, ECP and soluble IL2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology*, 185(2), 88 -92.
52. Gustafsson R, Fredens K, Nettelbladt O, Hallgren R (1991). Eosinophil activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 34 (4), 414 -22.
53. Karawajczyk M, Pauksen K, Peterson CG, Eklund E, Venge P, (1995). The differential release of eosinophil granule proteins. Studies on patients with acute bacterial and viral infections. *Clin Exp Allergy*, 25(8), 713-9
54. Draper JC, Wietzerbin J. IFN-gamma decreases specific binding of tumor necrosis factor on murine macrophages (1991). *J Immunol*;146:1198-1203
55. Shepherd VL. Cytokine receptors in lung (1991). *Am J Respir Cell Mol Biol*;5:403-410
56. Hamid Q, Azzawi M, Ying S. Expression of mRNA for interleukins in mucosal bronchial biopsies from asthma (1991). *J Clin Invest*;87:1541-1546
57. Broide DH, Firestein GS. Endobronchial allergen challenge in asthma. Demonstration of cellular source of granulocyte-macrophage colony stimulating factor by in situ hybridization (1991). *J Clin Invest*;88:1048-1053
58. Robinson DS, Tsicopoulos A, Meng Q. Increased interleukin-10 messenger RNA expression in atopic allergy and asthma (1996). *Am J Respir Cell Mol Biol*;14:113-117
59. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation (1996). *Annu Rev Immunol*;14:233-258

60. Geha RS. Regulation of IgE synthesis in humans (1992). *J Allergy Clin Immunol*;90:143-150
61. Sanderson CJ, Warren DJ, Strath M. Identification of a lymphokine that stimulates eosinophil differentiation in vitro. Its relationship to interleukin 3, and functional properties of eosinophils produced in cultures (1985). *J Exp Med*;162:60-74
62. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils and disease (1992). *Blood*;79:3101-3109
63. Hallsworth MP, Litchfield TM, Lee TH. Glucocorticosteroids inhibit granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-5 enhanced in vitro survival of human eosinophils (1992). *Immunology*;75:382-385
64. Walker C, Virchow JC, Bruijnzeel PLB. T cell subsets and their soluble products regulate eosinophilia in allergic and non allergic asthma (1991). *J Immunol*;146:1829-1835
65. Forssmann U, Ugucioni M, Loetscher P. Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3, and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes (1997). *J Exp Med*;185:2171-2176
66. Park CS, Choi YS, Ki SY. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways (1998). *Eur Respir J*;12:872-878
67. Collins PD, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ. Co-operation between interleukin-5 and the chemokine, eotaxin, to induce eosinophil accumulation in vivo (1995). *J Exp Med*;182:1169-1174
68. Palframan RT, Collins PD, Severs NJ. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase (1998). *J Exp Med*;188:1621-1632
69. Moqbel R, Hamid Q, Ying S. Expression of mRNA and immunoreactivity for the granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in activated human eosinophils (1991). *J Exp Med*;174:749-752

70. Kita H, Ohnishi T, Okubo Y. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 release from human peripheral blood eosinophils and neutrophils (1991). *J Exp Med*;174:745-748
71. Walz A, Baggiolini M. Generation of the neutrophil-activating peptide NAP-2 from platelet basic protein or connective tissue-activating peptide III through monocyte proteases (1990). *J Exp Med*;171:449-454
72. Kasahara K, Strieter RM, Chensue SW. Mononuclear cell adherence induces neutrophil chemotactic factor/interleukin-8 gene expression (1991). *J Leuk Biol*;50:287-295
73. Braun RK, Franchini M, Erard F. Human peripheral blood eosinophils produce and release interleukin-8 on stimulation with calcium ionophore (1993). *Eur J Immunol*;23:956-960
74. Galy AH, Spits H. IL-1, IL-4, and IFN-gamma differentially regulate cytokine production and cell surface molecule expression in cultured human thymic epithelial cells (1991). *J Immunol*;147:3823-3830
75. Kwon O, Au BT, Collins PD. Tumour necrosis factor-induced interleukin-8 expression in pulmonary cultured human airway epithelial cells (1994). *Am J Physiol*;267:L398-L405
76. Nakamura H, Yoshimura K, McElvaney NG. Neutrophil elastase in respiratory epithelial lining fluid of individuals with cystic fibrosis induces interleukin-8 gene expression in a human bronchial epithelial cell line (1992). *J Clin Invest*;89:1478-1484
77. Baggiolini M, Wymann MP. Turning on the respiratory burst (1990). *Trends Biochem Sci*;15:69-72
78. Bussolino F, Sironi M, Bocchietto E. Synthesis of platelet-activating factor by polymorphonuclear neutrophils stimulated with interleukin-8 (1992). *J Biol Chem*;267:14598-14603
79. Kern P, Wymann MP, von Tscharner V. Shape changes, exocytosis, and cytosolic free calcium changes in stimulated human eosinophils (1991). *J Clin Invest*;87:2012-2017

- 80.** Bischoff SC, Baggiolini M, De Weck AL. Interleukin 8-inhibitor and inducer of histamine and leukotriene release in human basophils (1991). *Biochem Biophys Res Commun*;179:628-633
- 81.** Shute JK, Vrugt B, Lindley IJ. Free and complexed interleukin-8 in blood and bronchial mucosa in asthma (1997). *Am J Respir Crit Care Med*;155:1877-1883
- 82.** Zhu Z, Tang W, Ray A. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro: evidence for nuclear factor B-dependent transcriptional activation (1996). *J Clin Invest*;97:421-430
- 83.** Henskens YMC, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Cystatins in health and disease (1996). *Biol Chem Hoppe-Seyler*;377:71-86.
- 84.** Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine (1986). *J Biol Chem*;26:11282-9.
- 85.** Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim USR. Transhyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas (1995). *Histopathology*;26:559-664.
- 86.** Henskens YMC, van den Keijbus PAM, Veerman ECI, Van derWeijden GA, Timmerman MF, Snoek CM. Protein composition of whole and parotid saliva in healthy and periodontitis subjects. Determination of cystatins, albumin, amylase and IgA (1996). *J Periodont Res*;31:57-65.
- 87.** Buttle DJ, Abrahamson M, Burnett D, Mort JS, Barrett AJ, Dando PM. Human sputum cathepsin B degrades proteoglycan, is inhibited by alpha2-macroglobulin and is modulated by neutrophil elastase cleavage of cathepsin B precursor and cystatin C (1991). *Biochem J*;276:325-31.
- 88.** Warfel AH, Cardozo C, Yoo OH, Zucker-Franklin D. Cystatin C and cathepsin B production by alveolar macrophages from smokers and nonsmokers (1991). *J Leukocyte Biol*;49:41-7.
- 89.** Chapman Jr. HA, Reilly Jr. JJ, Yee R, Grubb A. Identification of cystatin C, a cysteine proteinase inhibitor, as a major secretory product of human alveolar macrophages in vitro (1990). *Am Rev Respir Dis*;141:698-705.

90. Kos J, Lah T. Cysteine proteinases and their endogenous inhibitors: target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (1998). *Oncol Rep*;5:1349–61.
91. Bollengier F. Cystatin C, alias post-g-globulin: a marker for multiple sclerosis?(1987) *J Clin Chem Clin Biochem*;25:589–93.
92. Colle J A, Tavera C, Prevot D, Leung-Tack J, Thomas Y, Manuel Y. Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection (1992). *J Immunoassay*;13:47–60.
93. Brzin J, Popovic T, Turk V. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases (1984). *Biochem Biophys Res Commun*;118:103–9.
94. Kabanda A, Jadoul M, Pochet JM, Lauwerys R, Van Ypersele de Strihou C, Bernard A. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis (1994). *Kidney Int*;45:1689–96.
95. Nina Cimerman , Pika Mesko Brguljan , Marta Krasovec , Stanislav Suskovic , Janko Kos. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients (2000). *Clinica Chimica Acta* 300 83–95
96. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli H, Nejat M. Atopy, Asthma and Emphysema in Patients with Severe alpha-1-antitrypsin deficiency (1997). *Am. J. Crit. Care. Med*, Volume 156, Number 1, July, 68-74
97. Lindmark B, Svenonius E, Eriksson S. Heterozygous alpha 1-antichymotrypsin and PiZ alpha 1-antitrypsin deficiency. Prevalance and clinical spectrum in asthmatic children (1990). *Allergy Apr*;45(3):197-20
98. Tutluoglu B, Inan A, Cersek A. The relationship between serum ACE activity and total Ig E levels in patients with bronchial asthma (1998). *Pneumoftiziologia. Apr-Jun*;47(2):95-7.
99. Sibbald B, Horn ME, Gregg I. A family study of genetic basis of asthma and wheezy bronchitis (1980). *Arc Dis Child*;55:354-7.
100. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma (1999). *Clin Exp Allergy*;29:1023-32.

- 101.** Illig T, Wjst M. Pediatric Respiratory Reviews (2002) Volume 3 Number 1 March
- 102.** Cookson Wo, Sharp PA, Faux JA, Hopkins JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. (1989); Lancet 1292-5.
- 103.** Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? (1999) Thorax;54:268-72.
- 104.** Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three year follow-up (1997). Am J Respir Crit Care Med; 156:403-9.
- 105.** Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma (1999). Clin Exp Allergy;23:941-8.
- 106.** Clarke CW, Aldons PM. The nature of asthma in Brisbane(1979). Clin Allergy;9:147-52.
- 107.** Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to housedust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study (1990). N Engl J Med;323:502-7.
- 108.** Platts-Mills T, Vaugan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik J. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study (2001). Lancet;357:752-6
- 109.** Lim KG, Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disorders (1998). Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW . Allergy, Volume II. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, s. 783-798.
- 110.** Peat JK, Toelle BG. Serum IgE levels atopy and asthma in young adults results from longitudinal cohort study (1996). Allergy: 41- 804-810.
- 111.** American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing -1999. Am J Respir Crit Care Med 161: 309-329, 2000.
- 112.** Toraks derneği, Ulusal Astı Tanı ve Tedavi Rehberi (2000). Toraks dergisi 1;4-31
- 113.** Pocket guide for asthma management and prevention in children (2004). GINA updated 2004

114. Burke C, Power CK, Norris A, Condez A, Schmekel B, Poulter LW. Lung function and immunopathological changes after inhaled corticosteroid therapy in asthma (1992). *Eur J.* 5:73-79.
115. A Sahid El-Rahdi, Calaire L Hogg, Jatinder K, Andrew Bush, Christopher J Corrigan. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma(2000). *Arch Dis Child*;83:158-162
116. Atelmach I, Grzelewski T, Majak P, Bobrowska M, Kuna P. The effect of triamnicolone, montelukast and formoterol on serum levels of IL-4, IgE, and clinical parameters in children with asthma (2001). *Pol Merkurius Lek. Sep*;11 (63):247-51
117. B.Vila-Indurain, F.Munoz-Lopez, M. A. Martin-Mateos. Evaluation of blood eosinophilia and the eosinophilic cationic protein (ECP)in the serum of asthmatic children with varing degree of severity (1999). *Allerggologia et Immunopathologia. Viernes 1 Octubre, Volume 27-Numero 6* p. 304-308
118. M.O. Hoekstra, H. Hovenga, J. Gerritsen, H.F. Kauffman. Eosinophils and eosinophil-derived proteins in children with moderate asthma (1996). *Eur Respir J.* 9, 2231-2235
119. Wilfried Gruber, Ernst Eber, Andreas Pflieger, Manfred modl, Ingrid Meister, Elisabeth Weinhandl, Maximillian S.Zach. Seum eozinophilic cationic protein and bronchial responsiveness in pediatric and adolescent asthma patients (1999). *Chest*;116:301-305.
120. Henry Milgrom, Bruce Bender, Lynn Ackerson, Pamela Bowry, Bernita Smith, Cynthia Rand. Treatment failure and independence in asthmatic children (1996). *J.Allergy Clin. Immunol*;98:1051-7
121. I. Stelmach, J. Jerzynka, P. Kuna. A randomized, double- blind trial of teh effect of glucocorticoid, antileukotriene and β -agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma (2002). *Clin Exp Allergy* 32: 264-269,
122. Kevin R. Murphy, MD, Sherahe Fitzpatrick, MD, Mario Cruz-Rivera, PhD, MPH, Christopher J. Miller, MStat and Bhash Parasuraman, PhD. Effects of Budesonide Inhalation Suspension Compared With Cromolyn Sodium Nebulizer Solution on Health Status and Caregiver Quality of Life in Childhood Asthma (2003). *Pediatrics* Vol. 112 No. 3 September, s. e212-e219

- 123.** James W. Baker, Michael Mellon, Jeffrey Wald, Michael Welch, Mario Cruz-Rivera, and Karen Walton-Bowen. A Multiple-dosing, Placebo-controlled Study of Budesonide Inhalation Suspension Given Once or Twice Daily for Treatment of Persistent Asthma in Young Children and Infants (1999). *Pediatrics* Vol. 103 No. 2 February, s. 414-421
- 124.** Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma (1998). *J Allergy Clin Immunol.* Nov;102(5):789-96.
- 125.** Shapiro GG, Mendelson LM, Pearlman DS. Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids (2001). *Ann Allergy Asthma Immunol.* Jun;86(6):633-40.
- 126.** Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, Pennings HJ, Hendriks HJ, Van Iersel MP, Jobsis Q. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol* (2004). Aug;38(2):107-14.
- 127.** Stelmach I, Grzelewski T, Stelmach W, Majak P, Jerzynka J, Gorski P, Kuna P. The effect of triamnicolone, montelukast and on eosinophil blood counts, ECP serum levels and clinical progression of asthma in children (2002). *Pol Merkurius Lek.* Mar;12 (69):208-13
- 128.** Gangemi S, Ruello A, Arena A, Pirazolli A, Di Blasi P, Alba R. In vitro effect of fluticasone propionate on IL-8 production by monocytes obtained from patients affected by moderat-severe allergic asthma (2002). *Pharmacology.* Oct;66(2):57-60
- 129.** Susan J. Wilson, Annika Wallin, Giovanni Della-Cioppa. Effects of Budesonide and Formeterol on NF-kappa B Adhesion Molecules, and cytokines in Asthma (2001). *Am. J. Crit. Care. Med.* Volume 164, Number 6, September, 1047-1052.
- 130.** Liu CS, Han Z, Wang Z. Significance Detecting serum IL-6, IL-8 and IL-10 in asthmatic children (1999). *Clin Exp Allergy*;29:1023-32.

- 131.** Basyigit I, Yildiz F, Ozkara SK, Boyaci H, Ilgazli A. Inhaled corticosteroid effects both eosinophilic and non-eosinophilic inflammation in asthmatic patients (2004) . *Mediators Inflamm.* Aug;13(4):285-91.
- 132.** Niggemann B, Claussen M, Koepp P. Homozygous alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ) and bronchial asthma in childhood--is there a connection?. *Klin Padiatr.* (1992) Mar-Apr;204(2):98-101.
- 133.** K. Yasui, H. Kanda, T. Iwanami and A. Komiyama. Increased serum concentration of urinary trypsin inhibitor with asthma exacerbation (2003). *Eur Respir J*; 22:739-742
- 134.** T. Plusa, A. Chcialowski, W. Piechota and mpirozynski. Activitiy of angiotensin I converting nzyme in sarcoidosis, atopic bronchial asthma and acute bronchitis (1990). *Allergol Et Immununopatol.*,18.4(217-221),
- 135.** Qian X, Lin Y, Sun M. Change of angiotensin system and the effects of corticosteroid on it in asthmatic quinea pigs (2000). *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* Dec;22(6):577-9
- 136.** Roisman GL, Danel CJ, Lacronique JG, Alhenc-Gelas F. Decreased expression of angiotensin-converting enzyme in the airway epithelium of asthmatic subjects is associated with eosinophil inflammation (1999). *J Allergy Clin Immunol.* Aug ;104(2 Pt 1):402-10.
- 137.** Uçar G, Yıldırım Z, Ataol E, Yurdanur E, Biber E. Serum angiotensin converting enzyme activity in pulmonary diseases: Correlation with lung function parameters (1997). *Life Sciences*, Vol. 61, No.11, s.1075-1082,
- 138.** Frank-Piskorska A, Lypka A, Konieczna M. Serum angiotensin converting enzyme (SACE) in patients with atopic bronchial asthma (1991). *Pneumonol Alergol Pol.*;59(7-8):13-6
- 139.** S.G. Ramsay, K.D. Dagg, I.C. McKay, B.J. Lipworth, C. McSharry, N.C. Thomson. Investigations on the renin-angiotensin system in acute severe asthma(1997). *Eur Respir J*; 10: 2766–27

VERİLERİN DÖKÜMÜ

Grup I Hasta No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	Ailede astım hikayesi	Astım Süresi (yıl)
1	11	E	134	36.5	+	6
2	12	K	147	40	+	6
3	8.5	E	147	40	+	3
4	7.5	K	119	26	+	7
5	10.5	K	132.5	27,8	-	7
6	6.5	E	128	26	-	3
7	10.5	K	123	21.5	+	6
8	10	E	140	39	+	5
9	7	K	125	24	-	4
10	7	K	125	25	+	3
11	11.5	K	136.5	27	+	9
12	7	K	116	20	+	6
13	6	E	114.5	19	-	2
14	11	K	143	31	+	5.5
15	7.5	K	118	20	+	5
16	10	K	147	37.5	+	6
17	7	E	123	23	+	5
18	10	E	141	30	+	7
19	6.5	K	126	25	+	4
20	8	E	122	22	+	5
21	6	E	117	22	+	2
22	12	E	143	52.5	+	6
23	7.5	K	114	20	+	6
24	12	K	155	60	+	5
25	6.5	E	120	27	+	3.5
26	11	E	133	26	+	2
27	9	E	146	56	-	7

Grup Ia Hasta No	Serum eozinofil (%)	Total Ig E (kU/L)	ECP(ug/L)	α 1- Antitripsin (mg/dl)
1	11.3	650	136	1.3
2	4.5	425	32	1.4
3	4.2	38	26.3	1.5
4	4.9	211	14.4	1.6
5	6.1	140	22	1.5
6	8	37.3	25	1.6
7	3.8	108	29	1.3
8	5.8	572	32	1.4
9	10.7	3123	28	1.4
10	8.8	214	59.5	1.7
11	6.7	176	32.6	1.6
12	16.3	1837	62.4	1.4
13	5.6	35,2	36.5	1.1
14	0.2	113	10.7	1.7
15	10.9	86,5	95.9	1.6
16	6.4	178,4	55.2	1.6
17	4.3	100	6.67	1.7
18	8.4	340	13	1.4
19	21.3	1776	200	1.2
20	2.6	83	81.5	1.4
21	4.5	419	26.5	1.9
22	10.9	5000	142	1.4
23	6.4	105	24.9	1.4
24	5.3	153	27	1.2
25	11	225	68.9	1.6
26	9.4	199.47	15.9	1.1
27	3.3	59.72	17.4	1.7

Grup Ia Hasta No	Sistatin C (mg/L)	ACE(U/L)	İnterlökin-8 (pg/ml)
1	0.56	16.1	5.90
2	0.63	16.90	10.70
3	0.63	54.00	8.00
4	0.78	73.50	5.60
5	0.49	24.00	13.70
6	0.61	80.00	17.90
7	0.47	14.10	28.90
8	0.72	40.80	10.20
9	0.51	23.00	9.50
10	0.53	17.70	6.90
11	0.44	49.50	9.60
12	0.77	12.00	13.00
13	0.72	17.40	9.90
14	0.56	13.10	5.20
15	0.44	12.60	0.44
16	0.53	21.00	5.60
17	0.70	10.70	43.90
18	0.71	23.80	79.80
19	0.67	16.10	39.70
20	0.45	17.00	12.00
21	0.54	15.00	24.90
22	0.90	14.00	6.30
23	0.57	13.10	14.70
24	0.70	23.70	16.20
25	0.76	19.40	14.50
26	0.66	20.30	23.00
27	0.66	46.00	6.30

Grup Ib Hasta No	Serum eozinofil (%)	Total Ig E (kU/L)	ECP(ug/L)	α 1- Antitripsin (mg/dl)
1	5.20	385	39.50	1.40
2	3.80	250	18	1.30
3	4.10	38	17.80	1.80
4	8.50	211	33.60	1.70
5	5.20	108	17.30	1.30
6	2.70	45.6	13.90	1.20
7	1.90	108	17	1.50
8	5.10	253	25	1.20
9	14.70	3123	28	1.30
10	3.80	113	11.80	1.50
11	4.20	176	50	1.60
12	10.10	1392	46	1.40
13	4.80	39.8	18.50	1.00
14	7.20	29.2	29.20	1.80
15	4.40	88.9	20.60	1.40
16	5.00	127	49	1.40
17	2.90	90	14.50	1.30
18	1.90	252	5.03	1.20
19	6.00	2654	57.80	1.80
20	9.20	25	31	1.60
21	3.20	410	24.60	1.80
22	9.70	3000	44.00	1.30
23	6.10	88	99.20	1.66
24	3.20	110	18	1.00
25	7.00	261	51	2.00
26	4.80	218	12	1.00
27	3.30	93	5.33	1.30

Grup Ib Hasta No	Sistatin C (mg/L)	ACE(U/L)	İnterlökin-8 (pg/ml)
1	0.56	21	152
2	0.82	16	10.50
3	0.44	22.40	687
4	0.70	58.50	170
5	0.61	13.00	11
6	0.60	51.60	9
7	0.44	7.50	44.10
8	0.68	32.00	6
9	0.50	16	96.70
10	0.52	76.60	15.80
11	0.44	15.60	23.50
12	0.77	12.30	28.60
13	0.53	32	44.60
14	0.56	12.50	5.10
15	0.22	13.40	0.44
16	0.44	12	24.00
17	0.64	40	7.10
18	0.62	18	24.90
19	0.56	14.60	19.30
20	0.32	10	6
21	0.44	34.60	41.80
22	0.72	23.00	5.80
23	0.44	42.00	136.00
24	0.72	19.20	60.00
25	0.44	25.30	5
26	0.42	20.50	12
27	0.51	68.60	8.30

Grup I Hasta No	1. hafta gündüz skoru	2.hafta gündüz skoru	3. hafta gündüz skoru	4. hafta gündüz skoru
1	12	10	0	0
2	4	4	2	2
3	0	0	0	0
4	3	4	4	4
5	4	2	4	5
6	14	15	17	18
7	0	0	0	0
8	1	1	7	1
9	2	0	0	0
10	6	14	12	2
11	0	0	0	0
12	12	11	10	7
13	12	14	3	0
14	1	3	2	28
15	0	0	5	0
16	1	4	4	3
17	8	2	0	9
18	0	0	0	0
19	0	2	0	8
20	2.00	2	2	1
21	0	0	4	14
22	5	5	10	7
23	3	6	3	3
24	6	4	4	8
25	0	0	3	2
26	10	5	10	6
27	0	0	0	0

Grup I Hasta No	5. hafta gündüz skoru	6.hafta gündüz skoru	7. hafta gündüz skoru	8. hafta gündüz skoru
1	0	0	7	2
2	1	0	0	0
3	0	0	1	2
4	6	6	7	10
5	1	1	1	0
6	13	16	8	7
7	0	0	0	0
8	4	1	3	3
9	2	3	8	0
10	7	5	6	11
11	0	0	0	0
12	3	4	1	0
13	0	0	0	0
14	12	6	0	0
15	0	0	0	0
16	0	0	0	0
17	5	0	0	0
18	3	7	7	3
19	0	0	0	0
20	1	1	0	4
21	4.	0	0	0
22	7	0	0	0
23	3	0	0	3
24	11	5	2	2
25	2	1	0	0
26	5	5	3	6
27	0	0	0	0

Grup Ia Hasta No	FEV	FEV/FVC	PEF	MEF
1	74	96	64	54
2	89	118	86	132
3	121	110	79	115
4	128	106	109	130
5	93	104	100	86
6	82	116	52	85
7	50	85	42	27
8	91	104	82	91
9	88	100	71	71
10	87	114	80	101
11	93	116	76	99
12	94	94	68	63
13	80	112	63	74
14	76	97	48	60
15	80	92	40	53
16	46	97	35	33
17	81	89	59	51
18	92	117	86	113
19	74	110	66	69
20	77	92	67	51
21	81	115	74	89
22	80	93	84	69
23	90	117	89	103
24	98	105	66	91
25	128	107	110	123
26	91	100	85	79
27	82	114	59	79

Grup I Hasta No	1. hafta gece skoru	2.hafta gece skoru	3. hafta gece skoru	4. hafta gece skoru
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	2	3	0	2
5	0	0	0	0
6	10	4	1	7
7	4	8	4	0
8	1	5	6	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	4	0	0	0
14	1	2	1	21
15	0	0	0	0
16	0	2	6	5
17	2	0	0	0
18	0	0	0	0
19	0	0	1	6
20	0	0	0	0
21	0	0	0	0
22	2	2	4	0
23	0	0	0	0
24	3	3	3	5
25	0	0	2	1
26	3	6	5	3
27	0	0	0	0

Grup I Hasta No	5. hafta gece skoru	6.hafta gece skoru	7. hafta gece skoru	8. hafta gece skoru
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	2	4	1	4
5	0	0	0	0
6	4	1	0	1
7	3	4	0	5
8	2	1	3	1
9	0	3	5	0
10	0	0	0	3
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	2	0	0	0
15	0	0	0	0
16	0	0	0	0
17	0	0	0	0
18	0	0	0	0
19	0	0	0	0
20	0	0	0	2
21	0	0	0	0
22	0	0	0	0
23	0	0	0	0
24	6	1	6	6
25	0	0	0	0
26	5	2	0	3
27	0	0	0	0

Grup Ib Hasta No	FEV	FEV/FVC	PEF	MEF
1	97	103	57	82
2	104	108	59	98
3	123	101	123	102
4	133	102	102	109
5	99	101	98	87
6	95	116	84	134
7	51	95	52	31
8	91	107	97	94
9	92	91	58	61
10	107	109	92	112
11	100	109	88	95
12	122	109	94	114
13	80	114	71	88
14	102	95	63	73
15	96	116	86	104
16	96	100	74	74
17	118	106	91	103
18	94	116	89	120
19	98	117	81	109
20	101	110	74	97
21	95	118	83	101
22	98	95	78	83
23	95	116	107	154
24	121	109	72	115
25	136	106	101	131
26	96	105	92	88
27	93	116	88	92

Grup II Hasta No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	Ailede Astım hikayesi
1	10.5	E	139	31.5	+
2	10	K	137	29.5	-
3	8	E	137	41	-
4	13	K	135	24	-
5	9.5	K	128	25.5	-
6	10	K	128	26.5	-
7	10	E	136	28	-
8	8	E	125	24	-
9	11	E	140	35	-
10	12.5	K	158	76	-
11	9	E	136	31	-
12	9.	E	140	44	-
13	7.5	K	125	23.5	-
14	11	E	134	24.5	-
15	15.5	E	168	45	-
16	11	K	139	29.5	-
17	12	E	144	35	+
18	13	E	144	28.5	-
19	11	K	141	34	-
20	9.5	K	133	27	-
21	8	K	129	25	-
22	10	K	140	32	-
23	8	K	129	25	-
24	10	K	141	33	-
25	11	K	142	34	-

Grup II Hasta No	Serum eozinofil (%)	Total Ig E (kU/L)	ECP(ug/L)	α 1- Antitripsin (mg/dl)
1	4.5	137	34	1.2
2	0.5	22.5	8	1.3
3	1.2	65.7	4.93	1.3
4	2.6	22	10	1.2
5	3.6	59.9	33.2	1.6
6	2.2	27	16.6	2.1
7	3.1	21.19	14	2
8	5.4	142.6	8.97	1.55
9	2.5	13.9	2.25	1.5
10	2.5	11.9	13.9	1
11	7.3	83	47	1.3
12	2.3	36.5	5	1.2
13	2.1	70.5	7.61	1.5
14	2.3	40	16	1.5
15	0.7	25.3	6	1.6
16	2.2	3.11	6.12	1.3
17	0.5	15.9	4.44	1.4
18	2.2	105	25.5	1.5
19	2.1	12	8	1.3
20	2.5	22	7	1.4
21	3.1	21	8.3	1.3
22	4	45	19	1.68
23	2.7	5.98	20.4	1.6
24	3.30	18	3.59	1.45
25	4.10	9	5.40	1.5

Grup II Hasta No	Sistatin C (mg/L)	ACE(U/L)	İnterlökin-8 (pg/ml)
1	0.65	11.7	10.3
2	0.53	12	116
3	0.57	14.4	9.2
4	0.66	11.7	5.2
5	0.73	12.2	19.5
6	0.92	12.6	28.4
7	0.59	16.9	15.7
8	0.74	15.8	13.9
9	0.73	16.1	23.3
10	0.58	73.6	12.3
11	0.54	14.9	17.5
12	0.63	17.5	16.8
13	0.57	12.2	5.9
14	0.65	11.4	7.4
15	0.59	14.8	72.4
16	0.76	13.6	10.1
17	0.84	15.5	23.6
18	0.53	16.2	9.1
19	0.54	15	7
20	0.71	13	22
21	0.45	14.20	12
22	0.78	15.	6.1
23	0.77	16.6	5
24	0.69	17.3	5
25	0.79	16.4	8