

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ASTMA ve AKUT BRONŞİOLİTİ OLAN ÇOCUKLARDA
VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF),
İNERLÖKİN 2 RESEPTÖRÜ (IL2R), İNERLÖKİN 4
(IL4), TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BETA2
(TGFβ2) ve EOZİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN (ECP)
DÜZEYLERİ**

Dr. Hacer Yeşim KURAL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ASTMA ve AKUT BRONŞİOLİTİ OLAN ÇOCUKLARDA
VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF),
İNERLÖKİN 2 RESEPTÖRÜ (IL2R), İNERLÖKİN 4
(IL4), TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BETA2
(TGF β 2) ve EOZİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN (ECP)
DÜZEYLERİ**

Dr. Hacer Yeşim KURAL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Kadir Koçak

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. H. YEŞİM KURAL'a ait "Astma ve akut bronşioliti olan çocuklarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin-2 reseptörü (IL2R), interlökin-4 (IL4), transforme edici büyüme faktörü beta2 (TGFβ2) ve eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyleri" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

02/11/2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Sultan D. AYDOĞDU	İmza
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
Üye	Prof. Dr. Abdülkadir Koçak	İmza
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	
Üye	Prof. Dr. Birsen UÇAR	İmza
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun.....
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özcan BÖR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım ve asistanlık eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. A. Kadir Koçak'a, Prof. Dr. Sultan D. Aydoğdu'ya, Prof. Dr. Birsen Uçar'a, Prof. Dr. Nurdan Kural'a, Yrd. Doç. Dr. Bilal Yıldız'a, diğer bütün hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Kural, H.Y. Astma ve Akut Bronşioliti Olan Çocuklarda Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), İnterlökin-2 Reseptörü (IL2R), İnterlökin-4 (IL-4), Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta2 (TGFβ2) ve Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) Düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007.

Astma havayolları ve akciğerlerde artmış vaskülarite, vasküler permeabilite ve *remodeling* (yeniden yapılanma) gelişebilmesi ile karakterize, en sık görülen kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Birçok büyüme faktörü ve sitokinin etyopatogeneizde rol oynadığının belirlenmesine karşın hâlâ aydınlatılmamış birçok nokta bulunmaktadır. Bu çalışma; astma atağı ve akut bronşiolit geçiren çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin-2 reseptörü (IL-2R), interlökin-4 (IL-4), transforming büyüme faktörü β2 (TGF-β2) ve eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeylerini saptamak ve VEGF ile TGFβ2'nin akut bronşiolitli olguların ayırıcı tanısında belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amacıyla yapıldı. Astma tanısı Amerikan Toraks Derneği kriterlerine, akut bronşiolit tanısı Türk Toraks Derneği kriterlerine göre konuldu. Astmalı hasta grubu yaşları 3-18 yaş arasında değişen 12 kız, 16 erkek toplam 28 hasta ve akut bronşiolitli olgular yaşları 0-2 yaş arasında değişen 13 kız 15 erkek toplam 28 hastadan oluşturuldu. Kontrol grupları, her grup için kendi yaş grubuna uygun 7'şer kız 7'şer erkek toplam 28 sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Mediatörler ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Astma atağı ve akut bronşiolit geçiren çocuklarda serum VEGF, TGF-β2, IL-4, IL-2R ve ECP düzeyleri tedavi öncesinde kontrollerden anlamlı olarak yüksekti ($p<0.0001$). Tedavi sonrasında VEGF, IL-4, IL-2R ve ECP düzeyleri düşmesine karşın kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.0001$). Hafif atak geçiren hastalara oranla orta şiddette astma atağı ve akut bronşiolit geçiren hastalarda sadece VEGF düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.0001$). Astma atağı geçiren hastalar içinde proflaktik tedavi alan grupta almayanlara oranla sadece VEGF düzeyi daha düşüktü ($p<0.05$). Astma atağı geçiren çocuklarda, inhale steroid tedavisi alan olgularda (hafif atak) VEGF ve IL-4'ün tedavi sonrası düzeylerinde kontrollerle fark yokken ($p>0.05$), sistemik steroid tedavisi alanlarda (orta atak) tedaviden sonra VEGF, IL-4, IL-2R ve ECP düzeyleri kontrollerden daha yüksekti ($p<0.0001$). Sonuçta *remodeling*'de önemli rolü olduğu belirtilen VEGF ve TGF-β2'nin astma ve akut bronşioliti birbirinden ayırt etmede faydalı olmadığını, proflaktik tedavinin *remodeling* gelişmesini önlemede yararlı olduğunu, bu nedenle proflaktik tedavinin öneminin vurgulanması gerektiğini ve yine de anti-VEGF gibi tedavi seçeneklerinin araştırılmasının uygun olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Astma, akut bronşiolit, VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP.

ABSTRACT

Kural, H.Y. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Interleukin-2 Receptor (IL2R), Interleukin -4 (IL-4), Transforming Growth Factor Beta2 (TGFβ2) and Eosinophilic Cationic Protein (ECP) in children with Asthma and Acute Bronchiolitis. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2007. Asthma is a leading cause of chronic inflammatory disease with increased vascularity, vascular permeability, airway and lung tissue remodeling. Although, various growth factors and cytokines have been implicated in the etiopathogenesis of the processes, the role of all the factors and cytokines are not known very well. The aim of this study is to determine the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-2 receptor (IL-2R), interleukin-4 (IL-4), transforming growth factor beta2 (TGFβ2), and eosinophilic cationic protein (ECP) in acute asthmatic children and acute bronchiolitis before and after treatment and to see if VEGF and TGFβ2 can be used as a clinical marker for differential diagnosis of acute bronchiolitis from asthma. Asthma diagnosis is made according to the American Thoracic Society criteria and acute bronchiolitis diagnosis is made according to the Turkish Thoracic Society criteria. The study group consisted of 28 asthmatic children, 12 girls, 16 boys, between 3-18 ages and 28 acute bronchiolitic children 13 girls, 15 boys, between 0-2 ages. Control group consisted of 28 healthy children 14 girls and 14 boys, in the same age range for every group. All these parameters were measured by ELISA. Before therapy, serum levels of VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, and ECP were increased in patients with acute asthmatic attack and bronchiolitis in comparison to controls ($p < 0.0001$). After treatment, VEGF, IL-2R, IL-4 and ECP decreased but they were still higher than controls ($p < 0.0001$). In moderate acute asthmatic children and bronchiolitis only VEGF levels were higher than mild patients ($p < 0.0001$). Only VEGF levels were lower in acute asthmatic children who were treated with prophylactic drugs than acute asthmatic children without prophylactic treatment ($p < 0.05$). In acute asthmatic children who were treated with inhaled steroids, VEGF and IL-4 levels were similar with controls ($p > 0.05$) whereas in acute asthmatic children who were treated with systemic steroids, VEGF, IL-2R, IL-4 and ECP levels were higher than controls ($p < 0.0001$) As a result, VEGF and TGFβ2, which play important roles in *remodeling* are not useful for distinguishing asthma and bronchiolitis but prophylactic treatment could prevent *remodeling*, so prophylactic treatment is important in asthma but on the other hand we think novel therapeutic agents such as anti-VEGF therapy may be appropriate in acute asthmatic children.

Key Words: Asthma, acute bronchiolitis, VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Astım Bronşiole	4
2.1.1.Tanım	4
2.1.2. Prevalans	4
2.2.3. Patofizyoloji	6
2.2.4. Klinik	19
2.2.5. Tedavi	22
2.2. Akut Bronşiolit	33
2.2.1. Tanım	33
2.2.2. Etyoloji	34
2.2.3. Patofizyoloji	34
2.2.4. Klinik	35
2.2.5 Hastalığın Derecelendirilmesi	36
2.2.6. Tedavi	37
2.2.7. Korunma	39
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	40
3.1. Çalışma Planı	40
3.2. Hastalar ve Tedavi Planı	40
3.3. Laboratuvar	41
3.4. İstatistik analiz	42

4.BULGULAR	44
5.TARTIŞMA	72
6.SONUÇLAR	84
7.KAYNAKLAR	87

KISALTMALAR

Ak	Antikor
BHR	Bronş hipereaktivitesi
β_2	Beta-2
C	Kompleman
CO ₂	Karbondioksit
CRP	C reaktif protein
DC	Dendritik hücre
DSS	Dakikadaki solunum sayısı
ECP	Eozinofilik kaynaklı protein
ECM	Ekstraselüler matriks
EDP	Eozinofil derive protein
EPO	Eozinofil peroksidaz
ELİSA	“Enzyme linked immunsorbant assay”
FEV1	Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi
FEF ₂₅	Zorlu vital kapasitenin %25’i kadar zorlu ekspiratuvar akım
FVC	Zorlu vital kapasite
GINA	“Global Initiative for Asthma”
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör.
GSF	Granülosit sitümüle edici faktör
HLA	İnsan lökosit antijeni
HIF-1	Hipoksi indüklenebilir faktör-1
ICAM-1	İntersellüler hücre adezyon molekülü-1
IFN- γ	İnterferon γ
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
IL4R α	İnterlökin 4 reseptör alfa
sIL2R(=IL2R)	Çözünebilir interlökin-2 reseptörü
ISAAC	“International Study of Asthma and Allergies in Childhood”

IVIG	İntravenöz immunglobulin
LT	Lökotrien
MBP	Majör bazik protein
MCP	Monosit kemoatraktan protein
mRNA	“Messenger RNA”
MIP-1 α	Makrofaj inflamatuvar protein 1 α
MMP	Matriks metalloproteinaz
MCP	Monosit kemoatraktan protein
NAEPP	Ulusal Astma Eğitim ve Önleme Programı
NFAT _c	“Nuclear factor of activated T cells-c”
NIH	“National Institutes of Health”
NK	“Naturel killer”
NO	Nitrik oksit
PAAC	Akciğer grafisi
PAF	Platelet aktive edici faktör
PaO ₂	Parsiyel oksijen basıncı
PCO ₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
PEF	Zirve akım hızı
PG	Prostaglandin
PI ₂	Prostasiklin
PMNL	Polimorf nüveli lökosit
RANTES	“Regulated by activation normal T-cell expressed and secreted”
RSV	Respiratory sinsityal virus
RSV-IVIG	RSV immunglobulini
STAT	Sinyal transdüksiyon-aktive transkripsiyon
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü- β ”
Th	T yardımcı (“helper”)
TNF α	Tümör nekroz faktör α
TNF- β	Tümör nekroz faktör β
TX	Tromboksan
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	VEGF reseptör

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
2.1: Th1 ve Th2 hücrelerin gelişimi	8
2.2 : Astımda inflamasyon ve yeniden yapılanma	14
4.1: Bronşiolitli hastalarda ve kontrol gruplarında tedavi öncesi VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	49
4.2: Astımlı hastalarda ve kontrol gruplarında tedavi öncesi VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	49
4.3: Bronşiolitli ve astımlı hastalarda tedavi öncesi VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	50
4.4: Bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunda VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	52
4.5: Astımlı hastalarda tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunda VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	53
4.6: Hafif ve orta ağırlıktaki bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	55
4.7: Hafif ve orta ağırlıktaki astımlı hastalarda tedavi öncesi VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	57
4.8: Profeksi alan ve almayan astımlı hastalarda tedavi öncesi VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	59
4.9: Deri testi ve RAST pozitif olan ve olmayan astımlı hastalarda tedavi öncesi VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	61
4.11: Sistemik ve inhale steroid alan astımlı hastaların tedavi sonrası VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	63
4.12: Sistemik steroid tedavisi almış astımlı hastalarda tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunda VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	64
4.13: İnhale steroid tedavisi almış astımlı hastalarda tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunda VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri	65
4.14: İnhale steroid tedavisi almış bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi,	

tedavi sonrası ve kontrol grubunda VEGF, IL2R, IL4, TGF β 2, ECP düzeyleri	66
4.15: Astımlı hastalarda IL-4 ve PEF arasındaki korelasyon	70
4.16: Astımlı hastalarda IL-4 ve FEF ₂₅ arasındaki korelasyon	70

TABLOLAR

	<u>Sayfa No</u>
2.1: Astma atak şiddetinin belirlenmesi	21
2.2: Acil serviste astım atağına yaklaşım	26
2.3: Bronşiolitte klinik skora	36
4.1: Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları	44
4.2: Hasta gruplarında aile öyküsü, atak, duyarlanma ve profilaktik tedavi	45
4.3: Hasta ve kontrol gruplarının kan sayımı ve IgE düzeyleri	46
4.4: Olgularda tedavi öncesi VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	48
4.5: Olgularda tedavi sonrası VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	51
4.6: Bronşiolitli olgularda tedavi öncesi ve sonrası VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	51
4.7: Astımlı olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	52
4.8: Bronşiolitli hastaların klinik şiddetine göre VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	55
4.9: Astımlı hastaların klinik şiddetine göre VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	56
4.10: Astımlı hastalarda profilaksinin etkileri	58
4.11: Astımlı hastalarda deri testleri ve RAST'ın VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeylerine etkileri	60
4.13: Astımlı hastalarda sistemik ve inhale steroid alan hastaların VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	63
4.14: Sistemik steroid tedavisi almış olan astımlı hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrollerde VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri	64
4.15: İnhal steroid tedavisi almış olan astımlı hastalarda tedavi öncesi sonrası ve kontrollerde VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeylerindeki değişimler	65
4.16: İnhal steroid tedavisi almış olan bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrollerde VEGF, IL-2R, IL-4,	

TGF β 2, ECP düzeyleri	66
4.17: Astımlı hastaların atak sayısına göre VEGF, IL-2R, IL-4, TGF β 2, ECP düzeyleri	67
4.18: Astımlı hastalarda VEGF, IL-2R, IL-4, TGF β 2, ECP, eozinofil düzeylerine aile öyküsünün etkileri	69

1. GİRİŞ

Astma, çocukluk çağında sık karşılaşılan, akut ataklarla seyreden, morbiditesi yüksek olan, çocukların psikososyal yaşamlarını olumsuz etkileyen bir sağlık problemidir (1). Etiyoloji multifaktöriyeldir, genetik ve çevresel faktörler rol oynarlar, bununla birlikte çocuklardaki astma hastalığının patogeneğinde immunolojik faktörler ön sırada yer alırlar (2).

Sağlıklı bireylerde immunolojik yanıtta rol oynayan T helper0 (Th0) hücreleri, olgun dendritik hücreler tarafından kendilerine allerjen sunulmasıyla, mikroçevresinde varolan sitokin ve transkripsiyon faktörlerine göre Th1 ve Th2 şeklinde polarize hale dönerler. Th1 hücre sel immüniteden, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ve makrofaj aktivasyonundan sorumludur, interferon gama (IFN- γ), interlökin 2 (IL-2) ve lenfokin üretir. Th2 ise immunglobulin E (IgE) aracılı cevaplarda rol alır, mast hücrelerini ve eozinofilleri aktive ederek allerjik ve antiparaziter olaylara katılır. Astma Th2 lenfosit aracılı, havayolları ve akciğerlerde eozinofili, goblet hücrelerinden mukus salgısının artışı, artmış vaskülarite, vasküler permeabilite ve yapısal *remodeling* (yeniden yapılanma) gelişebilmesi ile karakterize, en sık görülen kronik inflamatuvar solunum yolu hastalığıdır (3).

Astmada olduğu gibi atopik predispozisyonu olan kişilerde allerjen spesifik IgE sentezlendikten sonra kişi duyarlı hale gelmiş demektir. Daha önceden duyarlanmış kişilerde tekrar aynı antijen ile karşılaşma sonucunda mast hücreleri üzerinde Fc parçaları ile tutunmuş olan IgE'lerin Fab parçaları ve allerjen arasında köprü oluşur ve hücre içinde Ca⁺⁺ artışı ve takiben mast hücrelerinin degranülasyonu olur. Bunun sonucunda histamin, lökotrien B₄ (LTB₄), LTD₄, prostaglandin D₂ (PGD₂), tromboksan A₂ (TXA₂) gibi kimyasal mediatörler ve IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinler salınır. Bu mediatörler ve sitokinler ortama eozinofiller, bazofiller gibi diğer hücreleri davet eder ve T hücrelerinin Th2 fenotipine dönüşmesini uyarırlar (2). Allerjik inflamasyonla giden durumlarda çözünebilir interlökin 2 reseptör (sIL2R=IL2R) konsantrasyonunun artmış olması T lenfosit aktivasyonunu gösteren bir belirteç (*marker*) tir. T hücrelerinin uyarılmasıyla Th2 fenotipine dönüşüm B hücrelerini IgE üretimine yönlendirir. IgE oluşumunun artması allerjik yanıtı daha da tetikler, böylece bir kısır döngü ortaya çıkar (4).

Astmada IL-4 gibi anahtar rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin yanında, aktive olmuş eozinofillerden, depolanmış proteinler, yeni sentezlenmiş eikosanoidler ve sitokinleri içeren eozinofilik katyonik protein (ECP) salınır. ECP solunum yolu epiteline toksik etki yaparak bronkokonstriksiyon ile bronşial hiperyanıtı artırır (2). Öte yandan fibrojenik etkili bir sitokin olan, miyofibroblastları aktif hale getiren transforme edici büyüme faktörü beta2 (TGF β 2) gibi proinflamatuvar mediatörler de astmada önemli rol oynarlar. TGF- β 2, ciddi astmada TGF β 'nın esas izoformu olarak eozinofillerden salıverilen ve profibrotik yanıtlardan sorumlu olan sitokindir. TGF β 2 kollajeni indükleyerek, proteazları inhibe ederek ve proteaz inhibitörlerini indükleyerek *remodeling* olayına katkıda bulunur (5).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) güçlü vasküler permeabilite artırıcı ve anjiogenik etkili, 34-42 kDa'luk homodimerik, heparin bağlayıcı bir glikoproteindir. Esas olarak inflamasyon ve anjiogeneziste rol alan multifonksiyonel bir sitokindir. VEGF salınımını uyaran en önemli faktörler doku hipoksisi ve inflamasyondur. Uyarılmayla havayolları ve alveollerin epitelyal hücrelerinden ve alveoler makrofajlardan salınımı artarak inflamasyonda esas olan anjiogenezis ve ödem oluşumunu sağlar (6). Yapılan çalışmalarda, astma hastalarının balgamlarında ve bronkoalveoler lavaj sıvılarında VEGF, IL-4, sIL2R, TGF β 2, ECP konsantrasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir (5, 7-9). Ayrıca nazal polip, mevsimsel allerjik rinit, akciğer tüberkülozu ve erişkinlerde kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının patogenezinde VEGF'in önemli rolü olduğunu, bu hastalıklarda artış gösteren eozinofillerden VEGF reseptör ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (10-12).

Bütün bu mediatörlerin etkisiyle ortaya çıkan "astma atağı", hastaların akut veya subakut süreçte, öksürük, hırıltı, nefes darlığı veya hışıltı gibi semptomlarının ortaya çıkması, bu semptomların progresif olarak artması ve solunum fonksiyonlarının bozulması olarak tarif edilebilir. Acil önlem alınmazsa bu durum solunum yetmezliği ve hipoksi ile sonuçlanır (13).

Akut bronşiolit, hayatın ilk 2 yılında görülen, 6. ayda pik yapan, küçük havayollarının inflamasyonu neticesinde ortaya çıkan viral orijinli alt solunum yolu enfeksiyonudur. En sık izole edilen ajan respiratuvar sinsityal virus (RSV)'tur (1). Patogenezinde Th2 aracılı yanıtların rol aldığı, Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-6,

IL-10 ve IL-13'ün serumda, periferik mononükleer hücrelerde, nazal yıkama sıvılarında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (14-19). Ayrıca IL-2R düzeyi yükselmekte ve diğer viral infeksiyonlardan farklı olarak interferon gama (IFN- γ) düzeyi düşmektedir (20, 21). RSV bronşiolitlerinde çocukluk çağı astmama benzer şekilde eozinofilik inflamasyonu simgeleyen ECP düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (22, 23). Bununla birlikte akut bronşiolitte bronş ve bronşiyollerde vasküler yatakta damar sayısında ve vasküler geçirgenlikte artış, vazodilatasyon gibi değişiklikler ortaya çıkmakta ve VEGF gibi anjiogenik faktörlerin salınımının arttığı bildirilmektedir (24-26). Sonuçta küçük bronşlarda ödem, mukus hipersekresyonu ve neticesinde bronkokonstriksiyon ortaya çıkmakta ve ventilasyon-perfüzyon oranı bozularak hipoksemi ve hiperkapni gelişebilmektedir. (1).

Bu çalışmada, astma atağı ve akut bronşiolit geçiren çocuklarda, serum VEGF, IL-4, sIL-2R, TGF β 2 ve ECP düzeyleri ölçülerek patogenezdaki rolleri ve bu düzeylerin steroid tedavisi ile ve sağlıklı kontrollere göre nasıl değişim gösterdiği araştırılacaktır. Ayrıca erken bebeklik döneminde astma ve akut bronşiolit kliniğinin benzer olması nedeniyle, bu iki hastalığın ayırıcı tanısında VEGF ve TGF β 2'nin belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Literatür taramamızda astmada ve akut bronşiolitte çocuklarda serumda VEGF ve TGF β 2 düzeyi ile ilgili bir çalışma olmadığı gözlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astma Bronşiyale

2.1.1. Tanım

Astma, çocukluk çağının en sık görülen, hem büyük (>2 mm) hem de küçük (<2 mm) havayollarını etkileyen, spontan ya da tedaviyle geridönüşümlü solunum yolu tıkanıklığına neden olan kronik inflamatuvar akciğer hastalığıdır (1). Havayolu obstrüksiyonundan, bronkokonstriksiyon, mukus hipersekresyonu, mukozal ödem ve inflamatuvar hücre (eozinofil, bazofil, nötrofil, makrofaj) infiltrasyonu sorumludur. Hiperreaktif havayolları bulunan kişilerde ev tozu akarları, polenler, küf, hayvan tüyleri, sigara dumanı, parfüm kokusu, nonsteroidal antiinflamatuvarlar gibi ilaçlar, soğuk hava ve egzersiz gibi çok çeşitli ajanlar bronkokonstriksiyon ve inflamasyonu uyabilir. Sonuçta havayollarında bronş düz kas hipertrofisi, mukus sekrete eden hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mukozal ödem ve lenfanjiogenezis ortaya çıkar. (27). Etyoloji multifaktöriyeldir; genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Astmalı hastalarda altta yatan esas mekanizma, çevresel allerjenlere karşı allerjik inflamatuvar yanıtın regülasyonunun sağlanamamasıdır. Bu hastalar genetik olarak çevresel allerjenlere karşı IgE antikor (Ak)'ları üretmeye yatkındırlar ve IgE antikorunu üretme atopi olarak tanımlanır. Atopik kişilerde suçlu allerjenin bir sonraki inhalasyonu, IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonu tetiklenir ve vasküler permeabilite artışı, vazodilatasyon, düz kas kontraksiyonu, bronkokonstriksiyon, eozinofiller ve diğer inflamatuvar hücrelerin ortama akın etmesiyle lokal inflamasyon ortaya çıkar. Güçlü allerjik inflamasyon zamanla alt solunum yolu enfeksiyonu gibi diğer çevresel faktörlerin de etkisiyle havayollarında kalıcı striktürel değişikliklerin gelişmesiyle sonuçlanır ve subepitelyal fibrozis, miyofibroblastlarda artış ve kronik havayolu obstrüksiyonu (psödoamfizem) ile karakterize *remodeling* olarak tanımlanan bir tabloya neden olur (28).

2.1.2. Prevalans

Astma prevalansı şehirlerde kırsal bölgelere oranla çok artış göstermiştir. “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) çalışması ile birçok ülkede anket ve video kayıtları ile bronşiyal astma hastalığının sıklığı araştırılmıştır (29). ISAAC çalışmasının amaçları; farklı coğrafik bölgelerde yaşayan

çocuklarda astma, allerjik rinit ve egzemanın prevalanslarını ve ciddiyetini belirlemek, ülke içinde ve ülkeler arasında karşılaştırma yapmaktır. Ayrıca bu hastalıklarla ilgili gelecekte yapılacak prevalans ve ciddiyeti hakkındaki çalışmalarına baz oluşturup, bu hastalıkları etkileyen genetik, yaşam biçimi, çevresel ve medikal faktörler gibi konularda gelecekte yapılacak etyolojik araştırmalar için iskelet teşkil etmektir (30). Bu çalışmaya 38 ülkede 91 merkezden 6-7 yaş arası 258.000 çocuk ve 56 ülkede 155 merkezden 13-14 yaş arası 464.000 çocuk katılmıştır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek ve düşük ülkeler arasında astma semptomları sıklığı arasında 15 kata kadar varabilen farklılıklar dikkati çekmektedir. Son kırk elli yıl içinde, birkaç dekad ara ile aynı ülkelerde yapılan benzer epidemiyolojik çalışmalar bronşiyal astma prevalansının arttığını düşündürmektedir. İngiltere’de 1958 yılında bronşiyal astma prevalansı 15 yaş altı erkek çocuklarda %1.2 iken, kız çocuklarda %0.64 bulunmuştur (31). 1978 yılında yayınlanan bir başka araştırmada yedi yaşındaki çocuklarda bronşiyal astma prevalansı %4’e yükselmiştir (32).

1982’de Avustralya Belmont’ta, Britton ve arkadaşları (33) tarafından 8-10 yaş arası çocuklarda bronşiyal astma prevalansı % 9.3 bulunmuştur. Aynı şehirde ve aynı grup tarafından 10 yıl sonra araştırma tekrar edildiğinde atopi prevalansında farklılık olmamasına karşın, astma semptomlarında iki kat ve bronşiyal astma tanısında dört kat artış olduğu rapor edilmiştir (34).

Türkiye ulusal literatüründeki ilk bildiri ise 1966-1967 yıllarında Hacettepe Üniversitesi’nde yapılmıştır (35). Mektupla hastaneye davet edilen 6-13 yaş arası 1163 çocukta kümülatif bronşiyal astma prevalansı %18.1, şimdiki prevalans ise %2.2 bulunmuştur. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği tarafından 1992 yılında ortak bir metod kullanılarak farklı illerimizde yapılan bir dizi araştırmada 6-14 yaş arası çocuklarda kümülatif bronşiyal astma prevalansı Adana’da %12.9, Samsun’da %8.2, Bursa’da %7.8, Ankara’da %6.9, İzmir’de %4.9 ve Eskişehir’de %5.5 olarak saptanmıştır (36-41).

ISAAC protokolü ile 1995-2000 yıllarında gerçekleştirilen başka çalışmalarda kümülatif bronşiyal astma prevalansı İstanbul’da %9.8, Ankara’da %8.1, Sivas’ta %9.7, Adana’da %2.8 ve %12.6 (iki farklı yaş grubunda yapılan iki ayrı araştırma

sonucuna göre), Samsun'da %14.5, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde %11.4, Antalya'da %14.8, Erzurum'da %1.9 ve Bursa'da %7 bulunmuştur (35-37, 41-46).

ISAAC protokolünün Türkiye'de ilk uygulaması 1999-2000 yıllarında Ankara'daki ilkokullarda 9-11 yaş arası 3041 çocukta gerçekleştirilmiştir (47). ISAAC Faz II protokolüne göre yapılan bu çalışmada anketler çocukların aileleri tarafından doldurulmuş ve onay verenlerde deri testi ile atopi araştırılmıştır. Ayrıca rastgele seçilen 333 çocuğa hipertonic tuzlu su ile bronş provakasyon testi uygulanmıştır. Bu çalışmada doktor tanılı bronşiyal astma prevalansı %6.9, son bir yılda vizing sıklığı %11.5, deri testi ile atopi %20.6 ve bronş hipereaktivitesi (BHR) %22 bulunmuştur.

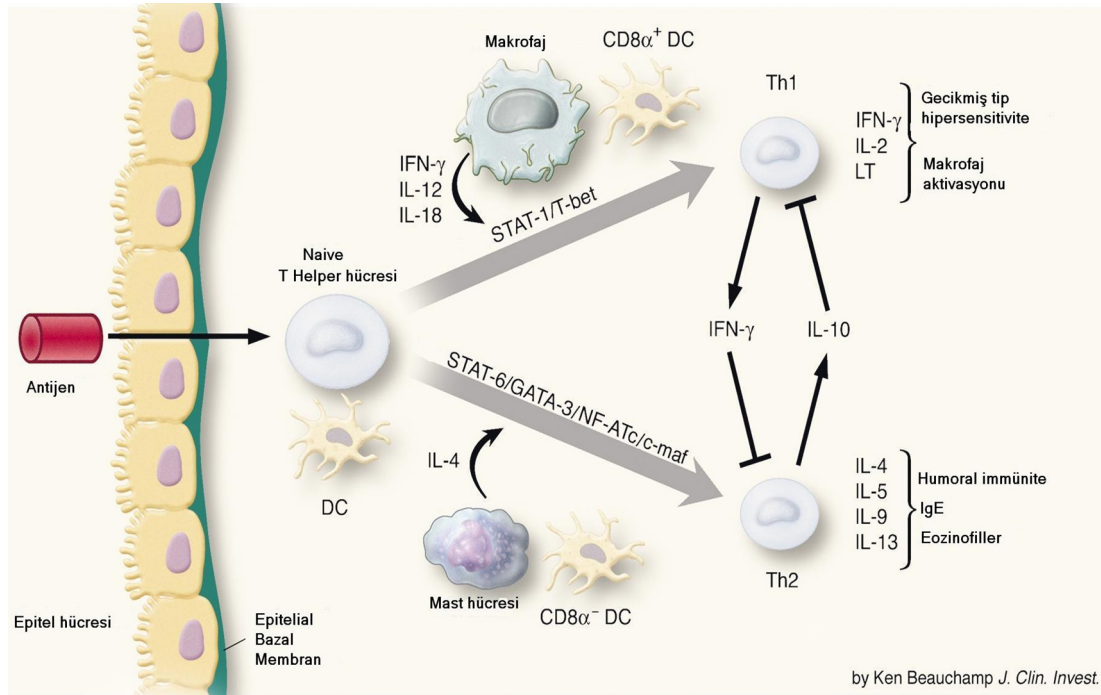
Ülkemizde ISAAC protokolü ile yapılan en geniş ve çok merkezli çocukluk dönemi astma epidemiyolojik araştırması ise Türkteaş ve arkadaşları (48) tarafından gerçekleştirilmiştir. 27 ilin kent merkezi ve kırsal kesiminde gerçekleştirilen bu çalışma 46.813 çocukta yapılmıştır. Astmanın kümülatif prevalansı % 14.7 ve "doktor tanılı astma prevalansı" % 0.7 olarak bulunmuştur.

2.1.3. Patofizyoloji

Astma; multiple genlerin rol oynadığı, çevresel faktörlerin hastalığa duyarlılığı ve hastalığın ciddiyetini etkilediği kompleks bir hastalıktır. Astmanın birçok formunda T hücrelerin Th2 fenotipinde polarize olmasıyla IL-13, IL-4, IL-5, IL-9 ve granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) sekresyonunu stimüle etmesiyle gelişen mast hücre ve eozinofil infiltrasyonu göze çarpar. Sonuçta solunum yollarında eozinofili, goblet hücrelerinden mukus salgısının artışı ve mukozal ödem ortaya çıkar. Bu durum nonspesifik uyarılara bronşiyal hiperyanıtılığa ve değişen solunum yolu tıkanıklığına neden olur (5).

Epidemiyolojik ve klinik gözlemler IgE antikor sentezi ile havayollarında allerjene verilen inflamatuvar yanıt ve astma şiddeti arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (49). Allerjik inflamasyon sürecinde, IgE sentezinin başlaması için inhale yol ile alınan allerjen, solunum yollarındaki dendritik hücreler (DC) yani matür antijen sunan hücreler tarafından alınmalıdır. Allerjeni aldıktan sonra DC'ler drene oldukları lenf düğümlerine göç ederler ve orada antijeni naive T lenfositlerine sunarlar (50). Ortamda bulunan sitokin ve kostimülatör moleküllerin de antijen sunumu sırasındaki hücreler etkileşimleri üzerine uyarıcı etkileri vardır. Daha sonra

antijen sunan hücre üzerindeki CD80 veya CD86 reseptörü ile T lenfosit üzerindeki CD28 reseptörlerin bağlanması ile Th0 hücreler aktive olurlar ve mikro-çevrelerinde bulunan sitokinler ve transkripsiyon faktörlerine göre CD4⁺ alt gruplarına farklılaşırlar (51, 52). Ortamda CD8 α ⁺ DC'ler ve/veya IL-12, IL-18, IL-23 ve IL-27 gibi sitokinlerin varlığı veya INF- γ varlığında, T-bet ve sinyal transdüksiyon-aktive transkripsiyon (STAT)-4'ün etkisiyle IL-2, INF- γ , tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) salınımına sebep olan ve hücrel immüniteden sorumlu olan Th1 hücrelerine dönüşürler. T-bet, Th1 gelişimini kontrol eder ve IFN- γ üretimi ile IL-12R β 2 ekspresyonunu doğrudan etkilemektedir. T-bet eksikliği olan farelerde BHR olduğu ve astmalı hastalarda bronşiyal biopsi örneklerinde T-bet boyanan hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Th0 (CD4⁺) hücrelerin mikroçevresinde CD8 α ⁺ DC'ler ve/veya IL-4 (IgE'nin aktive ettiği mast hücrelerinden ya da DC'lerden salınan) varlığında, GATA 3, c-maf, "Nuclear factor of activated T cells-c" (NFAT_c) ve STAT-6 gibi transkripsiyon faktörlerinin etkisiyle Th2 yönünde farklılaşma olur. Th1 aracılı yanıtlar makrofaj aktivasyonunda, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarında (romatoid artirit, tüberküloz, sarkoidoz gibi) rol oynarken, Th2 ise antikör aracılı yanıtları uyarır, mast hücrelerini aktive eder, allerjik ve antiparaziter cevaplarda anahtar rol alır. Th2 hücrelerde IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 ve IL-13 salınır (3). Astmalı hastaların solunum yollarında IL-4, IL-13 sinyali ve Th2 hücrelerin farklılaşması için önemli olan STAT-6'nın belirgin olarak artışı saptanmıştır. Ayrıca STAT-6 pozitif hücrelerin yoğunluğu atopik kişilerde, atopik olmayan kişilerden yüksek bulunmuştur. Son çalışmalarda ciddi astmalı kişilerde, STAT-6 seviyesi solunum yolu, özellikle bronşiyal epitelyum hücrelerinde artmıştır. STAT sinyalindeki değişimler astmaya ilaveten diğer atopik hastalıklara da sebep olur. Genetik çalışmalar STAT-6 ile allerjik hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermiştir (53, 54) (Bkz. Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Th1 ve Th2 hücrelerin gelişimi.

Allerjene spesifik IgE sentezi için, B lenfositlerin iki farklı sinyale ihtiyacı vardır. Birinci sinyal sitokinlerden kaynaklanır; IL-4 ve IL-13 sitokinleri B hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak STAT-6 yolu ile hücre içine uyarı gönderir. İkinci sinyal direkt T lenfosit kaynaklıdır, B lenfosit yüzeyindeki CD40 reseptörünün, T lenfosit yüzeyindeki CD40 ligandı (CD40L) ile bağlanması sonucu gerçekleşir. Bu uyarılar sonunda B lenfositlerde antijene spesifik IgE sentezi başlar. Sentezlenen IgE'ler dolaşımında kısa süre kaldıktan sonra dokuda mast hücre, periferik kanda ise bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek affiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) veya lenfosit, eozinofil, trombosit, makrofaj üzerindeki düşük affiniteli IgE reseptörüne (FcεRII veya CD23) bağlanırlar. Allerjen spesifik IgE yapılmamasıyla kişi duyarlı hale gelir. Tekrar aynı allerjenle karşılaşmada, mast hücrelerine Fc parçasıyla tutunmuş spesifik IgE'ler allerjen ile bağlanır (55). Ardından bu IgE'ler arasında oluşan köprüleşmeler mast hücrelerinde bir dizi degranülasyon oluşmasına neden olur ve ortama mediatörlerin salınmasıyla yüksek affiniteli reseptör (FcεRI) taşıyan hücrelerin (mast hücreleri, bazofiller) etkili olduğu ve dakikalar içinde başlayan erken reaksiyon (*bronkokonstrüksiyon*) ve 4-8 saat sonra düşük affiniteli reseptör (FcεRII) taşıyan hücrelerin (makrofajlar, eozinofiller, trombositler, lenfositler) rol aldığı geç reaksiyon (*inflamasyon*) oluşmaktadır. Önceden sentezlenip depo halinde

olan histamin, proteazlar, proteoglikanlar ve kemotaktik faktörler gibi mediatörlerin yanında, yeni sentezlenen lipid yapısında LTC₄, LTD₄, LTE₄; PGD₂ ve PAF gibi mediatörler ve IL3, IL5, IL6 gibi sitokinler salınır. Bu mediatörlerin her biri potent inflamatuvar etkiye sahiptir ve allerjik reaksiyona önemli katkı sağlarlar. Bu etkiler vasküler permeabilitede artış, vazodilatasyon, bronşiyal düz kas kontraksiyonu, mukus üretiminde artışın yanında eozinofiller, nötrofiller ve mononükleer hücrelerin kemotaksisinde artışı kapsar (2, 56, 57). Ayrıca antijen ile tekrar karşılaşma esnasında spesifik T lenfositler de uyarılır ve sitokin sentezi artar. Ortamda Th2 sitokin düzeyinin yükselmesi IgE üretiminin artmasına, mast hücrelerin uyarılmasına ve eozinofil ağırlıklı havayolu inflamasyonunun şiddetinin daha da artmasına neden olur (58, 59, 60).

Bazofiller de, mast hücreleri gibi FcεRI ekspresyonu, metakromatik boyanma, Th2 sitokin ekspresyonu ve histamin salınımı özelliklerine sahiptir. Allerjik astmada kanda bazofil sayısı 2 kat yükselir. IL-3 bazofillerin farklılaşması için dominant sitokindir. Mast hücreleri gibi bazofillerde de FcεRI reseptörü (αβγ2) fonksiyonel olarak eksprese olur, granül ekzositoz ve mediatör salınımı sağlanır. Kompleman (C) 3a ve C5a bazofilleri aktive eder. Bazofillerin aktivasyonu, histamin salınımı, eikozanoid sentezi ile IL-4 ve IL-13 gen ekspresyonu ile sonuçlanır. Bazofiller, CC kemokinler (eotaksinler, monosit kemoatraktan protein (MCP)-3, MCP-4, RANTES), IL-3, IL-5, GM-CSF ve histamin salınım faktörü gibi mediatörler ile aktive olurlar. Bazofiller IL-4, IL-13, histamin ve LT'ler gibi mediatörleri mast hücrelerine benzer olarak üretirler fakat triptazı sadece küçük miktarlarda içerirler. Bazofillerin, IL-4'ün hızlı ve fazla ekspresyonu ile IL-4'ün kaynağı olarak Th2 hücre farklılaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Erken reaksiyon oluşmasını sağlayan mast hücreleri ve bazofillerin IL-4, IL-13 üreterek geç reaksiyonda da rol oynadığı gösterilmekle birlikte geç faz reaksiyonda başlıca hücreler eozinofiller, mononükleer hücreler, trombositler ve daha az olarak nötrofillerdir (57, 61).

Dolayısıyla Th2 hücreleri, akut hipersensitivite reaksiyonları ve kronik allerjik inflamasyonlarda kritik öneme sahiptir. Bu hücreler allerjik cevap için gerekli olan farklı sitokinler üretirler. Bu sitokinler IgE üretimini sağlayan IL-4, IL-13, eozinofil maturasyonunu uyaran IL-5 ve GM-CSF, mukus üretimini sağlayan IL-9, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü uyaran IL-10' dur (51, 52). Bu

repertuarda IL-4 ve IL-13 anahtar proinflamatuvar sitokinlerdir, çünkü T hücrelerin Th2 fenotipine dönüşümünü sağlarlar ve B hücrelerini IgE sentezleme yönünde ayarlarlar. Özellikle bronş epitelyal hücrelerinde IL-13'ün fazla ekspresyonunun goblet hücre metaplazisi, subepitelyal fibrozis, düz kas proliferasyonu ve lenfosit ve eozinofil infiltrasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (5). Havayollarında allerjik inflamasyon ve doku *remodeling*'ini regüle eden yolda rol alan IL-4 ve IL-13, interlökin 4 reseptör alfa (IL4R α) zinciri olarak tanımlanan ortak reseptörü paylaşırlar. IL4R α kompleksi üzerinden IgE sentezi, lenfosit ve antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarının modülasyonu, doku inflamasyonu ve *remodeling* gibi Th2 aracılı yanıtı oluştururlar. Bu yolda yer alan komponentlerin hepsinin genetik yapıları benzerlik gösterir ve “astma duyarlılık genleri”, “atopi” olarak tanımlanır (28).

Bronşiyal astmada, bronşiyal ağacın mukoza ve submukozalarını infiltre eden majör inflamatuvar hücreler eozinofillerdir (62). Fakat lenfositler de çeşitli kemokinler salarak eozinofil, bazofil, nötrofil ve makrofajların aktivasyonunu uyarıcı etki gösterirler (63). Tüm bunlar bronşiyal hipereaktiviteye katkısı olan hücrelerdir. Bronşiyal astmalı hastaların bronş sıvılarında T hücre aktivasyonunu gösteren birçok indikatör mevcuttur. Yapılan çalışmalarda astma atağı geçiren hastalardan alınan bronkoalveoler lavaj sıvılarında sIL-2R düzeyinin asemptomatik astmalılara, normal kontrollere veya diğer akciğer hastalığı bulanan kişilere oranla daha yüksek olduğu görülmüş ve bronkoalveoler lavaj sıvılarındaki inflamatuvar hücreler arasında özellikle eozinofillerin baskın olduğu ve bu durumun IL-2 ve sIL-2R konsantrasyonuyla belirgin bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. HLA-DR antijen pozitif lenfositlerin periferik kanda artması, aynı zamanda IL2R pozitif CD3, CD4 ve CD8 lenfositlerin bronşiyal mukoza ve bronkoalveoler lavaj sıvılarında artmış olması T hücre aktivasyonunu destekleyen verilerdir. sIL-2R'nün eozinofiller üzerine direkt etkisi olmamakla birlikte IL-2'nin eozinofiller üzerine olan etkisini potansiyelize ederek eozinofil kemotaksisini ve aktivasyonu uyarır. Bu olay da bronkoalveoler lavaj sıvılarında sIL2R konsantrasyonuna paralel olarak eozinofil konsantrasyonunun yüksek olmasını açıklamaktadır. Neticede bronşiyal ağaçtaki aktive T hücrelerden salınan IL-2 ve dolayısıyla sIL-2R'nün etkisiyle eozinofil infiltrasyonu artmakta ve bronşiyal astmalı hastalardaki fizyolojik değişikliklere katkı sağlamaktadır (64-66).

IL-4 ve IL-13 bronşiyal epitel hücreleri ve fibroblastlarda eotaksin regülasyonu ve endotel hücrelerinde eozinofil trafiğinde merkezi rol oynarlar. Allerjik reaksiyonda, IL-4 ve IL-13'ün astmatik fibroblastlardan eozinofiller için güçlü kemoatraktan olan eotaksin sekresyonuna neden olması ve sIL-2R dolayısıyla IL-2'nin etkisiyle eozinofiller giderek aktive olurlar (65, 67). IL-5, eozinofiller için majör aktivasyon sitokinidir. Kemik iliğinden eozinofil prekürsörlerinin farklılaşması ve proliferasyonunu pozitif yönde etkiler. Eozinofiller için kemotaktik, sitotoksitesiyi artırma ve kemokin yanıtını düzenleyici etkiye sahiptir. Apoptozisi önleyerek eozinofil yaşamını uzatır, mukozal eozinofil sayısını ve bronşiyal hiperreaktiviteyi artırır. Kaynağı Th2 lenfositlerin yanında mast hücreleri, matür T lenfositler ve olasılıkla eozinofillerdir (56, 66).

İnflamasyon alanında aktive eozinofillerden, depolanmış proteinler, yeni sentezlenmiş eikozanoidler ve sitokinleri içeren majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil derive protein (EDP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi proinflamatuvar mediatörler salınır. Bu mediatörler doğrudan solunum yolu epiteline toksik etki yaparlar ve bronkokonstriksiyon ile bronşiyal hiperyanıtı sebep olurlar. Bu bulgu ve bronşiyal hiperyanıt ile serum ve bronkoalveolar lavaj MBP ve ECP seviyesi arasındaki korelasyon, ECP ve MBP'nin astma patogenezinde majör efektör molekül olduğunu düşündürmektedir. Eozinofiller ayrıca büyüme faktörleri ve metalloproteazları içerirler ve sistenil LTC₄, LTD₄, LTE₄'ün majör kaynağıdır. Aynı zamanda IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinleri de üretirler. Fakat T hücreleri gibi diğer inflamatuvar hücrelerden, daha az sitokin üretirler. Allerjik hastalık ve astmada proinflamatuvar rol oynarlar (56, 57, 65, 66).

Eozinofiller ve bazofillerin dokuya geçişi adezyon molekülleri, kemokinler ve diğer kemoatraktanların kompleks etkileşimi ile olmaktadır (68). Eozinofillerin havayolu inflamasyonuna katılabilmesi için dolaşımdan solunum yollarına geçmeleri gerekmektedir. Bu geçiş eozinofil ile damar endoteli arasındaki geçici bağlanma bölgelerinin oluşması sayesinde gerçekleşmektedir (69, 70).

Kemokinler, immun sistemin hücreleri için güçlü kemoatraktan olarak rol oynarlar. Kemokinlerin 50 veya daha fazlası CC ve CXC kemokin ailesinde yer alırlar. C ve CX3C kemokinler birkaç üyeden oluşur. Kemokinler; nötrofiller, monositler, lenfositler, eozinofiller, fibroblastlar ve keratanositlerde kemotaksisi

uyarırlar ve astmatik yanıtta rol oynarlar (56, 71). Epitel hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve eozinofiller tarafından salınan “Regulated by activation normal T-cell expressed and secreted” (RANTES), makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MIP-1 α) ve eotaksin gibi kemoatraktanlar, IL-5 ile sinerjik etki göstererek eozinofillerin solunum yollarına göçünü sağlarlar (72). Kemokin sinyali, aynı zamanda lökosit yüzeyinde birçok integrinlerin ekspresyonunu uyarır ve inflamasyon alanı yanında lökositlerin endotel hücre duvarına sıkıca yapışmasını sağlar. İntegrinler lökositlerin göç etmesi, transendotelial geçiş ve mukozada birikmelerinde rol alırlar. Lökositler de, dokuda remodeling, goblet hücre proliferasyonu veya hiperplazisi ve solunum yolu hiperreaktivitesi ile hastalığın oluşmasına katkı sağlarlar (71).

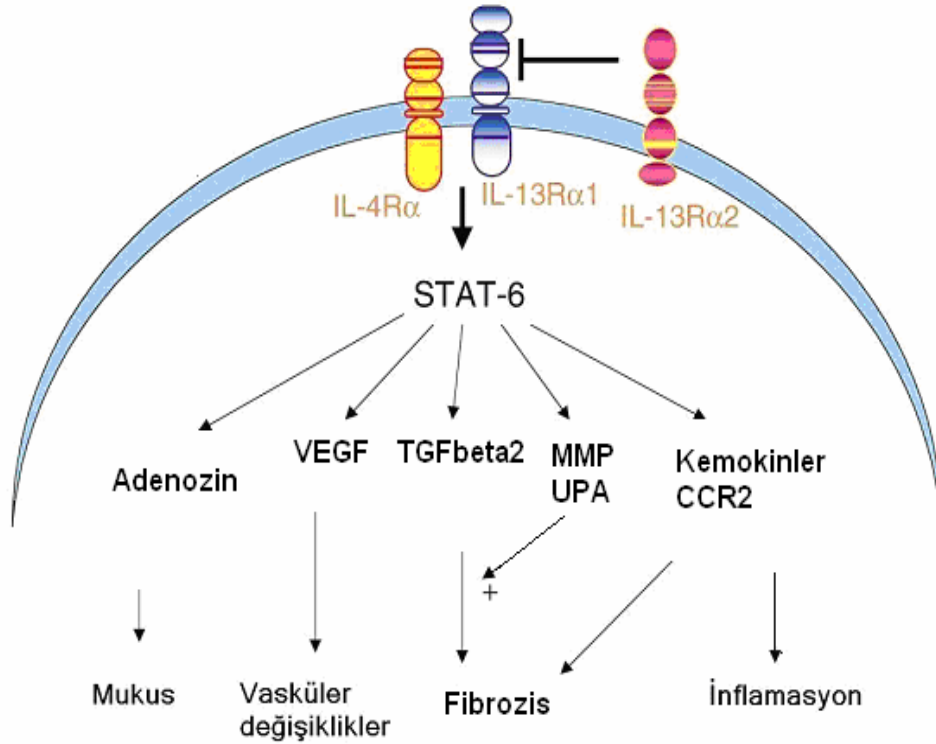
Remodeling, havayollarının yapısal, mekanik ve fonksiyonel özelliklerini etkileyen, zamanla akciğer fonksiyonlarında ivme kazanmış azalma ve inhale kortikosteroidlerle tam olarak çözülmeyen bronşiyal hipereaktivite olarak tanımlanır (73). Reversible havayolu obstrüksiyonu bronşiyal astmanın en karakteristik özelliği olarak tanımlansa da kronik inflamasyon ilerledikçe solunum fonksiyon parametreleri düşmekte ve reversibilitate oranları azalabilmektedir (74). Lamina retikulariste zaman içinde intertisyel kollagen birikimi olması astmanın karakteristiğidir. Astma her ne kadar havayollarını tutan inflamatuvar bir hadise ise de yüksek rezolüsyonlu komputerize tomografi ve postmortem biopsi çalışmaları göstermiştir ki astmada epitel ve altta yatan mezenşimal dokuda değişiklikler ve bunun neticesinde havayolları duvarında kalınlaşma mevcuttur. Bu olay lamina retikulariste kalınlaşma, düz kas hiperplazisi, mikrovasküler konjesyon, ödem ve nöronal proliferasyonu kapsar. Bu olay, lamina retikularisin kalınlaşmasıyla orantılı olarak sayıları artan miyofibroblastların etkisiyle olur. Miyofibroblastlar, fibroblast ve düz kas hücresi arasında fenotipik özelliklere sahip hücrelerdir (5, 75). TGF β 2 varlığında fibroblastlar kontraktıl myofibroblastlara dönüşürler ve alfa düz kas aktin ve prokollagen I'i eksprese ederler. Miyofibroblastlar ekstraselüler matriks (ECM) elementlerinden kollagen tip I, III, V, fibronektin ve laminin sentezleyerek bazal membran kalınlaşmasına ve ECM artışına katkıda bulunurlar. Miyofibroblastların uyarılması aynı zamanda matriks proteinleri sentez edilmesini ve düz kas, nöronal ve vasküler mitojenlerin çoğalmasını stimüle eder ve submukozada *remodeling* olayının başlamasına neden olur (5, 76).

Bronş epitel hücrelerinden salınan “basic fibroblast growth factor”, “platelet derived growth factor”, “insulin like growth factor”, endotelin-1 miyofibroblastların *remodeling*'e aktif katılımını daha da güçlendirirler. Sentezi artmış olan matriks proteinleri bazal membranda depolanır ve havayolu lümeninin çapının küçülmesine neden olurlar (74). Astmalı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında artmış konsantrasyonlarda rastlanan TGF β 2 miyofibroblast farklılaşmasının güçlü uyarıcısıdır ve yapılan çalışmalarda miyofibroblastlarda IL-1b'nin indüklediği apoptozisi inhibe ederek etkisini gösterdiği kanıtlanmıştır. Çalışmalar göstermektedir ki eozinofilik inflamasyonla birlikte olan ciddi astma yüksek doz kortikosteroid tedavisine karşın kalınlaşmış subbazal membrana sahiptir. Subbazal membran kalınlaşmasına neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, büyüme faktörlerinin indüklediği kollagen sentezi sonucu matrikste kalınlaşma ve proteazlar ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengenin bozulmasıyla doku degradasyonun engellenmesi önemli rol oynamaktadır. TGF β 2 kollagen sentezini indükleyerek, proteazları inhibe ederek ve proteaz inhibitörlerini indükleyerek *remodeling* değişikliklerine yol açıyor gibi görünmektedir (77).

Ne IL-4 ne de IL-13 direkt olarak profibrotik cevapları indüklemedikleri halde, her iki sitokin de bronş epitelyal hücrelerinden kortikosteroidlere duyarlı olmayan TGF β 2 salınımını uyararak profibrojenik etki gösterirler. Aynı zamanda her iki sitokin de eozinofiller için güçlü kemoatraktan olan eotaksin'in esas indükleyicisidirler. Dolayısıyla IL-4 ve IL-13'ün submukozal fibroblast popülasyonu üzerindeki esas etkisi eozinofillerin ortama gelmesini sağlayarak proinflamatuvar cevap oluşturmaktır. Eozinofiller de TGF β 'nın esas kaynağı olduklarına göre bu da IL-4 ve IL-13'ün havayolu remodelingi üzerine olan diğer bir indirekt etkisini gösterir. Eozinofillerden TGF β ekspresyonu ciddi astmaa spesifiktir ve sitokinler, kemokinler ve ekstrasellüler matriks elemanları eozinofillerdeki TGF β ekspresyonunu artırmaktadırlar (77).

TGF β 'nın sekretuar etkisine gelince, endotelin-1 ve düz kas ve mikrovaskülarizasyon üzerine belirgin etkileri olan VEGF gibi büyüme faktörleri üzerine güçlü etkileri olduğu gösterilmiştir (5, 78). Havayolu *remodeling*'inin komponentlerinden biri de artmış anjiogenezistir. Astma nedeniyle kaybedilen hastaların postmortem incelemelerinde postkapiller venüller göze çarpmış ve ağır

astmalıların damarlarında panvasküler “belirteç olan “endotel antikorı” (EN4) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (79) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Astmada inflamasyon ve yeniden yapılanma.

VEGF, güçlü vasküler permeabilite artırıcı ve anjiogenik etkileri olan 34-42 kDa'luk homodimerik, heparin bağlayıcı, glikoprotein yapıda, multifonksiyonel bir sitokindir. Histamine göre 50.000 kat daha fazla olan vasküler permeabilite artırıcı özelliğinden dolayı vazopermeabilite faktörü ya da vaskülotropin olarak da adlandırılmıştır. Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşmiş, 8 ekzondan oluşan bir gen bölgesine sahiptir (6, 11). 1983 yılında plazma proteinlerine karşı vasküler geçirgenliği artıran faktör olarak bulunmuş, daha sonraları endotel hücrelerine spesifik bir mitojen olduğu anlaşılmıştır (80). VEGF ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü olmak üzere 5 alt üyeden oluşur. Bunlardan en çok çalışılanı VEGF olarak da bilinen VEGF-A'dır. VEGF-A, anjiogeneziste anahtar rol oynayan faktördür. VEGF-B embriyogeneziste koroner arter gelişiminden sorumludur. VEGF-C lenfanjiogeneziste rol oynarken, VEGF-D endotelial hücre mitojenidir. Plasental büyüme faktörü ise damar formasyonu ve maturasyonunu stimüle eder (81). VEGF etkisini, hücre yüzeyinde bulunan

immünglobulin benzeri kıvrıma sahip 3 farklı tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak gösterir; VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) ve sVEGFR-1 (s-Flt). VEGFR-2; VEGF'ün endotel hücreleri üzerindeki hücre proliferasyonu, nitrik oksit (NO) ve PGI₂ sentezi, anjiogenezis ve permeabilite artışı gibi birçok etkisinden sorumlu olan reseptördür. VEGFR-1 ise daha sessizdir ve birçok patolojik durumda, anjiogenezis sırasında VEGF'ün indüklediği VEGFR-2 sinyalizasyonunu hızlandırarak aracı rolüne sahiptir. sVEGFR-1'in kompleks etkileri vardır ve preeklampside olduğu gibi VEGF'in biyoyararlılığını azaltabilmektedir (6, 82).

Normal bir akciğerde bronşiyal mukozadaki makrofajlar, eozinofiller ve CD34⁺ hücrelerden salınan VEGF, alveoler epitelyumdan komşu vasküler endotelyuma yavaşça diffüze olur ve endotel hücrelerinden NO ve PGI₂ sentezini stimüle ederek vazodilatasyon yapar. NO'nun *src* ya da *Yes* kinazlar üzerinden permeabilite artırıcı ve *Bcl-2*, *survivin*, *integrin ilişkili kinazlar* üzerinden de apoptozisi inhibe edici etkileri vardır, böylelikle hücrelerde büyüme ve farklılaşmamayı uyarır (7). VEGF-A, anjiogeneziste ilk basamak olan mikrovasküler geçirgenliği artırmaktadır (11). Bu sayede plazma proteinleri, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri ekstravaze olur, hücrelerarası sıvısı ve intertisyel basınç artar, normalde anti-anjiogenik olan stroma proanjiogenik stromaya dönüşür. Prokoagülan doku faktörlerini ve fibrinolitik yolu aktive ederek tümör stromasının anjiogenezis için uygun hale gelmesini sağlar (83). Ayrıca nöronlar, pankreatik hücreler, pnömatositler, kemik iliğinin progenitör hücreleri ve immün sistem elemanları gibi birçok dokudaki endotelial hücrelerde gen ekspresyonu yeniden programlanır ve onları apoptozise karşı koruyarak endotelial hücrelerin yaşlanmasını durdurur. Birçok hücredeki etkileri yaşa bağımlıdır ve yaşlanmayla birlikte VEGF ekspresyonu azalarak hücre ölümü tetiklenir (7).

VEGF ekspresyonunu uyarıcı en önemli faktör hipoksidir. Hipoksik koşullar, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1)'in VEGF promotör bölgesine entegre olmasını sağlamakta, bu faktör de VEGF mRNA sentezini artırarak VEGF protein sentezini sağlamaktadır. HIF-1, HIF-1 α ve HIF-1 β olmak üzere iki alt üniteden oluşmaktadır. Normal oksijenizasyonun sağlandığı koşullarda HIF-1 α ubiquitin yolu ile devamlı yıkılmakta böylece HIF-1 β oluşturması engellenmektedir. Ayrıca hipoksik koşullar altında HIF-1 α yıkımı azalmakta, bu alt ünite HIF-1 β alt

ünitesiyle birleşerek VEGF promoter bölgesine bağlanmakta ve VEGF ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca birçok farklı sitokin ve onkogen tarafından da düzenlenmektedir. IL-6, IL-1 β , TGF- α , TGF- β , TNF- α , fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü VEGF ekspresyonunu artırmaktadırlar (6, 7, 84, 85). Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-13'ün havayolları düz kas hücrelerinden VEGF salıverilmesini uyardığını gösteren çalışmalar mevcuttur (86).

VEGF, diğer birçok dokudan olduğu gibi akciğer dokusunun birçok bölümünden ve plevradan eksprese edilir ve fizyolojik fonksiyonlarının yanında astma, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, akciğer kanseri, amfizem, idiyopatik pulmoner fibrozis, plevral hastalıklar, nazal polip, obstrüktif uyku apnesi, akciğer travması ve pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisinde etkin role sahiptir. VEGF birçok biyolojik sıvıda (serum, plazma, bronkoalveoler lavaj sıvısı [BAL] sıvısı, balgam) bronşiyal epitelyal hücrelerde, alveoler tip 2 hücreler, alveoler makrofajlar, nötrofiller, alveoler kapillerlerin endotelyal hücreleri ve havayolları ve damarların düz kaslarında ölçülebilir. Kanın pıhtılaşması sırasında trombositler ve lökositlerden salıverilen VEGF'i de içerdiğinden serum VEGF düzeyleri plazmadan 2-7 kat daha yüksektir (6).

Astma anjiogenezis ve havayollarında yeniden yapılanma ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Retiküler bazal membranın kalınlaşması, mukozal kan damarları ve düz kas hücrelerinin anormal proliferasyonu astmatik havayollarındaki en sık değişikliklerdir. Yapılan çalışmalarda, anjiogenezis ve vasküler permeabilitenin majör düzenleyicisi olan VEGF'ün astmalı hastaların havayollarındaki strüktürel değişikliklerin esas mediatörü olduğu gösterilmiştir. VEGF, astmalı havayollarında neovaskülarizasyonla birlikte düz kas hücrelerinden matriks metalloproteinazlarının üretimini artırarak, kollajeni ve doku büyüme faktörlerini uyararak ve fibronektin sekresyonunu stimüle ederek fibrozisi de indüklemektedir (87, 88). Yale Üniversitesi araştırmacılarının yaptığı bir çalışmada VEGF farelere verildiğinde astma benzeri değişikliklerin; yeni damar oluşumlarının, mukus formasyonunun, subepitelyal fibrozisin, astma benzeri pulmoner fonksiyon anormalliklerinin arttığı, buna karşılık VEGF bloke olduğunda astma benzeri değişikliklerin de bloke olduğu ve gerilediği gözlenmiştir (89). Astmalıların

bronkoalveolar lavaj sıvılarından ve bronşiyal biopsi spesimenlerinden alınan birçok örnekte VEGF sekresyonunun ve VEGF mRNA ekspresyonunun artmış olduğu, bronşiyal mukozanın artmış vaskülaritesinin VEGF ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (90, 91). Yapılan çalışmalarda, VEGF'in periferel eozinofillerden eksprese olduğunu ve bunun artmış VEGF düzeyi ve astmadaki havayollarındaki eozinofilik inflamasyonla sıkı bağlantılı olduğu savunulmuştur (92). Yapılan bir başka çalışmada da astmalı hastaların balgamlarındaki VEGF düzeyinin, eozinofil yüzdesi ve ECP düzeyiyle korelasyon gösterdiği ve VEGF'in eozinofillerin migrasyonunu ve ECP salıverilmesini aktive ederek astmadaki eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (9). Ayrıca Salvato ve ark. (90) ciddi astmalıların, hafif-orta astmalılardan daha çok damara sahip olduğu ve VEGF'in hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterdiğini savunmuşlardır.

Akut bronşiolit, infantlarda alt solunum yollarını tutan, küçük havayollarının inflamasyon ve obstrüksiyonu sonucu gelişen, en sık respiratuvar sinsityal virusun etken olduğu viral bir hastalıktır (1). Lee ve ark. (24) yaptıkları çalışmada RSV kaynaklı bronşiolitlerde bronş epitel hücrelerinde artmış VEGF ekspresyonu olduğunu bildirmektedirler. Yine bir başka çalışmada Kilani ve ark. (25) RSV kaynaklı infeksiyonların patogenezindeki artmış vasküler permeabilite, vasküler kaçak, vazodilatasyon gibi değişikliklerden artmış VEGF salınımının sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yapılan araştırmalarda çocuklarda kistik fibrozis, bronşiolit, bronşiolitis obliterans, konjenital diafragma hernisine bağlı pulmoner hipoplazi, konjenital kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon ve alt solunum yolları infeksiyonlarına bağlı akut hipoksi durumlarında akciğerlerde vazodilatasyon, yeni damar oluşumları gibi değişikliklerin ortaya çıktığı ve bu değişikliklerin artmış VEGF düzeyiyle paralellik gösterdiği saptanmıştır. (26, 93-96).

Özet olarak, VEGF, kronik inflamasyonda rol oynayan multifonksiyonel bir sitokindir (7). Dolayısıyla birçok solunum yolu hastalığında anjiogenezis ve yeniden yapılanmanın ve irreversible havayolu değişikliklerinin en önemli mediatörü olarak karşımıza çıkmaktadır (24, 25, 26, 90-96).

Sonuçta astmada epitelyal mezenşimal trofik ünitenin hasarlanmaya yanıt olarak bronşiyal epitel tarafından koordine edilen integre bir ünite şeklinde fonksiyon gördüğü söylenebilir. Bu da daha sonra altta uzanan fibroblast tabakada

miyofibroblast dönüşümünü uyarmakta, matriks proteinleri ve büyüme faktörleri sekresyonunun artışıyla düz kas, sinirler ve damarlarda proliferasyon ve *remodeling* cevabı ortaya çıkarmaktadır (5).

Ciddi astmanın karakteristik özelliklerinden birisi de aşırı miktarda mukus üretimidir. Mukus mekanik olarak solunum yolu lümeninde daralma yapabilir ve bazı hastalarda bulunan solunum yolu tıkanıklığı, bronşiyal hiperyaniti ve hasar-onarım işlemi (*remodeling*) başlamasını içeren hastalığın birçok özelliğine katkı sağlayabilir (59, 97). Ağır astma atağı nedeniyle kaybedilen hastaların postmortem incelemelerinde havayollarının en az %50'sinde mukus tıkaçları nedeniyle hava geçişinin tamamen engellendiği görülmüştür. Astmalılarda ortamda artmış düzeylerde bulunan nötrofil elastaz, TGF α , epidermal büyüme faktörü, IL-4, IL-9 ve IL-13 etkisi ile goblet hücrelerinde mukus yapımı ve salınımı artar (59). Tüm havayollarında bulunabilen mukus tıkaçları sıvı, protein, degranüle eozinofiller, ECP, MBP ve lümeneye dökülen epitel kolumnar hücrelerini içerir. Mukus tıkaçları içinde eozinofil lipofosfataz tarafından yapılan *Charcot-Leiden* kristalleri görülebilir. Ayrıca distal havayolları yerleşimli mukus tıkaçlarında da *Curschmann* spiralleri bulunabilir. Astma hastalarının uzun zamandır bilinen özelliklerinden biri de balgamda *Creola* cisimcikleri olarak tanımlanan epitel hücre kümeleridir. Kolumnar epitel hücrelerinin bazal hücrelerden ayrılması ile epitel zedelenir ve dökülür. Ardından doku tamirata başlar, ancak süregelen epitel zedelenmesi nedeniyle bu tamirat hiçbir zaman tamamlanamaz ve epitel hücre kümeleri oluşur (2, 79, 98).

Sonuçta astmada tüm bu faktörlerin etkisiyle düz kaslarda hipertrofi/hiperplazi, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu (nötrofiller, [ani ve ciddi ataklarda daha sıklıkla görülür] ve eozinofiller), submukozada ödem, bazal membran altında kollagen depolanması, segmental bronş ve bronşiyollerde mukus tıkaçları ve solunum yolu epitelyumunun dökülmesi görülebilir. Bronşiyal epitelyumdeki hasar, koruyucu bariyerin kalkmasına ve nöral refleksin artmasına sebep olur ve hastalarda hafif astmadan kronik, persistan astmaya kadar değişen şiddette klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur (2, 74, 98, 99).

2.1.4. Klinik

Hastaların artan şiddette nefes darlığı, öksürük ve hışıltı semptomlarından bazılarını veya hepsini yaşadığı epizodlar “astma alevlenmesi”, “astma krizi” ya da “astma atağı” olarak adlandırılır. Astma atakları ekspiryumda hava akımının azalması ile karakterizedir. Solunum yollarında direnç ile karşılaşma hava akımında değişikliklere neden olmaktadır. Bu farklılıklar birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV₁) veya zirve akım hızı (PEF) ölçümleri ile gösterilebilir (100). Solunum fonksiyon testlerinde elde edilen ölçümler hava akımındaki sınırlanmanın şiddetini gösterir ancak astma semptomları bunun derecesini yansıtmaktan uzaktır ve ne yazık ki semptomlar genellikle ekspiryum zirve akım hızındaki bozulmadan daha önce ortaya çıktığından astma atağının başlangıcını belirlemede semptomların daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (101). Ancak az sayıda hastada semptomların algılanışı zayıftır ve solunum fonksiyonlarında belirgin bir düşme olmasına karşın semptom varlığı tarif edilmemektedir (102). Bu durum özellikle ölümle sonuçlanabilecek derecede ağır astma atağı geçiren (“near-fatal astma”) hastalarında görülür ve sıklıkla erkek hastalarda rastlanır (103). Günler içinde hafif derecede başlayan ve PEF ölçümlerinde azar azar düşme sonrasında dispne semptomlarının ortaya çıktığı atağa “yavaş başlangıçlı astma atağı” denmektedir. Bu gruptaki hastalarda atakların nedeni genellikle yetersiz ilaç kullanımı, düşük komplians, yetersiz hastalık kontrolü ve beraberinde var olan psikolojik faktörlerdir. Bir başka hasta grubunda ise akciğer fonksiyonları bir saatten daha kısa sürede aniden düşer ve “ani başlangıçlı astma atağı” adını alır. Çok miktarda allerjenle karşılaşma, non-steroid antiinflamatuvar ajanlara duyarlılık, besin alerjisi ve sülfite duyarlılık astma hastalığının aniden kötüleşmesine neden olabilir (104).

Astma şiddetini belirlerken dört komponentten yararlanılabilir (105):

- I) Biyolojik şiddet: Astma hastalığında görülen inflamasyon
- II) Fizyolojik şiddet: Solunum fonksiyon testleri, semptom skoru
- III) Fonksiyonel şiddet: Kişinin günlük aktiviteleri üzerine hastalığın etkisi
- IV) Hastalık yükü: Hastalığın duygusal, sosyal ve maddi yönden kişi, aile ve toplum üzerine etkileri

“National Institutes of Health” (NIH) ve “Global Initiative for Asthma” (GINA) tarafından yayınlanan uluslararası astma rehberinde astma atak şiddetinin

belirlenmesi için hastanın fizik muayene bulguları ile PEF, oksijen (O₂) saturasyonu ve kan gazları tayininden yararlanarak düzenlenmiştir (Bkz. Tablo 2.1) (106).

PEF ölçümleri ancak beş yaşından büyük çocuklarda yapılabildiğinden özellikle nabız, solunum sayısı ve pulse oksimetre ile yapılan O₂ saturasyon monitorizasyonu çocuklarda büyük önem kazanmaktadır (107).

Tablo 2.1: Astma Atak Şiddetinin Belirlenmesi.

	Hafif	Orta	Ağır	Respiratuvar yetersizlik
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken Bebek; daha hafif kısa ağlama	Dinlenirken Bebek; beslenemez	
	Yatakta yatabilir	Oturmayı tercih eder	Öne doğru eğilerek oturur	
Konuşma	Uzun cümle	Kısa cümle	Sözcük	
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu, konfüze
Solunum sayısı*	Artmış	Artmış	> 30/dk	
Yardımcı solunum kasları ve suprasternal retraksiyon	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoksik torakoabdominal hareket
Hışıltı	Orta düzeyde sadece ekspiryum sonunda	Gürültülü	Gürültülü	Hışıltılı solunum yok
Nabız/dk[†]	< 100/dk	100-120/dk	> 120/dk	Bradikardi
Paradoks nabız	Yok < 10 mmHg	Olabilir 10-25 mmHg	Sıklıkla var 20-40mmHg (çocuk) >25mmHg (erişkin)	Olmaması solunum kaslarının yorgunluğunu gösterir.
PEF (ilk bronkodilatörden sonra en iyi değer yüzdesi)	> %80	Yaklaşık %60-80	< %60 (<100 L/dk erişkinlerde veya bronkodilatöre yanıt <2 saat)	
PaO2	Normal. Genellikle test gerekmez	> 60 mmHg	< 60 mmHg Siyanoz olabilir	
PaCO2	< 45 mmHg	< 45 mmHg	>45 mmHg Solunum yetmezliği olabilir	
SaO2	> %95	%91-%95	< %90	

*Uyanık çocukta solunum sayısının normal sınırları

Yaş	Normal
< 2 ay	< 60/dk
2-12 ay	< 50/dk
1-5 yaş	< 40/dk
6-8 yaş	< 30/dk

†Çocuklarda kalp hızının normal sınırları

Yaş	Normal
2-12 ay	< 160/dk
1-2 yaş	< 120/dk
2-8 yaş	< 110/dk

2.1.5. Tedavi

Çocuklarda astma tedavisi uluslararası uzlaşma raporlarına göre yapılmaktadır. 2006'de revize edilen GINA raporuna göre amaç; minimal semptom, atak olmaması, fiziksel aktivitelerde kısıtlama olmaması, normal akciğer fonksiyonlarının sağlanması (FEV₁ ve/veya PEF'in beklenen değerin %80'inin üzerinde olması), kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyulmaması veya nadiren duyulması, dolayısıyla ilaç yan etkilerinden uzaklaşılmasıdır (106, 108, 109). Astma tedavisinde kullanılan ilaçlar semptom gidericiler ve kontrol ediciler olmak üzere iki gruba ayrılırlar (106):

1) Semptom gidericiler: Hızlı etkili β_2 agonist, sistemik kortikosteroidler, antikolinergikler, metilksantinler, kısa etkili oral β_2 agonist.

2) Kontrol ediciler: İnhalasyon kortikosteroidler, sistemik kortikosteroidler, kromonlar, metilksantinler, uzun etkili inhale β_2 agonist, uzun etkili oral β_2 agonist, antilökotrien ilaçlar.

a) Akut Astma Atakı Tedavisi

Astma ataklarının bir kısmında (zirve akımında %20'den daha az düşme, gece uyanma ve kısa etkili β_2 kullanımında artma), ailenin evde uygulayacağı tedavi yeterli olacaktır. Ancak bu amaçla, tüm astmalı çocukların ailelerine semptomları fark etmelerine ve akut ataklarını tedavi etmelerine rehber olacak bir yazılı tedavi planı verilmelidir. Böylece eğer hasta ilk birkaç dozdan sonra inhale bronkodilatör tedaviye yanıt verirse, acil servise başvuru gerekmez; ancak bir birinci basamak hekimin gözetiminde glukokortikosteroid tedavisi gerekebilir (106).

Evde tedaviye başlayabilmek için ailenin önceden atağın şiddetini değerlendirebilmesi veya atağın ağırlaştığını gösteren belirtileri fark edebilmesi gerekmektedir. Bunun için de ailenin cilt rengini, solunum sayısını, solunum zorluğunu, yardımcı solunum kaslarının katılımını ve çocuğun bilinç durumunu değerlendirmesi gerekir. Eğer hasta yapabiliyorsa önce peak flowmetre ile PEF değerleri ölçülüp atağın ağırlığı ve bronkodilatasyona yanıt değerlendirilmelidir. Tedavide kullanılacak olan ilk ilaç kısa etkili β_2 agonistlerdir. Evde nebulizer varsa, salbutamol (Ventolin nebul, 2.5 mg) 0.15 mg/kg/doz (max 5 mg) nebulizer ile verilir. Nebulizasyon süresinin 10 dakikadan kısa olmaması için, eğer verilecek miktar 2 ml'den az ise, ilaç serum fizyolojik ile 2ml'ye tamamlanmalıdır. Serum fizyolojik yerine distile su kullanılmaz. Evde nebulizer yoksa, ölçülü doz veren salbutamol

veya terbutalin (Ventolin veya Bricanyl inhaler) aerosoller bir “spacer” (aracı alet) aracılığı ile 2-8 püskürtme inhale ettirilir (106, 110).

Nebulizer veya aracı aletle ilk kısa etkili β_2 agonist inhalasyonundan yanıt alınamazsa, 20 dk ara ile 2 kez daha aynı dozda bronkodilatatör verilir. Amaç solunum sıkıntısını ortadan kaldırmak ve PEF değerini (beklenen değer) %80’inin üzerine çıkarmaktır. Bir saat içinde üç kez yapılan bronkodilatatör inhalasyonuna yeterli yanıt alınamazsa, hastanın halen dispnesi devam ediyor ve PEF değerleri %80 üzerine çıkarılamamışsa, hemen doktor veya bir sağlık kurumu ile irtibata geçilmelidir. Sağlık kurumuna ulaşana dek oral steroid (prednizolon 0,5-1 mg/kg/gün, bölünmüş dozlarda) verilebilir.

Eğer ilk bir saat içindeki bronkodilatatör inhalasyonuna yanıt kısmen iyi ise, yani solunum sıkıntısı biraz rahatlamış ve PEF değerleri %80 veya üzerine çıkarılabilmişse, tedaviye evde devam edilip çocuğun durumundan doktorunu haberdar etmek gerekir. Bu durumda evde kısa etkili β_2 agonist inhalasyonuna 4 saat ara ile 24-48 saat süresince devam edilir (106, 110).

Evde uygulanan ilk tedavilerle düzelmeyen, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan riskli hastalar ise direkt acil servise başvurmalıdırlar. Hastaneye nefes darlığı nedeniyle başvuran bir hastanın fizik incelemesi ve gerekli laboratuvar tetkikleri zaman kaybetmeden hızla yapılır. Yukarıdaki Tablo 1’de belirtildiği gibi atak şiddetini belirlemek için hastanın konuşurken cümle kurup kuramadığı, solunum sayısı, nabızı, yardımcı solunum kaslarını kullanıp kullanmadığı gözlenmeli ve pnömoni, atelektazi, pnömotoraks ve pnömomediastinum gibi komplikasyonların varlığı gerek fizik inceleme, gerekse de radyolojik tetkiklerle kontrol edilmelidir (106). Tedavinin başlamasını engellemek koşuluyla PEF, FEV₁ ve arteriyel O₂ saturasyon ölçümleri yapılmalıdır. Tedavinin hasta üzerindeki etkinliğinin izlenebilmesi amacıyla bu ölçümlere aralıklı olarak devam edilmelidir. Çocuklarda O₂ saturasyonu izleminde pulse oksimetri tercih edilmeli ve %92’den düşük olduğu durumlarda hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi önerilmektedir (107). İlk tedavinin uygulanmasından sonra akciğer filmi çekilebilir ve arteriyel kan gazları alınabilir. Akciğer filmi özellikle tedaviye cevap alınmadığı takdirde pnömotoraks gibi komplikasyonları görebilmek için veya fizik inceleme bulguları akciğer parankim hastalığını düşündürüyorsa mutlaka çekilmelidir (111, 112). Arteriyel kan gazı tüm

hastalarda gerekmez, ancak PEF ölçümleri %30-50 arasındaysa ve ilk tedaviye yetersiz yanıt alındıysa mutlak bakılmalıdır. Çocuklarda pulse oksimetri ile O₂ saturasyonu <%90 ise hasta O₂ alırken arteriyel veya kapiller kan gazı tayini hemen yapılmalıdır. Parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) <60 mmHg ve parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) normal veya >45 mmHg ise solunum yetmezliği varlığını veya ilerleyen dakikalarda ortaya çıkma potansiyelini gösterir (106). Bu tip hastalar yakından monitorize edilmeli ve tedaviye yanıt alınmadığı takdirde yoğun bakım ünitesinde izlem ve tedavisine devam edilmelidir.

Astma alevlenmelerin en hızlı şekilde ortadan kaldırılabilmesi için aşağıdaki tedaviler eş zamanlı olarak uygulanmalıdır:

Hastalara nazal kanülle, maskeyle ya da bebeklerde başlıkla nemlendirilmiş oksijen tedavisi verilmelidir. Uygulanmakta olan oksijen ile O₂ saturasyonunun erişkinlerde \geq %90, çocuklarda \geq %95 olmalıdır. Tatmin edici bir oksijen saturasyonunu sürdürebilmek için oksijen tedavisi “pulse” oksimetreyle izlenerek titre edilmelidir (107).

Hızlı etkili β_2 -agonistler düzenli aralıklarla uygulanmalıdır. β_2 -agonist (salbutamol, 0.15 mg/kg/doz) nebulizer ile veya ölçülü doz inhaler (Ventolin veya Bricanly inh aler, 2-8 püskürtme) aracı alet aracılığı ile inhale ettirilir. İnhalasyon yolu her zaman tercih edilmelidir. Ancak inhalasyon yolu ile kısa etkili β_2 -agonistler verilemiyorsa oral formları da kullanılabilir. İntravenöz salbutamol ve terbutalin uygulaması toksik etkilere neden olabileceğinden yüksek doz veya sürekli inhalasyon tedavisine yanıt alınmadığında monitorizasyon koşuluyla kullanılabilir (106, 110).

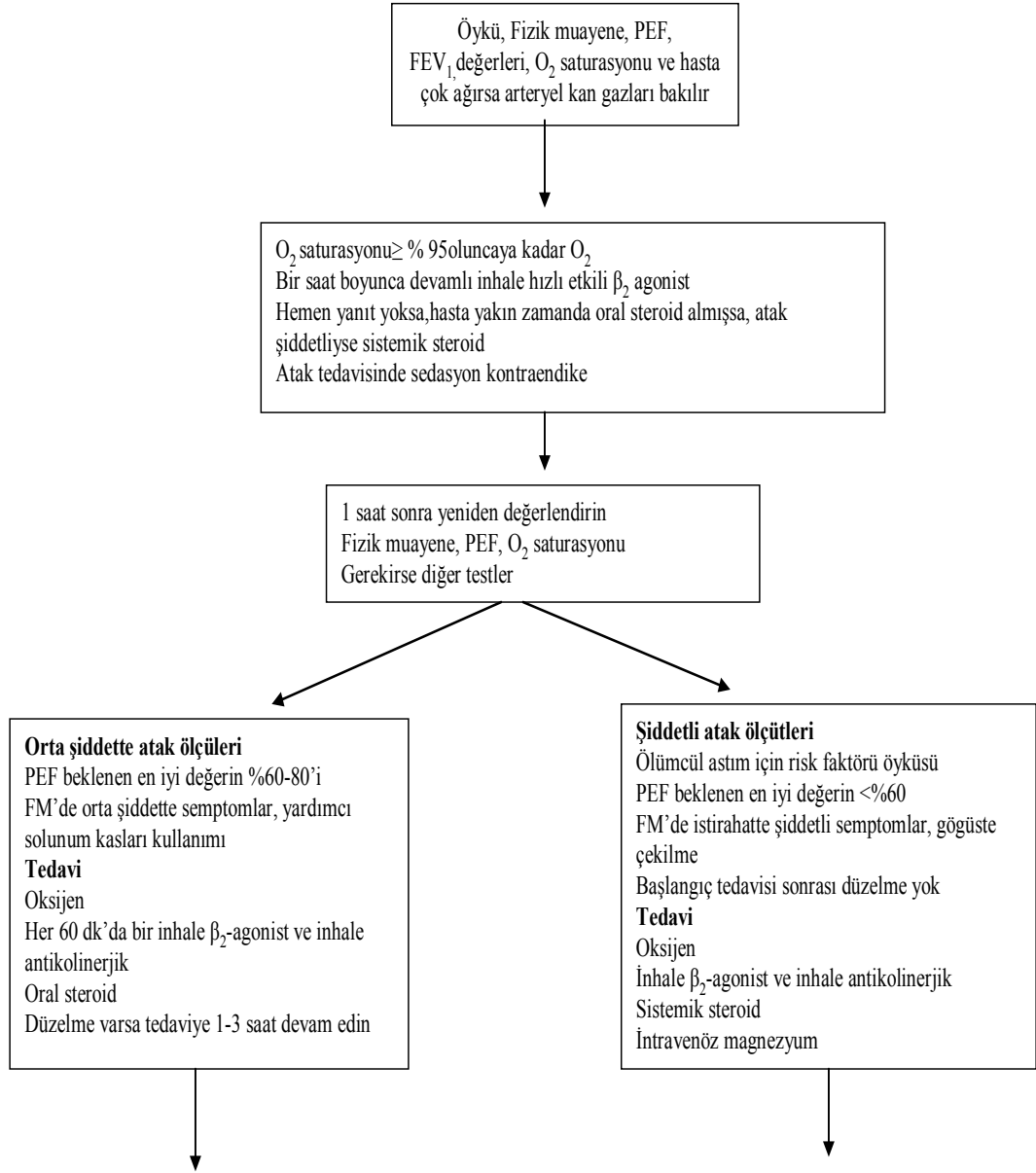
Sistemik steroidler alevlenmelerin ortadan kalkmasını hızlandırır ve en hafif olanları dışında bütün alevlenmelerde kullanılmalıdır. Özellikle de başlangıçta verilen hızlı etkili β_2 -agonist tedavisi uzun süreli düzelme sağlayamıyorsa, alevlenme hastanın akut glikokortikosteroid kullanmasına karşın geliyorsa ve daha önceki alevlenmelerde oral glikokortikosteroid kullanımı gerekiyorsa mutlaka verilmelidir (113, 114). Oral glikokortikosteroidler genellikle intraveöz uygulananlar kadar etkilidir ve bu yoldan uygulama daha az invazif ve daha ucuzdur. Metaanalizler 60-80 mg prednizolon veya eşdeğeri 300-400 mg hidrokortizonun genelde yeterli olduğunu göstermektedirler (113, 115). Bu tedavinin çocuklarda 3-5 gün süreyle devam etmesi önerilmektedir (116).

Astma alevlenmelerinde inhale kortikosteroid kullanımı henüz araştırma aşamasındadır ve uluslararası astma tedavi rehberinde yeri kesinlik kazanmamıştır (106). Ancak yapılan çalışmalarda, astma alevlenmelerinde hemen inhale kortikosteroid (budesonid 0,25 mg) başladıklarında veya almakta olduğu dozu artırdıklarında (β_2 agonist eşliğinde), oral glikokortikosteroid alımında ve hastaneye yatışlar da dahil tüm parametrelerde azalma olduğu gösterildiğinden, astma alevlenmelerinin tedavisinde etkili olabilirler (117, 118).

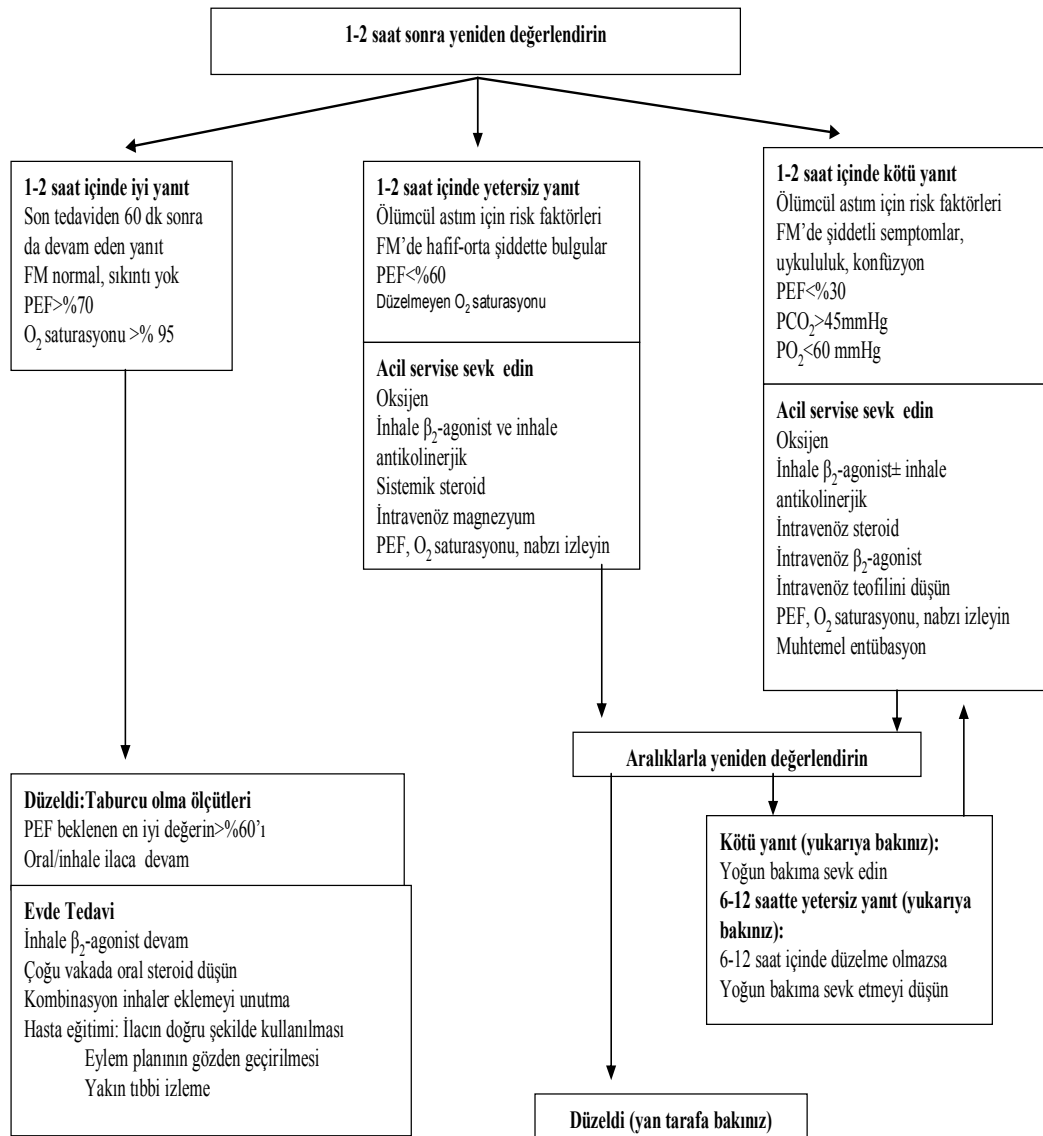
Ağır astma atakları tedavisinde inhale kısa etkili β_2 agonistlerle yeterli yanıt alınmadığında ek olarak antikolinerjik (ipratropium bromür, 125-250 μ g/doz Atrovent nebül) inhalasyonu verilebilir. İpratropium bromür inhalasyonu yapılacaksa, genellikle salbutamol ile birlikte aynı anda verilmesi önerilmektedir. İn hale kısa etkili β_2 agonist ve İpratropium bromür kombinasyonunun bronkodilatasyon etkisinin her iki ilacın tek başına uygulamasından daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (119). Çok ağır olgularda adrenalin (0.01 mg/kg, max 0.3 mg) subkütan yapılabilir, ancak astma alevlenmeleri sırasında rutin olarak kullanılmaz (106).

Metilksantinlerin (teofilin) bronkodilatör etkisi vardır ancak mevcut yan etkileri nedeniyle ağır ve yaşamı tehdit eden astma alevlenmelerinde alternatif bir tedavi yolu olarak ele alınmalıdır. Son yıllarda akut ağır astma atağında olan (ortalama FEV₁ değeri bazale göre %37) çocuklarda yapılan bir çalışmada, intravenöz teofilin oksijen saturasyonunu ve solunum fonksiyonlarını plaseboya kıyasla daha hızlı ve daha uzun süreli olarak normale döndüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada, intravenöz teofilin kullanan hastaların intravenöz salbutamola daha az ihtiyacı olduğu ve bu grup hastaların hiçbirinde entübasyona gerek kalmadığı rapor edilmiştir (110, 116).

Tablo 2.2: Acil serviste astma atağına yaklaşım.



Tablo 2.2 “Devam”: Acil serviste astma atağına yaklaşım.



Magnezyum

Astma ataklarında rutinde uygulanmayan bir tedavi seçeneğidir. Düz kas gevşetici etkisinden dolayı atak sırasında FEV₁ değeri %25-30 olan erişkinler veya ilk basamak tedaviye yetersiz yanıt veren erişkin ve çocuklarda ya da bir saatlik tedavi sonunda FEV₁ %60’ın üzerine çıkmayan çocuklarda tedavi seçenekleri arasında olabileceğini öneren çalışmalar vardır (120). Tek doz 2 mg Mg, damar yolundan 20 dakikada infüzyon şeklinde verilir. Ek bir monitorizasyona gerek olmadığı ve rapor edilmiş bir yan etki olmadığı rehberlerde belirtilmektedir (106).

Heliox (Helyum oksijen) tedavisi

Helyum ve oksijen karışımı olan heliox gazının dansitesi soluduğumuz oda havasından daha düşüktür. Düşük dansitesi sayesinde solunum yollarında direncin azalmasına neden olur. Böylece solunum iş yükünü azaltır, akciğer kompliansını düzeltir, O₂ difüzyonunu ve karbondioksit (CO₂) atılımını artırır. Bu etkileri ile ağır atakta hastaların entübe edilmesini ve mekanik ventilasyona bağlanmasını önlediğini belirten çalışmalar vardır (121). Dolayısıyla inhale heliox tedavisi astma atağının henüz başlangıcında iken, β_2 agonistlerin ve sistemik steroidin bronkospazmı çözücü etkisi ortaya çıkana dek solunum yetmezliğini azaltıcı veya yatıştırıcı amaçla kullanılabilir (122). Havayolu obstrüksiyonu ve dispne üzerine etkilerini tek başına oksijen ile karşılaştıran araştırmalar kullanımını hafif-orta astma ataklarında önermemekle beraber ağır atak tedavi seçenekleri arasında olabileceğini belirtmektedir (122, 123).

Acil servisteki izleminde bu tedavilerle hastanın semptomlarında iyileşme varsa, fizik muayene bulguları normale dönmüşse, PEF değeri beklenen değerinin %60'ı üzerine çıkarsa ve oksijen saturasyonu 4 saat boyunca %92 üzerinde seyrederse, hasta evde tedaviye devam etmek üzere taburcu edilebilir. Eve gönderilirken hastaya yapılacak tedavi önerileri şunlar olmalıdır (106):

- İn hale β_2 -agonist almaya 4 saatte bir devam etmelidir.
- Oral glikokortikoidler 3-7 gün boyunca kullanılmalıdır. Kombinasyon inhaler eklenebilir.
- Hasta ilacını doğru şekilde alması, atağı tetikleyici faktörlerden uzak durması konusunda uyarılmalıdır.

Tedavi öncesinde FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %25'nin altında olan hastalar, ya da tedavi sonrası FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %40'ının altında olan hastaların genellikle hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekir. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin %40-60'ı olan hastalar, hastane dışında yakından izlenmesi ve uyumun sağlanması koşuluyla taburcu edilebilirler. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin \geq %60'ı olan hastalar taburcu edilirler (106).

b) Kronik Astma Tedavisi

Risk faktörlerinden korunma

-Primer korunma: Hastalıkla ilgili olduğu bilinen risk faktörlerine karşı hastalık oluşmadan önce korunma sağlanmasıdır. Allerjik sensitizasyon astma gelişimi için en önemli risk faktörüdür ve antenatal dönemde başladığı düşünülmektedir. Hamilelik sırasındaki annenin sigara içiminin bebeğin akciğer gelişimini etkilediği, anneleri sigara içen infantların, ilk yıllarında diğer çocuklara göre dört kat daha fazla vizing atağı geçirme riski taşıdıkları gözlenmiştir. Ayrıca gebelikte annenin sigara içiminin allerjik sensitizasyonu artıracığı yönünde de kanıtlar mevcuttur (106, 124).

-Sekonder korunma: Allerjene primer sensitizasyonun olduğu, fakat hastalığın henüz oluşmadığı dönem için korunmadır. Amaç kronik persistan astma gelişimini önlemektir. Bu konuda yapılan çalışmalar yaşamın ilk 1-2 yılına odaklanmıştır. Allerjik hastalıklardan ikinci korunmada, ketotifen ve setrizin kullanımı da denenmiş, fakat bu yolla sensitizasyonun engellenmesinden çok semptomların maskelendiği görülmüştür (106, 124).

-Tersiyer korunma: Allerjenden ve astma tetikleyen faktörlerden kaçınmayı amaçlar. Bu şekilde hastalığın alevlenmesi önlenilmeye çalışılır. Bu aşamada, ev içi ve ev dışı allerjenlerden, hava kirliliğinden uzak durulması önerilmektedir. Ev tozu akarlarından korunmak için nem oranının %50'nin altında tutulması, odaların sık sık havalandırılması, yün yatak, yorgan kullanılmaması, özellikle yatak odalarındaki halıların ve tüylü oyuncakların kaldırılması, yatak ve nevresimlerin haftada bir kez en az 60°C su ile yıkanması, allerjen geçirmeyen kılıfların kullanılması, yatak odasında az eşya bulundurulması önerilmektedir (106, 124).

Steroidler

İnhale kortikosteroidler her aşama persistan astmada en etkili olan ilaçlardır. Kortikosteroidler ayrıca astma tedavisinde bilinen en güçlü antiinflamatuvar ajanlardır. Etkilerini inflamatuvar hücre fonksiyon ve aktivasyonunun azalması, vasküler kaçağın stabilizasyonu, mukus üretiminde azalma, β_2 adrenerjik cevabın artışı ile göstermektedirler. Kortikosteroidler, özellikle IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) üzerinden etkilerini göstererek sitokinlerin transkripsiyonunun inhibisyonunu sağlarlar. Glikortikoidlerin

düzenli kullanımı ile öksürük, vizing, dispne, fizik aktivite kısıtlılığı hızla düzelmekte ve hiperreaktivite azalmaktadır. İnhal steroidlerin yan etkileri doza bağlıdır. Doz arttıkça (özellikle 800 µg/gün üzerinde) yan etki görülmesi olasılığı artar. Topikal kullanımda, ölçülü doz inhaler ile steroidin ağızda ve farenkste kalan kısmı yutulmakta (%80) ve gastrointestinal sistemden absorbe edilerek sistemik etkiye neden olmakta, %10-30'u ise akciğerlere giderek lokal etki göstermektedir. İnhal steroidlerin biyoyararlılıkları beklametazon dipropionatta %20, budesonidde %11, flutikazon dipropionatta %1'dir. İnhal kortikosteroidlerin özel aracı cihazlar "spacer" yardımı ile kullanılması, lokal etkiyi artırır ve dolayısıyla sistemik yan etkileri azaltır. Günümüzde inhalasyon yolu ile kullanılan ilaçlar dört şekilde verilebilirler; ölçülü doz inhaler, ara cihaz ("spacer") ile birlikte ölçülü doz inhaleri, kuru toz inhaler, nebulizer (106, 124).

Antilökotrien İlaçlar

Sistenil lökotrienlerin etkisini bloke ederler. Bu etkiyi ya sistenil lökotrien reseptör antagonisti olarak (montelukast, pranlukast, zafirlukast gibi) veya 5-lipooksijenaz inhibitörü olarak (zileuton gibi) gösterirler. Montelukast 2-5 yaş arasında 4 mg/gün, 6-14 yaş arasında 5 mg/gün, 15 yaş üstünde 10 mg/gün tek doz kullanılmaktadır. Zafirlukast, 7 yaş ve üzerinde günde 2 doz, 10 mg şeklinde verilir. Bugün ulusal ve uluslararası uzlaşma raporlarında çocukluk çağı persistan astmada lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımı önerilmektedir. Antilökotrien ilaçların dört özelliği astma tedavisinde kullanılan ilaçlara göre avantaj olarak ileri sürülmektedir. Bunlar; günde tek doz kullanılması nedeniyle yüksek hasta uyumu (Zafirlukast dışında), kontrol edici ilaçlar grubunda olmasına karşın bronkodilatör etkilerinin olması, tek bir ilaçla astma ve alerjik rinite etki edebilmesi, şimdiye kadar bildirilen ciddi yan etkisinin olmamasıdır (106, 124).

Kromonlar

Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum, kronik astma tedavisinde benzer özellikleri olan iki farklı antiinflamatuvar ilaçtır. Akciğerlerden hızla absorbe edilir ve kullanımı güvenlidir. Her iki ilacın da bronkodilatör etkinliği yoktur fakat havayolu aşırı duyarlılığını, allerjenin neden olduğu erken ve geç dönem bronkokonstrüksiyonu, inflamatuvar hücre aktivasyonunu ve mediatör salınımını azalttıkları gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, mast

hücresinden IgE bağımlı mediatör salınımını ve hedef hücredeki klor kanallarını inhibe ettiği, bunun yanı sıra makrofaj, eozinofil ve monosit inhibisyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Kromonlar yan etkileri olmadığı için güvenle kullanılabilen ilaçlardır ancak 22 kontrollü çalışmayı kapsayan bir metaanalize göre, kromonların çocuklarda plasebodan farklı bir etkilerinin olmadığı ileri sürülmüştür (106, 124).

Metilksantinler

Teofilin, metilksantin grubundan hafif antiinflamatuvar etkisi olan bronkodilatatör bir ilaçtır. Çocuk ve erişkinlerde yavaş salımlı teofilin preparatları astma tedavisinde kontrol edici ilaç olarak kullanılabilir. Ancak terapötik doz ve toksik doz birbirine yakındır ve ilacın dozunu ayarlamak kolay olmayabilir (106, 124).

Uzun etkili β_2 agonistler

Salmeterol, formoterol, xinofoate uzun etkili β_2 agonistlerdir ve potent bronkodilatasyon yaparlar. Astma tedavisinde primer rolleri inhale kortikosteroid tedavisine eklenmeleridir. İlk tercih olarak ve tek başlarına başlanmaları önerilmemektedir. Uzun etkili β_2 agonistlerin mikrovasküler kaçıışı inhibe ettikleri, inhale kortikosteroidlerin eozinofil hücre ölümünü artırdıklarına dair gösterilmiş antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. İn hale kortikosteroidler ile birlikte kullanımlarının, inhale kortikosteroidlerin dozlarının iki katına çıkarılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. β_2 agonistlerin, insan akciğer fibroblast ve vasküler düz kas hücreleri üzerinde glukokortikoid reseptörlerini aktive ettikleri gösterilmiştir. Bu durum, birlikte kullanımlarının sinerjistik etkisini destekler niteliktedir. Ağır egzersiz öncesi tek başlarına kullanılabilirler. Tavsiye edilen doz, formoterol için 6 yaş üzerindeki çocuklarda günde iki kez 4.5 μg , salmeterol için 4 yaş üzerindeki çocuklarda günde iki kez 50 μg 'dır. Oral uzun etkili β_2 agonist, havayolu düz kas hücrelerini gevşetir, mukosilier klirensi artırır, vasküler geçirgenliği azaltır, mast hücreleri ve bazofillerden mediatör salınımı engeller. Özellikle gece semptomlarında etkindir (124, 125).

İmmunoterapi

Astmada immunoterapi, astma semptomlarına primer bir allerjenin yol açtığı, anamnez ve deri testi ile kanıtlanmış olan olgulara uygulanabilmektedir. Allerjenden

tamamen uzaklaşmanın mümkün olmaması, ilaç tedavisinde yeterli yanıt alınamaması gibi durumlarda, elde mevcut allerjen ekstralarının kalitesi, maliyeti ve olası riskler de göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Çocuklarda erişkinlerden daha etkili olduğu, allerjik rinitte ve rinokonjoktivitte de etkili bir tedavi şekli olduğu gösterilmiştir. Astmada esas tedavi medikaldir. Ancak korunma ve medikal tedavi ile yeterli yanıt alınamayan hafif ve orta astmalı hastalarda immunoterapi uygulanabilir. Multipl allerjen duyarlılığı olan ve/veya nonallerjik uyarılara duyarlılığı olan hastalar spesifik immunoterapiden yarar görmezler. Beş yaşın altında da immunoterapi uygulanması önerilmez. Spesifik immunoterapiye bağlı ölümcül reaksiyonlar ve istenmeyen yan etkiler semptomatik hastalarda daha sık gözleendiğinden hastalar enjeksiyon sırasında mutlaka asemptomatik olmalıdırlar. İmmunoterapinin yapılabilmesi için farmakolojik tedavi ile FEV₁ veya PEF'in öngörülenin en az %70'i olması gerekmektedir. Hastaların enjeksiyondan sonra en az 30 dakika gözlenmeleri de önerilmektedir (106, 126).

c) Astmada yeni tedavi yaklaşımları

Astmada güncel tedavilerin hiçbiri küratif değildir ve hastalığın doğal seyrini değiştirmemektedir. Bu nedenlerle ve astma patogenezinin daha iyi anlaşılması ile allerjik yanıtın inhibisyonunda etkili birçok yeni tedavi gündeme gelmiştir. Bunlar arasında IgE ve sitokinlerin bloke edilmesine yönelik tedavi girişimleri ön planda görülmektedir.

Anti IgE tedavisi

Omalizumab (Rhu-MAb-E25) IgE'nin reseptöre bağlanan bölgesine karşı geliştirilmiş yeni anti-IgE antikorudur. Bu bağlanma, bağlanmamış IgE ile gerçekleşerek IgE'nin mast hücrelerine bağlanmasını engeller ve aktive olmasını önler. Semptomları ve steroid ihtiyacını azaltmada etkilidir. Ancak solunum fonksiyon testlerine etkisi fazla değildir ve 2-4 hafta arayla 7 aya kadar tedavi önerilmektedir (127).

IVIG (İntravenöz immunglobulin) tedavisi

Yıllarca primer immun yetmezlik tedavisinde kullanılan IVIG'in son yıllarda antiinflamatuvar aktivitesinin olduğu ve bunun yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ağır refrakter astmada IVIG alternatif bir tedavi seçeneği

olarak sunulmaktadır. IVIG, serum IgE seviyesini düşürür, steroidlerin bağlanması artırır ve T hücrelerin sitokin salgılamasını azaltır (128).

Suplatast tosilate

Bu ilacın kobaylarda havayolu hipereaktivitesini baskıladığı, insanda IgE sentezini azalttığı ve farelerde peritoneal eozinofiliyi azalttığı gösterilmiştir. Bu ilacın Th₂ hücrelerinden sitokin üretimini baskılayarak etki sağladığı invitro olarak gösterilmiştir. Mononükleer hücrelerden IL-5 üretimini azaltırken, IL-4 ve IFN- γ üretimine fazla etkisi yoktur (129).

Antisitokin Tedavileri

Antisitokin tedavide ilk hedef IL-5, IL-4, IL-13 ve TNF- α olmuştur. Anti IL-5 bu amaçla denenmiş, sonuçlar iyi bulunmamıştır. Soluble IL-4 reseptör antagonistleri inhale steroid kullanan orta şiddette astmada klinik yarar sağlamıştır. Anti IL-13 ve anti TNF- α halen araştırılmaktadır (130).

Anti CD4+ monoklonal antikor (Keliximab) ile çalışmalar devam etmektedir. T hücre proliferasyonunu azalttığı saptanmıştır. Astmada oral veya intratekal kullanılan Siklosporin A akciğer dokusunda antijenin indüklediği CD4+ T lenfosit ve eozinofillerin toplanmasını azaltırken, IL-5 “messenger RNA” (mRNA) ekspresyonu azaltır.

Roflumilast, benzamid derivelerinden potent ve selektif fosfodiesteraz inhibitörüdür, invitro ve invivo etkinliği ile kronik inflamatuvar hastalıklar olan astma ve kronik obstrüktif pulmoner hastalıklarda kullanılabilir. Akut alerjenin indüklediği bronkokonstrüksiyonda ve astmanın erken ve geç faz havayolu hiperreaktivitesinde selektif inhibitör rol oynadığı düşünülmektedir.

İbudilast, fosfodiesteraz E₄'ü potent bir şekilde inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Bronş düz kaslarını gevşetici etkisi ile birlikte antiinflamatuvar etki göstererek astmanın patofizyolojisinde rol oynayan kimyasal mediatörleri antagonize ettiği düşünülmektedir (131).

2.2. Akut Bronşiolit

2.2.1. Tanım

Akut bronşiolit, infantlarda alt solunum yollarını tutan, küçük havayollarının inflamasyon ve obstrüksiyonu sonucu gelişen, sık görülen bir hastalıktır. İlk 2 yaşta

görülür, 6 ay civarında pik yapar ve birçok yerde infantların en başta gelen hastaneye yatış nedenlerinden birisidir. İlkbahar ve kış aylarında insidans artar. Sporadik ya da epidemik olarak ortaya çıkabilir (14, 15, 18, 132, 133).

2.2.2. Etyoloji

Viral bir hastalıktır. Olguların %50'sinden fazlasında sorumlu etkenler başta respiratuvar sinsityal virus (RSV) olmak üzere parainfluenza 3 virus, mycoplazma, bazı adenoviruslardır (133). Adenovirus, bronşiolitis obliterans ve unilateral hiperlüsen akciğer sendromu (Swyer James) gibi uzun dönem komplikasyonlarıyla giden vakalarla alakalı olabilir.

Hastalık erkek infantlarda, anne sütü almayan, düşük sosyoekonomik seviyesi olan, kreşe giden ve kalabalık ailelerde yaşayanlarda daha sık görülür. İnfeksiyonun kaynağı sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren aile üyelerinden birisidir. Büyük çocuklar ve yetişkinler bronşioler ödemi infantlardan daha iyi tolere ederler ve küçük havayolları virus tarafından infekte edilmeden bronşiolit kliniği gözlenmez. Anneleri sigara içen infantlar içmeyenlere oranla daha riskli gruptadır. Prematurite, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalığı ve özellikle hücrel immun yetmezlik akut bronşiolit görülme sıklığını artırır (1).

2.2.3. Patofizyoloji

Patofizyolojisinde; küçük bronşiyollerin virusla infekte olmasıyla ödem, mukus salgısının artışı, hücre debrislerinin birikmesiyle bronşiyoler obstrüksiyon gelişimi göze çarpar. Farelerde yapılan çalışmalarda RSV enfeksiyonunun Th1/Th2 oranını Th2 yanıtı şeklinde değiştirdiği ve IL-5 üretimine neden olduğu gösterilmiştir (14, 134, 135). Ayrıca RSV bronşioliti geçiren infantların serumlarında IL-4 ve sIL2R'nün yükseldiği, nazal yıkama sıvılarında IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ün arttığı bildirilmektedir (14, 17-19, 135-137). RSV enfeksiyonu sırasında IL-4/IFN- γ oranının sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında arttığını ve akut bronşiolitli hastaların BAL sıvısında IL-5 ve IL-5/IFN- γ oranının yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (14, 138). Hayvan modellerinde bronkoalveoler lavaj sıvısındaki virus titresinin bulaşma sonrasındaki 4-6. günlerde en yüksek düzeyde olduğu ve 9. günde elimine olduğu saptanmıştır (139). Virusun alveoler makrofajları ve nötrofilleri uyarması ile salgılanan TXA₂ ve LTB₄ bronkokonstrüksiyon ve kemotaksis

oluşmasına yol açar (140). Daha sonra antiviral etkinlik oluşturmak üzere CD8+ T lenfositlerin etkin olduğu inflamatuvar bir süreç gelişir (141). Aslında klinik bulgular, epidemiyolojik yakınlık, spesifik IgE üretimi, eozinofil aktivasyonu, kemokin ve adezyon moleküllerinin devreye girmesi gibi konularda RSV bronşiolitinin çocukluk astması ile benzerlik gösterdiği de söylenebilir (138).

2.2.4. Klinik

Birçok infantta üst solunum yolu olan enfeksiyonu geçirmekte olan daha büyük çocuklar veya yetişkinlerle hastalığın öncesindeki hafta temas etme öyküsü vardır. İlk bulgular iştahsızlık, burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir. Bir iki gün içerisinde bunu solunum sayısında artış, göğüste retraksiyonlar ve hışıltılı solunum izler. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma gözlenebilir. Fizik muayenede dakikadaki solunum sayısı artmıştır (DSS) ve taşikardi olabilir. Vücut ısısı normal olabileceği gibi yüksek ateş de görülebilir. Konjoktivit, otit ve farenjit de bazı hastalarda eşlik edebilir. Siyanoz ve apne görülebilir. Hava açıklığına bağlı burun kanadı solunumu, interkostal-subkostal retraksiyonlar olabilir. Akciğerlerin havalanma artışına bağlı karaciğer ve dalak aşağıya doğru itilir ve ele gelir. Dinlemekle akciğerlerde inspiryum sonunda ve ekspiryumda sibilan ronküs ve raller duyulabilir. Ekspiryum uzamıştır ve hışıltı eşlik edebilir. Respiratuvar distress gelişimi paroksizmal öksürük, dispne ve irritabilite ile kendini gösterir. Daha ciddi olgularda, bronşioleler obstrüksiyon tam olduğunda solunum sesleri çok zorlukla duyulur (132, 142).

Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı (yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal aralıkta artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektazi görülebilir. Olguların %30'unda yama tarzında konsolide alanlar görülür, bunlar alveollerin obstrüksiyon ya da inflamasyonla atelektazisine sekonder olarak gelişir. Yama tarzında dansite artışı ve atelektazi ikincil bakteriyel enfeksiyona bağlı da gelişebilir .

Kan beyaz küre sayısı genellikle normal sınırlarda olup lenfosit hakimiyeti dikkati çeker. Klinik ve radyolojik olarak akut bronşiolit düşünülen hastalarda etkenin gösterilmesi için serolojik incelemeler ve virus izolasyonu rutinde önerilmez (143, 144).

Ayırıcı tanıda; kistik fibrozis, yabancı cisim aspirasyonu, astma, kalp yetmezliği, boğmaca ve bakteriyel pnömoni düşünülmelidir (1).

Hastalığın en kritik fazı, öksürük ve dispne başladıktan sonraki ilk 48-72 saattir. Bu periyotta infant belirgin şekilde hasta görünümüdür, apne ve respiratuvar asidoz gelişebilir. Bu kritik periyottan sonra iyileşme hızlı ve dramatik bir şekilde ortaya çıkar. Hafif olgular birkaç gün içinde tamamıyla iyileşir. Mortalite %1'in altındadır. Ölüm "hipoksik spell"ler, ciddi dekompanze respiratuvar asidoza sekonder olarak gelişir. Bronkopnömoni ve sepsis gibi bakteriyel komplikasyonlar sık değildir. Altta yatan kalp hastalığı olanların dışında kalp yetmezliği nadirdir (142).

2.2.5. Hastalığın Derecelendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için DSS, hışıltı, retraksiyonlar ve genel durumu dikkate alan bir skorlama sistemi kullanılır (Tablo 2.3). Muayenede cilt rengi ve hidrasyon durumu da dikkate alınır. Bu skorlama sistemine göre (142);

Hafif hastalık (1-3): Hastada DSS 45'in altında, ronküsler sadece stetoskopi ve ekspiryum sonunda duyulabilir, retraksiyon yoktur.

Orta hastalık (4-8): Hastada DSS 45-60, hışıltı stetoskopsuz ekspiryumda duyulabilir. Hastada retraksiyon vardır, siyanoz yoktur.

Ağır Hastalık (9-12): Hastada DSS 60'ın üstündedir, stetoskopsuz duyulabilen hışıltı vardır. Hastada siyanoz, dehidratasyon ve ciddi solunum sıkıntısı vardır. Hastada apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır olarak kabul edilir.

Tablo 2.3: Bronşiolitte Klinik Skorlama.

	0	1	2	3
Solunum sayısı/dk	< 30	30-45	46-60	> 60
Hışıltı	Yok	Ekspiryumda stetoskopi	Ekspiryumda stetoskopsuz	İnspiryum ve Ekspiryumda stetoskopsuz
Retraksiyonlar	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun kanadı solunumu
Genel durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz Beslenme azalır	Beslenmeme Bilinç değişikliği

2.2.6. Tedavi

Akut bronşiolitin tedavisi destekleyici olup hastada oksijenizasyonun düzenlenmesi ve hastanın komplikasyonlar açısından yakından izlenmesini içerir. Hafif bronşiolitli vakalar ayaktan izlenebilirler, ancak aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye yatışı gerektirir (142):

- Radyolojik olarak atelettazinin varlığı
- Altta yatan doğumsal kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis vb.hastalık
- Ciddi hastalık varlığı (apne, siyanoz, solunum sıkıntısı, bradikardi, taşikardi, toksik genel görünüm, ağızdan beslenememe)
- Klinik skoru 4 ve üzerinde olanlar

Yapılan birçok çalışmada inhale bronkodilatörlerin akut bronşiolit klinik skorunu daha kısa sürede düzelttiği saptanmıştır (145). Bu amaçla 0,15 mg/kg/doz salbutamol 2 cc serum fizyolojik içinde nebulizer cihaz ile uygulanabilir. Daha sonra 4-6 saatlik aralarla nebulize olarak devam edilebilir. Kortikosteroidlerin (inhale ya da sistemik formları) tedavideki yeri tartışmalıdır. Bronşioler düzeydeki inflamasyonun semptomlara yol açtığı bilindiğinden kortikosteroid tedavisi denenmiştir, ancak bu konuda yayımlanan çalışmaların sonuçları birbirini desteklememektedir. Bazı çalışmalarda oral prednizolon tedavisinin ağır, hastaneye yatırılan RSV bronşiolitli hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilirken, bazı çalışmalarda ise bu etki gösterilememiştir. Ancak orta derecede hastalığı olan, bronkodilatörle tedaviye yanıt vermeyen ya da yineleyen bronşiolit atakları olan bebeklerde antiinflamatuvar etkiden faydalanmak amacıyla 1-2 mg/kg/gün iki, üç gün boyunca denenebilir. Ağır RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerde bir hafta boyunca uygulanan sistemik prednizolon tedavisinin hastaneye yatış süresini ve semptom skorunu azalttığı gösterilmiştir (146, 147).

Ağır bronşiolitli hastalar olanak varsa yoğun bakım ünitelerine yatırılarak tedavi edilmelidir. Hastaneye yatırılmalarında amaç; bebeğe sıvı ve oksijen desteği vermek, oluşabilecek komplikasyonlar açısından izlemek ve tedavi etmektir. Bebeğin oksijen saturasyonu izlenmeli, ağır solunum sıkıntısı olan hastalarda ise kan gazı ölçümleri yapılmalıdır. Oksijen saturasyonu %92'nin altındaysa, oksijen saturasyonunu bu düzeyin üzerinde tutacak minimum düzeyde nemlendirilmiş oksijen

verilmelidir. Karbondioksit retansiyonu olan bebekte fazla oksijen vermekten kaçınılmalıdır. Ateş hem oksijen gereksinimini artırdığından hem de solunumu hızlandırdığından düşürülmelidir. Dehidratasyonu olan ve ağızdan beslenemeyen bebeklere kalp yetmezliği bulgularına dikkat edilerek intravenöz sıvı desteği yapılmalıdır (142).

Akut bronşiolitli hastanın tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur. Verilen antibiyotik tedavisinin bronşiolitin iyileşmesinde etkisi olmadığı gibi sonradan gelişebilecek bakteriyel infeksiyonların gelişiminde de koruyucu etki saptanmamıştır. Akut bronşiolitli hastada antibiyotik tedavisi; klinik bozulma varlığında, ateş sonradan yükselirse, akciğer grafisinde konsolidasyon gelişirse, beyaz küre sayısı yükselip, sola kayma olup, sepsis bulguları gelişirse tüm kültürler alındıktan sonra başlanmalıdır (144, 148).

Bazı çalışmalar inhale rasemik epinefrinin oksijen saturasyonunu yükseltmede ve kliniği düzeltmede diğer ajanlardan daha faydalı olduğunu göstermiştir (149, 150). Rasemik epinefrin Türkiye’de bulunmamaktadır, yerine epinefrin, aynı dozda taşikardi yapıcı etkisine dikkat edilerek nebulizatörle verilebilir (142). Antikolinergik bir ajan olan ipratropium bromür de bronşiyolit tedavisinde denenmiştir, ancak plasebo kontrollü çalışmalarda rutin olarak kullanılmasını destekleyecek veriler mevcut değildir. Yoğun bakıma yatırılan hastalarda diğer ajanlarla birlikte kullanımı denenebilir (nebulize 250 µg, 6 saatte bir kez) (151).

Ribavirin antiviral etkinliği olan ve 1980’lerin ortalarından itibaren RSV bronşiyoliti tedavisinde kullanılmaya başlanan, sentetik bir guanozin analogudur (152). Yapılan birçok çalışmada hastaların hastanede kalış sürelerini ve mortalitelerini azalttığı saptanmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi’nin önerdiği ribavirin kullanma endikasyonları şunlardır (153):

- Pulmoner hipertansiyonla birlikte konjenital kalp hastalığı, BPD ve kistik fibrozis gibi risk faktörleri olan hastalar
- İmmun yetmezliği olan hastalar
- Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyacak kadar ağır hastalar
- Altı haftadan küçük olup eşlik eden multipl konjenital anomalisi veya nörolojik problemi olan hastalar

Ribavirinin mortaliteyi etkilememesi, çevreye vermiş olduğu toksik etki, pahalı olması, verilme zorluğu nedeniyle uygulanmasına ilişkin kararlar özel klinik koşullarda ve uzman kişiler tarafından verilmelidir (154).

2.2.7. Korunma

Yüksek riskli bebeklere intravenöz RSV immunglobulini (RSV-IVIG) ya da intramüsküler monoklonal RSV Ak (Palivizumab, Synagis) 2 yaş altında uygulanabilir. Proflaksi RSV sezonu başlangıcından sonuna kadar sürdürülür (başlangıcı Ekim-Aralık, sonu Mart-Mayıs; bölgesel farklılıklar gösterir). Kronik akciğer hastalığı gelişmiş olan (bronkopulmoner displazi gibi) ya da prematüre olup 32 haftanın altında doğmuş olan, solunum desteği gerekmiş olan infantlara uygulanır. Ancak uzun süreli infüzyona gerek duyulması ve sıvı yüklenmesine yol açabilmesi nedeniyle RSV-IVIG asemptomatik siyanotik konjenital kalp hastalarına verilmemelidir. Palivizumab RSV'ye karşı koruyucu olmakla beraber maliyetinin çok yüksek olması nedeniyle aşağıdaki endikasyonlarda kullanılması önerilmektedir (142, 155):

- Gestasyonel yaşı 28 hafta veya altında olup RSV sezonu başlangıcında bir yaş altında olanlar
- Gestasyonel yaşı 29-32 hafta arasında olup RSV sezonu başlangıcında altı aydan küçük olanlar
- Gestasyonel yaşı 32-35 hafta arasında olup ağır hastalık için risk taşıyanlar (evde dört kişiden fazla kişinin yaşaması, sigara dumanına maruz kalma, çocuk yuvalarında kalma gibi)
- İki yaşından küçük olup RSV sezonunun başlangıcından önceki altı ayda kronik akciğer hastalığı nedeni ile tedavi görenlere intramüsküler monoklonal RSV Ak (Palivizumab, Synagis) uygulanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji Ünitesi ve Çocuk Acil polikliniğinde Aralık 2005 ve Haziran 2007 tarihleri arasında yürütüldü. Hafif-orta şiddette astma atağı ve hafif-orta derecede akut bronşiolit geçiren çocuklarda, tedavi öncesi VEGF, IL-2R, IL-4, TGF β 2, ECP düzeylerini, tedavi sonrası VEGF, IL-2R, IL-4, ECP düzeylerini saptamak ve VEGF ile TGF β 2'nin akut bronşiolitli olguların ayırıcı tanısında belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amacıyla yapıldı.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu (Proje no: 2006-11027 Karar no:2006/31) tarafından onaylandı. Hastalardan ve velilerden sözel ve yazılı olarak izin alındı.

3.2. Hastalar ve Tedavi Planı

Astma tanısı, Amerikan Toraks Derneği kriterlerine göre paroksizmal öksürük, hışıltı, dispne ya da farklı uyaranlarla solunum yolu obstrüksiyonu geçirme durumu göz önüne alınarak konuldu (156). Daha önce astma tanısıyla kliniğimizde takip edilen veya yeni tanı alan 3-18 yaşları arasında hafif-orta şiddette astma atağı geçiren 28 hasta çalışmaya alındı. Astma atağı şiddeti NIH ve GINA uzlaşım raporlarının önerdiği kriterler temel alınarak belirlendi (106) (Tablo1). Yirmidört saatten daha uzun süredir günlük bronkodilatör ihtiyacında en az iki kat artış olanlar; en az 24 saattir öksürük, hışıltı ve dispne yakınmaları olanlar, "peak flowmetre" kullananlarda başvuru anında PEF'de en iyi değere göre en az %20 düşme olanlar akut astma atağında kabul edildi. Astma atağı geçiren hastaların 16'sı orta şiddette atak, 12'si hafif şiddette atak olarak değerlendirildi. İdame tedavisi alan hastalarda tedavi, akut atak için yeniden düzenlendi. Tedavi protokolü atak şiddetine göre belirlendi. Hafif şiddette atak geçiren 16 hastaya kısa etkili β_2 -agonist (salbutamol) 0.15 mg/kg/doz jet nebulizer ile ilk saat 20 dk'da bir (1-2 lt/dk O₂ eşliğinde), kortikosteroid nebul (budesonid) 0.5 mg/doz 2 doz jet nebulizer aleti ile verildi. Daha sonra hastalara beş gün süre ile günde dört kez salbutamol ve günde iki kez budesonid tedavisi verildi. Orta şiddette astma atağı geçiren 12 hastaya salbutamol 0.15 mg/kg/doz jet nebulizer ile ilk saat 20 dk'da bir (6-7 lt/dk O₂

eşliğinde), oral veya parenteral sistemik steroid (prednizolon) 2 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Daha sonra hastalara, beş gün süre ile günde dört kez salbutamol ve dört dozda prednizolon tedavisine devam edildi. Altı yaş üzerindeki 18 astmalı hastaya tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi yapıldı.

Akut bronşiolit atağı tanısı; daha önce sağlıklı olan infantta, akut olarak başlayan burun akıntısı, öksürük, hafif ateş, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, hışıltılı solunum, solunum sayısında artış, göğüste retraksiyonların ortaya çıkması, dinlemekle ekspiryum uzunluğu ve hışıltı duyulması kriterlerine göre konuldu (142). Hasta seçiminde ilk atak olması, aile öyküsünün negatif olması, atopisinin olmaması gibi kriterler göz önünde bulunduruldu. Çalışmaya 0-2 yaş arasında toplam 28 hasta alındı. Hastalara Toraks Derneği tarafından önerilen klinik skorlama yapıldı (142). Hafif ağırlıkta bronşiolit geçiren 7 hastaya sadece oksijen tedavisi ve sıvı desteği verildi. Orta ağırlıkta bronşiolit geçiren hastaların 11'ine 6-7 lt/dk nemlendirilmiş oksijen ve sıvı desteği eşliğinde salbutamol jet nebulizer ile ilk saat 20 dk'da bir, 10'nuna da 6-7 lt/dk oksijen ve sıvı desteği eşliğinde salbutamol jet nebulizer ile ilk saat 20 dk'da bir ve budesonid 0.125 mg/doz 2 doz tedavisi verildi. Daha sonra hafif derecede hastalığı olanlara O₂ ve sıvı desteği, orta derecede hastalığı olanlara O₂ ve sıvı desteği ile birlikte bir grubuna (11 hasta) günde 4 kez salbutamol, diğer gruba da günde 4 kez salbutamol ve 2 kez budesonid nebul tedavisine devam edildi.

Kontrol grubuna, akut bronşiolitli hastalar için Sağlam Çocuk polikliniğimize başvuran 0-2 yaş arasındaki 14 sağlıklı çocuk ve astmalı hastalar için personel yakını olan 3-18 yaş arasındaki 14 sağlıklı çocuk alındı.

3.3. Laboratuvar

Çalışmaya alınan astmalı ve akut bronşiolitli hastalarda tam kan sayımı, serumda total IgE düzeyi ile spesifik IgE (gıdalar, ev tozu akarları, polenler, mantar, ağaç, çimenler, yabancı otlara karşı) çalışıldı. Spesifik IgE RAST (*Radioallergo sorbent test*) yöntemi (UNICAP 100, Pharmacia, Sweeden) ile çalışıldı. Bütün astmalı hastalara cilt testi (3-6 yaş arasında sadece ev tozu akarları ve gıdalar) yapıldı. Cilt testi, Stallergenes SA (France) test materyalleri kullanılarak 3-6 yaş arasında 15, 6 yaş üzerinde 47 farklı allerjene bakılarak yapıldı. Astmalı 6 yaş üzerindeki hastalara tedavi öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testi yapıldı. Solunum fonksiyonları ölçümünde microlab (England) spirometre cihazı kullanıldı.

Bütün hastaların akciğer grafisi çekildi. Tam kan sayımı için BD Vacutainer K 3E 7,5 % 0,040 ml (Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK) tüpüne 2 cc venöz kan örneği alındı ve aynı gün hematoloji laboratuvarında (Beckman Coulter LH -750, Germany) çalışıldı. Çalışmaya alınan bütün olgularda serum IgE düzeyi kemilüsans yöntemi (Advia Centaur-İmmunoassay System, Bayer)) ile çalışıldı. Çalışılan yöntemle göre normal serum IgE düzeyleri 0-1 yaş için 0-15 IU/ml, 1-5 yaş için 0-60 IU/ml, 6-9 yaş için 0-90 IU/ml, 10-15 yaş için 0-200 IU/ml ve 15 yaş üzeri için 0-100 IU/ml olarak verilmekteydi.

Atak anında ve hastalık başlangıcında VEGF, IL-4, IL-2R, TGFβ2 ve ECP için hastalardan heparinli tüp içine 4 cc, jel separatörlü biyokimya tüpü içine 2 cc venöz kan örneği alındı. 3000 devirde yaklaşık 5 dk santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ependorf tüplerine konuldu ve -85 °C'de saklandı. Tedavi başladı ve hastalardan 7. gün kontrol kan örnekleri alındı. Astma (3-18 yaş) ve akut bronşiolitli (0-2 yaş) hastaların kendi yaş gruplarına uygun sağlıklı kontrollerden kan örnekleri alındı. VEGF, BIOSOURCE Immunoassay Kit KHG0112/KHG0111 kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi <5 pg/mL idi. IL-4, BIOSOURCE Immunoassay Kit KHC0041/KHC0042/KHC0041C kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi <2 pg/mL idi. TGFβ2, Bender MedSystems BMS254 kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışıldı ve en düşük saptama düzeyi 6.6 pg/mL idi. IL2R, IMMULITE 1000^R IL2R kiti kullanılarak kemilüsans yöntemiyle çalışıldı ve en düşük saptama düzeyi 5 U/mL idi. ECP, ImmunoCAPTM kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışıldı ve en düşük saptama düzeyi <0.5 µg/l idi.

Bulgular bölümünde aynı grafikte VEGF, IL-4, IL-2R, TGFβ2 ve ECP'nin gösterilebilmesi için IL-4 ve ECP 10 ve 100 katı çarpılarak gösterildi.

3.4. İstatistik

Verilerin istatistiki analizinde SPSS for Windows 13.0 bilgisayar programı kullanıldı. Hastaların dağılımlarının uygun olduğu değişkenler için t testi, uygun olmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki farklı kategorik değişkenin karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı. Farklı günlerdeki değişkenlerin karşılaştırılması için eşleştirilmiş t testi (Wilcoxon testi) kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson Rank korelasyon testi kullanıldı. Gruplara ait sayısal veriler en

düşük, en yüksek ve ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Karşılaştırmalarda $p < 0.05$ ise istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji Ünitesi ve Çocuk Acil polikliniğinde akut astma atağı ve akut bronşiolit tanısı almış 56 hasta ve kontrol grubu olarak Sağlam Çocuk polikliniğimize başvuran veya personel yakını olan hiçbir sağlık problemi olmayan 28 çocukta yapıldı.

Astmalı hastalar, ilk atağını geçiren veya daha önceden kliniğimizde astma tanısı almış olup, profilaksi altında olan ve olmayan, astma krizinde başvuran hastaları kapsıyordu. Hasta grubunda yaşları 3-18 yaş arasında değişen ortalama 111 ± 55 ay olan 12 kız (%42.9), 16 erkek (%57.1); kontrol grubunda yaşları 3-18 yaş arasında değişen ortalama 117.9 ± 54 ay olan 7 kız (%50), 7 erkek (%50) bulunuyordu. Akut bronşiolitli hasta grubunda ilk atağını geçiren, yaşları 0-2 yaş arasında değişen ortalama 9.7 ± 4.97 ay olan 13 kız (%46.4), 15 erkek (%53.6); kontrol grubunda ise yaşları 0-2 yaş arasında değişen, ortalama 10.1 ± 5.5 ay olan, 7 kız (%50), 7 erkek (%50) bulunuyordu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları.

	Bronşiolit n=28	Bronşiolit Kontrol n=14	Astma n=28	Astma Kontrol n=14
Cinsiyet				
Kız	13 (%46.4)	7 (%50)	12 (%42.9)	7 (%50)
Erkek	15 (%53.6)	7 (%50)	16 (%57.1)	7 (%50)
Yaş (ay)	9.7 ± 4.97	10.1 ± 5.5	111 ± 55	117.9 ± 54
p	> 0.05		> 0.05	

Çalışmaya alınan astmalı hastaların 18’inde (%64.3) aile öyküsü pozitif, 10’unda (%35.7) aile öyküsü negatifti. Astmalı hastaların 13’ü (%46.4) ilk atağını geçiriyordu, 15’i (%53.6) birden fazla atak geçirmişti. Birden fazla atak geçirmiş olan hastaların 8’i (%53.3) profilaksi altındayken, 7’si (%46.7) herhangi bir profilaktik

tedavi almıyordu. Cilt testi, astmalı hastaların 16'sında (%57.1) pozitif, 12'sinde (%42.9) negatifti. Spesifik IgE'ye karşı antikorlar astmalı hastaların 16'sında (%57.1) saptanırken, 12'sinde (%42.9) saptanmadı. Hasta gruplarının özellikleri tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Hasta gruplarında aile öyküsü, atak, duyarlanma ve profilaktik tedavi.

		Bronşiolit (n=28)	Astma (n=28)
Aile Öyküsü	Pozitif (n) %	0 0	18 64.3
	Negatif (n) %	28 100	10 35.7
İlk atak	Evet (n) %	28 100	13 46.4
	Hayır (n) %	0 0	15 53.6
Deri Testi	Pozitif (n) %	0 0	16 57.1
	Negatif (n) %	28 100	12 42.9
RAST	Pozitif (n) %	0 0	16 57.1
	Negatif (n) %	100 100	12 42.9
Proflaksi	Var (n) %	0 0	8 53.3
	Yok (n) %	100 100	7 46.7

Bronşiolitli hastaların lökosit sayısı en düşük 4400, en yüksek 24000, ortalama $11582 \pm 4536/\text{mm}^3$; PMNL oranı en düşük %11.9 en yüksek %70.5, ortalama 33 ± 14 ; lenfosit oranı en düşük %26, en yüksek %71.3, ortalama 55 ± 12 ; eozinofil oranı en düşük %0.1, en yüksek %5.3, ortalama 1.1 ± 1.3 ; serum IgE düzeyi en düşük 0.1, en yüksek 72, ortalama 17 ± 21 mg/dl saptanırken, kontrol grubundaki infantların lökosit sayısı en düşük 7200, en yüksek 12100, ortalama $9921 \pm 1493/\text{mm}^3$; PMNL oranı en düşük %31.3 en yüksek %47, ortalama 32 ± 7 ; lenfosit oranı en düşük %6.5, en yüksek %44.5, ortalama 57 ± 7 ; eozinofil oranı en düşük %0.1, en yüksek %3, ortalama 1 ± 0.9 ; serum IgE düzeyi en düşük 0.2, en yüksek 42, ortalama 9 ± 13 mg/dl olarak saptandı. Bronşiolitli hastalarla kontrol grubu arasında lökosit, PMNL, lenfosit, eozinofil, IgE düzeyleri yönünden istatistiki fark

yoktu ($p>0.05$). Astmalı hastaların lökosit sayısı en düşük 5300, en yüksek 14200, ortalama $8889\pm2424/\text{mm}^3$; polimorf nüveli lökosit (PMNL) oranı en düşük %16.4 en yüksek %63.3, ortalama % 42 ± 11 ; lenfosit oranı en düşük %30,1, en yüksek %73.6, ortalama % 45 ± 12 ; eozinofil oranı en düşük %0.1, en yüksek %16, ortalama % 4.5 ± 4 ; serum IgE düzeyi en düşük 43, en yüksek 2336, ortalama $573\pm628\text{mg/dl}$ saptanırken, kontrol grubundaki çocukların lökosit sayısı en düşük 5000, en yüksek 9500, ortalama $7385\pm1275/\text{mm}^3$; PMNL oranı en düşük %23 en yüksek %58, ortalama % 40 ± 9 ; lenfosit oranı en düşük %30, en yüksek %67, ortalama % 49 ± 9 ; eozinofil oranı en düşük %0.1, en yüksek %2.2, ortalama % 0.8 ± 0.6 ; serum IgE düzeyi en düşük 9, en yüksek 62, ortalama $30\pm16\text{ mg/dl}$ olarak saptandı. Astmalı hastalarda lökosit sayısı ($p<0.05$), eozinofil sayısı ($p<0.01$) ve IgE ($p<0.01$) düzeyi kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksekti. Lenfosit ($p<0.01$) ve lökosit sayısı ($p<0.01$) bronşiolitli hastalarda astmalı hastalara göre daha yüksek iken, PMNL ($p<0.05$) ve eozinofil sayısı ($p<0.0001$) ve IgE ($p<0.0001$) düzeyleri astmalı hastalarda bronşiolitlilere oranla anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının kan sayımları ve IgE düzeyleri tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol gruplarının kan sayımı ve IgE düzeyleri.

	Bronşiolit n=28	Bronşiolit Kontrol n=14	Astma n=28	Astma Kontrol n=14	p
Lökosit (/mm³)	11582 ± 4536	9921 ± 1493	8889 ± 2424	7385 ± 1275	p1>0.05 p2<0.05 p3<0.01
PMNL (%)	33 ± 14	32 ± 7	42 ± 11	40 ± 9	p1>0.05 p2>0.05 p3<0.05
Lenfosit (%)	55 ± 12	57 ± 7	45 ± 12	49 ± 9	p1>0.05 p2>0.05 p3<0.01
Eozinofil (%)	1.1 ± 1.3	1 ± 0.9	4.5 ± 4	0.8 ± 0.6	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.0001
IgE (mg/dl)	17 ± 21	9 ± 13	573 ± 628	30 ± 16	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.0001

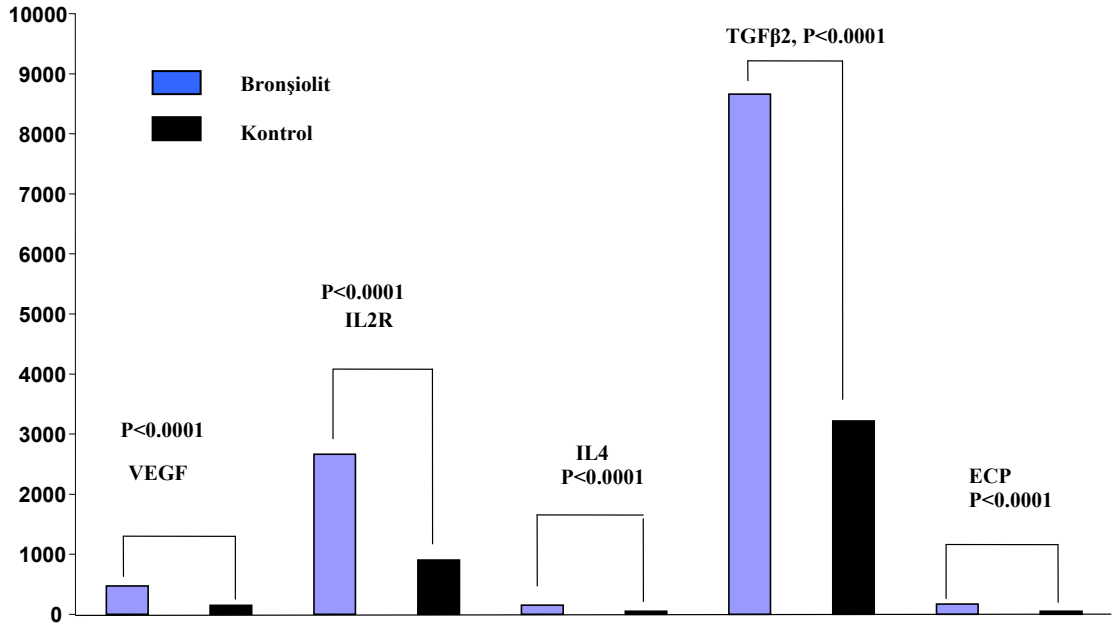
p1; akut bronşiolit-kontrol p2; astma-kontrol p3; akut bronşiolit-astma

Bronşiolitli hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF düzeyi en düşük 298, en yüksek 762, ortalama 469 ± 117 pg/mL; IL2R en düşük 1378, en yüksek 4253, ortalama 2458 ± 829 U/mL; IL4 en düşük 8.55 en yüksek 22.8, ortalama 15 ± 3.6 pg/mL; TGF β 2 en düşük 2920, en yüksek 12200, ortalama 8661 ± 2384 pg/mL; ECP en düşük 5.34, en yüksek 25.5, ortalama 16 ± 5 μ g/l saptanırken, kontrol grubundaki infantların VEGF düzeyi en düşük 46.4, en yüksek 238, ortalama 145 ± 56 pg/mL; IL2R en düşük 591, en yüksek 1105, ortalama 904 ± 178 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 9.98, ortalama 5 ± 3 pg/mL; TGF β 2 en düşük 870, en yüksek 5700, ortalama 3220 ± 1556 pg/mL; ECP en düşük 2.15, en yüksek 9.87, ortalama 5 ± 2 μ g/l olarak bulundu. Bronşiolitli hastaların tedavi öncesi değerleri kontrol grubuna oranla önemli düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.0001$). Astmalı hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF düzeyi en düşük 424, en yüksek 2748, ortalama 870 ± 496 pg/mL; IL2R en düşük 1431, en yüksek 5068, ortalama 2663 ± 851 U/mL; IL4 en düşük 14.8 en yüksek 49, ortalama 28 ± 8.9 pg/mL; TGF β 2 en düşük 7400, en yüksek 39550, ortalama 18573 ± 8862 pg/mL; ECP en düşük 25.5, en yüksek 99.5, ortalama 55 ± 23 μ g/l saptanırken, kontrol grubundaki çocukların VEGF düzeyi en düşük 114.6, en yüksek 272, ortalama 210 ± 50 pg/mL; IL2R en düşük 526, en yüksek 1121, ortalama 909 ± 196 U/mL; IL4 en düşük 0.5 en yüksek 8.7, ortalama 4 ± 3 pg/mL; TGF β 2 en düşük 750, en yüksek 5950, ortalama 3434 ± 1638 pg/mL; ECP en düşük 2.16, en yüksek 9.32, ortalama 4.6 ± 2 μ g/l olarak bulundu. Astmalı hastaların tedavi öncesi değerleri kontrol grubuna oranla istatistiki olarak önemli düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.0001$). Astmalı ve bronşiolitli hastalar karşılaştırıldıklarında tedavi öncesi VEGF, IL-4, IL-2R, TGF β 2, ECP değerleri astmalı hastalarda bronşiolitli hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksekti. (Bkz. Tablo 4.4) (Bkz. Şekil 4.1-4.2-4.3).

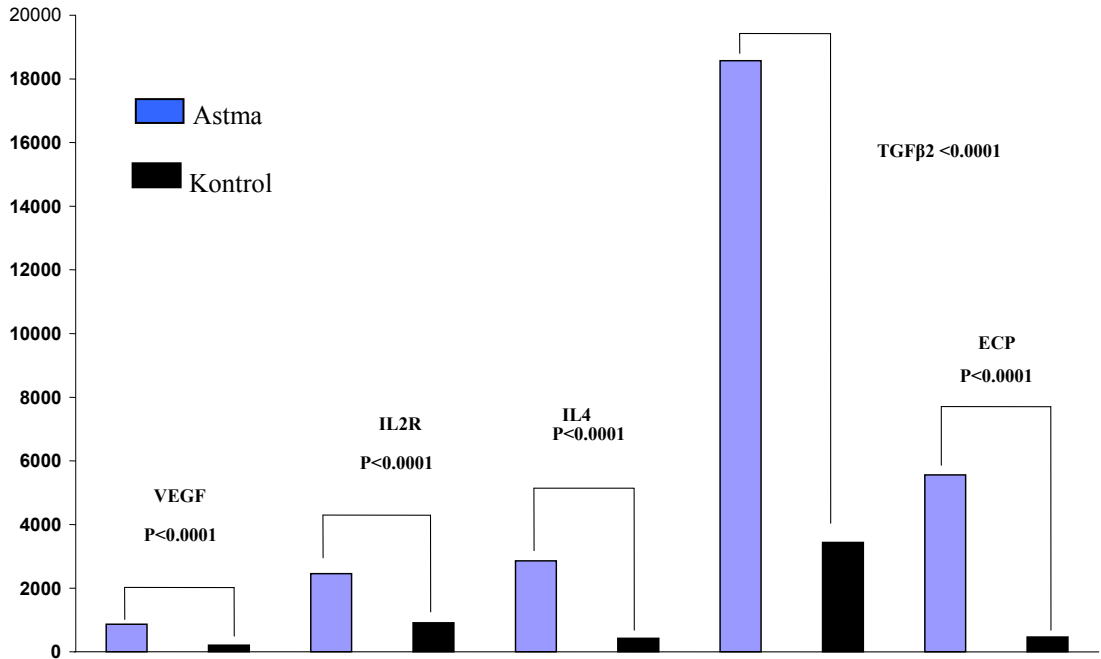
Tablo 4.4: Olgularda tedavi öncesi VEGF, IL-2R, IL-4, TGF β 2, ECP düzeyleri.

	Bronşiolit n=28	Bronşiolit Kontrol n=14	Astma n=28	Astma Kontrol n=14	p
VEGF (pg/ml)	469 ± 117	145 ± 56	870 ± 496	210 ± 50	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
IL2R (U/ml)	2458 ± 829	904 ± 178	2663 ± 851	909 ± 196	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.05
IL4 (pg/ml)	15 ± 3,6	5 ± 3	28 ± 8,9	4 ± 3	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
TGFβ2 (pg/ml)	8661 ± 2384	3220 ± 1556	18573 ± 8862	3434 ± 1638	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
ECP (μg/l)	16 ± 5	5 ± 2	55 ± 23	4.6 ± 2	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001

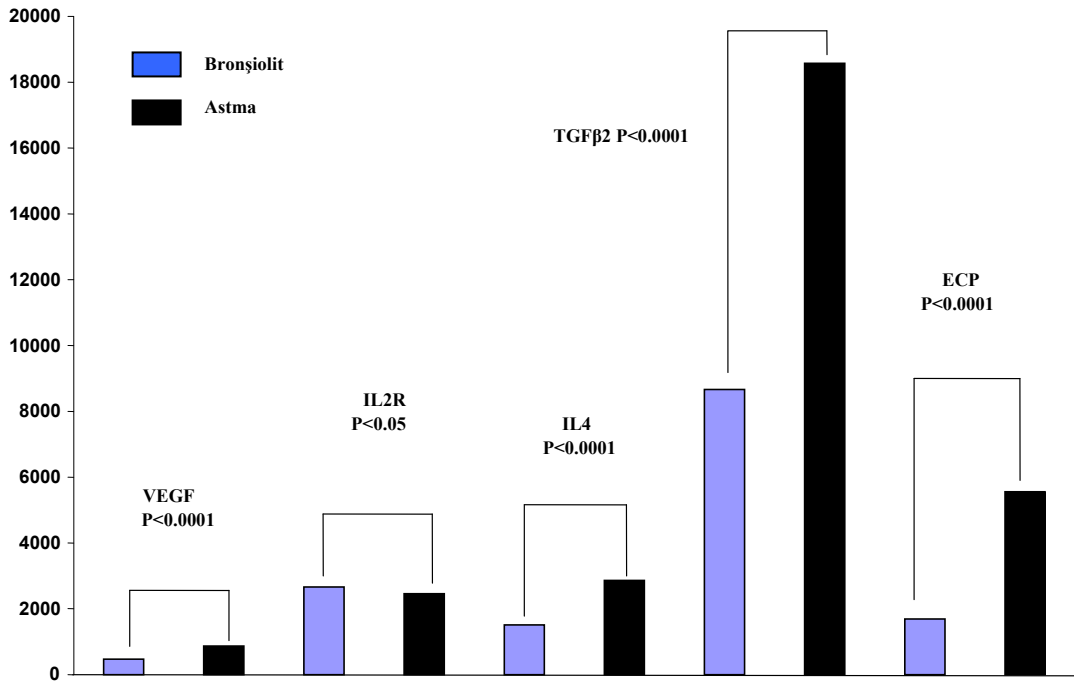
p₁; akut bronşiolit-kontrol p₂; astma-kontrol p₃; akut bronşiolit-astma



Şekil 4.1: Bronşiolitli olgularda ve kontrol grubunda tedavi öncesi VEGF (pg/ml), IL2R(U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ2 (pg/ml) ve ECP (µg/l) düzeyleri (IL4 ve ECP x10).



Şekil 4.2: Astmalı olgularda ve kontrol grubunda tedavi öncesi VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ2 (pg/ml) ve ECP (µg/l) düzeyleri (IL4 ve ECP x100).



Şekil 4.3: Bronşiolitli ve astmalı olgularda tedavi öncesi VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ2 (pg/ml) ve ECP (µg/l) düzeyleri (IL4 ve ECP x100).

Astmalı hastaların tedavi sonrası 7.günde alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 1270, ortalama 366 ± 268 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 2860, ortalama 2020 ± 515 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 15.4, ortalama 6 ± 4 pg/mL, ECP en düşük 5, en yüksek 74, ortalama 23 ± 14 µg/l saptanırken, bronşiolitli hastaların tedavi sonrası değerleri VEGF en düşük 100, en yüksek 448, ortalama 257 ± 100 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 4061, ortalama 1272 ± 790 U/mL; IL4 en düşük 0.42 en yüksek 6.57, ortalama 2 ± 1.7 pg/mL; ECP en düşük 2, en yüksek 19.3, ortalama 7.8 ± 4 µg/l olarak bulundu. VEGF, IL-2R, IL4, ECP düzeyleri bronşiolitli ve astmalı hastalarda tedavi sonrasında anlamlı olarak düşmektedir ($p < 0.0001$). Ancak akut bronşiolitli hastalarda IL4 düzeyi hariç diğer parametreler, astmalı hastalarda ise tüm parametreler tedavi sonrasında bile kontrol grubuna oranla yüksek seyretmektedir. Akut bronşiolitlilerde IL4 düzeyi kontrol grubundan düşüktür ($p > 0.05$). (Bkz. Tablo 4.5-4.6-4.7) (Bkz. Şekil 4.4-4.5).

Tablo 4.5: Olgularda tedavi sonrası VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri.

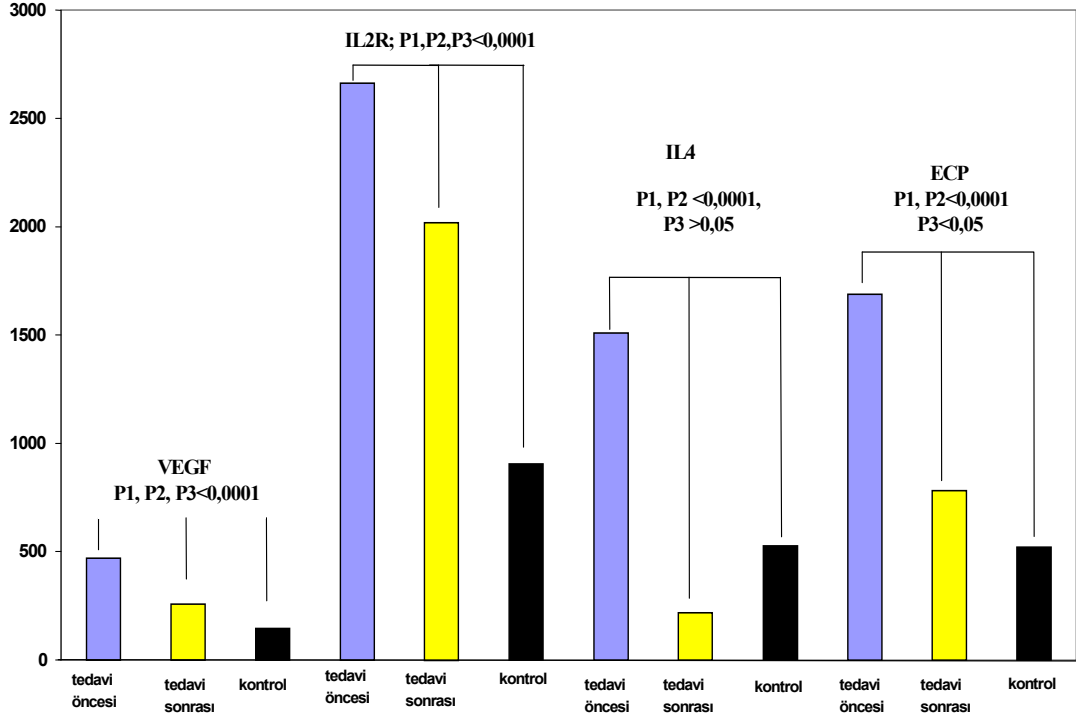
	Bronşiolit n=28	Bronşiolit Kontrol n=14	Astma n=28	Astma Kontrol n=14	p
VEGF (pg/ml)	257 ± 100	145 ± 56	366 ± 268	210 ± 50	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
IL2R (U/ml)	1272 ± 790	904 ± 178	2020 ± 515	909 ± 196	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
IL4 (pg/ml)	2 ± 1.7	5 ± 3	6 ± 4	4 ± 3	p ₁ >0.05 p ₂ >0.0001 p ₃ <0.0001
ECP (µg/l)	7.8 ± 4	5 ± 2	23 ± 14	4.6 ± 2	p ₁ <0.0001 p ₂ >0.0001 p ₃ <0.0001

p₁;tedavi öncesi -kontrol p₂;tedavi öncesi-tedavi sonrası p₃;tedavi sonrası-kontrol

Tablo 4.6: Bronşiolitli olgularda tedavi öncesi ve sonrası VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol	p
VEGF (pg/ml)	469 ± 117	257 ± 100	145 ± 56	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
IL2R (U/ml)	2458 ± 829	1272 ± 790	904 ± 178	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
IL4 (pg/ml)	15 ± 3	2 ± 1,7	5 ± 3	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ >0.05
TGFβ2 (pg/ml)	8661 ± 2384	-	3220 ± 1556	p ₁ <0.0001
ECP (µg/l)	16 ± 453	7,8 ± 4	5 ± 2	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.05

p₁;tedavi öncesi -kontrol p₂;tedavi öncesi-tedavi sonrası p₃;tedavi sonrası-kontrol

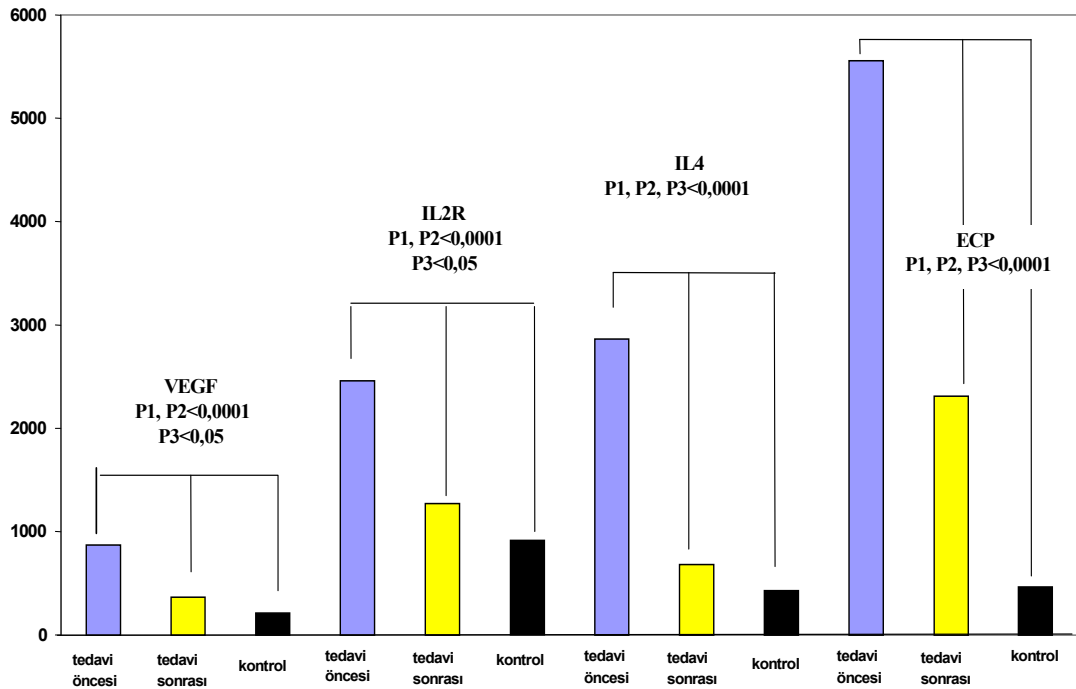


Şekil 4.4: Bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunda VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml) ve ECP ($\mu\text{g/l}$) düzeyleri ($p_1=\text{TÖ-K}$, $p_2=\text{TÖ-TS}$, $p_3=\text{TS-K}$).

Tablo 4.7: Astmalı olgularda tedavi öncesi ve sonrası VEGF, IL2R, IL4, TGF β 2, ECP düzeyleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol	p
VEGF (pg/ml)	870 ± 496	366 ± 268	210 ± 50	$p_1 < 0.0001$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.05$
IL2R (U/ml)	2663 ± 851	2020 ± 515	909 ± 196	$p_1 < 0.0001$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.05$
IL4 (pg/ml)	28 ± 8	6 ± 4	4 ± 3	$p_1 < 0.0001$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.0001$
TGFβ2 (pg/ml)	18573 ± 8862	-	3434 ± 1638	$p_1 < 0.0001$
ECP (μl)	55 ± 23	23 ± 14	4 ± 2	$p_1 < 0.0001$ $p_2 < 0.0001$ $p_3 < 0.0001$

p_1 ; tedavi öncesi -kontrol p_2 ; tedavi öncesi –tedavi sonrası p_3 ; tedavi sonrası-kontrol.



Şekil 4.5: Astmalı olgularda tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunda VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml) ve ECP (µg/l) düzeyleri (p1=TÖ-K, p2=TÖ-TS, p3=TS-K).

Her iki hasta grubunda da incelenen parametreler (VEGF, IL-4, IL-2R, TGFβ2, ECP) arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

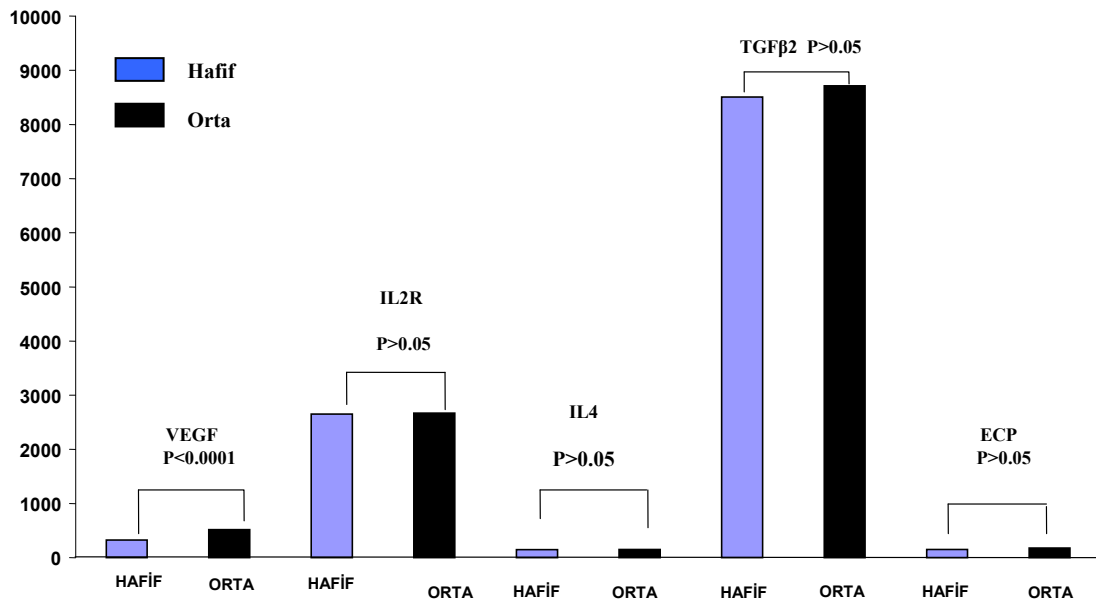
Orta ağırlıkta akut bronşiolit geçiren hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 360, en yüksek 762, ortalama 516 ± 95 pg/mL; IL2R en düşük 1378, en yüksek 4253, ortalama 2667 ± 818 U/mL; IL4 en düşük 8.55 en yüksek 22.8, ortalama 15 ± 4 pg/mL; TGFβ2 en düşük 2920, en yüksek 12200, ortalama 8712 ± 2546 pg/mL; ECP en düşük 8.39, en yüksek 25.5, ortalama 17 ± 4.9 µg/l saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 146.8, en yüksek 448, ortalama 287 ± 89 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 4061, ortalama 2096 ± 874 U/mL; IL47 en düşük 0.42 en yüksek 6.57, ortalama 2 ± 1.9 pg/mL; ECP en düşük 2.76, en yüksek 19.3, ortalama 8 ± 4 µg/l saptanırken, hafif ağırlıkta akut bronşiolit geçiren hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 298, en yüksek 380, ortalama 328 ± 28 pg/mL; IL2R en düşük 1495, en yüksek 4232, ortalama 2649 ± 929 U/mL; IL4 en düşük 11.7 en yüksek 17.5, ortalama 14 ± 2 pg/mL; TGFβ2 en düşük 6350, en yüksek 11900, ortalama 8507 ± 1985 pg/mL; ECP en düşük 5.34, en yüksek 24, ortalama 15 ± 7 µg/l saptanırken, tedavi sonrası alınan serum

örneklerinde VEGF en düşük 100.4, en yüksek 308, ortalama 167 ± 81 pg/mL; IL2R en düşük 1043, en yüksek 2371, ortalama 1791 ± 426 U/mL; IL4 en düşük 0.47 en yüksek 4.05, ortalama 1.9 ± 1 pg/mL; ECP en düşük 2, en yüksek 8.62, ortalama 5.7 ± 2.8 µg/l olarak saptandı. Bronşiolitli hastalarda orta ağırlıkta olgularda hafif ağırlıkta olanlara göre sadece VEGF düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.0001$ ve $p<0.01$), diğerleri arasında istatistiki fark yoktu ($p>0.05$). (Bkz. Tablo 4.8) (Bkz. Şekil 4.6).

Orta şiddette astma atağı geçiren hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 638, en yüksek 2748, ortalama 1155 ± 496 pg/mL; IL2R en düşük 1553, en yüksek 5068, ortalama 2546 ± 919 U/mL; IL4 en düşük 17.3 en yüksek 49, ortalama 29 ± 8 pg/mL; TGFβ2 en düşük 10100, en yüksek 39550, ortalama 20606 ± 8852 pg/mL; ECP en düşük 25.5, en yüksek 99.5, ortalama 52 ± 25 µg/l saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 171.4, en yüksek 1270, ortalama 496 ± 290 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 2860, ortalama 1371 ± 620 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 15.4, ortalama 7 ± 4 pg/mL; ECP en düşük 5.23, en yüksek 74.8, ortalama 25 ± 18 µg/l saptanırken, hafif şiddette astma atağı geçiren hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 424, en yüksek 684, ortalama 590 ± 81 pg/mL; IL2R en düşük 1431, en yüksek 4062, ortalama 2340 ± 776 U/mL; IL4 en düşük 14.8 en yüksek 45.4, ortalama 27 ± 9 pg/mL; TGFβ2 en düşük 7400, en yüksek 39150, ortalama 15862 ± 8478 pg/mL; ECP en düşük 33.2, en yüksek 98, ortalama 59 ± 19 µg/l saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 290, ortalama 192 ± 59 pg/mL; IL2R en düşük 771, en yüksek 1611, ortalama 1141 ± 309 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 14.5, ortalama 5.8 ± 5.14 pg/mL; ECP en düşük 9.98, en yüksek 32.7, ortalama 20 ± 8 µg/l olarak saptandı. Astmalı hastalarda bronşiolitli olgularla benzer şekilde, orta ağırlıkta vakalarda hafif ağırlıkta olanlara göre sadece VEGF düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.0001$ ve $p<0.001$). (Bkz. Tablo 4.9) (Bkz. Şekil 4.7).

Tablo 4.8: Bronşiolitli hastaların klinik şiddetine göre VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri.

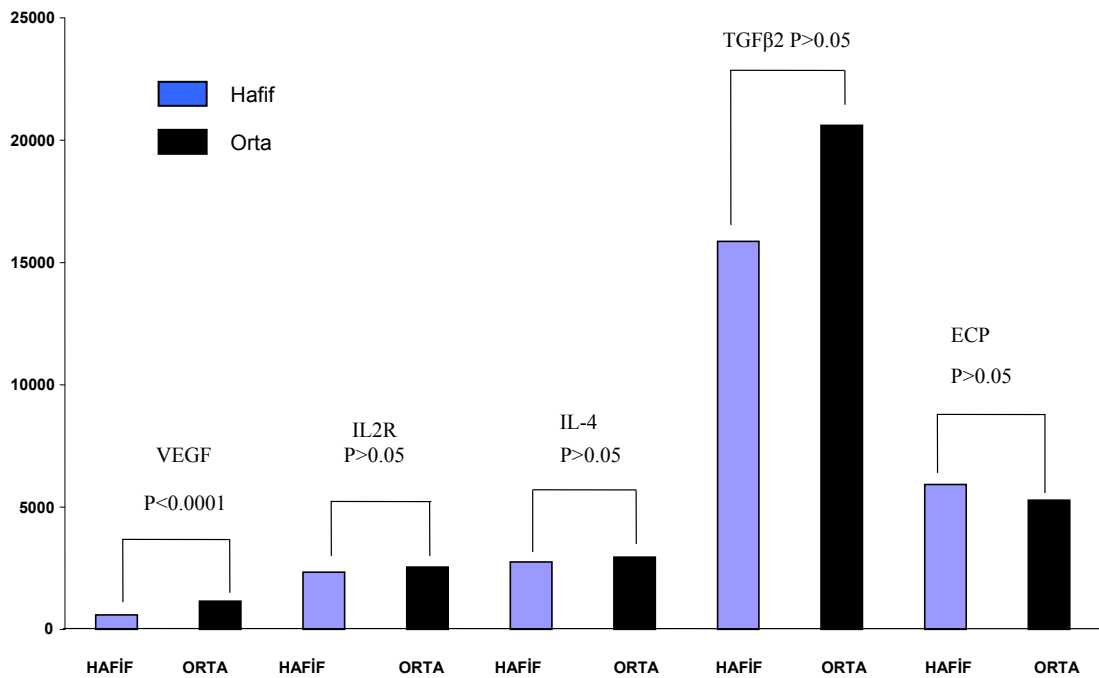
		Hafif n=7	Orta n=21	p
Tedavi öncesi	VEGF (pg/ml)	328 ± 28	516 ± 95	p<0.0001
	IL2R (U/ml)	2649 ± 929	2667 ± 818	p> 0.05
	IL4 (pg/ml)	14 ± 2	15 ± 4	p> 0.05
	TGFβ2 (pg/ml)	8507 ± 1985	8712 ± 2546	p> 0.05
	ECP (µg/l)	15 ± 7	17 ± 4.9	p> 0.05
Tedavi sonrası	VEGF (pg/ml)	167 ± 81	287 ± 89	p<0.01
	IL2R (U/ml)	1791 ± 426	2096 ± 874	p> 0.05
	IL4 (pg/ml)	1.9 ± 1	2 ± 1.9	p> 0.05
	ECP (µg/l)	5.7 ± 2.8	8 ± 4	p> 0.05



Şekil 4.6: Hafif ve orta ağırlıktaki bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ2 (pg/ml) ve ECP (µg/l) düzeyleri (IL4 ve ECP x10).

Tablo 4.9: Astmalı hastaların klinik şiddetine göre VEGF, IL-2R, IL-4, TGFβ2, ECP düzeyleri.

		Hafif n=12	Orta n=16	p
Tedavi öncesi	VEGF (pg/ml)	590 ± 81	1155 ± 496	p<0.0001
	IL2R (U/ml)	2340 ± 776	2546 ± 919	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	27 ± 9	29 ± 8	p>0.05
	TGFβ2 (pg/ml)	15862 ± 8478	20606 ± 8852	p>0.05
	ECP (µg/l)	59 ± 19	52 ± 25	p>0.05
	Tedavi sonrası	VEGF (pg/ml)	192 ± 59	496 ± 290
IL2R (U/ml)		1141 ± 309	1371 ± 620	p>0.05
IL4 (pg/ml)		5.8 ± 5.14	7 ± 4	p>0.05
ECP (µg/l)		20 ± 8	25 ± 18	p>0.05



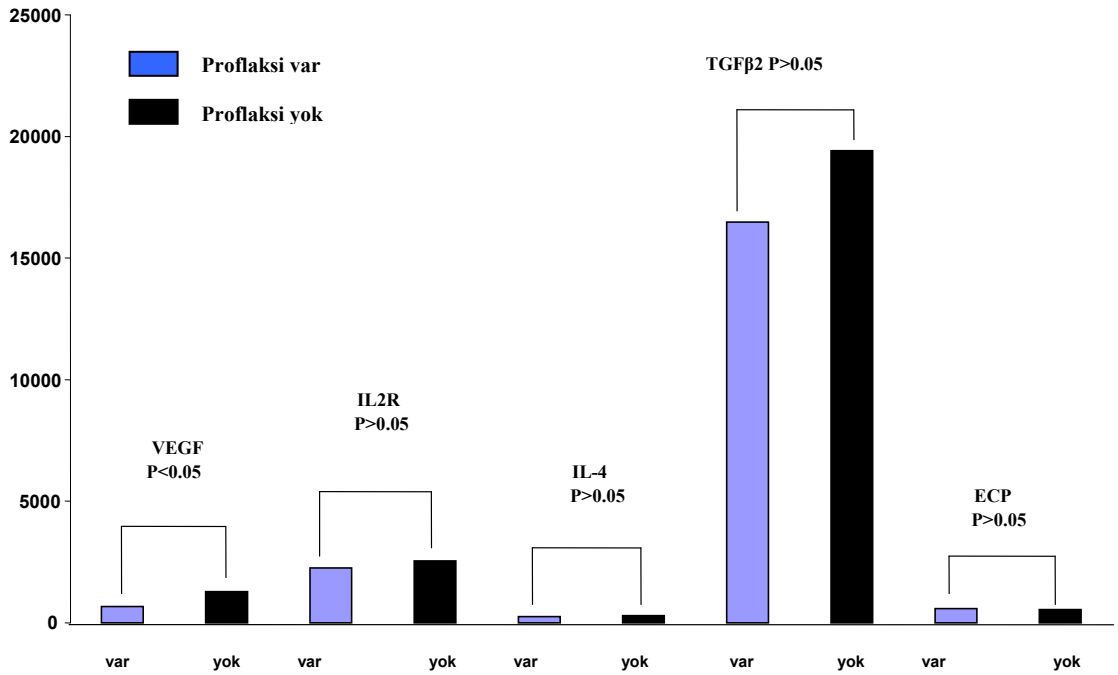
Şekil 4.7: Hafif ve orta ağırlıktaki astmalı hastalarda tedavi öncesi VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ2 (pg/ml) ve ECP (µg/l) düzeyleri (IL4 ve ECP x100).

Atak öncesinde birden fazla atak geçirmiş olan astmalı 8 hasta (%53.3), inhale kortikosteroid ve/veya lökotrien antagonistleri ile profilaktik tedavi alırken, geri kalan 7 hasta (%46.7) profilaksi almıyordu. Atak öncesinde birden fazla atak geçirmiş olup profilaksi alan astmalı hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 424, en yüksek 1080, ortalama 666 ± 189 pg/mL; IL2R en düşük 1722, en yüksek 3217, ortalama 2256 ± 585 U/mL; IL4 en düşük 14.8 en yüksek 36.9, ortalama 25 ± 8 pg/mL; TGFβ2 en düşük 11050, en yüksek 24900, ortalama 16475 ± 5139 pg/mL; ECP en düşük 26.5, en yüksek 98, ortalama 58 ± 26 µg/l saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 138, en yüksek 516, ortalama 284 ± 128 pg/mL; IL2R en düşük 683, en yüksek 1611, ortalama 960 ± 292 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 15.4, ortalama 4 ± 4.9 pg/mL; ECP en düşük 10.1, en yüksek 56.2, ortalama 23 ± 14 µg/l saptanırken, profilaksi almayan hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 472, en yüksek 2748, ortalama 1282 ± 725 pg/mL; IL2R en düşük 1431, en yüksek 5068, ortalama 2538 ± 938 U/mL; IL4 en düşük 17.3 en yüksek 49, ortalama 29 ± 9 pg/mL; TGFβ2 en düşük 7400, en yüksek 39550, ortalama 19412 ± 9964 pg/mL; ECP en düşük 25.5, en

yüksek 99.5, ortalama 54 ± 22 $\mu\text{g/l}$ saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 1270, ortalama 398 ± 303 pg/mL ; IL2R en düşük 646, en yüksek 2860, ortalama 1398 ± 537 U/mL ; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 14.5, ortalama 7 ± 4 pg/mL ; ECP en düşük 5.23, en yüksek 74.8, ortalama 22 ± 15 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı. İncelenen parametreler arasında profilaksi alan ve almayan hastalar arasında sadece VEGF düzeylerinin anlamlı olarak farklılık gösterdiği, yani profilaksi alan hastalarda VEGF düzeyinin daha düşük, almayanlarda daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.10) (Bkz. Şekil 4.8).

Tablo 4.10: Astmalı hastalarda profilaksinin etkileri.

		Profilaksi var n=8	Profilaksi yok n=7	p
Tedavi öncesi	VEGF (pg/ml)	666 ± 189	1282 ± 725	$p < 0.05$
	IL2R (U/ml)	2256 ± 585	2538 ± 938	$p > 0.05$
	IL4 (pg/ml)	25 ± 8	29 ± 9	$p > 0.05$
	TGFβ2 (pg/ml)	16475 ± 5139	19412 ± 9964	$p > 0.05$
	ECP ($\mu\text{g/l}$)	58 ± 26	54 ± 22	$p > 0.05$
Tedavi sonrası	VEGF (pg/ml)	284 ± 128	398 ± 303	$p > 0.05$
	IL2R (U/ml)	960 ± 292	1398 ± 537	$p > 0.05$
	IL4 (pg/ml)	4 ± 4.9	7 ± 4	$p > 0.05$
	ECP ($\mu\text{g/l}$)	23 ± 14	22 ± 15	$p > 0.05$



Şekil 4.8: Proflaksi alan ve almayan astmalı hastalarda tedavi öncesi VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ2 (pg/ml)ve ECP (μg/l) düzeyleri (IL4 ve ECP x100).

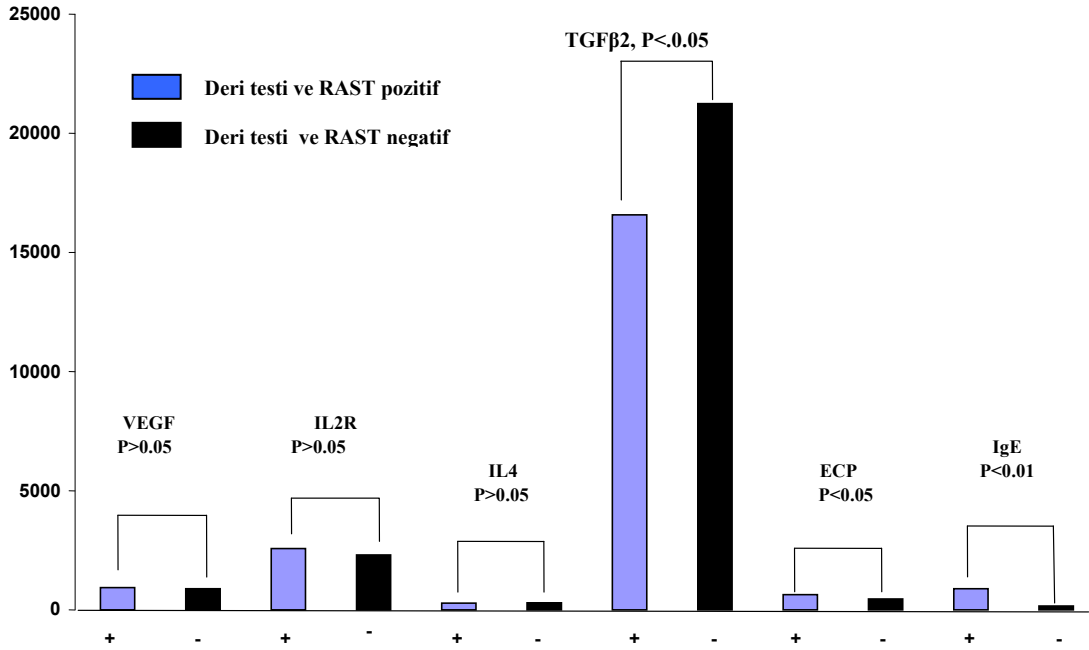
Astmalı hastaların hepsinden spesifik IgE (gıdalar, ev tozu akarları, mantarlar, çimenler, ağaçlar, yabancı otlara karşı) RAST yöntemiyle çalışıldı ve hepsine cilt testi yapıldı. 16 hastada (%57.1) pozitif, 12 hastada (%42.9) negatif değerler elde edildi. En çok ev tozu akarları (%50) ve yabancı otlara (%43.7) karşı pozitiflik saptandı. 16 hastada (%57.1) pozitif, 12 hastada (%42.9) negatif değerler elde edildi. En çok ev tozu akarları (% 62.5), ot polenleri (%37.5) ve yabancı otlara (%25) karşı pozitiflik saptandı. 4 hasta dışında cilt testi ve RAST sonuçları paralellik gösteriyordu.

Cilt testi ve RAST pozitif olan (n=20 %71.5) astmalı hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 424, en yüksek 2748, ortalama 906±528 pg/mL; IL2R en düşük 1449, en yüksek 5068, ortalama 2519±980 U/mL; IL4 en düşük 14.8 en yüksek 45.4, ortalama 26±8.8 pg/mL; TGFβ2 en düşük 7400, en yüksek 33000, ortalama 16500±7260 pg/mL; ECP en düşük 26.3, en yüksek 99.5, ortalama 58±20 μg/l; serum IgE düzeyleri en düşük 115.4 en yüksek 2336 ortalama 800±615 mg/dl saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 1270, ortalama 315±298 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek

2860, ortalama 1210 ± 505 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 14.5, ortalama 4.9 ± 3 pg/mL; ECP en düşük 10.1, en yüksek 74.8, ortalama 22 ± 12 µg/l saptanırken, cilt testi ve RAST negatif olan astmalı hastaların (n=8 %28.5) tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 538, en yüksek 1190, ortalama 802 ± 195 pg/mL; IL2R en düşük 1431, en yüksek 4062, ortalama 2298 ± 584 U/mL, IL4 en düşük 14.8 en yüksek 49, ortalama 21 ± 7.8 pg/mL; TGFβ2 en düşük 9450, en yüksek 39550, ortalama 20116 ± 10162 pg/mL; ECP en düşük 25.5, en yüksek 98, ortalama 38 ± 16 µg/l; serum IgE düzeyleri en düşük 43 en yüksek 766.5 ortalama 156 ± 81 mg/dl saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 516, ortalama 307 ± 102 pg/mL; IL2R en düşük 752, en yüksek 1984, ortalama 1146 ± 401 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 15.4, ortalama 7.9 ± 5 pg/mL; ECP en düşük 5, en yüksek 37, ortalama 17 ± 11 µg/l olarak saptandı. Deri testi ve RAST pozitif olan ve negatif olan astmalı hastalar karşılaştırıldığında, deri testi ve RAST pozitif olan hastalarda ECP ($p < 0.05$) ve IgE ($p < 0.001$) düzeyleri deri testi ve RAST negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.11) (Bkz. Şekil 4.9).

Tablo 4.11: Astmalı hastalarda deri testi ve RAST pozitifliği ile VEGF, IL-2R, IL4, TGFβ2, ECP, IgE ilişkisi.

		Pozitif (n=20)	Negatif (n=8)	p
Tedavi öncesi	VEGF (pg/ml)	906 ± 518	802 ± 195	p>0.05
	IL2R (U/ml)	2519 ± 980	2298 ± 584	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	26 ± 8.8	21 ± 7.8	p>0.05
	TGFβ2 (pg/ml)	16500 ± 7260	20116 ± 10162	p>0.05
	ECP (µg/l)	58 ± 20	38 ± 16	p<0.05
	IgE (IU/ml)	800±615	156±81	p<0.001
Tedavi sonrası	VEGF (pg/ml)	315 ± 298	307 ± 102	p>0.05
	IL2R (U/ml)	1210 ± 505	1146 ± 401	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	4.9 ± 3	7.1 ± 4.9	p>0.05
	ECP (µg/l)	22 ± 12	17 ± 11	p>0,05



Şekil 4.9: Deri testi ve RAST pozitif olan ve olmayan astmalı hastalarda tedavi öncesi VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ2 (pg/ml), ECP(μg/l) ve IgE (IU/ml) düzeyleri (IL4 ve ECP x10).

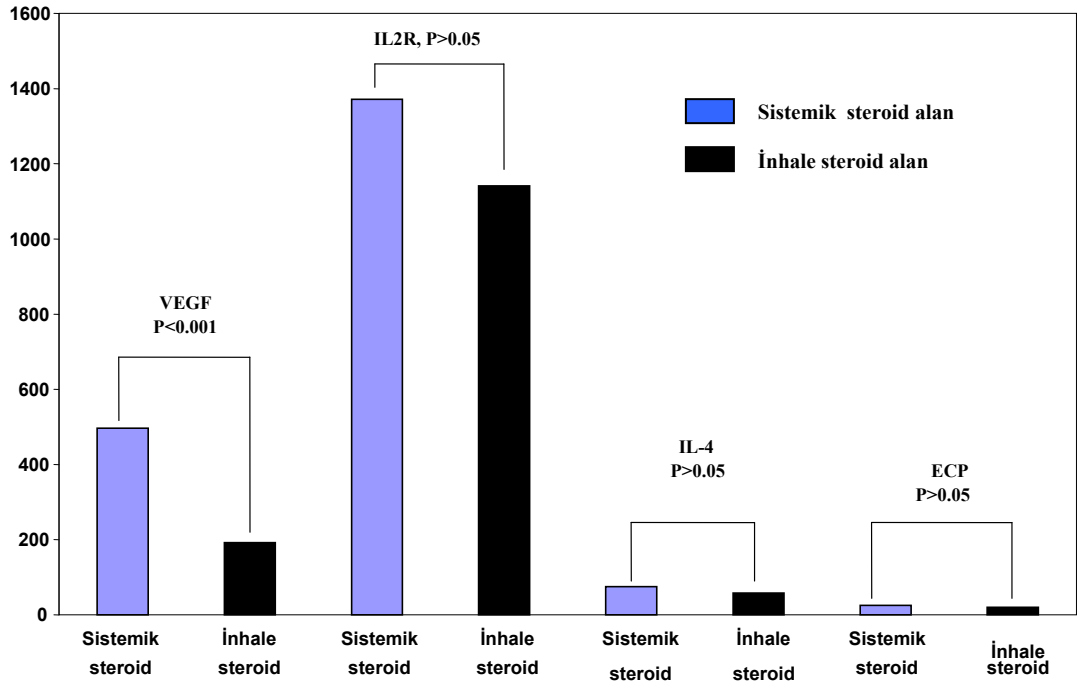
Sistemik steroid tedavisi alan astmalı hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 638, en yüksek 2748, ortalama 1155 ± 496 pg/mL; IL2R en düşük 1553, en yüksek 5068, ortalama 2546 ± 919 U/mL; IL4 en düşük 17.3 en yüksek 49, ortalama 29 ± 8 pg/mL; TGFβ2 en düşük 10100, en yüksek 39550, ortalama 20606 ± 8852 pg/mL; ECP en düşük 25.5, en yüksek 99.5, ortalama 52 ± 25 μg/l, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 171.4, en yüksek 1270, ortalama 496 ± 290 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 2860, ortalama 1371 ± 620 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 15.4, ortalama 7 ± 4 pg/mL; ECP en düşük 5.23, en yüksek 74.8, ortalama 25 ± 18 μg/l saptanırken, inhale steroid alan astmalı hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 424, en yüksek 684, ortalama 590 ± 81 pg/mL; IL2R en düşük 1431, en yüksek 4062, ortalama 2340 ± 776 U/mL; IL4 en düşük 14.8 en yüksek 45.4, ortalama 27 ± 9 pg/mL; TGFβ2 en düşük 7400, en yüksek 39150, ortalama 15862 ± 8478 pg/mL; ECP en düşük 33.2, en yüksek 98, ortalama 59 ± 19 μg/l, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 290, ortalama 192 ± 59 pg/mL; IL2R en düşük 771, en yüksek 1611, ortalama 1141 ± 309 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 14.5, ortalama

5.9±5 pg/mL; ECP en düşük 9.98, en yüksek 32.7, ortalama 20±8 µg/l olarak saptandı. Sistemik steroid ve inhale steroid alan hastalar karşılaştırdığında sadece VEGF düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında sistemik steroid alanlarda inhale steroid alanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$ ve $p<0.001$) (Bkz. Tablo 4.12) (Bkz. Şekil 4.10). Sistemik steroid tedavisi almış olan hastalarda tüm parametreler tedavi öncesine göre azalmıştı fakat hala kontrollerden yüksek seyrediyordu (Bkz. Tablo 4.13) (Bkz. Şekil 4.11). İnhal steroid tedavisi almış olan hastalarda VEGF ve IL4 düzeyleri kontrollerden farklı olmamakla birlikte IL2R ve ECP düzeyleri hâlâ kontrollerden yüksek seyrediyordu. (Bkz. Tablo 4.14) (Bkz. Şekil 4.12).

İnhale steroid tedavisi alan bronşiolitli hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 360, en yüksek 762, ortalama 516±95 pg/mL; IL2R en düşük 1378, en yüksek 4253, ortalama 2667±818 U/mL; IL4 en düşük 8.55 en yüksek 22.8, ortalama 15±4 pg/mL; TGFβ2 en düşük 2920, en yüksek 12200, ortalama 8712±2546 pg/mL; ECP en düşük 8.39, en yüksek 25.5, ortalama 17±4 µg/l saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 146.8, en yüksek 448, ortalama 287±89 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 4061, ortalama 2096±874 U/mL; IL4 en düşük 0.42 en yüksek 6.57, ortalama 2±1.9 pg/mL; ECP en düşük 2.76, en yüksek 19.3, ortalama 8±4 µg/l saptandı. İnhal steroid tedavisi almış bronşiolitli hastalarda tüm parametreler tedavi öncesine göre azalmıştı, IL4 düzeyi kontrollerden düşük olmakla birlikte tüm parametreler kontrollerden yüksek seyrediyordu (Bkz. Tablo 4.15) (Bkz. Şekil 4.13).

Tablo 4.12: Astmalı hastalarda sistemik ve inhale steroid alan hastaların VEGF, IL-2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri.

		Sistemik steroid tedavisi alan (n=16)	İnhale steroid tedavisi alan (n=12)	p
Tedavi öncesi	VEGF (pg/ml)	1155 ± 496	590 ± 81	p<0.001
	IL2R (U/ml)	2546 ± 919	2340 ± 776	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	29 ± 8	27 ± 9	p>0.05
	TGFβ2 (pg/ml)	20606 ± 8852	15862 ± 8478	p>0.05
	ECP (µg/l)	52 ± 25	59 ± 19	p>0.05
Tedavi sonrası	VEGF (pg/ml)	496±290	192±59	p<0.001
	IL2R (U/ml)	1371 ± 620	1141±309	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	7±4	5.9±5	p>0.05
	ECP (µg/l)	25 ± 18	20 ± 8	p>0.05

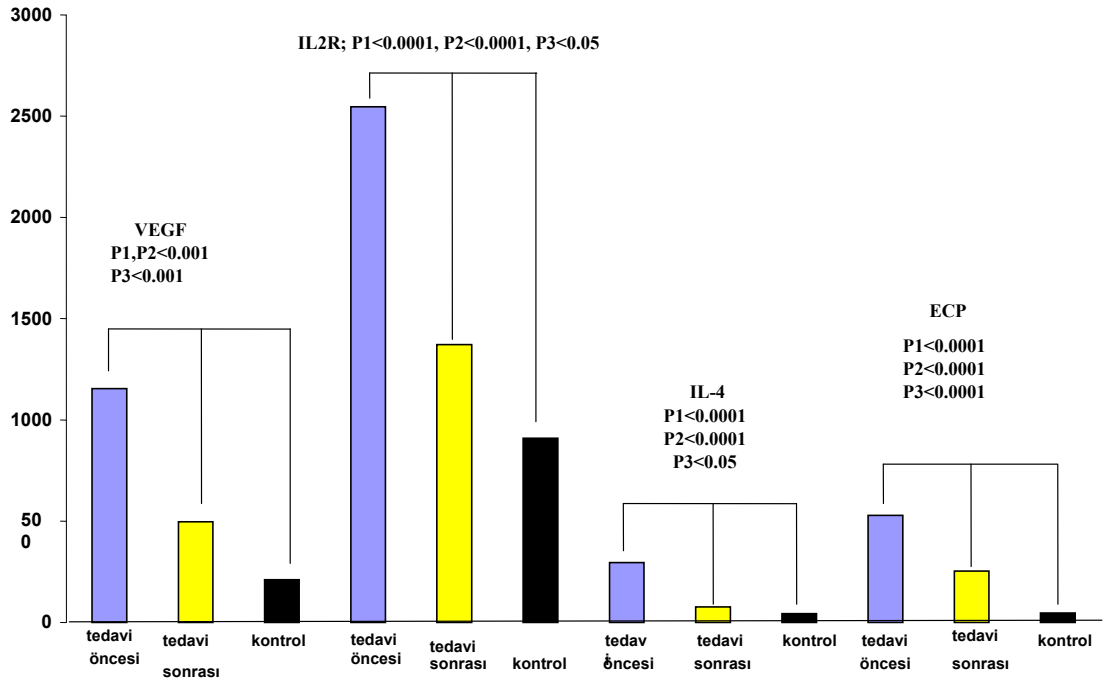


Şekil 4.10: Sistemik ve inhale steroid alan astmalı hastaların tedavi sonrası VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), ECP (µg/ml) düzeyleri.

Tablo 4.13: Sistemik steroid tedavisi almış olan astmalı hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrollerde VEGF, IL4, IL2R, ECP düzeyleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol	p
VEGF (pg/ml)	1155 ± 496	496 ± 290	210 ± 50	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.001
IL2R (U/ml)	2546 ± 919	1371 ± 620	909 ± 196	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.05
IL4 (pg/ml)	29 ± 8	7 ± 4	4 ± 3	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.05
ECP (µg/l)	52 ± 25	25 ± 18	4 ± 2	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001

p₁;tedavi öncesi -kontrol p₂;tedavi öncesi-tedavi sonrası p₃;tedavi sonrası-kontrol.

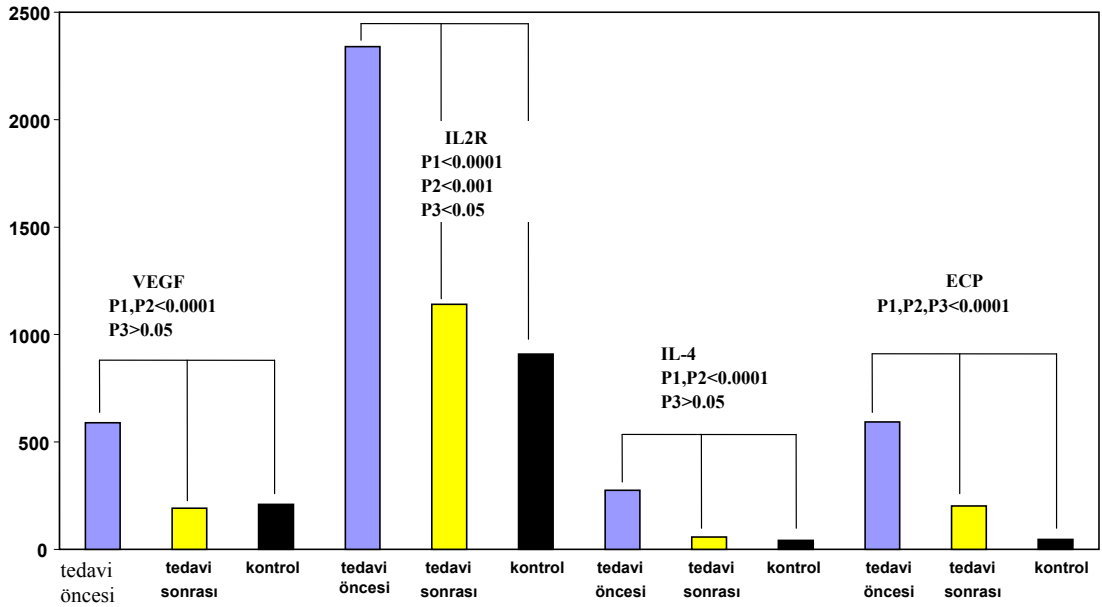


Şekil 4.11: Sistemik steroid tedavisi almış astmalı hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunda VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ₂ (pg/ml), ECP (µg/l) düzeyleri (IL4 ve ECP x10) (p₁=TÖ-K, p₂=TÖ-TS, p₃=TS-K).

Tablo 4.14: İnhale steroid tedavisi almış astmalı hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrollerde VEGF, IL4, IL2R, ECP düzeyleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol	p
VEGF (pg/ml)	590 ± 81	192 ± 59	210 ± 50	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ >0.05
IL2R (U/ml)	2340 ± 776	1141 ± 309	909 ± 196	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.001 p ₃ <0.05
IL4 (pg/ml)	27 ± 9	5.8 ± 5	4 ± 3	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ >0.05
ECP (µg/l)	59 ± 19	20 ± 8	4 ± 2	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001

p₁; tedavi öncesi -kontrol p₂;tedavi öncesi-tedavi-sonrası p₃;tedavi sonrası-kontrol.

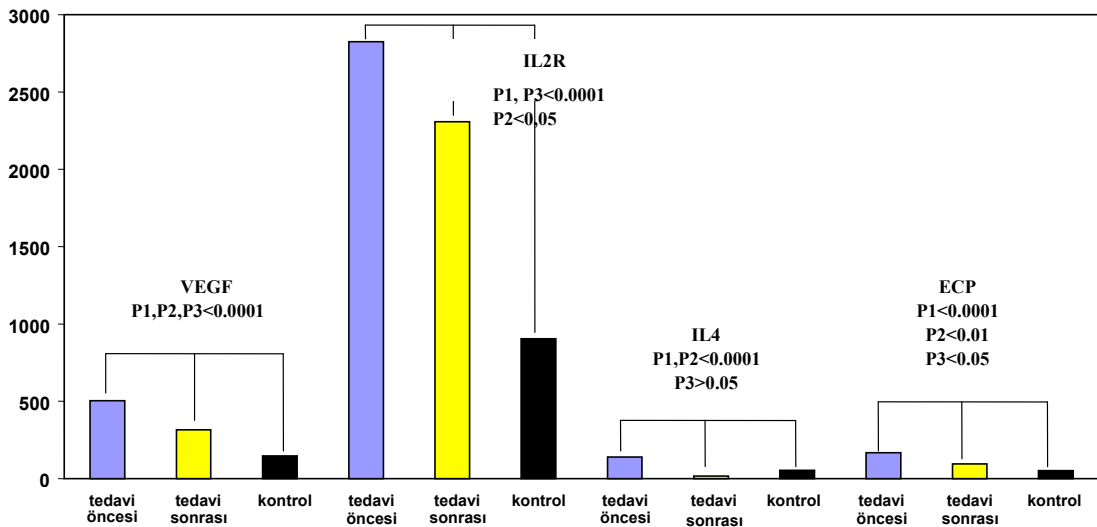


Şekil 4.12: İnhale steroid tedavisi almış astmalı hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrollerde VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ₂ (pg/ml), ECP(µg/l) düzeyleri(IL4 ve ECP x10)(p₁=TÖ-K,p₂=TÖ-TS,p₃= TS-K).

Tablo 4.15: İnhal steroid tedavisi almış bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontrollerde VEGF, IL4, IL2R, ECP düzeyleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol	p
VEGF (pg/ml)	516 ± 95	287 ± 89	145 ± 56	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ <0.0001
IL2R (U/ml)	2667 ± 818	2096 ± 874	904 ± 178	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.05 p ₃ <0.0001
IL4 (pg/ml)	15 ± 4	2 ± 1.9	5 ± 3	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.0001 p ₃ >0.05
ECP (µg/l)	17 ± 4	8 ± 4.8	5 ± 2	p ₁ <0.0001 p ₂ <0.01 p ₃ <0.05

p₁;tedavi öncesi -kontrol p₂; tedavi öncesi-tedavi sonrası p₃; tedavi sonrası-kontrol



Şekil 4.13: İnhal steroid tedavisi almış bronşiolitli hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve kontroller arasındaki VEGF (pg/ml), IL2R (U/ml), IL4 (pg/ml), TGFβ₂ (pg/ml), ECP (µg/l) değişimleri (IL4 ve ECP x10) (p₁=TÖ-K, p₂=TÖ-TS, p₃=TS-K).

İlk kez astma atağı geçiren hastaların serum örneklerinde VEGF en düşük 472, en yüksek 1190, ortalama 866±299 pg/mL, IL2R en düşük 1431, en yüksek 5068, ortalama 2351±966 U/mL; IL4 en düşük 17.5 en yüksek 49, ortalama 31±10

pg/mL; TGFβ2 en düşük 7400, en yüksek 39550, ortalama 18784±11136 pg/mL; ECP en düşük 25.5, en yüksek 99.5, ortalama 55±22 µg/l saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 1270, ortalama 315±163 pg/mL; IL2R en düşük 816, en yüksek 2860, ortalama 1454±567 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 14.5, ortalama 8±4 pg/mL; ECP en düşük 9.98, en yüksek 37.3, ortalama 22±9 µg/l, birden çok atak geçirmiş olan astmalı hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 424, en yüksek 2748, ortalama 953±587 pg/mL; IL2R en düşük 1722, en yüksek 4062, ortalama 2551±760 U/mL; IL4 en düşük 14.8 en yüksek 36.9, ortalama 26±7 pg/mL; TGFβ2 en düşük 10100, en yüksek 31750, ortalama 18390±6715 pg/mL; ECP en düşük 26.3, en yüksek 98, ortalama 55±23 µg/l, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 129.2, en yüksek 1270, ortalama 410±333 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 2038, ortalama 1115±424 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 15.4, ortalama 5±4 pg/mL; ECP en düşük 5.23, en yüksek 74.8, ortalama 23±18 µg/l olarak saptandı. İlk kez astma atağı geçiren hastalarla birden çok atak geçiren hastalar arasında incelenen parametreler arasında istatistiki fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Astmalılarda atak sayısına göre VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP düzeyleri.

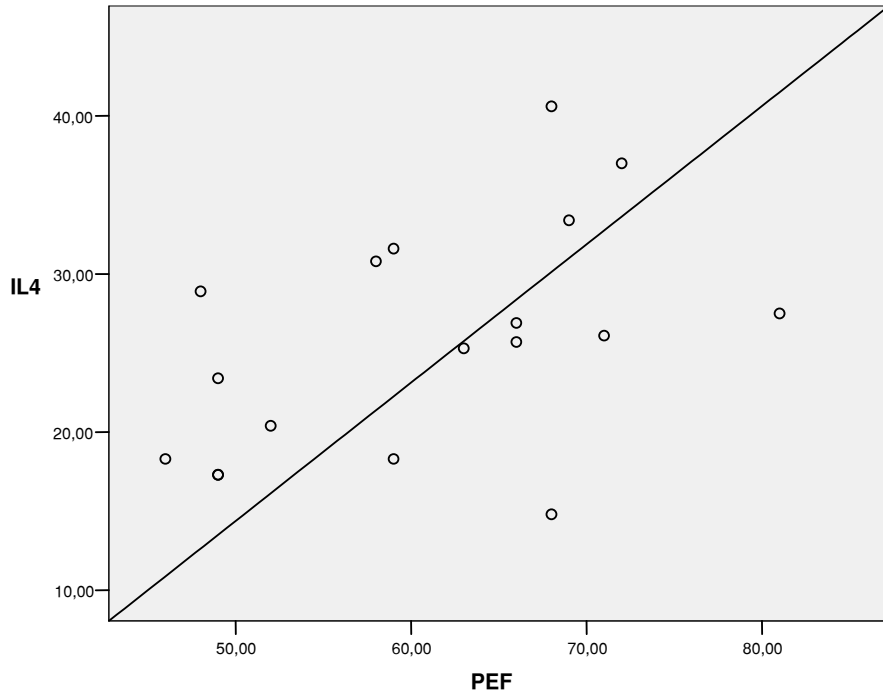
		İlk atak	Birden çok atak	p
Tedavi öncesi	VEGF (pg/ml)	866 ± 299	953 ± 587	p>0.05
	IL2R (U/ml)	2351 ± 966	2551 ± 760	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	31 ± 10	26 ± 7	p>0.05
	TGFβ2 (pg/ml)	18784 ± 11136	18390 ± 6715	p>0.05
	ECP (µg/l)	55 ± 22	55 ± 23	p>0.05
Tedavi sonrası	VEGF (pg/ml)	315 ± 163	410 ± 333	p>0.05
	IL2R (U/ml)	1454 ± 567	1115 ± 424	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	8 ± 4	5 ± 4	p>0.05
	ECP (µg/l)	22 ± 9	23 ± 18	p>0.05

Aile öyküsü pozitif olan hastaların serum örneklerinde VEGF en düşük 424, en yüksek 2748, ortalama 901 ± 545 pg/mL; IL2R en düşük 1449, en yüksek 5068, ortalama 2523 ± 886 U/mL; IL4 en düşük 14.8 en yüksek 45.4, ortalama 28 ± 8 pg/mL; TGF β 2 en düşük 7400, en yüksek 39550, ortalama 17669 ± 9404 pg/mL; ECP en düşük 25.5, en yüksek 99.5, ortalama 58 ± 24 μ g/l; eozinofil oranı en düşük %0.1, en yüksek %16, ortalama 5 ± 4 ; serum IgE düzeyi en düşük 43, en yüksek 2336, ortalama 731 ± 719 mg/dl saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 127, en yüksek 1270, ortalama 365 ± 315 pg/mL; IL2R en düşük 646, en yüksek 2860, ortalama 1292 ± 570 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 12.5, ortalama 5 ± 4 pg/mL; ECP en düşük 10.1, en yüksek 74.8, ortalama 23 ± 15 μ g/l saptanırken, aile öyküsü negatif olan hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 538, en yüksek 1542, ortalama 934 ± 313 pg/mL; IL2R en düşük 1431, en yüksek 3917, ortalama 2340 ± 817 U/mL; IL4 en düşük 17.3 en yüksek 49, ortalama 28 ± 10 pg/mL; TGF β 2 en düşük 10800, en yüksek 39150, ortalama 20200 ± 8001 pg/mL; ECP en düşük 27.5, en yüksek 92.9, ortalama 51 ± 20 μ g/l; eozinofil oranı en düşük %0.8, en yüksek %8.7, ortalama 3 ± 2 ; serum IgE düzeyi en düşük 58, en yüksek 760.9, ortalama 290 ± 264 mg/dl saptanırken, tedavi sonrası alınan serum örneklerinde VEGF en düşük 144.6, en yüksek 628, ortalama 367 ± 165 pg/mL; IL2R en düşük 752, en yüksek 2038, ortalama 1238 ± 425 U/mL; IL4 en düşük 0.49 en yüksek 15.4, ortalama 8 ± 5 pg/mL; ECP en düşük 5.23, en yüksek 56.2, ortalama 21 ± 15 μ g/l olarak saptandı. Aile öyküsü pozitif olan astmalı hastalarla negatif olan hastalar arasında incelenen parametreler arasında IgE düzeyleri dışında istatistiki fark bulunmadı ($p > 0.05$). (Bkz. Tablo 4.17) .

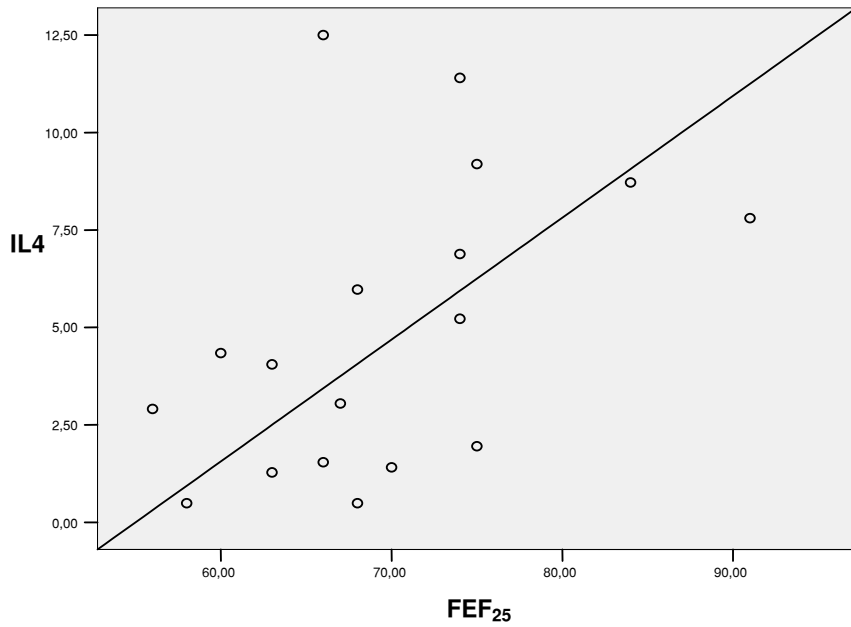
Tablo 4.17: Astmalı hastalarda VEGF, IL2R, IL4, TGFβ2, ECP, IgE ve eozinofil düzeylerine aile öyküsünün etkileri.

		Aile öyküsü var	Aile öyküsü yok	p
Tedavi öncesi	VEGF (pg/ml)	901 ± 545	934 ± 313	p>0.05
	IL2R (U/ml)	2523 ± 886	2340 ± 817	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	28 ± 8	28 ± 10	p>0.05
	TGFβ2 (pg/ml)	17669 ± 9404	20200 ± 8001	p>0.05
	ECP (µg/l)	58 ± 24	51 ± 20	p>0.05
	IgE (IU/ml)	731 ± 719	290 ± 264	p<0.05
	Eozinofil (%)	5 ± 4	3 ± 2	p>0.05
Tedavi sonrası	VEGF (pg/ml)	365 ± 315	367 ± 165	p>0.05
	IL2R (U/ml)	1292 ± 570	1238 ± 425	p>0.05
	IL4 (pg/ml)	5 ± 4	8 ± 5	p>0.05
	ECP (µg/l)	23 ± 15	21 ± 15	p>0.05

SFT yapılan hastaların tedavi öncesi FEV₁ en düşük %47 en yüksek %69, PEF en düşük %46 en yüksek %72 zorlu vital kapasite (FVC) en düşük %52 en yüksek %91, zorlu ekspiratuvar akımın %25'i (FEF₂₅) en düşük %56 en yüksek %81 saptanırken, tedavi sonrası FEV₁ en düşük %83 en yüksek %109, PEF en düşük %66 en yüksek %89, FVC en düşük %68 en yüksek %116, FEF₂₅ en düşük %75 en yüksek %146 olarak bulundu. Tedavi öncesinde solunum fonksiyon testleri ile ölçülen parametreler arasında IL-4 ile PEF arasında (r=0.475 ve p<0.05) pozitif korelasyon saptanırken, FEV₁, FVC, FEF₂₅ ile parametreler arasında ilişki bulunmadı. Tedavi sonrasında ise IL-4 düzeyleri ile FEF₂₅ (r=0.480 ve p<0.05) arasında pozitif korelasyon saptanırken FEV₁, FVC, PEF ve parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. (Bkz. Şekil 4.14 ve 4.15).



Şekil 4.14: Astmalı hastalarda IL-4 (tedavi öncesi) ve PEF arasındaki korelasyon.



Şekil 4.15: Astmalı hastalarda IL-4 (tedavi sonrası) ve FEF₂₅ arasındaki korelasyon.

5. TARTIŞMA

Astma bronşiale, çocukluk çağında sık görülen, hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik hastalıkların başında gelmektedir. Etyopatogenezinde birçok büyüme faktörü ve sitokin sorumlu tutulsa da hâlâ aydınlatılmamış birçok nokta bulunmaktadır (157). Astma patogenezine dair yeni gelişmeler olması astma tedavisine büyük katkılar sağlayacaktır. Bu çalışmada, akut astma atağı geçiren çocuklarda, patogenezdeki rollerini açıklamak amacıyla tedavi öncesi ve sonrasında serum VEGF, IL-4, IL-2R, TGF β 2 ve ECP düzeyleri çalışıldı ve viral inflamasyonla karakterize, süt çocukluğunda sık karşılaşılan bir problem olan akut bronşiolit ve sağlıklı kontrollere göre nasıl değişim gösterdiği incelendi.

Çalışmamıza alınan hastaların kan sayımları ve IgE düzeyleri açısından bakıldığında, astmalı hastalarda PMNL sayısı, eozinofil sayısı ve IgE düzeyi akut bronşiolitli hastalar ve kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksekti. Akut bronşiolitli hastalarda ise lenfosit ve lökosit sayısı astmalılara göre daha yüksekti. Yapılan çalışmalarda allerjik astmanın havayollarında kronik eozinofilik inflamasyonla karakterize olduğu ve bu durumun periferik eozinofili, artmış IgE üretimiyle paralellik gösterdiği saptanmıştır (9, 158). Akut bronşiolit ise esas olarak viral orijinli olduğundan çoğunlukla lenfosit hakimiyeti olduğu ancak ağır RSV enfeksiyonlarında lenfopeni de olabileceği bildirilmektedir (137, 159). Bizim hastalarımızda da kan tablosu literatür ile uyumluydu.

Interlökin 4 astmada anahtar rol oynayan proinflamatuvar sitokindir (5). IL-4'ün immunomodulatuvar fonksiyonları vardır. T hücrelerinin Th2 fenotipine dönüşümünde ve B hücrelerinin astma ve allerjinin karakteristiği olan IgE üretimine yönlendirilmesinde anahtar rol oynarlar (5, 160, 161). IL-4 tarafından direkt stimülasyonla eotaksin salınması havayollarına eozinofillerin yığılmasını sağlayarak proinflamatuvar yanıt ortaya çıkmasına neden olur (5). Yapılan çalışmalarda, akut astmatik çocukların dışarı verdikleri havada Th2 hücreleri tarafından sekrete edilen IL-4'ün sağlıklı kontrollere oranla yüksek olduğu ve günlük 600 μ g inhale steroid tedavisi aldıktan sonra düzeylerin belirgin şekilde gerilediği görülmüştür (162). Yine bir başka çalışmada astmalı hastaların BAL sıvılarında ve akciğer biopsilerinde Th2 aracılı immun cevabın arttığı ve havayolu mukozaları ve serumlarında IL-4 düzeyinin yükseldiği saptanmıştır (162). Yapılan genetik

çalışmalar IL-4Rα bağlantılı sinyalizasyon yollarının astmanın erken ve kronik basamaklarında önemli rol üstlendiğini, bu reseptör kompleksindeki polimorfizmin hastalığa duyarlılığı ve semptomlardaki değişkenliği açıkladığını göstermektedir (28).

Respiratuvar sinsityal virus bronşioliti bebeklik döneminin en başta gelen hastaneye yatış nedenlerinden birisidir (20). Yapılan çalışmalarda Th2 benzeri immun yanıt ortaya çıkardığı, Th1/Th2 oranını Th2 yanıtı şeklinde değiştirdiği ve buna paralel olarak bu hastaların serumlarında ve nazal lavaj sıvılarında sağlıklı bireylere kıyasla IL-4'ün belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (15, 16, 138, 159). Ayrıca RSV bronşioliti geçirmekte olan infantların periferik mononükleer hücrelerinde artmış IL-4/IFN-γ oranı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (14).

Bizim hastalarımızda da hem bronşiolitli hem astmalı grupta IL-4 düzeyi kontrollere oranla belirgin yüksek bulundu ve tedavi sonrasında özellikle akut bronşiolitli grupta kontrollerle yaklaşık aynı düzeyde olmak üzere düştüğü saptandı.

Yapılan çalışmalarda atopik egzama, gıda allerjisi, bronşiyal astma gibi allerjik hastalığı olan kişilerde serum IL-4 düzeyi allerjik olmayanlara oranla yüksek olarak saptanmış ve serum IgE düzeyiyle aralarında korelasyon olduğu gösterilmiştir (158). Atopisi olan kişilerde Th2 yanıtının oluşmasıyla gelişen IL-4 üretimi bronşiyal astma hastalığının patogeneğinde yer alır (163). Bizim çalışmamızdaki astma hastalarının IgE ve serum IL-4 düzeyi arasında da, bu görüşleri destekler şekilde, pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Aktive T lenfositler astma patogeneğinde önemli rol oynarlar ve serumda saptanabilen sIL2R'ü salıverirler (51, 164). Yapılan birçok çalışmada T lenfosit aktivasyonunu gösteren IL2 reseptörlerinin ve reseptör proteininin çözünebilir formu olan sIL2R'nün inflamatuvar ve immunoregulator reaksiyonlar gösteren hücrelerin içerdiği ana sitokinler olduğu gösterilmiştir (4, 165). Allerjik astmalı hastaların serumlarında, BAL sıvılarında ve balgamlarında yapılan çalışmalarda IL-2 ve sIL-2R konsantrasyonu kontrollere oranla belirgin yüksek olarak saptanmıştır (4, 64, 166-168). Tang ve ark. (4) 20 allerjik astmalı çocukta prednizolon tedavisi öncesi ve sonrasında serumda sIL2R ve IL4 düzeylerine bakmışlar ve IL-4 ve sIL2R konsantrasyonunun akut astma atağı geçiren çocuklarda, stabil (tedavi sonrası)

astmalı çocuklar ve kontrol grubuna oranla belirgin yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine bir başka çalışmada CD4+, CD8+ ve sIL2R+ lenfositlerin periferik kanda akut atak sırasında yükseldiği ve tam remisyona sağlandıktan sonra normal değerlere geldiği gösterilmiştir (8). Park ve ark. (64) bronşiyal astmalı hastaların BAL sıvılarında IL-2 ve sIL2R konsantrasyonunun belirgin şekilde yüksek olduğunu ve eozinofil sayısı ile aralarında belirgin bir korelasyon bulunduğunu buna karşılık diğer akciğer hastalarının BAL sıvılarında IL2 konsantrasyonu yükselirken sIL2R'üne rastlanmadığını saptamışlardır. Lai ve ark. (169) in vivo T lenfosit aktivasyonunu gösteren bir belirteç olan sIL2R'nün hastalığın aktivitesini göstermek açısından yararlı bir immünolojik belirteç olabileceğini ancak astma ağırlık derecesini yansıtmakta yararlı olmadığını savunmuşlardır.

Alexander ve ark. (164) yaptığı bir çalışmada kronik ciddi astmalı hastalarda T lenfosit fonksiyonlarını inhibe eden siklosporin verildikten sonra sIL2R konsantrasyonundaki düşmeye paralel akciğer fonksiyonlarında belirgin iyileşme olduğu görülmüştür. Kortikosteroidler, invitro ve in vivo T hücre aktivasyonunu module eden ajanlardır ve T hücrelerinden sIL2R salınımını inhibe ederler. Dolayısıyla akut astma atağında yüksek olan sIL2R kısa süreli kortikosteroid uygulamasından sonra düşüş gösterir (170). Benzer şekilde bronşiyal astmalı ve allerjik rinitli hastalarda immunoterapi uygulandıktan sonra serum sIL2R konsantrasyonunun azalmasıyla immünolojik aktivasyon ve inflamasyon kontrol altına alınabilmektedir (4).

Akut bronşiolitli hastalarda da IL-2R reseptör düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Fernandez ve ark. (171) primer RSV bronşioliti geçiren 196 infantta yaptıkları çalışmada hastalığın akut fazında hastaların serumlarında sIL2R düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir. Adenovirus enfeksiyonlarıyla RSV enfeksiyonlarını karşılaştıran bir başka çalışmada da sIL-2R düzeyinin RSV bronşiolitli olgularda adenovirus ile enfekte olanlara ve sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (136).

Allerjik astmalı hastalarda serum sIL-2R düzeyinin objektif bir indikatör olduğu, atopik astmalı çocukların yüksek sIL2R düzeyleri için yatkınlık gösterdiği ve bu durumun IgE ile aynı şekilde kalıtıldığı ve kortikosteroid tedavisiyle değerlerde düşme olduğu bildirilmektedir (4, 8). Buna karşılık serum sIL2R konsantrasyonunun

T lenfosit aktivasyonunu göstermek için duyarlı bir belirteç olduğu ancak astma aktivitesiyle her zaman korele olmadığı, sIL2R'nün seri ölçümlerinin hastalık aktivitesini göstermek açısından yararlı bir kriter olmakla birlikte stabil astmalılar ve sağlıklı kontrollerle üst üste gelen değerler olduğundan astma atak tanısındaki yerinin kısıtlı olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır (164, 169).

Bizim çalışmamızda, astmalı ve akut bronşiolitli hastalarda tedavi öncesinde, sIL2R konsantrasyonu kontrol grubuna oranla belirgin şekilde yüksek bulundu. Tedavi sonrasında değerlerde düşme gözlemlendi ancak hâlâ kontrol değerlerinin üzerindeydi ve bronşiolitli hastalarda astmalı hastalara oranla daha yüksek seyretti. Astmalı hastaların hepsi steroid tedavisi almışken, akut bronşiolitli hastaların sadece 10'u inhale steroid kullanmıştı. Bu nedenle değerler bronşiolitli hastalarda daha yüksek kalmış olabilir. Ayrıca biz de özellikle allerjik astmalı hastalarda serum sIL-2R düzeyinin astma aktivitesini göstermede yararlı bir immünolojik belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

TGF β 2, ciddi astmada TGF β 'nin esas izoformu olarak eozinofillerden salıverilen ve profibrotik yanıtlardan sorumlu olan sitokindir. Persistan eozinofilik inflamasyonla giden ciddi astmada yüksek doz oral kortikosteroid kullanımına karşın subepitelyal bazal membranda kalınlaşmaya sebep olmaktadır. TGF β ailesi kollajeni indükleyerek, proteazları inhibe ederek ve proteaz inhibitörlerini indükleyerek *remodeling* olayına katkıda bulunurlar (77). Yapılan çalışmalarda IL4'ün *remodeling*'i başlatıcı etkilerinin TGF β 2 salınımını indüklemesine bağlı olduğu, TGF β 2 varlığında hücrelerin kontraktıl miyofibroblastlara dönüştüğü, aktin ve prokollagen-1'i eksprese ettiği, VEGF ve endotelin-1 salınımını uyardığı gösterilmiştir (5). TGF β 2, aynı zamanda astmalı hastalarda IL-13'ü indükleyerek müsin ekspresyonunu da artırır. Bazlar ve ark. (77) yaptıkları çalışmada eozinofil pozitif ciddi astmalı hastaların, BAL sıvılarında ve endobronşiyal biopsilerinde TGF β subgruplarından en fazla oranda TGF β 2'nin bulunduğunu saptamışlar ve TGF β 2'nin ciddi astmada esas baskın olan izoform olduğunu ve eozinofillerle yakından bağlantılı olduğunu savunmuşlardır. Yapılan çalışmalarda eozinofillerden TGF β 2 ekspresyonunun astmaya spesifik olduğu saptanmıştır (172, 173). Astma ataklarını tetikleyen RSV infeksiyonlarında da TGF β 'nin viral replikasyonu hızlandırdığı, artmış inflamatuvar yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (174). Bizim

hastalarımızda da özellikle astmalı grupta daha yüksek olmak üzere her iki grupta da kontrollere oranla daha yüksek TGF β 2 düzeylerinin olduğunu saptadık ve tedavi edilmesinin özellikle *remodeling* gelişimini önlemede etkili olduğu kanaatindeyiz.

Kronik eozinofilik havayolu inflamasyonu astmanın karakteristiğidir (175-177). ECP, eozinofiller içinde granüller şeklinde depolanan, aktive eozinofillerden salınan, sitotoksik etkileri olan, dört majör katyonik proteinden birisidir (diğerleri eozinofil protein X, EPO ve MBP). Astmada eozinofil aktivasyonunu göstermede en yaygın kullanılan belirteç dır. ECP, serum, plazma, balgam, tükürük, nazal lavaj sıvısı, BAL sıvısı ve idrar olmak üzere bütün vücut sıvılarında ölçülebilir. Fakat klinikte en sık serum ve balgam örnekleri kullanılır (178). Birçok çalışma göstermiştir ki, ECP astmadaki havayolu inflamasyonu ve bronşiyal mukozadaki eozinofillerin yüzdesiyle korelasyon gösterir ve hastalığın ciddiyetini yansıtmada periferik eozinofil sayısından daha duyarlıdır. Koh ve ark. (178) yaptıkları çalışmada serum ECP/periferik kan eozinofil sayısı oranını akut atak sırasında klinik remisyona oranla belirgin yüksek bulmuşlardır. Yazarlar da eozinofillerin, klinik remisyondan ziyade akut ataklar sırasında ECP salıverdiğini düşünmektedirler (178). Yapılan bir çalışmada astmalıların tükürüğünde ECP düzeyinin yüksek olduğu bulunmuş ve bu hastalarda ECP'nin oral kavite ya da tükürük bezlerinde yerleşmiş olan eozinofillerden salınabileceği veya dolaşan ECP düzeyinin yüksek olması ve müköz membranların geçirgenliğinin artmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (179). Demek ki astmada oral mukoza da dahil olmak üzere bütün havayolları eozinofillerle kaplanmıştır. Scher ve ark. (180) da serum ECP düzeyinin astma aktivitesini gösteren iyi belirteç olduğunu savunmuşlardır. Yine yapılan çalışmalarda yüksek ECP düzeyinin eozinofil sayısı ve atopiyle yakından ilişkili olduğu ve kortikosteroidlerin eozinofil sayısı ve degranülasyonunu, dolayısıyla ECP düzeyini azaltarak astma atağını kontrol altına alabildikleri gösterilmiştir (62, 175). Bizim çalışmamızda da astmalı grupta gerek eozinofil yüzdesi gerekse ECP düzeyi açısından bronşiolitli hastalara ve kontrol grubuna oranla belirgin yüksek değerler saptadık ve tedavi sonrasında düşüş saptanmasına rağmen kontrol değerlerinin üzerindeydi.

Eozinofilik katyonik protein astma dışında allerjik rinit, tekrarlayan hışıltı, rinovirus enfeksiyonları ve bakteriyel sinuzit gibi diğer allerjik hastalıklar ve

eozinofil inflamasyonu ve atopiyle giden durumlarda da yükselebilir. Bu durum ECP'nin astmaya spesifik olmadığını gösterir. Ayrıca eozinofiller inflamatuvar havayolları hastalığında anahtar rolleri olsa da astmadaki yegâne hücreler değildir. Bu yüzden ECP'nin astma tanısında kullanımının yararlılığı konusunda kısıtlamalar vardır, ancak semptom skoru ve spirometreyle birlikte değerlendirildiğinde astma şiddetini göstermek için kullanılabilir (178). Prehn ve ark. da (181) yaptıkları çalışmada ECP'nin astmaya özgü olmadığını fakat astma tedavisini yönlendirmede yararlı bir belirteç olduğunu savunmuşlardır.

Eozinofilik katyonik protein düzeyinin virusların indüklediği astma ataklarında da yüksek saptanması akut bronşiolitli hastalardaki yükselmeyi açıklayabilir. Akut bronşiolitli hastaların nazofarengeal sekresyonlarında eozinofillerden sekrete edilen majör lökotrien olan LTC₄'ün yüksek bulunması RSV bronşiolitinde de eozinofil aktivasyonu olduğunu göstermektedir ama bu durum alt solunum yollarını yansıtmadığından sonuç yanıltıcı olabilir (175). Bununla birlikte Kim ve ark. (22) yaptıkları çalışmada bronşiolitli infantların serumlarında ECP ve eotaksin düzeyinin sağlıklı kontrollere oranla belirgin olarak yüksek olduğunu ve RSV bronşiolitinin eozinofilik inflamasyonla giden çocukluk çağı astmasına bezerlik gösterdiğini savunmuşlardır. Ayrıca tekrarlayan hışıltı olan çocuklarda serum ECP düzeyinin, eozinofilik havayolu inflamasyonunu göstermede noninvazif yararlı bir belirteç olduğunu bildirenler de vardır. ECP bu çocuklarda antiinflamatuvar tedaviye başlama konusunda da yol gösterici olabilir (177, 182). Biz de bronşiolitli hastalarımızda ECP düzeylerini yüksek olarak saptadık.

Çalışmamız sonuçlarına göre klinik bulguları olan hastalarda ECP'nin astma ve akut bronşiolit ataklarını gösteren yararlı bir parametre olduğunu ve başarılı tedaviyle gerilediğini ancak sağlıklı kontrollerle aynı düzeylere inmediği için kısa sürede beklenen yanıtı elde etmek için alternatif tedavilere gereksinim olduğunu söyleyebiliriz.

Vasküler endotelial büyüme faktörü, angiogenezis ve vasküler permeabilityi düzenleyen en güçlü mediatörlerdendir (6, 10, 11). VEGF en potent proangiogenik sitokindir ve angiogenezin planlanmasında santral role sahiptir. Bronşiyal mukozadaki makrofajlar, eozinofiller ve CD34⁺ hücreler VEGF'in esas kaynağıdır (87,88). VEGF, akciğerlerin gelişiminde ve fizyolojisinde birçok etkisi olduğu gibi,

ekspresyonundaki değişiklikler sonucunda akut akciğer hasarı, astma, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, “Churg-Strauss” Sendromu, obstrüktif uyku apnesi, idiopatik pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon, plevral hastalıklar ve akciğer kanseri gibi birçok solunum yolu hastalığının patogenezinde yer alır (6, 12, 183, 184).

Astma havayollarında değişen derecelerde *remodeling* ve anjiogenezis ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (185, 186). Anjiogenezis kronik inflamatuvar yanıtın önemli bir komponentidir (88, 91). Astmada bronşiyal duvarda m^2 başına damar sayısındaki artış, vazodilatasyon, damar sızdırması, hücrelerin transmigrasyonu gibi birçok karakteristik değişiklik karşımıza çıkar. Bunlar havayolları duvarında kalınlaşma ve hava akımında azalmayla sonuçlanır (92). VEGF anjiogenezis ve artmış vasküler permeabilitenin majör düzenleyicisi olarak astmalıların havayollarındaki yapısal değişikliklerin esas mediatörü olarak kabul edilmektedir (87). VEGF’in ayrıca astmalıların mukozalarındaki vasküler permeabilite üzerine etkilerinin dışında bazal membranda kalınlaşmaya yol açarak havayolu *remodeling*’i üzerine de etkileri mevcuttur. İnvitro çalışmalar göstermektedir ki VEGF, neovaskülarizasyonla birlikte fibrozisi de indüklemektedir (87, 90).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere oranla astmalıların balgamlarında, BAL sıvılarında ve bronşiyal biopsi örneklerindeki VEGF pozitif hücrelerde artmış VEGF düzeylerine rastlanmıştır. Astmalılarda bronşiyal mukozanın artmış vaskülaritesi artmış sayıda VEGF pozitif hücre sayısı ile ilişkilidir. Ek olarak astmalılardaki artmış VEGF düzeyleri eozinofilik inflamasyonla pozitif korelasyon gösterir (6). Yine bir başka çalışmada astmalılarda havayolları mukozasında VEGF mRNA ve VEGF reseptör mRNA’larının ekspresyonunda artış olduğu ve bunun submukozal vaskülarite ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (90). Suzaki ve ark. (91) yaptıkları çalışmada astmatik havayollarının yanında hastaların serumlarında da VEGF’in yükseldiğini saptamışlardır. Hayvan modellerinde anjiogenik bir ajan olan endostatin kullanımının astmanın karakteristik özellikleri olan havayolu aşırıduyarlılığı, allerjik pulmoner inflamasyon ve artmış IgE düzeylerinin önüne geçebildiği gösterilmiştir. Lee ve ark. (87). VEGF’in havayolu hiperreaktivitesine yol açtığını, Asai ve ark. (187) ise VEGF’in astma hastalarının balgamlarında arttığını ve astma patogeneziyle bağlantılı olduğunu savunmuşlardır. Akut

astmalılarda VEGF ve anjiogenin düzeyleri artmakta ve havayolu hastalığıyla yakın ilişki göstermektedir. Bu yüzden yazarlar, bu iki faktörün allerjik inflamasyonun ve astmanın ağırlığının belirlenmesinde serolojik indikatör olarak kullanılabileceğini belirtmektedirler (92).

Akut bronşiolit, bebeklik döneminde alt solunum yollarını tutan, küçük havayollarının inflamasyon ve obstrüksiyonu sonucu gelişen, en sık RSV'un etken olduğu viral bir hastalıktır (1). Yapılan çalışmalarda bronşiolit, kistik fibrozis, bronşiolitis obliterans gibi hastalıklarda akciğerlerde ortaya çıkan artmış damar sayısı, vazodilatasyon, vasküler kaçak gibi patofizyolojik değişikliklerden artmış VEGF ekspresyonunun sorumlu olduğu bildirilmektedir (26). Ayrıca bir grup araştırmacının RSV kaynaklı bronşiolitlilerde yaptıkları çalışmada bronş epitel hücrelerinde artmış VEGF düzeyinin artmış vasküler permeabilite ile paralellik gösterdiği saptanmıştır (24, 25). Krebs ve ark. (96) da akciğer transplantasyonu yapılan vakalarda gelişen bronşiolitis obliteransta proinflamatuvar değişikliklerden artmış VEGF mRNA ve VEGFR mRNA'sının sorumlu olduğunu göstermişlerdir.

Bizim de hem astmalı hem de akut bronşiolitli hastalarımızda tedavi öncesinde serum VEGF düzeyleri sağlıklı kontrollere oranla belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Ayrıca astmalı hastalarda akut bronşiolitli hastalara oranla belirgin yüksek değerler saptandı ($p < 0,0001$).

VEGF salınımını başta hipoksi olmak üzere çeşitli sitokinler (IL-4, IL-13, IL-6 ve IL-1 α gibi) ve büyüme faktörleri de (TGF β 2) stimüle etmektedir (3, 7). Yapılan çalışmalarda, Th2 sitokinleri olan IL-4 (0,3 ng/ml gibi düşük konsantrasyonlarda dahi uyandır), IL-5 ve IL-13'ün havayolu düz kas hücrelerinde VEGF üretimini hızlandırdığını göstermiştir (86). Bizim çalışmamızda da hem astmalı hem de akut bronşiolitli olgularda Th2 sitokini olan IL-4 'ün ve büyüme faktörü olan TGF β 2'nin artmış olması, bu çalışmaları desteklemektedir.

Veriler göstermektedir ki, VEGFR flt-1 eozinofiller tarafından eksprese edilir ve VEGF eozinofillerin migrasyonu ve ECP salınımını aktive ederek astmadaki eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynar. Eozinofilik inflamasyon astma bronşiyale de olduğu gibi allerjik hastalıkların karakteristiğidir. Astmada akciğerlerde yüksek miktarda eozinofiller birikirler ve toksik granüler proteinler, serbest O₂ radikalleri, eikozanoidler, Th2 benzeri sitokinler ve büyüme faktörleri

salıverirler. Astmalı hastaların balgamlarındaki VEGF düzeyi, eozinofil yüzdesi ve ECP düzeyiyle korelasyon göstermektedir (9). Periferal eozinofil sayısı da VEGF arasında pozitif korelasyon söz konusudur. Horuchi ve Weller (188) VEGF'in periferal eozinofillerden eksprese olduğunu ve bunun artmış VEGF düzeyi ve astmada havayollarındaki eozinofilik inflamasyonla sıkı bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir. Ahmed (189) total serum IgE ile VEGF arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Ayrıca RSV bronşiolitli hastaların serumlarında artmış IgE düzeyiyle birlikte artmış IL-5 ve IL-4 düzeyinin, havayollarına eozinofil hücumunu artırdığı ve bunun havayolu hipereaktivitesine katkı sağladığı bildirilmektedir (120, 182). Chang Keun Kim ve ark. (138) yaptıkları çalışmada eozinofil pozitif RSV bronşiolitlilerin astmaya benzer sitokin profili gösterdiğini saptamışlar ve bu hastaların ileride astma ve tekrarlayıcı hışıltı için aday olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim hastalarımızda da sağlıklı kontrollere göre periferal eozinofili, artmış IgE düzeyi, artmış ECP ve VEGF düzeyi olduğunu saptadık.

VEGF astmanın şiddetiyle de korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda ciddi astmalılarda, hafif-orta astmalılardan daha çok damarlanma olduğu gösterilmiştir (92, 187). Bizim hastalarımızda da orta derecede astma atağı geçiren hastaların hafif atak geçiren hastalara oranla daha yüksek VEGF düzeyleri olduğunu saptadık. Buna karşılık IL-4, IL-2R, TGF β 2, ECP düzeyleri ile atak şiddeti arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda astmalı hastalar inhale kortikosteroidlerle tedavi edildikten sonra balgamlarında VEGF düzeyinin düştüğü fakat hâlâ kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada da kortikosteroid tedavisinden 6 hafta sonra VEGF düzeylerinde belirgin düşme olduğu fakat kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Yazarlar inflamatuvar havayolu hastalıklarının tedavisinde kortikosteroidlerin anahtar role sahip olduğunu belirtmektedirler. Kortikosteroidler VEGF sekresyonu ve VEGF mRNA ekspresyonu inhibe ederler ve astmatik havayollarında vaskülarizasyonu azaltırlar. Kortikosteroidler ayrıca remodelingi de engelleyebilirler (6, 92). Lökotrien reseptör antagonistleri de VEGF düzeylerini düşürmektedirler ancak lökotrien reseptör antagonistleriyle kortikosteroidler birlikte kullanıldığında VEGF düzeylerinde hızlı bir düşme olmamaktadır (190). Fakat

yazarlar bu sonucun güvenilirliğinin artması için çalışmanın daha çok sayıda hasta ile tekrarlanmasını önermektedirler.

Bizim hastalarımızda da hem bronşiolitli hem astmalı grupta tedavi sonrasında VEGF düzeylerinde düşme saptadık ancak hâlâ kontrollere göre yüksekti. Astmalı hastalardaki tedavi sonrası değerler tedavi öncesinde olduğu gibi bronşiolitli hastalara göre daha yüksekti.

Hayvan modellerinde VEGFR antagonistleriyle tedavi sonrasında VEGF'in indüklediği plazma ekstravazasyonu, bronşiyal hiperyanıtlılık ve inflamatuvar hücrelerin endotelial bazal membrana göçünde azalma olduğu saptanmıştır. VEGF ve reseptörleri tümörün büyümesinde ve metastaz yapmasında önemli rol oynadığından antiVEGF ajanlar ve VEGF reseptör (VEGFR) inhibitörleri akciğer kanseri tedavisinde de kullanılmaktadırlar (*bevacizumab* ilk antiVEGF faktördür) (6). Yapılan bir çalışmada VEGF farelere verildiğinde astma benzeri değişikliklerin; yeni damar oluşumlarının, mukus formasyonunun, subepitelyal fibrozisin, astma benzeri pulmoner fonksiyon anormalliklerinin arttığı, VEGF'i bloke ettiklerinde astma benzeri değişikliklerin de bloke olduğu gözlenmiştir (6). Yale Üniversitesindeki araştırmacılar VEGF'ün astma gelişiminde önemli rolü olduğunu, VEGF ve reseptörlerini bloke eden ilaçların geliştirilmesiyle astma tedavisine yeni bir boyut kazandırılabilceğini belirtmişlerdir (89). Kortikosteroid tedavisinden sonra VEGF düzeylerinde düşme olmasına karşın kontrollerle aynı düzeye gelmemesi kortikosteroidlerin etkili fakat yeterli olmadığı düşüncesini doğurmuştur. Dolayısıyla anjiogenik faktörlerin önüne geçici yeni tedavilere ihtiyaç vardır. VEGF üretimini kontrol etmede kortikosteroid tedavisi süre ya da doz olarak yetersiz olabilirler ya da kortikosteroidler astma tedavisinde semptomları kontrol altına alma ve hastalığın gidişatını etkilemede yetersiz olabilirler (92, 187).

Bizim hastalarımızda da tedavi sonrası değerlerin kontrollere oranla yüksek olması yeni tedavi yaklaşımlarının ve VEGF inhibitörlerinin gündeme gelmesi gerektiğini desteklemektedir.

Astmalı hastalarda, akut atak esnasında önceden profilaksi alanlarda VEGF düzeyinin almayanlara oranla daha düşük olduğunu saptadık. Dolayısıyla burada da görülmektedir ki, kortikosteroidler VEGF'i bir miktar baskılayabiliyorlar ama atak gelişimini tamamen önleyememektedir (92).

Bizim çalışmamızda orta şiddette astma atağı geçiren hastalara sistemik steroid tedavisi, hafif şiddete astma atağı geçiren hastalara inhale steroid tedavisi verildi. Tedavisi sonrası değerler incelendiğinde inhale steroid tedavisi alan yani hafif atak olarak değerlendirdiğimiz hastalarda VEGF düzeyi daha düşüktü. Bunlarda VEGF düzeyi baştan beri düşüktü ve VEGF de hastalığın aktivitesiyle korelasyon gösterdiğinden bu beklenen bir sonuçtu (92, 187).

Çalışmamızda cilt testi pozitifliği ve RAST pozitifliği olanlarda IgE düzeyi ve ECP düzeyi negatif olanlardan yüksek bulundu. Yukarıda da bahsedildiği gibi eozinofilik inflamasyon, yüksek ECP düzeyleri ve atopiyle ilişkili yüksek IgE, allerjik astmanın karakteristikleridir (28, 65, 178). IL-4, sIL2R, TGFβ2 de esas olarak IgE üretimi artmış olan allerjik astmada yüksek konsantrasyonlardadır (163). Biz de IgE ve eozinofil yüzdesiyle birlikte bu parametreleri yüksek saptadık.

Çalışmamızda birden çok atak geçirmiş astmalı hastalarla, ilk atağını geçirmekte olan hastalar arasında VEGF, IL4, IL2R, TGFβ2, ECP düzeyleri açısından istatistiki fark bulunmadı. Literatürde bu konu ile ilgili herhangi bir veriye rastlamadık.

Çalışmamızda astmalı hastalarda aile öyküsü pozitif olanlarla olmayanlar arasında VEGF, IL4, IL2R, TGFβ2, ECP düzeyleri açısından istatistiki fark yoktu. Akut bronşiolitli hastalarda da, atopisi olanlarla olmayanlar arasında VEGF, IL4, IL2R, TGFβ2, ECP düzeyleri açısından istatistiki fark bulunmadı. Bilindiği gibi tekrarlayan hışıltı atakları olan infantlarda aile bireylerinde doktor tanılı astma olması, astma tanısı koymada majör kriterler içindedir (191). Fakat literatürde aile öyküsü ile VEGF, IL4, IL2R, TGFβ2, ECP arasındaki korelasyonu gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda SFT yapılan ve obstrüksiyon bulguları saptanan 18 olguda VEGF, IL-4, IL-2R, TGFβ2 ve ECP ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, astmalı hastalarda, tedavi öncesinde IL-4 ile PEF arasında ($r=0.475$ ve $p<0.05$), tedavi sonrasında ise IL-4 düzeyleri ile FEF₂₅ ($r=0.480$ ve $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı Literatürde IL-2'nin FEV₁ ile ters korelasyon gösterdiği, bazı çalışmalarda ise aralarında pozitif korelasyon olduğu söylenmektedir (64, 192). VEGF ise FEV₁ ile negatif korelasyon gösterir (8). Bizim sonuçlarımızda

VEGF ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda her iki grupta da incelenen VEGF, IL-4, IL-2R, TGF β 2, ECP arasında korelasyon saptanmadı. Yapılan çalışmalarda da astma ataklarında sIL-2R ve IL-4'ün her ikisi de yükselmesine karşın aralarında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (163).

Bütün bu çalışmaların ışığı altında bizim çalışmamızdaki akut bronşiolitli hastalarda VEGF, IL4, IL2R, TGF β 2, ECP'nin kontrol grubuna oranla yüksek ancak astmalı hastalardan düşük olduğu düşünülürse akut bronşiolitte de Th2 aracılı immün yanıtın rol aldığı düşünülebilir. Zaten yapılan çalışmalarda da klinik bulgular, epidemiyolojik yakınlık, spesifik IgE üretimi, eozinofil aktivasyonu, kemokin ve adezyon moleküllerinin devreye girmesi gibi konularda RSV bronşiolitinin çocukluk astmasına benzerlik gösterdiği ve astma ile aralarında bağlantı olabileceği düşünülmektedir (27, 138). Dolayısıyla çalışmamızda VEGF ve TGF β 2'nin süt çocukluğunda hışıltılı çocukların ayırımında belirteç olarak kullanılamayacağı saptandı.

Sonuç olarak astma ataklarında ve akut bronşiolitte başta VEGF olmak üzere IL-4, sIL2R, ECP ve TGF β 2 ekspresyonunun belirgin şekilde artmış olduğunu, serum VEGF düzeyinin özellikle astma atak şiddetini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve hastalarda hem klinik hem patofizyolojik değişikliklerin önüne geçebilmek için proflaktik tedavinin önemli olduğunu ancak kortikostreoidler ve lökotrien antagonistleri yetersiz olduğundan VEGF ve reseptörlerini bloke eden ilaçların geliştirilmesiyle astma tedavisine yeni bir boyut kazandırılabilceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Astımlı hastalarda eozinofil sayısı ve IgE düzeyi, bronşiolitli hastalarda lenfosit sayısı kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek saptandı. Astımın atopiyle ilişkili, eozinofilik bir inflamasyon, akut bronşiolitin viral orjinli lenfositik bir inflamasyon olduğu görüşünü destekledi.
2. Astımlı hastaların tedavi öncesi VEGF, IL-4, IL2R, ECP ve TGFβ2 değerleri kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0.0001$). Astım atağının patogeneğinde tüm bu mediatörlerin önemli rol oynadığı düşünüldü.
3. Bronşiolitli hastaların tedavi öncesi VEGF, IL-4, IL2R, ECP ve TGFβ2 değerleri kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0.0001$). Akut bronşiolitin patogeneğinde tüm bu mediatörlerin önemli rol oynadığı düşünüldü.
4. Astımlı ve bronşiolitli hastalar karşılaştırıldıklarında; tedavi öncesi VEGF, IL-4, IL2R, ECP ve TGFβ2 değerleri astımlı hastalarda bronşiolitli hastalara oranla daha yüksekti ($p<0.0001$). Her iki hastalığın patogeneğinde de tüm bu mediatörlerin yer almasından dolayı VEGF ve TGFβ2'nin süt çocukluğunda hışiltılı çocukların ayırımında belirteç olarak kullanılamayacağı saptandı.
5. VEGF, IL-4, IL2R, ECP ve TGFβ2 tedavi sonrası düzeyleri, bronşiolitli ve astımlı hastalarda anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.0001$). Ancak akut bronşiolitli hastalarda IL4 düzeyi hariç diğer mediatörler, astımlı hastalarda ise tüm mediatörler tedavi sonrasında bile kontrol grubuna oranla yüksekti. Akut bronşiolitlilerde IL4 düzeyi kontrol grubuna yaklaşmaktaydı ($p>0.05$). Bu nedenle kortikosteroidlerin astım atağını ve akut bronşioliti kontrol altına almakta yetersiz kaldıkları, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerektiği düşünüldü. Ancak biz bu sonuçlara bir hafta sonra baktığımızdan dolayı daha uzun süre sonra sonra bakılırsa tedavi sonrası düşüşü konusunda daha kesin yorumlar yapılabilir.
6. Her iki hasta grubunda da VEGF, IL4, IL2R, TGFβ2 ve ECP arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Her akut astım ve akut bronşiolit atağında bu parametrelerin farklı düzeylerde olabileceği, belki de tetikleyen faktörün bunda etken olduğu düşünüldü.

7. Astımlı hastalarda orta ağırlıkta olgularda hafif ağırlıkta olanlara göre sadece VEGF düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında daha yüksek bulundu ($p<0.0001$ ve $p<0.001$). VEGF'in akut astım atağının şiddetiyle korelasyon gösterdiği sonucuna varıldı.
8. Bronşiolitli hastalarda, astımlı hastalarla benzer şekilde, orta ağırlıkta olgularda hafif ağırlıkta olanlara göre sadece VEGF düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.0001$ ve $p<0.01$). VEGF'in akut bronşiolitin şiddetiyle korelasyon gösterdiği sonucuna varıldı.
9. Proflaksi alan ve almayan hastalar arasında sadece VEGF düzeylerinin anlamlı olarak farklılık gösterdiği, yani proflaksi alan hastalarda VEGF düzeyinin daha düşük, almayanlarda daha yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Dolayısıyla astımda proflaksinin önemli olduğu, inhale kortikosteroidlerin VEGF salınımını azalttığı fakat tamamen önleyemediği sonucuna varıldı.
10. Deri testi ve RAST pozitif olan ve negatif olan astımlı hastalar karşılaştırıldığında, deri testi ve RAST pozitif olan hastalarda başlangıçta ECP ve IgE düzeyleri deri testi negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$ ve $p<0.001$). Bu sonuç akut astım atağının eozinofilik inflamasyonla giden, atopiyle ilişkili bir inflamasyon olduğu görüşünü destekledi.
11. Sistemik steroid ve inhale steroid alan astımlı hastalar karşılaştırıldığında sadece VEGF düzeyleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında sistemik steroid alanlarda yüksek bulundu ($p<0.001$ ve $p<0.001$). VEGF'in akut astım atağının şiddetiyle korelasyon gösterdiği sonucuna varıldı, çünkü sistemik steroidler orta ağırlıktaki olgularda kullanılmışken, inhale steroidler hafif ağırlıktaki olgulara verilmişti.
12. Sistemik steroid tedavisi almış olan astımlı hastalarda VEGF, IL4, IL2R ve ECP düzeyleri tedavi öncesine göre azalmıştı fakat hâlâ kontrollerden yüksekti ($p<0.0001$). Sistemik kortikosteroidlerin astım atağını kontrol etmekte yetersiz olduğu, yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesi gerektiği sonucuna varıldı.

13. İnhale steroid tedavisi almış olan astımlı hastalarda VEGF, IL4, IL2R ve ECP düzeyleri tedavi öncesine göre azalmıştı, VEGF ve IL4 düzeyi kontrollere yaklaşmakla birlikte tüm mediatörler kontrollerden yüksek seyrediyordu ($p<0.0001$). İnhale kortikosteroidlerin astım atağını kontrol etmekte yetersiz olduğu, allerjen ya da tetikleyenlere bağlı akut atak geliştiği ve yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesi gerektiği sonucuna varıldı.
14. İnhale steroid tedavisi almış bronşiolitli hastalarda VEGF, IL4, IL2R ve ECP düzeyleri tedavi öncesine göre azaldı, IL4 düzeyi kontrollere yaklaşmakla birlikte diğer mediatörler kontrollerden yüksek seyrediyordu ($p<0.0001$). İnhale kortikosteroidlerin akut bronşioliti kontrol etmekte etkili olmadığı sonucuna varıldı.
15. İlk kez astım atağı geçiren hastalarla çok sayıda atak geçiren hastalar arasında VEGF, IL4, IL2R, TGF β 2 ve ECP düzeylerinde istatistiki fark bulunmadı ($p>0.05$). VEGF, IL4, IL2R, TGF β 2 ve ECP düzeylerinin atak sayısı ile ilişkili olmadığı ve akut atak sırasında salındığı düşünüldü.
16. Aile öyküsü pozitif olan astımlı hastalarla negatif olan hastalar arasında VEGF, IL4, IL2R, TGF β 2 ve ECP düzeylerinde istatistiki fark bulunmadı ($p>0.05$).
17. Tedavi öncesinde solunum fonksiyon testleri ile ölçülen parametreler arasında IL-4 ile PEF arasında ($r=0.475$ ve $p<0.05$) pozitif korelasyon saptanırken, FEV₁, FVC, FEF₂₅ ile mediatörler arasında ilişki bulunmadı. Tedavi sonrasında ise IL-4 düzeyleri ile FEF₂₅ ($r=0.480$ ve $p<0.05$) arasında korelasyon saptanırken FEV₁, FVC, PEF ve mediatörler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.
18. Bu çalışmanın daha geniş hasta ve kontrol grubuyla tekrarlanmasının, daha uzun sürede bu proteinlerin (VEGF, IL4, IL2R, ECP) düşüşünün saptanmasının, bu proteinlerin düşüş hızının steroid verilen ve verilmeyen hastalarda ayrı ayrı belirlenmesinin astma ve bronşiolit patogenezine ve steroidlerin tedavideki yeterliliğine daha fazla açıklık getireceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sly RM. Allergic Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of pediatrics (17th edition). Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 645-695.
2. Buse WW, O'Byrne PM, Holgate ST. Asthma Pathogenesis. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, et al (eds). Middleton's Allergy Principles & Practice (6th edition). Philadelphia: Mosby 2003;2:1175-1208.
3. Elias JA, Lee CH, Zheng T, et al . New insights into the pathogenesis of asthma. J Clin Invest 2003;111:291- 294.
4. Tang RB, Chen SJ . Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-4 in sera of asthmatic children before and after a prednisolone course. Ann Allergy 2001;86:314-317.
5. Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, et al . The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the Epithelial-Mesenchymal-Trophic-Unit in asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;25:385-391.
6. Papaioannou A, Kosticas K, Panagoula K, et al. Clinical implications for vascular Endothelial Growth Factor in the lung: friend or foe. Respiratory research. 2006;7:1-13.
7. Voelkel NF, Vandivier RW, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in the lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;290:209-221.
8. Shi HZ, Sun JJ, Pan HL, et al . Alterations of T-lymphocyte subsets, soluble IL-2 Receptor and IgE in peripheral blood of children with acute asthma attacks. J Allergy Clin Immunol 1999;103:388-394.
9. Feistritzer C, Kaneider NC, Sturn DH, et al . Expression and Function of the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor FLT-1 Human Eosinophils. Am J Respir Cell Mol Biology 2004;30:729-735 .
10. Bateman ND, Shahi A, Feeley KM, et al . Vascular endothelial growth factor in nasal polyps: a comparison of asthmatic and non-asthmatic patients. Clin Otolaryngol 2004;29:677-681.

11. Alataş F, Alataş Ö, Metintaş M. Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Active Pulmonary Tuberculosis. *Chest* 2004;125:2156-2159.
12. Kanazawa H, Asai K, Hirata K. Possible Effects of Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med* 2003;114:354-358.
13. Gibson PG. Monitoring the patient with asthma: an evidence-based approach. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:17-26.
14. Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th2-like response. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;159:190-195.
15. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, et al. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:633-699.
16. Choi EH, Lee HJ, Yoo T, et al. A common haplotype of interleukin-4 gene, IL-4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children. *J Infect Dis* 2002;186:1207-1211.
17. Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immun system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy-a review. *Virus Genes* 2006;33:235-252.
18. Bennett BL, Garofalo RP, Cron SG, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2007;195:1532-1540.
19. Gemou-Engesaeth V, Bush A, Kay AB, et al. Inhaled glucocorticoids therapy of childhood asthma is associated with reduced peripheral blood T cell activation and "Th2 type" cytokine mRNA expression. *Pediatrics* 1997;99:695-703.
20. Joshi P, Shaw A, Kakaios A, et al. Interferon-gamma levels in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections. *Clin Exp Immunol* 2003;131:143-147.
21. Fernandez JA, Tapia L, Palomino MA, et al. Plasma interferon-gamma, interleukin-10 and soluble markers of immune activation in infants with primary

- adenovirus (ADV) and respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Eur Cytokine Netw* 2005;16:35-40.
22. Kim HH, Lee MH, Lee JS. Eosinophilic cationic protein and chemokines in nasopharyngeal secretions of infants in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis and non RSV bronchiolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:37-42.
 23. Johnson TR, Graham BS. Secreted respiratory syncytial virus G glycoprotein induces interleukin-5 (IL-5), IL-13 and eosinophilia by an IL-4-independent mechanism. *J Virol* 1999;73:8485-8495.
 24. Lee CG, Yoon HJ, Zhu Z, et al. Respiratory syncytial virus stimulation of vascular endothelial growth factor/Vascular permeability factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:662-669.
 25. Kilani MM, Mohammed KA, Nasreen N, et al. Respiratory syncytial virus causes increased bronchial epithelial permeability. *Chest* 2004;126:186-191.
 26. Wilson JW, Robertson CF. Angiogenesis in pediatric airway disease. *Pediatr Respir Rev* 2002;3:219-29.
 27. Gern JE, Lemanske RF. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:555-575.
 28. Chatila TA . Interleukin-4 receptor signaling pathways in asthma pathogenesis. *Trends in Molecular Medicine* 2004;10:493 - 498.
 29. Asher M, Anderson H, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998;12:315-335.
 30. Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma The ISAAC program. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:539-553.
 31. Logan W, Cushion A. Morbidity statistics from general practice. In: *Studies on Medical and population subjects*. London: HMSO, 1958, p33.
 32. Peckham C, Butler N. A national study of asthma in childhood. *J Epid Comm Health* 1978;32:79-85.

33. Britton WJ, Woolcock AJ, Peat JK, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children: the relationship between asthma and skin reactivity to allergens in two communities. *Int J Epidemiol*. 1986;15:202-209.
34. Peat JK, Van Der Berg RH, Gren WF, et al. Changing prevalence of asthma in Australian children. *Br Med J* 1994;308:1591-1596.
35. Özkaragöz K, Çakın F: Atopic children in Turkey. *Ann Allergy* 1969;27:13-17.
36. Altıntaş D, Güneşer S, Alparslan N, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic disease in Adana. The Annual Meeting of The EAACI, 2 -5 Haziran 1996. Budapeşte, Macaristan. *Allergy (Suppl 31)*:126,1996.
37. Sapan N. Prevalence of atopic diseases in school children in Bursa. XV. International Congress of Allergology and Clinical Immunology, 26 Haziran-1 Temmuz. Stockholm, İsveç. *Allergy Clin Immunol (Suppl 2)*:169,1994.
38. Saraçlar Y, Yiğit Ş, Adalıoğlu G, et al . Prevalence of allergic disease and influencing factors in primary-school children in the Ankara region of Turkey. *J Asthma* 1997;34:23-30.
39. Karaman Ö, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in İzmir. *Allergy* 1997;52:689-690.
40. Özdemir M, Koçak AK, Bor Ö, et al. Eskişehir ili ilkököl çocuklarında atopik hastalıkların prevalansı. VII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi. Bursa, 2-5 Kasım 1997. Özet Kitabı;13,1997
41. Çakır M, Çetinkaya F, Öztürk F, et al. Samsun ilindeki çocuklarda astma bronşiale ve allerjik hastalıkların sıklığı. VII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi. Bursa, 2-5 Kasım 1997. Özet Kitabı;15,1997.
42. Bayram İ, Güneşer KS, Altıntaş D, et al . Adana’da allerjik hastalıkların sıklığı. VII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi. Kuşadası, 30 Eylül-3 Ekim 1998. Özet Kitabı;2,1998.
43. Yıldırım M, Ergür AT, Tanzer F, et al. Sivas il merkezinde çocukluk çağı allerjik hastalıkların prevalansı. VII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi Kuşadası, 30 Eylül-3 Ekim 1998. Özet Kitabı;18,1998.

44. Saraçlar Y, Kalaycı Ö, Şekerel BE, et al . Prevalence of asthma symptoms among Turkish Cypriot school children. The Annual Meeting of the EAACI. Birmingham, İngiltere, 21-26 June 1998. *Allergy* 1998;53(Suppl 43):42.
45. Öneş Ü, Sapan N, Somer A. Prevalence of asthma in İstanbul, Turkey. *Allergy*. 1997;52:570-575.
46. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı Ö, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998;92:203-207.
47. Kuyucu S, Saraçlar Y, Adalıoğlu G, et al. Uluslararası çocukluk çağı astma ve allerjileri (ISAAC) Faz-II çalışması esaslarına göre Ankara ili 9-11 yaş çocuklarda astma prevalansının belirlenmesi. IX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 8-11 Ekim 2000. Özet Kitabı;80,2000.
48. Türkteş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF, et al. Prevalence of asthma and wheezing in Turkish Children. World Asthma Meeting, 10-30 Dec. 1998, Barselona, İspanya. *Eur Respir J* 1998;12 (Suppl 29):525.
49. Burrows B, Martinez FD, Halonen M. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-277.
50. Lambrecht BN. Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response. *Allergy* 2005;60:271-282.
51. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;111:450-463.
52. Umetsu DT, Akbari O, DeKruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:480-487.
53. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:799-804.
54. Chen N, Danies MO, Hershey GKK. Turning off signal transducer and activator of transcription (STAT): the negative regulation of STAT signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:476-489.

55. Bacharier LB, Jabara H, Geha RS. Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:257-269.
56. Bonish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:460-475.
57. Prunssin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:486-494.
58. Kay AB. Modulation of inflammation in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org* 2004;1:206-210.
59. Tillie-lebland I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* 2005;60:23-29.
60. Wright RJ, Finn P, Contreras JP, et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1051-1057.
61. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: Induction of airway hyperresponsiveness by interreaction with smooth cell. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:58-65.
62. Bowen JJ, Klerk ND, Holt PG, et al. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1040-1045.
63. Alam R, Gorska M. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:476-485.
64. Park CS, Lee SM, Chung SW. Interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchial asthma. *Chest* 1999; 110:400-406.
65. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:257-263.
66. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-1600.

67. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13 central mediator of allergic asthma. *Science* 1998;282:2258-261
68. Bochner BS. Cellular adhesion and its antagonism. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:581-585.
69. Yamamoto H, Sedgwick JB, Busse WW. Differential regulation of eosinophil adhesion and transmigration by pulmonary microvascular endothelial cells. *J Immunol* 1998;161:971-977.
70. Nagata M, Sedgwick JB, Bates ME, et al. Eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 activates superoxide anion generation. *J Immunol* 1995;155:2194-2002.
71. Ono SJ, Nakamura T, Myazaki D, et al. Chemokines; Roles in leukocyte development, trafficking and effector function. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1185-1199.
72. Holgate ST, Bodey KS, Janezic A, et al. Release of RANTES, MIP-1 alpha, and MCP-1 into asthmatic airways following endobronchial allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1377-1383.
73. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma : A overview. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 477-486.
74. Vignola AM, Grutta S, Chiappara G, et al. Cellular network in airways inflammation and remodeling. *Paed Res Rev* 2002;3:41-46.
75. Vignola MA, Gangliardo R, Guerrera D, et al. New evidence of inflammation in asthma. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S59-S60.
76. Wen FQ, Kohyama T, Liu X, et al. Interleukin-4 and Interleukin-13-Enhanced Transforming Growth Factor- β 2 Production in Cultured Human Bronchial Epithelial Cells Is Attenuated by Interferon- γ . *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:484-490.
77. Balzar S, Chu HW, Silkoff P, et al. Increased TGF- β 2 in severe asthma with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:110 – 117.

78. Thompson HG, Truong DT, Griffith CK. A three-dimensional in vitro model of angiogenesis in the airway mucosa. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2007;20:141-148.
79. Djukanovic R. Asthma: A disease of inflammation and repair. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:522-526
80. Senger DR, Gali SJ, DVORAK AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985.
81. Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997;276:1423-1425
82. Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, et al. Different signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994;269:26988-26989.
83. Brown LF, Detmar M, Claffey K, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS* 1997;79:233-269.
84. Richard DE, Bera E, Pouyssegur J. Angiogenesis: how a tumor adapts hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;266:718-722.
85. Jimenez B, Volpert OV. Mechanistic insights on the inhibition of tumor angiogenesis. *J Mol Med* 2001;78:663-672.
86. Faffe DS, Flynt L, Bourgeois K, et al. IL-13 and IL-4 induce VEGF release from airway smooth muscle cells: Role of VEGF genotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:213-218.
87. Chetta A, Zanini A, Foresi A, et al. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodeling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1437-1422.
88. McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir and Crit Care Med* 2001;164:39-45.

89. Peart KN. VEGF molecule contributes to the development of asthma, Yale researchers Discover. Medical News Today 2007 Feb:1-3.
90. Salvato A, Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular Endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;107:1034-1038 .
91. Suzaki Y, Hamada K, Sho M, et al . A potent antiangiogenic factor, endostatin prevents the development of asthma in a murine model. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1220-1227 .
92. Abdel-Rahman AMO, El-Sahrigy SAF, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenin in Induced Sputum From Asthmatic Children in Acute Attack. Chest 2006;129:266-271.
93. Onyango FE, Steinhoff MC, Wafula EM, et al. Hypoxaemia in young Kenyan children with acute lower respiratory infection. BMJ 1993;306:612-615.
94. de Rooij JD, Hösgör M, Ijzendoorn Y, et al. Expression of angiogenesis related factors in lungs of patients with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia of other causes. Pediatr Dev Pathol 2004;7:468-477.
95. Hu J, Sun P, Ruan X, et al. Mechanisms of myocardial microvessel formation in cyanotic congenital heart disease. Circ J 2005;69:1089-1093.
96. Krebs R, Hollmen ME, Tikkanen JM, et al. Vascular endothelial growth factor plays a major role in development of experimental obliterative bronchiolitis. Transplant Proc 2006;38:3266-3267.
97. Leung DYM. Mechanisms of the human allergic response. Pediatr Clin North Am 1994;41:727-743.
98. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:502-519.
99. Hirst SJ, Martin SG, Bonacci JV et al. Proliferative aspect of airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol 2004;114:2-17.

100. Fitzgerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichenstein LM, Fauci AS, (eds). *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology* (5th edition). St. Louis: Mosby, 1996:63-67.
101. Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ, et al . A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:525-532.
102. Kerrebjin KF, van Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:653-659.
103. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-678.
104. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, et al. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: demographics, health care, and management of the acute attack. *Thorax* 2000;55:1007-1015.
105. Moore BB, Weiss KB, Sullivan SA. Epidemiology and socioeconomic impact of severe asthma. Szeffler SJ, Leung DYM (eds). In: *Severe Asthma, Pathogenesis and Clinical Management*. New York: Marcel Dekker INC, 1996:1-34.
106. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006.
107. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23:1236-1241.
108. Kelly HW. The assesement of childhood asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:593-608.
109. Stempel DA. The pharmacologic management of childhood asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:609-629.

110. İnal A. Çocukluk Çağı Astımında Atak Tedavisi ve Tedavideki Yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:67-73.
111. Findley LJ, Sahn SA The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981;80:535-536.
112. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, et al. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Eng J Med* 1983;309:336-339.
113. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:2119-2126.
114. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:13-19.
115. Rowe HB, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
116. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adult with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:1-16
117. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
118. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1231-1236.
119. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107:363-370.
120. Fitzgerald JM, Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.

121. Mathous CA, Hall JB, Caputo MA, et al. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:310-314.
122. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest* 1999;116:296-300
123. Henderson SO, Acharya P, Kilaghbian T, et al. Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1999;33:141-146.
124. Karaman Ö, Babayiğit A, Ölmez D. Çocukluk Çağı Kronik Astım Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:74-79.
125. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long – acting beta agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:344-359.
126. Pigliacelli LA. Strategies being investigated to decrease incidence of pediatric asthma. *Asthma Allergy Immunol* 2007;1:1-4.
127. Babu KS, Arshad SA, Holgate ST. Anti-IgE treatment: an update. *Allergy* 2001;56:1121-1128.
128. Rabinovitch N, Gelfand EW, Leung DY. The role of immunoglobulin therapy in allergic disease. *Allergy* 1999;54:662-668.
129. Stirling RG, Chung KF. New immunological approaches and cytokine targets in asthma and allergy. *Eur Respir J* 2000;16:1158-1174.
130. Barnes PJ. Cytokine directed therapies for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:72-76.
131. Schmidt BM, Kusma M, Feuring M, et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is effective in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:530-536.
132. Öztürk F. Akut bronşiolit. *Klinik Pediatri* 2002;1:5-8.
133. Smyth RL, Openshaw PJM . Bronchiolitis. *Lancet* 2006;368:312-322.

134. Schwarze J, Cieslewicz G, Hamelmann E, et al. IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hyperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1999;162:2997-3004.
135. Bendelja K, Gagro A, Bace A, et al. Predominant type-2 response in infants with respiratory syncytial virus (RSV) infection demonstrated by cytokine flow cytometry. *Clin Exp Immunol.* 2000;121:332-8.
136. Diaz PV, Calhoun WJ, Hinton KL, et al. Differential effects of respiratory syncytial virus and Adenovirus on mononuclear cell cytokine responses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1157-1164.
137. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, et al. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997;76:210-214.
138. Kim CK, Kim SW, Park CS, et al. Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:68-71.
139. Openshaw PJM. Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:59-62.
140. Azevedo I, de Blic J, Scheinmann P, et al. Enhanced arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. Modulation by dexamethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1208-1214
141. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, et al. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-1540.
142. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı, et al. Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2002;3:31-35.
143. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993;14:715-731.
144. Wohl MEB. Bronchiolitis in children. In: Epler RG, (eds). *Disease of the Bronchiols*. New York:Raven Pres, 1994:397.

145. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, et al. Efficacy of bronchodilator therapy in Bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1166-1172.
146. Bulow SM, Nir M, Levin E, et al. Prednisolon treatment of RSV infection: A randomised controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:77.
147. Garison MM, Christakis DA, Harvey E, et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis. A meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:44.
148. O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, et al. Cough illness/bronchitis principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:178-181.
149. Sanchez I, De Koster J, Powell RE, et al. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-151.
150. Lodrub Carlsen, KC, carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000;94:709-714.
151. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001279.
152. Smith RA, Background and mechanism of action of ribavirin. In: Smith RA, Knight V, Smith JAD, (eds). *Clinical Applications of Ribavirin*. Orlando, FL, Academic Pres Inc. 1984:1-18.
153. Committe on Infectious Disease. Use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993;92:501-504.
154. Wohl ME. Bronchiolitis. In: Boat T, Chernick V, (eds). *Kendig's Disorders of the Respiratory tract in children* (6th edition). Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:473-485.
155. Wandstrat TL. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous. *Ann Pharmacother* 1997;31:83-88.
156. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-244.

157. Lazaar AL, Panettieri RA. Pathogenesis and treatment of asthma: recent advances. *Drug Discovery Today: Disease mechanisms* 2004;1:111-115.
158. Matsumoto T, Miike T, Yamguchi K. Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-4 and IgE-binding factors in childhood allergic diseases. *Clin Exp Immunol* 1991;85:288-292.
159. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, et al. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics* 2006;117:878-86.
160. Kabesch M, Tzotcheva I, Carr D, et al. A complete screening of the *IL4* gene. Novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:893-898.
161. Smart JM, Kemp AS. Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses in children with atopic disease. *Clin Exp Allergy* 2002;32:796-832.
162. Shahid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Increased Interleukin-4 and Decreased Interferon- γ in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1290-1293.
163. Matsumoto K, Taki F, Miura M, et al. Serum levels of soluble IL-2R, IL-4, and soluble Fc epsilon RII in adult bronchial asthma. *Chest* 1994;105:681-686.
164. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB, et al. Clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma is associated with reduction in serum soluble interleukin-2 receptor concentration. *Eur Respir J* 1995;8:574-578.
165. Can M, Yüksel B, Demirtaş S, et al. The effect of montelukast on soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha in pediatric asthma. *Allergy Asthma Proc* 2003;27:383-386.
166. Motojima S, Hirata A, Kushima A, et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in asthma patients. *J Asthma* 1995;32:151-158.
167. Hashimoto S, Amemiya E, Tomita Y, et al. Elevation of soluble IL-2 receptor and IL-4, and nonelevation of IFN-gamma in sera from patients with allergic asthma. *Ann Allergy* 1993;71:455-458.

168. Motojima S, Ogata H, Tateishi K, et al. Soluble interleukin-2 receptor in sputum from patients with bronchial asthma. *Arerugi* 1993;42:162-166.
169. Lai CKW, Chan CHS, Leung JCK, et al. Serum concentration of soluble interleukin receptors in asthma. Correlation With Disease Activity. *Chest*. 1993;103:782 -786.
170. Koçak AK, Bör Ö, Yıldız B, et al. T-lymphocyte activation and the levels of eosinophilic cationic protein and interleukin-5 in asthmatic children with acute exacerbation and effect of glucocorticoid treatment. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:371-377.
171. Alonso Fernandez J, Roine I, Vasquez A, et al. Soluble interleukin receptor (sCD25) and interleukin-10 plasma concentrations are associated with severity of primary respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Eur Cytokine Netw* 2005;16:81-90.
172. Sheppard D. Transforming growth factor β A Central Modulator of Pulmonary and Airway Inflammation and Fibrosis. *American Thoracic Society* 2006;3:413- 417.
173. Chu HW, Bazlar S, Seedorf GJ, et al. Transforming Growth Factor- β 2 Induces Bronchial Epithelial Mucin Expression in Asthma. *Am J Pathology* 2004;165:1096-1116.
174. McCann KL, Imani F. Transforming growth factor beta enhances viral respiratory syncytial virus replication and tumor necrosis factor alpha induction in human epithelial cells. *J Virol* 2007;81:2880-2886.
175. Kim CK, Kim SW, Kim YK, et al. Bronchoalveolar lavage eosinophil cationic protein and interleukin-8 levels in acute asthma and acute bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:591-597.
176. Yoo Y, Koh YY, Kang H, et al. Sputum eosinophil counts and eosinophil cationic protein levels in cough-variant asthma and in classic asthma, and their relationships to airway hypersensitivity or maximal airway response to methacholine. *Allergy* 2004;59:1055 - 1062.

177. Shields MD, Brown V, Stevenson EC, et al. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. *Clin Exper Allergy* 1999;29:1382-1389.
178. Koh GCH, Shek LPC, Goh DYT, et al . Eosinophilic cationic protein: Is it useful in asthma ? A systematic review. *Respiratory Medicine* 2007;101:696-707.
179. Schmekel B, Ahlner J, Malmström M, et al. Eosinophil cationic protein (ECP) in saliva : a new marker of disease activity in bronchial asthma. *Respiratory Medicine* 2001;95:670-675.
180. Scher H, Berman D, Weinberg EG, et al. Granulocyte proteins in serum in childhood asthma: Relation to spirometry and therapy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1131-1141.
181. Prehn A, Seger RA, Torresani T, et al. Evaluation of a clinical algorithm involving serum eosinophilic cationic protein for guiding the anti-inflammatory treatment of bronchial asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:87-94.
182. Prifts KN, Papadopoulou A, Liatsis E, et al. Serum eosinophilic cationic protein and CD23 in acute RSV bronchiolitis. *Med Sci Monit* 2005;11:493-497.
183. Mitsuyama H, Matsuyama W, Iwakawa J, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor level in Churg-Strauss Syndrome. *Chest* 2006;129:407-411.
184. Wagner PD. Vascular endothelial growth factor and the pathogenesis of emphysema. *Am Med J* . 2003;114:413-414.
185. Baluk P, Tammela T, Ator E, et al. Pathogenesis of persistent lymphatic vessel hyperplasia in chronic airway inflammation. *J Clin Invest* 2005;115:247-257.
186. Demoly P, Maly FE, Mautino G, et al . VEGF levels in asthmatic airways do not correlate with plasma extravasation. *Clin Exper Allergy*. 1999;29:1390-1394.

187. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H . Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exper Allergy* 2003;33:595-600.
188. Horiuchi T, Weller PF. Expression of vascular endothelial growth factor by human eosinophils up-regulation by granulocyte macrophagecolony stimulating factor and interleukin-5. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:70-77.
189. Ahmed AH. Vascular endotelial growth factor level in asthmatic children. Master thesis. Faculty of Medicine, Cairo University 2004;1-18.
190. Kanazawa H, Yoshikawa T, Hirata K, et al. Effects of pranlukast administration on vascular endothelial growth factor levels in astmatic patients. *Chest* 2004;125:1700-1705.
191. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index todefine risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-1406.
192. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, et al. Evaluation of apoptozis of eosinophils, macrophages, and T lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma and chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:563-573.