

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ASTIM ATAĞINDA SİTOKİN DÜZEYİ VE OKSİDAN YÜKÜN ATAK
PROGNOZUNA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NİHAL AKDENİZ ÜNAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FATMA EVYAPAN

DENİZLİ-2009

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ASTIM ATAĞINDA SİTOKİN DÜZEYİ VE OKSİDAN YÜKÜN ATAK
PROGNOZUNA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NİHAL AKDENİZ ÜNAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FATMA EVYAPAN

DENİZLİ-2009

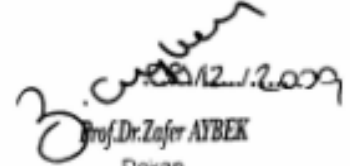
Prof.Dr. Fatma EVYAPAN danışmanlığında Dr. Nihal AKDENİZ ÜNAL tarafından yapılan "Astım Atağında Sitokin Düzeyi ve Oksidan Yükün Atak Prognozuna Etkisi" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Fatma EVYAPAN

ÜYE Doç.Dr. Göksel KITER

ÜYE Doç.Dr. Sevin BAŞER ÖNCEL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Zafer AYBEK

Dekan

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalında sürdürmekte olduğum görevimi tamamlamak üzereyim. Bizlere bu uzmanlık eğitimini sağlayan Pamukkale Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Fazıl Necdet Ardıç'a ve Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Zafer Aybek'e saygılarımı sunarım.

Tezimin ve asistanlık sürecimin her aşamasında beni yönlendiren ve katkılarda bulunan değerli hocalarım, başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Fatma EVYAPAN olmak üzere, sayın Doç. Dr. Sibel ÖZKURT'a, sayın Doç. Dr. Göksel KİTER'e, sayın Doç. Dr. Sevin BAŞER'e ve sayın Yrd. Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU'na teşekkür ve saygılarımı sunarım. Klinik Biyokimya Ana Bilim dalından sayın Prof. Dr. Simin ROTA ve sayın Prof. Dr. Süleyman DEMİR'e tezimin biyokimyasal analizlerinin çalışılması ve değerlendirilmesi aşamasındaki değerli katkılarından dolayı teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca Halk Sağlığı Ana Bilim dalından sayın Doç. Dr. Mehmet ZENCİR ve sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür SEVİNÇ'e tezimin istatistiksel değerlendirilmesi aşamasındaki değerli katkılarından dolayı teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezin değerlendirilmesinde emeği geçecek jüri üyesi hocalarıma saygılar sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
ASTİM TANIM	3
PATOGENEZ	3
ASTİMDE HAVA YOLU İNFLAMASYONU	5
İMMÜN YANIT	5
ASTİMDE İNFLAMATUAR HÜCRELER	7
ASTİM VE SİTOKİNLER	11
OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELER	15
ASTİMDE C-REAKTİF PROTEİN VE ERİTROSİT	
SEDİMENTASYON HIZI	16
ASTİM ATAK	17
ASTİM ATAK ŞİDDETİ	21
ASTİM ATAK TEDAVİSİ	22
HASTANEYE YATIRMA KRİTERLERİ	23
YOĞUN BAKIMA SEVK VE ENTÜBASYON KRİTERLERİ	24
TEDAVİNİN AMAÇLARI	24
PROGNOZU AĞIR OLAN ASTİM ATAKLARI	24
GEREÇ VE YÖNTEM	26
BULGULAR	35
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	35
SİGARA	36
ASTİM AĞIRLIK DERECELERİ	36
ASTİM TEDAVİ UYUMU	37
RİSK FAKTÖRLERİ	37
ASTİM ATAĞINI TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER	43
SON BİR YILDAKİ ASTİM ATAK SAYILARI	43
PEFMETRE KULLANIMI VE PEF DEĞERLERİ	44
GINA'YA GÖRE ASTİM ATAK ŞİDDETİ	45
GINA SKORUNA ASTİM ATAK ŞİDDETİ	45

SEMPATOM SKORLARI	45
BORG DİSPNE İNDEKSLERİ	46
HEMOGRAM PARAMETRELERİ	47
AKUT FAZ REAKTANLARI	49
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELER	51
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER	54
T HELPER 2 SİTOKİNLER	59
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ	68
ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİN HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ	69
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN GINA SKOR İLE İLİŞKİSİ	69
ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİN GINA SKOR VE HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ	70
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN GINA'YA GÖRE ATAK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ	73
ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİN GINA'YA GÖRE ATAK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ	73
TARTIŞMA	75
SONUÇLAR	109
ÖZET	114
YABANCI DİL ÖZETİ	116
KAYNAKLAR	118
EKLER	136

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Astımda inflamatuvar hücre kaynaklı sitokinler	11
Tablo-2 Astım atak şiddetinin değerlendirilmesi	22
Tablo-3 GINA'ya göre astım ağırlık derecesinin belirlenmesi	28
Tablo-4 Astım atak şiddetinin değerlendirilmesi (GINA ve GINA skoruna göre)	30
Tablo-5 Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması	35
Tablo-6 Astım ağırlık derecelerine göre astım ataklı ve stabil astımlı grubun karşılaştırılması	36
Tablo-7 Grupların meslek risklerinin karşılaştırılması	40
Tablo-8 Astım ataklı ve stabil astımlı grubun sinüzit açısından karşılaştırılması	41
Tablo-9 Astım ataklı ve stabil astımlı grubun reflü varlığı açısından karşılaştırılması	42
Tablo-10 Grupların BMI ortalamaları	42
Tablo-11 Astım ataklı ve stabil astımlı grubun son bir yıldaki ortalama astım atak sayıları	43
Tablo-12 Astım ataklı ve stabil astımlı grubun PEFmetre kullanma durumları	44
Tablo-13 Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama semptom skor ve BDI'lerin karşılaştırılması	46
Tablo-14 Atak sırasında ve atak sonrasında, hemogram parametreleri	49
Tablo-15 Hemogram parametreleri açısından grupların karşılaştırılması	49
Tablo-16 ESH ve CRP ortalamaları açısından grupların karşılaştırılması	50
Tablo-17 Grupların ortalama MDA ve GSH düzeylerinin karşılaştırılması	53
Tablo-18 Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum sitokin düzeyleri	67
Tablo-19 Astım ataklı grubun, astım ağırlık derecelerine göre GINA skorları ve hastanede kalış süreleri	70

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil-1	Atak sırasında ve atak sonrasında ortalama MDA (nmol/ml) düzeyleri	51
Şekil-2	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun MDA (nmol/ml) düzeyleri	52
Şekil-3	Atak sırasında ve atak sonrasında ölçülen ortalama GSH (μ mol/gHb) düzeyleri	53
Şekil-4	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun eritrosit redükte GSH (μ mol/gHb) düzeyleri	54
Şekil-5	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum TNF- α düzeyleri	55
Şekil-6	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	56
Şekil-7	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-1 β düzeyleri	57
Şekil-8	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması	57
Şekil-9	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-6 düzeyleri	58
Şekil-10	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-6 düzeyleri	59
Şekil-11	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama IL-8 düzeyleri	60
Şekil-12	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-8 düzeyleri	61
Şekil-13	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-4 düzeyleri	61
Şekil-14	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-4 düzeylerinin karşılaştırılması	62
Şekil-15	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-5 düzeyleri	63
Şekil-16	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-5 düzeyleri	64
Şekil-17	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-10 düzeyleri	64
Şekil-18	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-10 düzeyleri	65
Şekil-19	Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-13 düzeyleri	66
Şekil-20	Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-13 düzeylerinin karşılaştırılması	67
Şekil-21	Atak sırasındaki ve atak sonrasında serum sitokin düzeyleri ortalaması (pg/ml)	68

KISALTMALAR

Th: T helper

IL: İnterlökin

LT: Lökotrien

PGD₂: Prostaglandin D₂

TXB₂: Tromboksan B₂

PDGF: Platelet derived growth factor

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör

RANTES: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

MBP: Major basic protein

EPO: Eozinofilik peroksidaz

MHC: Major histocompatibility complex

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

IFN: İnterferon

Ig: İmmunglobulin

ICAM-1: İnter selllüler adzeyon molekül-1

VLA-4: Very late antigen-4

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekül-1

MCP: Makrofaj kemotaktik protein

ECP: Eozinofilik katyonik protein

TGF- β : Transforming growth factor- β

FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm₁

T reg: T regülatör

MMP: Matriks metalloproteinaz

ET-1: Endotelin-1

NO: Nitrik oksit

IGF-1: Insulin like growth factor-1

CRP: C reaktif protein

IL-1RA: İnterlökin-1 reseptör antagonisti

SOR: Serbest oksijen radikali

BAL: Bronko alveoler lavaj

MDA: Malondialdehid

SOD: Süper oksit dismutaz

CAT: Katalaz

GP_x: Glutatyon peroksidaz

GSH: Glutatyon

Hs-CRP: High-sensitivity- C reaktif protein

BMI: Body mass indeks

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

PEF: Peak expiratory flow

FVC: Zorlu vital kapasite

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

BTS: British Thoracic Society

KBB: Kulak burun boğaz

BDI: Borg dispne indeks

GINA: Global Initiative for Asthma

TBA: Thio barbituric asit

NSAI: Non steroid anti inflamatuvar

ENFUMOSA: European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma

O₃: Ozone

SO₂: Sülfür di oksit

NO₂: Nitrojen di oksit

NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program

GRd: Glutatyon redüktaz

LPS: Lipo poli sakkarit

PBM: Peripheric blood mononucleer

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

EKG: Elektrokardiyografi

Rpm: Revolution per minute

UV: Ultraviyole

D.p.: Dermatophagoides pteronyssinus

D.f.: Dermatophagoides farinae

nm: nanometre

EDTA: Etilen Di Amin Tetra Asetik Asit

GİRİŞ

Astım, 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen dünya çapında bir sorundur. Astımın klinik belirtileri uygun tedavi ile kontrol altına alınabilir. Astım kontrol altına alındığında, yalnızca zaman zaman kötüleşme ve nadir olarak da şiddetli alevlenme görülebilir. Tanı ve tedavideki gecikmeler ya da yetersizlikler nedeniyle astım kontrol altına alınamazsa morbidite ve mortalitesi yüksek astım atakları ortaya çıkabilir. Astım atakları dünya çapında önemli bir sosyal ve ekonomik yük olarak tanımlanmıştır (1-3).

Astımda allerjik hastalıklarda görülen tipte bir inflamasyon vardır. Bu da aktive olmuş mast hücreleri, aktif eozinofil sayısında artış, natural killer T hücreleri ve T helper 2 lenfositlerde artışla karakterizedir. Hava yollarının yapısal hücreleri de çeşitli medyatörler üreterek inflamasyonun sürmesine katkı sağlarlar (4-7).

Astımda 100'ün üzerinde farklı medyatörün rol aldığı ve hava yollarındaki karışık inflamatuvar yanıtı aracılık ettiği bilinmektedir. Bu medyatörlerden olan sitokinler astımda inflamatuvar yanıtı yönetir ve hastalığın şiddetini belirler. Başlıca sitokinler, inflamatuvar yanıtı güçlendiren interlökin 1 β ile tümör nekroz faktör α ve hava yollarında eozinofillerin sağkalımını arttıran granülosit makrofaj koloni stimulan faktör gibi maddelerdir. T helper 2 kökenli sitokinler, eozinofillerin farklılaşması ve sağkalımı için gerekli olan interlökin 5, T helper 2 hücre farklılaşması için önemli olan interlökin 4 ve immunglobulin E oluşumu için gereken interlökin 13'tür (4).

Bütün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi allerjik inflamasyonda da oksidatif stres artmıştır (8-10). Makrofajlar, eozinofiller ve nötrofiller reaktif oksijen ürünleri sentezlerler. Reaktif oksijen ürünlerinin, lipid peroksidasyonu, protein yapısındaki değişiklikler ve hücre membranından araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu yoluyla solunum yolları düz kaslarında kasılma, hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarında hipersekresyon ve vasküler permeabilite artışına yol açtıkları ve astım patogenezinde rol aldıkları ileri sürülmektedir (8).

Normalde, solunum yolu epiteli, endojen ve eksojen serbest oksijen radikalleri yüküne karşı antioksidan enzim ve moleküllerle korunur. Hücre içi enzimler arasında süperoksit dismutaz, katalaz, eritrosit glutatyon peroksidaz, glutatyon redoks halkası bulunur. Enzimatik olmayan başlıca antioksidanlar arasında seruloplazmin, C ve E vitamini vardır. Alt solunum yolları yüzey epiteli sıvısında antioksidan olarak süperoksit dismutaz, katalaz, albümin, glutatyon ve vitaminler bulunur. Astımda süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidrosil radikali gibi reaktif oksijen ürünlerinin periferik kan ve bronkoalveoler lavaj sıvısındaki hücrelerde arttığı gösterilmiştir (2, 3).

Çalışmamızın temel amacı, astım ataktaki sitokin düzeyleri ile hastanede atak nedeniyle yatış süresi arasındaki ilişkinin belirlenmesidir. Ayrıca atağın başlangıcındaki klinik ağırlıkla hastanede yatış süresi arasındaki ilişkinin belirlenmesi de amaçlanmıştır. Bu klinik ağırlık, hem Global Initiative for Asthma sınıflaması, hem de bu sınıflamadan yola çıkarak oluşturduğumuz puanlamaya göre hesapladığımız, atağın klinik olarak ağırlık derecesine göre farklı şekilde belirlenmiştir. Üçüncü olarak Peak Ekspiratuar Flow değerleri ve belirlediğimiz fonksiyonel parametreler ile hastanede yatış süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İkincil amacımız ise astım ataklı, stabil astımlı, atak sonrası stabil dönemdeki olgular ve sağlıklı olgulardaki inflamatuvar parametreler ve sitokin düzeylerini kıyaslamaktır.

GENEL BİLGİLER

ASTIM TANIM

Astım bir çok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır (1, 11, 12). Hava yollarındaki inflamasyon, duyarlı bireylerde nöbetler halinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma gibi semptomlara yol açar. Bu ataklar genellikle kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü olabilen değişken hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir (13-15).

Kronik inflamasyon bronş mukozasında yapısal değişikliklere yol açarak hava yollarının nonspesifik uyarılara olan duyarlılığının artmasına neden olur. Sağlıklı bireyleri etkilemeyen küçük uyarılar bu bireylerde belirgin bronkokonstrüksiyona neden olur. Bu durum bronş aşırı duyarlılığı olarak tanımlanır (13, 15, 16).

PATOGENEZ

Astım çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve bir çok medyatörün rol oynadığı karakteristik fizyopatolojik değişikliklerle seyreden, hava yolu hastalığıdır. Halen tam anlaşılmamış olan bu inflamatuvar yanıt, hava yolu aşırı duyarlılığı ve astım semptomlarıyla güçlü bir ilişki içindedir. Asemptomatik hafif astımlı hastalarda bile bronş mukoza biopsilerinde eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin oluşturduğu kronik bir inflamasyonun varlığı gösterilmiştir (17).

Astımda bilinen en önemli risk faktörü atopidir (12, 18). Atopi çevresel allerjenlere karşı aşırı miktarda immunglobulin (Ig) E sentez edilmesidir (11). Atopik kişilerde atopik olmayanlara göre astım 10-20 kat daha fazla görülmektedir (14). Hem atopik hem de atopik olmayan astımda, hava yollarında kronik inflamasyon mevcuttur. Atopik astımda bilinen bir antijen ile, atopik olmayan astımda ise çevresel veya bilinmeyen nedenlerle immün yanıt gelişir. Her iki astımda da eozinofilik inflamasyon söz konusudur. Bentley ve arkadaşlarının 1994'te yaptıkları çalışmada allerjik (ekstrinsik) astım, allerjik olmayan (intrinsik) astımda ve mesleki astımda inflamatuvar hücre birikimi açısından büyük benzerlik olduğu gösterilmiştir (19).

Astım patogenezi başlıca iki başlıkta incelenir. IgE'ye bağlı yol: Allerjik astımda görülen mekanizmadır. IgE'ye bağlı olmayan yol: Allerjik olmayan astımda görülen mekanizmadır.

Allerjik astımda antijen sunan hücreler (makrofaj, B lenfosit) allerjeni yardımcı T lenfositlerine iletir. T lenfositleri bu allerjene özel bir duyarlılık kazanarak özel bir T lenfosit alt grubuna dönüşür (T helper 2 (Th2)). Th2 lenfositler interlökin (IL)-4 ve IL-13 aracılığı ile B lenfositlerini uyararak spesifik IgE yapımına yol açarlar. Spesifik IgE'ler mast hücresi, bazofil, eozinofil, makrofaj ve trombositlerin yüzeyine bağlanırlar. Duyarlı hale gelen bireylerin allerjen ile tekrar karşılaşması durumunda, mast hücre yüzeyindeki IgE, antijenle çapraz reaksiyona girerek mast hücresinin aktivasyonuna ve daha önce sentezlenip hücre içi granüllerde depolanmış olan birtakım medyatörlerin degranülasyonuna yol açar. Lökotrien (LT)'ler, prostaglandin (PG)D₂, tromboksan (TX) B₂ ve platelet derived growth factor (PDGF) gibi medyatörlerin salınmasıyla bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, mukus hipersekresyonu ve hava yollarında diffüz bronkokonstrüksiyon oluşur. Allerjen ile karşılaştıktan 3-5 dakika sonra öksürük, nefes darlığı ve wheeze ile ortaya çıkan ve 2-3 saat içinde spontan veya tedaviyle düzelen bu klinik tabloya erken tip astmatik reaksiyon denir (15, 20, 21). 6-8 saat sonra gelişen geç faz yanıtında ise T hücre, mast hücre ve aktif epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5, granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) kemik iliğinde eozinofillerin farklılaşmasını, çoğalmasını ve dolaşıma geçmelerini sağlar. Eozinofiller içerdikleri major basic protein (MBP), eosinofilik peroksidaz (EPO) ve eozinofil kökenli nörotoksin ile solunum yolu epitelinde dökülmeye neden olur. Vasküler geçirgenlikte artma, düz kas kontraksiyonu, düz kas hipertrofisi, mukus bezlerde hipertrofi ve eozinofil göçüne yol açan sisteinil LT'lerin de ana kaynağı eozinofillerdir. Eozinofiller ayrıca makrofajlara benzer şekilde ekstrasellüler matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteazlarını sentezlerler. Kronik inflamasyon süreci; "ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması" olarak da adlandırılan "remodelling"e yol açmaktadır. Bu durum, patolojik olarak bazal membranda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi; yeni vasküler yapılar ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir.

Allerjik olmayan astımda IgE üretimi olmadan, eozinofilik inflamasyondan sorumlu IL-2 ve IL-5 gibi sitokinleri yapan Th hücrelerinin olduğu inflamasyon gelişmektedir. Allerjik olmayan astımın deneysel modellerini oluşturmak güç olduğundan, allerjik astımla kıyaslandığında bu konudaki bilgiler daha sınırlıdır.

Hastalığın erken dönemlerinde patogeneze ve fizyopatolojik değişikliklerde mast hücrelerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Mast hücrelerinin tekrarlayan aktivasyonları sonucu açığa çıkan sitokinlerin bronş mukozasında eozinofillerin birikmesine yol açarak inflamasyonun kronikleşmesine neden olduğu düşünülmektedir.

ASTIMDA HAVA YOLU İNFLAMASYONU

Astım hava yolunda başlıca eozinofil, nötrofil, CD4 + T lenfositleri ve mast hücre infiltrasyonunun olduğu inflamatuvar bir olaydır (4). İnflamasyon büyük oranda iletilen hava yollarında sınırlıdır fakat hastalık şiddeti arttıkça ve kronikleştikçe inflamasyon proksimalde ve distalde küçük hava yolları ve komşu alveollere ulaşır (22). Büyük hava yollarında inflamasyon submukozada belirginken, küçük hava yollarında düz kas dışında belirgindir (4). Th2 tip inflamasyon kronik allerjik inflamatuvar yanıtlarda yaygındır.

İMMÜN YANIT

Allerjik duyarlılaşmayla ilişkili astımda immün yanıt, hava yolunun yaygın çevresel allerjenleri tanıması ve onlara karşı Th2 sitokin yanıtını başlatmasıdır. Batı toplumlarında atopi % 40 oranında saptanmıştır ve bunların sadece % 7'sinde astım ortaya çıkmaktadır (23). Belirgin atopisi olan her hastada neden astım oluşmadığı sorusunun cevabı ise allerjenlere immün yanıtın hava yolu yüzeyinden regüle edildiği şeklindedir.

Allerjik duyarlılaşmada inhale allerjen alınır, hava yolu epiteli ve submukozadaki dendritik hücrelerce işlenir ve bu süreç hava yolu yüzeyine ulaşır (24, 25). Dendritik hücrelerin üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlere IgE bağlanmasıyla allerjen alınımı artırılır (4). Dendritik hücreye giren allerjenler katepsin S tarafından işlenir, takiben seçilen peptitler, hücre yüzeyinden major

histocompatibility complex (MHC) klas II T lenfositlerine sunulur (26). Dendritik hücre allerjenle bir kez bağlandı mı, antijen sunumunun olduğu bölgesel lenf nodlarına gitmek için sinyaller alır. Spesifik kemokin reseptörleri, CCR7 ve onun ligandları CCL19 ve CCL21'dir ve bu kemotaktik migrasyonda naif T hücreleriyle bağlantıyı sağlarlar (4, 27). Seçilmiş antijen peptidinin T hücre reseptörüne sunulması duyarlılaşmayı ve takiben spesifik allerjene karşı immün yanıtı başlatır (28). Etkin bir antijen bağımlı T hücre aktivasyonu için T hücrelerin üzerindeki CD28'in, dendritik hücre üzerindeki CD80 veya CD86 ile bağlanması gerekir. Bu kostimulatör moleküllerin eksikliği ya da etkin olmaması anerjiye yol açabilir (4, 29). Duyarlılaşmayı engelleyen ve T hücrelerin anerjik olmasına neden olan alternatif bir yol, ikinci bir kostimulatör ile bağlanmasıdır ki, o da CD28 için CD80 ve CD86'a göre daha yüksek afiniteye sahip olan sitotoksik T lenfosit antijeni CTLA4'tür (30-31). Bu bilgi klinikte, CTLA4-Ig füzyon proteini abatacept'in romatoid artrit ve hayvan modellerindeki allerjenle indüklenen hava yolu inflamasyonunda immünmodülör ajan olarak başarıyla kullanılmasına zemin oluşturmuştur (4).

Daha şiddetli astımda CD28'in sinyal iletiminin inflamatuvar yanıtı desteklemedeki önemi azalmıştır (4). Bu şartlarda, T hücre aktivasyonunda ICOS ve muhtemel ligandları B7-RP1, PD-L1, PD-L2, B7-H3 ve B7H4 (19) ve OX40 ve ligandı OX40L (4, 32) gibi diğer kostimulatör yolların bağlandıkları düşünülmektedir.

Dendritik hücrelerin IL-12 üretme kapasitesi Th1 ve Th2 yanıtları arasındaki dengeyi belirler, IL-12 T hücre diferansiyasyonunu Th1 yanıtı lehine çevirir (33). Bununla birlikte, IL-12 Th2 duyarlılaşmasını etkisiz hale getirebilirken, duyarlılaşma sonrası dönemde allerjik hava yolu hastalıklarının maksimum ekspresyonuna iştirak edebilir (4). Bir kere duyarlılaşınca, T hücreler kemokinlerin etkisiyle sadece antijenin sunulduğu hava yollarına göç etmekle kalmazlar bu hücreler ayrıca bir dizi sitokin üretirler (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 ve GM-CSF) ki bunların çoğu kromozom 5'in uzun kolundan eksprese olurlar (4). Makrofaj, monosit, dendritik hücre, düz kas ve epitel hücrelerince yapılan IL-1 β (4, 34) ve T hücrelerince üretilen IL-2, antijenle tetiklenen T hücre proliferasyonunu ve olgunlaşmasını arttırırlar (35).

Günümüzde hafif ve orta astımda Th2 tip hücrelerin hava yollarında baskın T hücre olduğuna dair yaygın kanıt vardır (35). Sitokin üretimiyle, makrofaj, bazofil ve eozinofil gibi sekonder efektör hücreler inflamasyon alanına gelir ve takiben aktifleşerek medyatör salarlar. Th2 tip T hücresi CCR4 kemokin reseptörü taşır ve allerjik immün yanıtta esas görevlidir ve kronik inflamatuvar yanıtta sorumlu esas hücredir. Gerçekten astım şiddetinin CCR4 + T hücre sayısındaki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (36). Böylece CCR4 inhibitörlerinin astım tedavisinde oldukça etkili olabileceği düşünülmektedir (36).

Th2 tip T hücresi hafif ve orta astım patogenezinde önemli rol oynarken, hastalık şiddeti arttıkça ve kronikleştikçe Th1 tip T hücreler de göç eder ve tümör nekroz faktör (TNF) α ve interferon (IFN) γ salarlar (4). Bu oldukça komplike T hücre profili şiddetli astımdaki immün yanıtın agresif ve doku hasarı yönlerini açıklamaya yardımcı olabilir. Th1 tip hücreler, CD8+ T hücreler gibi şiddetli astımda ve astım atakları sırasında suçlanmıştır ve bu etkilerini nasıl gösterdikleri halen tamamen bilinmemektedir (4). Her ne kadar T lenfositlerin astımdaki inflamatuvar yanıtta orkestra şefi olarak önemi bilinse de, T hücrelerini yok eden selektif ilaç ya da monoklonal antikor çalışması hafif veya orta astımda hiç bulunmamaktadır (4). Astım tedavisinde immüsupresif yaklaşımlar uzun süreli olmamıştır çünkü hem yan etkileri hem de inhalasyon sırasındaki bazı güçlükler nedeniyle başarısız olmuştur.

ASTIMDA İNFLAMATUAR HÜCRELER

Mast Hücreleri

Yüksek afiniteli IgE reseptörleri, çeşitli allerjenler, fiziksel ve farmakolojik uyarılar tarafından aktive edilir. Aktive olmuş mukozal mast hücrelerinden bronkokonstrüksiyona yol açan histamin, sisteinil LT'ler, PGD2 ve bazı sitokinler salınmaktadır (37). Histamin ve lipid medyatörler (PGD2, LTC4) bronkokonstrüksiyon, mukoza ödemi ve mukus sekresyonundan yani astım erken faz yanıtından sorumludur. Ayrıca mast hücreleri sentezledikleri IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler ile IgE sentez regülasyonu, Th2 lenfosit diferansiyasyonu ve eozinofilik inflamasyonun güçlenmesine katkıda bulunurlar. Hava yolu aşırı duyarlılığının derecesi ile hava yolundaki mast hücre sayısı ve histamin düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (38).

Eozinofiller

Astımda hava yollarında eozinofil birikimi birçok medyatör, sitokin ve kemokin etkileşimi sonrası ortaya çıkar. Dolaşıma geçen eozinofiller hava yoluna ait damar endotel hücrelerine tutunur, ardından submukozaya geçer. Endotel ile eozinofil arasındaki ilk etkileşim eozinofil yüzeyinde beliren özel glikoproteinler (integrin) ile endoteldeki intersellüler adezyon molekül (ICAM)-1 arasında gerçekleşir. Ayrıca eozinofil yüzeyinde bulunan ve daha spesifik olan very late antigen (VLA)-4, endoteldeki vasküler hücre adezyon molekül (VCAM)-1 ile etkileşime girmektedir. IL-4 endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonunu artırır. Eozinofillerin dolaşımdan hava yollarına göçünde RANTES, eotaxin 1-3, makrofaj kemotaktik protein (MCP)-4 gibi kemokinlere ihtiyaç vardır. Bu kemokinler ile IL-5 arasında iletişim olduğu ve her iki sitokin grubunun da eozinofilik göç için gerekli olduğu düşünülmektedir (39).

Eozinofiller sekonder granüllerinde MBP, eozinofilik katyonik protein (ECP), EPO içerirler. MBP'nin astımda epitel hasarına yol açtığı ve muskarinik 2 reseptörlerini inhibe ederek bronş düz kası üzerindeki vagal uyarıyı arttırdığı düşünülmektedir. EPO ise hava yollarında hasar oluşturan reaktif hipohalöz asitlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Eozinofillerin toksik etkileri oksidatif ve nonoksidatif yolla olabilmektedir. Oksidatif yolda eozinofil peroksidaz etkisi ile hidrojen peroksit ve bazı iyonların varlığında hipohalöz asitler oluşur. Bu asitler mikroorganizmaları öldürerek konak savunmasında görev alırken, sağlam konak hücrelerinin sitolizine neden olarak doku yıkımı yapabilirler. Bu hasar sonucu hava yolları duyarlı hale gelir ve kalıcı değişiklikler oluşmaya başlar (38).

Eozinofiller IL-5 ile aktifleştiklerinde bazı sisteinil medyatörler, sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-16), kemokinler (RANTES) ve büyüme faktörleri (transforming growth factor (TGF)- β , PDGF- β , GM-CSF) salarak inflamasyonun artmasına katkıda bulunurlar (38).

Jeffery ve arkadaşları, Azzawi ve arkadaşları, Latinen ve arkadaşları çalışmalarında astımlı hastaların sağlıklı kontrollere göre bronkoskopik biyopsi ve lavaj örneklerinde eozinofil ve T lenfositlerin sayı ve aktivitesinin arttığını

göstermişlerdir (39- 41). Başka çalışmalarda, aktive T hücre ve eozinofil sayısının, zorlu expiratuvar volüm 1. saniye (FEV1) ve hava yolu duyarlılığındaki anormalliklerle ve astımın klinik şiddeti (42) ile arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

T lenfositler

T lenfositler salgıladıkları çok çeşitli sitokinler aracılığıyla hava yollarında eozinofil infiltrasyonuna ve mast hücrelerinden medyatör salınmasına yol açarak inflamasyonun koordinasyonunu üstlenirler. Allerjik inflamasyonda rol oynayan T lenfositler Th2 tipi sitokin profili oluşturarak IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 sentezlerler. İnflamasyonda rol alan T lenfositlerin neden Th2 yönünde davrandığı çok net olarak anlaşılammakla birlikte bu konuda bazı açıklamalar yapılmaktadır. İntrauterin dönemde ve doğumdan hemen sonra immün yanıtın Th2 yönünde olduğu saptanmıştır. Hijyen teorisine göre yaşamın erken dönemlerinde geçirilen enfeksiyonlar veya endotoksin maruziyeti immün sistemi Th1 yönüne kaydırırken, mikroorganizmalarla az karşılaşma ise tercihi Th2 tipine yönlendirmektedir (38, 43-45). Th1 ve Th2 yanıt arasındaki dengenin ortama salınan sitokinler ile belirlendiği öne sürülmektedir. Buna göre ortamda IL-12 varlığı immün yanıtı Th1 yönüne, IL-4 ve IL-13 varlığı ise Th2 yönüne kaydıracaktır. T regülatör (T reg) lenfositler ise üçüncü bir T lenfosit alt grubudur. Ortamda IL-10 varken T reg hücrelerinin oluştuğu, dendritik hücrelerden salınan IL-10'un T reg hücre gelişimine yol açtığı ileri sürülmektedir. T reg hücrelerin IL-10 sentezleyerek allerjik Th2 yanıtını baskıladıkları öne sürülmektedir.

Makrofajlar

Astımlı hastalarda hava yollarına doğru yönelirler ve yüzeylerindeki düşük afiniteli IgE reseptörü aracılığıyla allerjenle uyarılarak aktif hale geçebilmektedirler. Sentezledikleri çok çeşitli sitokinler nedeniyle inflamatuvar yanıtta çok önemli rol oynamaktadırlar. Makrofajlar uyarımın cinsine bağlı olarak inflamasyonu artırıcı veya baskılayıcı özellikler gösterebilirler. Astımda CD4+ T lenfositlerden IL-5 sentezini uyararak inflamasyonun başlaması ve devamında görevlidir, öte yandan IL-10 ve IFN- γ aracılığıyla T lenfosit fonksiyonlarını baskılayarak ya da IL-12 sentezi ile T lenfositlerin Th1 fenotipine doğru yönlenmesine yol açarak inflamasyonun

baskılanmasına katkıda bulunabilirler (38). Ancak astımlı olgularda alveoler makrofajlardan IL-10 ve IL-12 salınımının azaldığı gösterilmiştir. Alveoler makrofajlar ve dendritik hücreler astımda ayrıca antijen sunan hücreler olarak görev yapmaktadırlar.

Nötrofiller

Ağır astımı olan ve sigara kullanan astımlı hastaların hava yollarında sayıları artar ancak fizyopatolojik rolleri belirsizdir ve steroid tedavisi de sayılarını arttırabilmektedir.

Epitel hücreleri

Hava yolu epiteli akciğer dokusunu çevresel birçok etkene karşı koruyan fizikokimyasal bir bariyer niteliğindedir. Hava yolu epitelinin immün ve inflamatuvar hücrelerin ortamda toplanmaları ve aktifleşmelerini de koordine etme özelliği bulunmaktadır. Astımda inflamatuvar hücre kaynaklı medyatörlerden MBP, ECP, matriks metalloproteinaz (MMP)-9, reaktif oksijen radikalleri ve mast hücre proteazları hava yolu epitelindeki hasardan sorumludurlar (38). Ayrıca allerjen ve hava kirliliği de epiteldeki bu hasarı arttırabilir. Epiteldeki bütünlük kaybı epitel hücrelerinde aktivasyona, epitel kaynaklı koruyucu medyatörlerin azalmasına ve mukosilyer aktivitenin bozulmasına yol açar. Submukoza, inhale edilen zararlı partikül ve gazlar ile endotelin (ET)-1, LTC4, nitrik oksit (NO), PGE2 gibi medyatörlerin olumsuz etkileriyle karşı karşıya kalır (38).

Astımda, epitel hücrelerinin, başta sigara dumanı olmak üzere toksik gaz partikülleri ya da enfeksiyöz ajanlarla karşılaştığında proinflamatuvar sitokinler (IL-8, GM-CSF, RANTES) salgıladıkları gösterilmiştir. Hasarlanan ve oksidatif stres altında kalan epitelin insulin like growth factor (IGF)-1, PDGF, TGF- β gibi büyüme faktörleri sentezlediği saptanmıştır. Epitel hücrelerine ait bu bulgular, epitelin hem inflamasyon hem de salgıladığı profibrojenik ve fibroproliferatif büyüme faktörleri ile remodelling sürecine katkıda bulunduğu işaret etmektedir. Tablo-1'de astımdaki inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları sitokinler gösterilmiştir (13, 46).

Tablo-1: Astımda inflamatuvar hücre kaynaklı sitokinler (13, 46)

Mast hücre kaynaklı sitokinler	IL-4, IL-13, IL-3, IL-5, GM-CSF, TNF- α
Eozinofil kaynaklı sitokinler	IL-3, IL-5, GM-CSF, IL-8
Th0 kaynaklı sitokinler	IL-2, IL-4, IL-5, IL-3, IFN- γ , GM-CSF
Th1 kaynaklı sitokinler	IL-2, IL-3, IFN- γ , GM-CSF
Th2 kaynaklı sitokinler	IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF
Makrofaj kaynaklı sitokinler	IL-12, IFN- γ

ASTIM VE SİTOKİNLER

Sitokinler, immün sistemin hücreleri tarafından üretilen, immün ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen polipeptidlerdir (47). Genellikle hücre kaynaklarına göre isimlendirilirler. Mononükleer fagositlerce üretilenlere sitokin, lenfositlerce üretilenlere lenfokin adı verilir. Çoğu sitokin, lökositler tarafından üretilip diğer lökositlere etki ettiğinden IL adını alır (47). Son yıllarda yapılan çalışmalar, astımdaki kronik hava yolu inflamasyonunun kompleks bir sitokin ağıyla düzenlendiğini ortaya koymuştur. Astım patogenezinde yer alan sitokinler şunlardır.

İnterlökin-1 β

Kaynağı: Başlıca hücre kaynakları makrofajlar, endotel hücreleri ve epitel hücreleridir. IL-1'in IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki formu vardır. Dolaşımda IL-1 β daha çok bulunmaktadır (48).

Fonksiyonları: Düşük konsantrasyonları lokal inflamasyona aracılık eder. Endotel hücrelerine lökosit adezyonunu sağlayan yüzey moleküllerinin salınımını artırır. Yüksek konsantrasyonları kan dolaşımına katılarak sistemik endokrin etkiler ortaya çıkarır. TNF- α ile birlikte ateşe yol açar ve karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini başlatır (46).

Astımdaki yeri: Astımda inflamatuvar hücrelerin bronş mukozasına toplanmasını sağlar. GM-CSF, IL-8, RANTES gibi sitokinlerin, NO'nun ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin sentezini indükler (47).

İnterlökin-4

Kaynağı: Başlıca hücrel kaynakları CD4+ T lenfositler, aktive mast hücreleri ve bazofillerdir.

Fonksiyonları: B lenfosit gelişme faktörüdür (49). IgE ve IgG4 tipi antikorların gelişiminde önemli bir uyarandır. Mast ve eozinofil hücre aracılı reaksiyonları uyarır. Naif CD4+ Th lenfositlerden Th2 hücrelerinin gelişimini uyarır. IFN- γ 'nın makrofaj aktive edici etkisini antagonize ederek hücre aracılı immüniteyi inhibe eder (47).

Astımdaki yeri: Astım patogenezinde değinildiği gibi, Th2 yönünde farklılaşma, allerjenlere yanıt olarak gelişir. IL-4, Th2 lenfositlerini uyararak başlıca sitokindir (47).

İnterlökin-5

Kaynağı: Başlıca hücrel kaynakları CD4+ T hücreleridir.

Fonksiyonları: Eozinofil üretimini, büyüme ve farklılaşmasını uyarır, olgun eozinofilleri aktive eder. B lenfosit proliferasyonu ve IgA üretimini uyarır (47).

Astımdaki yeri: Astımda eozinofil ömrünü uzatan başlıca sitokindir. Eozinofil sürvisindeki bu artışın nedeni, programlı hücre ölümünün önlenmesidir (47). Ayrıca astımda T hücre aktivasyonu ve eozinofilik inflamasyon arasındaki bağlantıyı sağlar.

İnterlökin-6

Kaynağı: Başlıca hücrel kaynakları makrofaj, endotel hücresi, T lenfosit ve fibroblastlardır (46).

Fonksiyonları: IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etki gösterir. IL-4'e bağlı IgE sentezinde önemli bir kofaktördür. Karaciğerde akut faz proteinlerinin (C reaktif protein (CRP), C3, fibrinojen) sentezini uyarır (47). Kemik iliğinde nötrofil üretimini uyarır. B lenfosit büyümesini ve farklılaşmasını uyarır.

Astımdaki yeri: Astımdaki rolü IL-1 ve TNF- α kadar belirgin değildir. Astımlı hastaların plazmalarında sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında hava yollarında lenfositik infiltrasyonu arttırdığı, ancak aynı zamanda hava yolu duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (47).

İnterlökin-8

Kaynağı: Başlıca hücrel kaynağı epiteldir.

Fonksiyonları: Nötrofil, eozinofil ve T lenfosit kemotaksisine yol açar. Bazofillerden histamin salınımını regüle eder. IL-4 aracılı B lenfosit IgE üretimini önler.

Astımdaki yeri: Astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda astımlıların serumunda IL-8 düzeyi yüksek saptanmıştır ve ağır astımda sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Hafif astımlılarda alveoler makrofajlardan IL-8 salınımı normale göre artmıştır. Yüksek IL-8 düzeyi astıma spesifik değildir; kronik bronşit ve bronşektazili hastaların balgamında da artmış bulunmuştur (47).

İnterlökin-10

Kaynağı: Başlıca hücrel kaynakları makrofaj ve T hücreleridir.

Fonksiyonları: Antiinflamatuvar bir sitokindir (48). Aktive makrofaj ve dendritik hücrelerin IL-12 üretimini inhibe eder. IL-12 IFN- γ salınımını uyararak hücre içi mikroplara karşı hücrel immüniteyi başlatır. IL10, IFN- γ 'ı bloke ederek tüm bu reaksiyonları baskılar. Makrofaj ve dendritik hücrelerde MHC klas II molekül salınımını inhibe ederek T hücre aktivasyonu ve hücre aracılı immüniteyi sonlandırır. IL-4 ve IL-10, mononükleer hücrelerden IL-1reseptör antagonisti (IL-1RA) üretimini arttırmaktadır. IL-1RA, monosit ve alveoler makrofajlar tarafından doğal olarak üretilen bir sitokindir. IL-1 reseptörü için IL-1 α ve IL-1 β ile yarışır.

Astımdaki yeri: Hayvan çalışmaları, IL-1RA'nın allerjenle indüklenen hava yolu eozinofilisi ve aşırı duyarlılığını baskıladığını göstermektedir (47). İn vitro

olarak, IL-1RA'nın allerjenle indüklenen IgE sentezini ve IL-6 üretimini inhibe ettiği saptanmıştır. Tip1 kolajen sentezini ve damar düz kaslarındaki proliferasyonu azalttığı gösterilmiş olup, hava yolu remodellingi üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir (50).

İnterlökin-13

Kaynağı: Başlıca hücrel kaynakları CD4+ T lenfositler ve epitel hücrelerdir.

Fonksiyonları: IL-13'ün nonlenfoid hücreler üzerine olan etkisi IL-4'e benzerken, T veya B lenfositlere olan etkisi IL-4'ten daha azdır. Makrofaj aktivasyonunu inhibe eder ve IFN- γ 'ı antagonize eder (46).

Astımdaki yeri: Astımda hava yolundaki mukus üretimini ve bronş aşırı duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir.

Tümör Nekroz Faktör- α

Kaynağı: Başlıca hücrel kaynakları aktive mononükleer fagositler, antijenle uyarılan T hücreleri, natural killer hücreleri ve mast hücreleridir.

Fonksiyonları: Proinflamatuvar sitokinlerdendir (49). Endotel hücrelerin adezyon molekülü ekspresyonunu arttırarak lökosit adezyonunu sağlar. Endotel hücre ve makrofajlardan lökosit kemotaksisini ve göçünü uyaran kemokinlerin salınımını uyarır (46). Mononükleer fagositlerden IL-1 salınımını uyarır. IL-1 ile birlikte ateş yanıtına yol açar. Uzamış üretimi yağ ve kas kaybı ile sonuçlanan kaşeksiye yol açar.

Astımdaki yeri: Astımlıların hava yollarında ekspresyonları artmıştır. İnsan ve hayvan çalışmalarında, parenteral ya da aerosol şeklinde uygulanmasıyla hava yolu aşırı duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (47).

OKSİDATİF STRES ve ANTİOKSİDAN AKTİVİTELER

Oksidatif stresin, doku hasarı ve çeşitli hastalıkların etyopatogenezindeki rolü, giderek daha çok araştırma konusu olmaktadır. Oksidatif stres, artmış oksidana maruz kalma ya da azalmış antioksidan kapasite olarak tanımlanabilir (51). Makrofajlar, eozinofiller ve nötrofiller reaktif oksijen ürünleri sentezlerler. Bütün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi allerjik inflamasyonda da oksidatif stres artmıştır. Astımda süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen ürünlerinin periferik kan ve bronkoalveolerlavaj (BAL) sıvısındaki hücrelerde arttığı gösterilmiştir.

Serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizma, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonudur. Bunun sonucunda, hidroperoksidaz ve uzun etkili aldehitler ortaya çıkar. Lipid peroksidasyonunun son ürünü, malondialdehid (MDA), eten ve pantendir (51). Organizmadaki lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biri MDA oluşumunun belirlenmesidir. MDA yüksekliği vücuttaki oksidan stresin arttığını gösterir. Lipid peroksidasyonu, doku ve organlarda membran fonksiyonlarını bozarak membrana bağlı reseptör ve enzimleri inaktive eder. Membran geçirgenliğini arttırarak bir çok hastalığın patogenezinde rol alabilir. MDA düzeyinin ölçümü, oksidatif hasarın dolaylı olarak gösterilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Reaktif oksijen ürünlerinin, lipid peroksidasyonu, protein yapısındaki değişiklikler ve hücre membranından araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu yoluyla solunum yolları düz kaslarında kasılma, hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarında hipersekresyon ve vasküler permeabilite artışına yol açtıkları ve astım patogenezinde rol aldıkları ileri sürülmektedir (8-10).

Normalde, solunum yolu epiteli, endojen ve eksojen oksidan yüke karşı antioksidan enzim ve moleküllerle korunur. Hücre içi enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), eritrosit glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon (GSH) redoks halkası bulunur. Enzimatik olmayan başlıca antioksidanlar arasında seruloplazmin, C ve E vitamini vardır. Alt solunum yolları yüzey epiteli sıvısında antioksidan olarak SOD, CAT, albümin, GSH ve vitaminler bulunur (8).

C-REAKTİF PROTEİN VE ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

CRP inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi durumlarda kompleman yolağını aktive eden oldukça duyarlı bir akut faz reaktanıdır (52). Sentez edildiği sürece yüksek iken patolojik sürecin bitmesiyle 19 saat gibi bir plazma yarılanma ömrü ile hızla normale değerlere düşer. CRP için yüksek duyarlılıkta ölçümler mümkündür (High Sensitivity CRP: Hs-CRP) ve bu yöntemler düşük derecedeki inflamasyonu gösterebilirler. Hs-CRP'nin sigara içimi, obezite ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (53).

Astımda inflamasyonun kontrol edici tedavi ile azaltılmasıyla klinik kontrol sağlanabildiğine ilişkin kanıt vardır, inflamasyonu iyi tanımlayan bir akut faz reaktanı olan CRP'nin serum seviyeleri kolaylıkla ve ucuz olarak inflamasyonu değerlendirmede kullanılabilir.

Literatürde astım olguları üzerinde akut faz reaktanlarını araştıran nadir çalışmalardan birinde tüm astım olgularında akut faz reaktanlarında yükselme meydana geldiği ve kompleman sisteminin aktiflendiği bildirilmiştir (53). Olafsdottir ve arkadaşlarının çok merkezli epidemiyolojik çalışmasında CRP düzeylerinin allerjik olmayan astımlılarda artarken, allerjik astımlılarda artmadığı gösterilmiştir (54). Aynı çalışmada HsCRP, artmış body mass indeks (BMI) ile artarken, sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre yüksek saptanmıştır. Artmış HsCRP düzeyi ile wheeze, nefes darlığı atağı ve gece öksürüğü arasında anlamlı ilişki bulunurken, allerjik astım veya bronş aşırı duyarlılığıyla arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (54).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) akut faz yanıtını değerlendirmede kullanılan diğer testlerden biridir. Akut faz reaksiyonu bir uyarın varlığında yanıt veren hücrelerden (polimorf nüveli lökositler, antijen sunan hücreler ve endotel) açığa çıkan sitokinlerle bir takım eş zamanlı ya da birbirini izleyen reaksiyonların gelişmesi ile karakterize olayları (inflamasyon, koagülasyon, kompleman aktivasyonu, endotel aktivasyonu) kapsar (55). Akut faz reaksiyonun gelişmesine yol açan uyarınlar doku hasarına yol açarlar. İnflamasyonun başlangıcını takiben 1-2 saat içinde sitokin salınımı olur, en erken yanıt nötrofil ve ateş olarak gözlenir.

Takiben serum demir ve çinko düzeyleri azalır ve karaciğerde bazı proteinlerin sentezi etkilenir. Doku hasarı geliştiğinde özellikle serum fibrinojen, serum amiloid A proteini ve CRP miktarı artar ve albümin miktarı azalır.

Akut faz yanıtının ölçülmesi doku hasarı varlığının belirlenmesi için kullanılabilen iyi bir veridir; ayrıca inflamasyonun yaygınlığı ve derecesi, tedavi sonrası hakkında da bilgi verici olabilir. Akut faz yanıtının ölçülmesine yönelik olarak sıklıkla basit ve pahalı olmayan testlerden ESH ve/veya CRP miktarı tayin edilmektedir (55).

ASTIM ATAK

Tanım

Astımlı bir hastada hızlı ve progresif olarak nefes darlığı, öksürük, wheeze, göğüste tıkanıklık hissi gibi semptomların ortaya çıkması ya da bu semptomların artması ve bu bulgulara solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesine ASTIM ATAĞI denir (56-57).

Solunum zorluğu ve ekspiratuar akımlarda düşme vardır. Akımlardaki bu düşme FEV1, peak ekspiratuar flow (PEF) değerleriyle semptomlardan daha objektif olarak gösterilir (58). Ancak genellikle ilk olarak başlayan semptomlarda kötüleşmedir, solunum fonksiyon bozukluğu bunu izler. Bazı olgularda ise, semptomları algılama geç olup, solunum fonksiyonlarındaki düşme yol gösterici olabilir. Bu durum özellikle erkeklerde ve ağır astım atağında görülür (58).

Astım atakları hafif, orta, ağır veya çok ağır şiddette seyredebilir (56). Ortaya çıkması genellikle saatler veya günler içinde olsa da bazen dakikalar içinde çok hızlı oluşabilir. Ataklar astımın mortalite ve morbiditesini belirleyen en önemli faktördür. Astım ataklarına bağlı ölümlerin çoğu hastane dışında ve kronik ağır astımlı hastalarda gerçekleşmektedir.

Risk Faktörleri

Ataklar genellikle bir veya birkaç risk faktörüne maruz kalmayla veya bir komplikasyon veya başka hastalık eklenmesiyle ortaya çıkar (14, 56). Astımda semptomların sürmesine ve/veya alevlenmelere neden olan başlıca risk faktörleri şunlardır (56): allerjenler, hava kirliliği, solunum enfeksiyonları, egzersiz, hava değişikliği, sülfür dioksit, bazı besin ve katkı maddeleri, ilaçlar, önemli duygusal etkilenmeler, gastroözofageal reflü, menstruasyon ve hamileliktir.

Bunlardan özellikle allerjene maruz kalma ve viral enfeksiyon nedeniyle atak gelişimi sık görülenlerdir (11, 59). Ancak bu risk faktörlerine maruz kalma dışında, daha ciddi ataklar genellikle uzun süreli tedavide aksama veya tedaviyi uygulamadaki yanlışlıklardan oluşmaktadır (58).

Klinik

Olgular genellikle astım tanısı almış olarak, atakla başvurur. Ancak ilk defa atakla gelen bir hasta da olabilir. Astım atağı tanısı iyi bir anamnez ile konabilir. Solunum fonksiyon testleri ve özellikle eski testlere göre düşüşün gösterilerek tanının desteklenmesi tercih edilmelidir. Arter kan gazları ise atağın ciddiyeti açısından takip edilmelidir. Bunların yanında ayırıcı tanı ve tedavi açısından fizik muayene, akciğer grafisi ve başka testlerden faydanılabilir (58).

Anamnez

Hışıltılı solunum, öksürük, göğüste sıkışma, baskı hissi, dispne yakınmalarından biri veya birkaçında artış vardır. Bunlara bazen beyaz zor çıkan balgamda artış veya sarı renkli balgam eklenebilir. Daha çok gece sabaha karşı nöbet başlar. Özellikle, bazı risk faktörlerine maruz kalmayı hasta belirtebilir. Hastada önceden astım tanısı olması veya atopi belirtilerinin bulunması veya yine ailede astımlı ve atopik yapı bulunması, tanıya daha çok yaklaştırabilir (58).

Daha önce alevlenmelere neden olan etkenler ve ciddi atak için risk grubu etkenleri sorgulanmalıdır. Atak şiddetinin belirlenmesi açısından, hastanın konuşmasının da anamnez alırken değerlendirilmesi önemlidir.

Fizik Muayene

Atağın şiddetine göre hasta ayakta, oturur ya da güçlkle oturur şekilde olabilir. Hafif ajitasyondan, ciddi ajitasyon ve uykuya giden bir seyir izleyebilir. Solunum sayısı artmış ve yüzeyeldir. Yardımcı solunum kası kullanımı, paradoks solunum görülebilir. Solunum eforunun artmasıyla interkostal ve supraklavikuler çekilmeler ve ventilasyon perfüzyon dengesizliğine bağlı siyanoz görülebilir. Solunum yolu obstrüksiyonun temel bulgusu, hışıltıdır. Hışıltı bazen sadece ekspirasyonda, bazen hem ekspirasyon hem de inspirasyonda, bazen de uzaktan duyulur. Hiç duyulmaması, atağın çok ciddi olduğunun belirtisidir.

Takipne ile beraber taşikardi de saptanır. Çok ciddi atakta bradikardiye dönüşür. Atak sırasında plevral basıncın daha da negatifleşmesine bağlı olarak sistolik arter basıncının inspiryumda, ekspiryumda nazaran daha düşük bulunmasına pulsus paradoksus denir. Normal inspirasyon esnasında sistemik arteriyel basınçta 5-8 mmHg'lık düşüş normaldir. Sistolik arter basıncının normal inspirasyonda 10 mmHg veya daha fazla düşmesiyle pulsus paradoksus oluşur (14). Pulsus paradoksus sadece kalp tamponadına spesifik olmayıp kronik obstrüktif akciğer hastalığı, restriktif perikardit, hemorajik şok, masif pulmoner emboli, tansiyon pnömotoraks, trakeal kompresyon, sağ ventrikül infarktüsü, restriktif kardiyomiyopati, kitle nedeniyle mediastinal ve kardiyak kompresyon, gebelik, aşırı obezite ve vena kava superiorun kısmi obstrüksiyonu gibi durumlarda da görülebilir. Özellikle ayırıcı tanı, komplikasyonlar ve risk faktörleri açısından, var olan fizik muayene bulguları da mutlaka değerlendirilmelidir.

Solunum Fonksiyon Testleri

Astımın tanı ve takibinde önemli rol oynarlar, ancak hasta yapabilecek durumda ise uygulanabilir. Spirometrik ve akım volüm ölçümlerinde; zorlu vital kapasite (FVC), FEV1, FEV1/FVC, zorlu ekspiratuar volümün % 25-75'indeki akım hızı ve PEF'te düşmeler saptanır.

Arter Kan Gazı

Hafif ve orta atakta genelde incelenmesine gerek yoktur. Ancak, PEF veya

FEV1 % 60'ın altına düşmeye başlayınca bozulmalar saptanır. Solunum yetersizliğinin ve atağın gidişi, parsiyel oksijen ve karbondioksit basınçları ve oksijen saturasyonu ile takip edilmelidir. Atakta başlangıç tedavisine yanıt vermeyenlerde ya da kötüleşmeyle ilgili kaygı duyulduğunda arter kan gazı analizi yapılmalıdır (56-57).

Akciğer Grafisi

Astım atağı sırasında çekilen akciğer grafisinde geçici olarak aşırı havalanma bulguları görülebilir. Ayrıca mukus tıkaçları ve mikroatelektaziler saptanabilir. Başka hastalıkların ayırıcı tanısı için veya komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla çekilmelidir (57).

Diğer Tetkikler

Kan sayımında lökositöz steroid tedavisine bağlı olabileceği gibi enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Normal erişkinde 0-200/mm³ olan eozinofil sayısı sıklıkla astım atağında, parazitozlarda, allerjik bronkopulmoner aspergilloziste (ABPA) ve pulmoner eozinofili sendromlarında artmış olabilir. Kardiyak açıdan riskli hastalarda veya ayırıcı tanıda EKG istenebilir. Yapışkan çok az balgam ya da enfeksiyon varsa pürülan balgam eşlik edebilir.

Ayırıcı Tanı

Solunum yolu enfeksiyonları bazen bronş aşırı duyarlılığına yol açarak atağa benzer semptomlarla seyrederek. Sol kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem, özellikle çocuklarda yabancı cisim aspirasyonu benzer klinik tabloya yol açar. İnspiratuar akımda azalmayla seyreden üst solunum yolu obstrüksiyonuna yol açan değişik patolojiler de akılda tutulmalıdır. Pnömotoraks, pulmoner emboli, kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri, ABPA ve hipersensitivite pnömoni atakları, vokal kord disfonksiyonu, bronşektazi astım atakla karışabilir. Ancak anamnez ve yardımcı tetkikler ile doğru tanı konabilir.

Komplikasyonlar

Mukus tıkaçlarına bağlı segment ya da lob atelektazileri gelişebilir. Şiddetli öksürük nöbetleri sonrası pnömotoraks gelişebilir. Kardiyovasküler komplikasyonlardan aritmiler ve kor pulmonaleye rastlanabilir.

ASTIM ATAK ŞİDDETİ

Astımlı bir hastada atağın şiddetini belirlemede klinik ve laboratuvar bulgulardan yararlanılır. Tablo-2'den de görülebileceği gibi yapılan muayene ve incelemeler sonucu hastalar atak şiddetine göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dört gruba ayrılır (56).

Tablo-2: Astım atak şiddetinin değerlendirilmesi (56)

	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken	İstirahatte	
Konuşma	Cümleler	Kısa cümlelerle	Kelimelerle	
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu
Solunum hızı	Artmış	Artmış	>30/dakika	
Yardımcı solunum kası	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoks solunum
Hışıltı	Ekspiryum sonu	Gürültülü	Gürültülü	Yok
Nabız/dakika	<100	100-120	>120	Bradikardi
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken	İstirahatte	
PEF %	>80	60-80	<60(<100/litre/dakika)	
PaO2 ve/veya PaCO2	Normal	PaO2>60mmHg, PaCO2<45mmHg	PaO2<60mmHg, PaCO2>45 mmHg	
O2 saturasyon %	>95	91-95	<90	

Acil polikliniklerinde PEFmetre ve pulseoksimetre cihazlarının bulundurulması ve pnömotoraksı dışlamak için akciğer grafilerinin çektilmesi uygun olacaktır. Nabız oksimetresi ile ölçülen oksijen saturasyonu % 90'ın altında kalan hastalarda arter kan gazı ölçülmelidir (57, 58). Atakta gelen bir hastada atağın şiddetinin belirlenmesi, atağın şiddetine göre hızlı bir şekilde tedavinin başlanması, hastayı atağa sokan nedenin belirlenmesi, hastanın eğitilmesi ve gerekli uyarılarda bulunulması önemlidir (57, 58).

ASTIM ATAK TEDAVİSİ

Astımda tamamen kontrol altında olan hastalar atak geçirmezler. Tedavi atağın ağırlık derecesine bağlıdır. Atak tedavisinin ana ilacı kısa etkili β_2 agonistlerdir. Dakikalar içinde etkili bronkodilatasyon sağlar. Solunum fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik yaratmayan hafif ataklarda β_2 agonist kullanımıyla hasta tamamen

düzelirse ek tedaviye gerek kalmayabilir. Hazne ile birlikte kullanılan ölçülü doz inhalerle verilir. Yirmi dakikada bir 2-4 puf, sonra hastanın durumuna göre bir ile dört saatte bir 2-4 puf veya nebulizatör cihazıyla 2,5 mg salbutamol solüsyonu da aynı aralıklarla veya ağır olgularda devamlı inhalasyon şeklinde uygulanabilir (21, 57, 58).

Orta ve ağır ataklarda β_2 agoniste hemen yanıt alınmazsa ve PEF %80'in altına indiğinde oral veya intravenöz steroidler tedaviye eklenir (57). Hastanın ağırlık derecesine göre 0,5-1 mg/kg prednizolon veya metilprednizolon verilir. Günde 2-4 doz olarak uygulanan steroid hastanın durumu ve solunum fonksiyonları normale döndükten sonra azaltılarak 7-10 günde kesilir. Eğer hastaya uzun süreli tedavide inhale steroid eklenmişse sistemik steroid dozunun azaltılmasına gerek kalmayabilir.

Oksijen atakla gelen hastada hemen diğer tedavilerden önce başlanarak sürdürülmelidir. Arteriyel kandaki oksijen saturasyonu erişkinde %91 üzerinde olması sağlanır. İpratropium bromür ilk saat içinde 30 dakikada bir nebulizatör ile 0,5 mg veya spacer aracılığı ile 4-8 puf verilebilir. Salbutamol ile kombine formu daha etkilidir (14,58).

Esas tedavi edici ilaçlarla tam düzelmeye sağlanamayan hastalarda teofilin, aminofilin kullanılabilir. İntravenöz yolla daha önce kullananlarda 3 mg/kg, kullanmamış olanlarda 6 mg/kg dozunda infüzyonla verilir (57, 58).

Eğer bronkodilatör ilaçlara yanıt alınamıyorsa entübasyondan önce son bir seçenek olarak adrenalini kullanılabilir. Bu durumda 1/1000'lik adrenalinden 0,3 cc kadar kullanılır. Koroner arter hastalığı olanlarda, gebelikte, tirotoksikozda ve malign hipertansiyonda kontrendikedir (57, 58).

HASTANEYE YATIRMA KRİTERLERİ

Tedaviye rağmen solunum semptomlarında düzelmeye olmayışı, inspiyum ve ekspiyumda wheeze veya sessiz toraks bulgularının olması, yardımcı solunum kası kullanımını, nabız >100/dakika, solunum sayısı >30/dakika, PEF < %30, SaO₂ < %90, PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 45 mmHg olmasıdır.

YOĞUN BAKIMA SEVK VE ENTÜBASYON KRİTERLERİ

Uygun ve yeterli tedaviye rağmen; solunum sayısı >30/dakika, sessiz akciğer, paradoksal solunum, gittikçe artan siyanoz, terleme, bilinç bulanıklığı gibi belirtiler olması, parsiyel karbondioksit basıncının tedaviye rağmen artması ve pH' da düşme eğilimi, PEF'te ciddi düşme olmasıdır.

TEDAVİNİN AMAÇLARI

Mortalite önlenmelidir. Hipoksemi ve varsa hiperkapni en kısa sürede düzeltilmelidir. Solunum fonksiyon testleri, kişisel veya beklenen değerlerin %80'i değerine getirilmelidir. Sonraki ataklar önlenmelidir.

PROGNOZU AĞIR OLAN ASTIM ATAKLARI

Daha önce hayatı tehdit eden ağır akut atak öyküsü olanlar, son bir yıl içinde astım atağı nedeni ile hastaneye yatma veya acil servise başvuranlar, sistemik steroid kullanan veya yeni kesmiş olanlar, ayda bir kutudan fazla kısa etkili β 2 agonist gereksinimi olanlar, psikiyatrik hastalıkları nedeni ile sedatif ilaç kullananlar, ek kardiyovasküler veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar ve astım tedavi planına uyumsuz hastalarda astım ataklarının prognozu daha ağırdır (57).

Astım atağında prognoza ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Carroll ve arkadaşlarının fatal ve fatale yakın astım ataklara ilişkin çalışmalarında, hayatı tehdit eden ya da şiddetli astım atak öyküsünün bulunması, astım atak nedeniyle hastane ya da acil başvurularının olması, yetersiz ilaç tedavisi veya depresyon gibi psikososyal faktörlerin varlığı, astımdan ölüm için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (60). Amr El-Ekiaby ve arkadaşlarının çalışmasında yetersiz antiinflamatuvar tedavinin ciddi ataklara neden olduğu gösterilmiştir (61). Salmeron ve arkadaşlarının astım şiddeti ve acil tedavisi üzerine yaptıkları prospektif çalışmada, acil ya da hastane başvurusu gerektiren akut astım atakları genellikle uzun süreli tedavi eksikliğine bağlanmıştır. Atakların şiddeti ileri yaş, erkek cinsiyet, steroid kullanımı ve bir önceki yıldaki hastane başvurusu ile anlamlı ilişkili saptanmıştır (62).

Pinnock ve arkadaşları 6 hafta boyunca 378 akut astım epizodunu incelemişlerdir. Atak geçirenlerin %61'ini 15 yaş üzerinde ve yetişkinlerin % 64'ünü kadın olarak saptamışlardır. Atakla başvuranların %94'de daha önceden astım tanısı saptanmıştır. Hastaların %62'sinde son bir yılda en az 1 atak öyküsü olup, atakların %7,4'ü hayatı tehdit edici şiddette saptanmıştır. British Thoracic Society'e (BTS) göre atakların yeterli değerlendirilememesi ve astım atak şiddetinin derecesini belirlemedeki başarısızlıklar yetersiz acil tedavisi ve hastane başvurularındaki gecikmelerle sonuçlanmaktadır. Bu sebeple kronik astım tedavisinde basamaklı yaklaşımın önemine ve akut astım tedavisinin kategorize edilmesine dikkat çekilmiştir (63).

Hoskins ve arkadaşlarının çalışmasında astım tedavi basamağı arttıkça astım atak riskinin arttığı bildirilmiştir. BTS'nin astım rehberlerine göre tüm basamaklardaki hastaların atak riski olduğu belirtilmiştir (64). Sethi ve arkadaşlarının 2 ila 15 yaş arası astım ataklı çocuklarda yaptıkları çalışmada, pulsus paradoksus (> 10 mm Hg OR =1.02), daha küçük yaş (< 5 yaş, OR= 0,98) ve yardımcı solunum kası kullanımı (OR=89,6) hospitalizasyon için bağımsız klinik belirleyiciler olarak gösterilmiştir (61). Bu üç klinik belirleyiciden herhangi ikisinin varlığı %90 sensitive ve % 96 spesifik olarak saptanmıştır (65).

GEREÇ VE YÖNTEM

Astım ataklı olgu grubu: Bu çalışmaya Ekim 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisi ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran Global Initiative for Asthma (GINA) kriterlerine göre (56) astım atak tablosunda olan, aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan ve bilgilendirilmiş imzalı onam formu okutulduktan sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 30 hasta alındı.

Atak sonrası olgu grubu: 30 astım ataklı olgudan 25'i atak sonrası stabil dönemlerinde (oral steroid verilmişse tedavi bitiminden en az 10 gün sonra) tekrar değerlendirilmiştir. Atak sonrası stabil dönemde değerlendirilemeyen 5 olgudan 3'ü telefonla aranmasına rağmen muayene kontrolüne gelmemiştir, 1 olgunun tez sonlandırılacağı dönemde, astım açısından hala stabil olmadığı ve atak nedeniyle başka merkezde tekrar tedavi edilmekte olduğu öğrenilmiştir, diğer 1 olgunun da astım dışında ortaya çıkan başka bir tıbbi durum nedeniyle takip edildiği sağlık kurumunda öldüğü hasta yakınlarından öğrenilmiştir.

Stabil astımlı olgu grubu: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Astım polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran stabil astımlı hastalar arasından, astım tedavisi altında en az iki aydır stabil olan, aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan ve bilgilendirilmiş imzalı onam formu okutulduktan sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 41 hasta stabil astımlı olgu grubu olarak alındı.

Sağlıklı kontrol grubu: Herhangi bir hastalık, atopi ya da bir aydan kısa süreli geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan gönüllüler arasından ayrıca aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan ve bilgilendirilmiş imzalı onam formu okutulduktan sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 42 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak alındı.

Dışlama kriterleri: 18 yaşının altında olanlar, kanda sitokin düzeylerini ve oksidan parametrelerini etkileyebilecek obezite, sigara içiciliği, ek başka bir hastalık olması (bağ doku hastalığı, malignite, kalp hastalığı gibi) ve bu nedenle çeşitli ilaç

kullanım öyküsü olanlar hiçbir grupta çalışmaya alınmadı.

ETİK KURUL VE BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJE KOMİSYONU ONAYI

“Astım atağında sitokin düzeyi ve oksidan yükün atak prognozuna etkisi” isimli tez projemiz, Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Başkanlığından 29.05.06 tarih ve B.30.2.PAÜ. 0.01.00.00-200/2699 sayısı ile onay almıştır. 2007TPF010 no’lu araştırma projemiz Bilimsel Araştırma Proje Komisyonunun Mayıs 2007 tarihinde aldığı karar ile desteklenmiştir.

Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun, yaş, cinsiyet, BMI, meslek riski (mesleki toz, gaz veya buhar maruziyeti öyküsüne göre), sigara içimi gibi sosyodemografik verileri anamnez formu ile kaydedildi.

Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve BMI açısından birbirine benzer yapıda olmalarına dikkat edildi. BMI, kilonun (kilogram cinsinden), boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle hesaplandı. Astım ataklı ve stabil astımlı grupta astımla ilgili ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı.

Astım ataklı ve stabil astımlı grubun astım ilaç kullanma durumları, son bir yıldaki atak sayıları, atak nedeniyle entübasyon öyküleri olup olmadığı, PEFmetre kullanma durumları, kulak burun boğaz (KBB) hastalığı ve KBB cerrahisi öyküleri anamnez formu ile kaydedildi.

Astım ataklı ve stabil astımlı grupta, astım için bilinen risk faktörleri anamnez formuyla değerlendirildi. Konağa ait risk faktörlerinden olan atopinin öyküde olup olmadığı ve varsa (konjunktivit, allerjik rinit, ürtiker, besin ve ilaç allerjisi) hangisi ya da hangilerinin olduğu ile ailede astım veya atopi öyküsünün olup olmadığı sorgulandı ve atopi deri prick testleri ile değerlendirildi.

DERİ PRİCK TESTİ

Deri prick testinde standart olarak epidermal karışım, ot karışımı, mantar karışımı, ağaç karışımı, ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus* (D.p.) ve *Dermatophagoides farinae* (D.f.)), çimen karışımı, buğday, çayır otu, köpek epiteli, kedi postu, zeytin ağacı, pamuk ve hamam böceği alerjenleri değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik alındı. Negatif kontrole verilen cilt reaksiyon çapının ≥ 3 mm üzerindeki allerjik reaksiyonlar pozitif olarak kabul edildi (66).

Çevresel faktörlerden ev içi ve ev dışı allerjen maruziyeti, sigara kullanma durumu, tozlu, gazlı veya buharlı iş ortamı (meslek riski) olup olmadığı, bacasız soba, tandır tezek kullanma durumu, aspirin veya ağrı kesici ilaç allerjisi ve hava kirliliği, viral enfeksiyonlar ve hayvanlarla temasta solunum yakınmalarında artış olup olmadığı sorgulandı.

STABİL ASTIM AĞIRLIK DERECESESİ

Stabil astım ağırlık dereceleri GINA'da yer alan semptomlara göre değerlendirildi (67). Astımlı tüm olguların ilk tanı aldıkları sıradaki astım ağırlık dereceleri alındı. Tablo-3'te GINA'ya göre astım ağırlık derecelerinin belirlenmesi gösterilmektedir.

Tablo-3: GINA'ya göre astım ağırlık derecesinin belirlenmesi (67)

Astım semptom sıklığı	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Ağır persistan
Semptomlar	<1 kez/hafta	≥ 1 kez/hafta	Her gün	Her gün
Gece semptomları	<2 kez/ay	≥ 2 kez/ay	>1 kez/hafta	Sık
Alevlenmeler	Kısa	Aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Aktivite kısıtlanması var
PEF ya da FEV1% beklenenin	≥ 80	≥ 80	60-80	≤ 60
PEF ya da FEV1 değişkenlik %	<20	20-30	>30	>30

Astım atak sırasında ve atak sonrası stabil dönemdeki olgular ile stabil astımlı gruptaki hastaların kendi ifadeleri doğrultusunda semptom skorları ve borg dispne indeksleri (BDI) kaydedildi.

Semptom skoru, son bir haftadaki gündüz ve/veya gece nefes darlığı sıklığına, kısa etkili β_2 mimetik ihtiyacına ve astımın günlük işleri ne sıklıkta engellediğine göre (her soruda 0-1 gün:0 puan, 2-4 gün:1 puan, 5-7 gün: 2 puan) elde edilen puanların toplamından oluşturuldu. Semptom skoru ile hastalar, en iyi durumu yansıtan 0 puan (iyi kontrol) ve solunum şikayetlerinin en sık ve şiddetli olduğunu yansıtan 8 puan (kötü kontrol) arasında değerler aldı.

BDI, nefes darlığı şiddetini 0 (hiç nefes darlığı yok) ile 10 (maksimal) arasında derecelendiren uluslararası bir dispne skalasıdır. BDI'e göre 0:hiç nefes darlığı yok, 0,5:çok çok hafif nefes darlığı, 1:çok hafif nefes darlığı, 2:hafif nefes darlığı, 3.orta nefes darlığı, 4:biraz şiddetli nefes darlığı, 5:şiddetli nefes darlığı, 7:çok şiddetli nefes darlığı, 9:çok çok şiddetli nefes darlığı ve 10:maksimum nefes darlığı düzeyini yansıtmaktadır.

Astım ataklı hastalarda pulse oksimetre ile saturasyon %'si 92 ve altında olan olgularda arter kan gazı analizi yapıldı. Atakla gelen hastalarda tedavi başlamadan önce 0.saat, tedaviden sonraki 1.saat, 6. saat, 12.saat, 18.saat ve 24.saatteki PEF ölçümleri kaydedildi.

ASTIM ATAĞINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER

Astım ataklı grupta, olası tetikleyici faktörlerden allerjenle karşılaşma, hava kirliliği, solunum enfeksiyonu, egzersiz, hava değişikliği, gıda ve katkı maddeleri, ilaçlar, aşırı emosyonel durum, KBB hastalığı (rinit-sinüzit-polip), reflü, menstruasyon, doğum veya menapoz gibi durumların solunum şikayetlerini arttırıp arttırmadığı anamnez formuyla değerlendirildi. Atağın tetiklenmesinde enfeksiyöz etkenlerin varlığını ortaya koymak için balgam çıkaran olgularda balgam kültürü gönderildi.

ASTIM ATAĞININ AĞIRLIĞININ SKORLANMASI

GINA atak şiddeti kriterlerini kullanarak, kendi oluşturduğumuz skora göre, astım ataklı olguların her birinin atak şiddet skoru hesaplandı. Buna göre ≤ 10 puan hafif atak, 11 - 20 puan arası orta atak, 21-30 puan arası ağır atak ve ≥ 31 puan çok ağır atak olarak sınıflandırıldı ve bu skor GINA skor olarak kaydedildi. Tablo-4'te GINA ve GINA skorlamasına göre atak şiddetinin sınıflaması gösterilmektedir.

Tablo-4: Astım atak şiddetinin değerlendirilmesi (GINA ve GINA skoruna göre)

	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken	İstirahatte	
Konuşma	Cümlelerle	Kısa cümlelerle	Kelimelerle	
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu
Solunum hızı	Artmış	Artmış	>30/dakika	
Yardımcı solunum kası	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoks solunum
Hışıltı	Ekspirasyon sonu	Gürültülü	Gürültülü	Yok
Nabız/dakika	<100	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	<10 mmHg	10-25 mmHg	<25 mmHg	Olmayabilir
PEF %	>80	60-80	<60(<100/litre/dakika)	
PaO ₂ ve/veya PaCO ₂	Normal	PaO ₂ >60mmHg, PaCO ₂ <45mmHg	PaO ₂ <60mmHg, PaCO ₂ >45 mmHg	
O ₂ saturasyon %	>95	91-95	<90	
GINA skor	≤ 10 puan	11-20 puan	21-30 puan	≥ 31 puan

GINA atak şiddeti sınıflamasında yer alan nefes darlığı düzeyi, konuşabilme düzeyi, uyanıklık düzeyi, solunum hızı/dakika, yardımcı solunum kası kullanımı ve suprasternal çekilme olup olmadığı, wheeze olup olmadığı veya hangi solunum

siklusunda olduğu, nabız hızı/dakika, pulsus paradoksus olup olmadığı ve düzeyi, oda havası PaO₂ ve/veya PaCO₂ düzeyi ve oda havası SaO₂ düzeyleri parametreleri kullanıldı.

Solunum muayenesinin normal (1), ekspiryum sonu wheeze (2), ekspiryum boyu wheeze (3), inspiryum ve ekspiryum boyu wheeze (4), yardımcı solunum kası kullanma (5), wheeze ve yardımcı solunum kası kullanma (6) durumlarına göre sırasıyla skor verilerek fizik muayene skoru oluşturuldu.

GINA atak şiddeti sınıflamasında belirtildiği gibi, nefes darlığının yürümekle (1), konuşurken (2), istirahatte (3) ya da solunum durması (4) şeklinde olmasına göre sırasıyla skor verilerek, nefes darlığı skoru oluşturuldu.

GINA atak şiddeti sınıflamasında belirtildiği gibi, konuşabilmenin uzun cümle (1), kısa cümle (2), kelime kelime (3) şeklinde olmasına göre sırasıyla skor verilerek, konuşabilme skoru oluşturuldu.

GINA atak şiddeti sınıflamasında belirtildiği gibi, bilinç durumunun ajite değil (1), ajite (2) , bilinç bulanıklığı (3) şeklinde olmasına göre sırasıyla skor verilerek, bilinç skoru oluşturuldu.

Solunum hızının <18/dakika (1), 18-30/dakika (2), ≥31/dakika şeklinde olmasına göre sırasıyla skor verilerek, solunum skoru oluşturuldu.

GINA atak şiddeti sınıflamasında belirtildiği gibi, nabız hızının <100/dakika (1) , 100-120/dakika (2), ≥121/dakika (3), bradikardik (4) şeklinde olmasına göre sırasıyla skor verilerek, nabız skoru oluşturuldu.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Biyokimyasal analizler, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Astım ataklı olgulardan atak tedavisi öncesi ve atak tedavisi bitiminden sonra sistemik steroid tedavisi kesildikten (sistemik steroid verilmişse) en az 10 gün sonra stabil durumda olmak üzere toplam iki defa,

stabil astımlı olgular ve sağlıklı kontrol grubu olgularından ise bir kere 12'ser cc venöz kan örnekleri alındı. Stabil astımlı, sağlıklı olgular ve atak sonrası kontrol olgularda kan örnekleri sabah saat 8-10 arası en az 8 saatlik açlıktan sonra bir adet antikoagölan içermeyen ve iki adet EDTA'lı ve sitratlı tüplere alındı. Antikoagölan içermeyen kan 3000xg de 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumdan CRP düzeyi ölçüldü ve kalan serum eppendorf tüplere paylaştırıldı ve IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α ve MDA düzeylerinin ölçülmesi için çalışma gününe kadar -20°C'de biyokimya laboratuvarında saklandı. EDTA'lı tüpe alınan kanda ise hemogram çalışıldıktan sonra antioksidan belirteçlerden olan GSH düzeyinin ölçülmesi için -20°C'de saklandı. Sitratlı tüpe alınan kandan ise bir saatlik ESH ölçümü yapıldı.

İNERLÖKİNER VE TNF- α ÖLÇÜMLERİ

Ölçümler hazır ticari kitler (Biosource, Invitrogen Corp. CA, USA) kullanılarak katı fazlı sandviç ELISA yöntemi ile yapıldı. Yöntem üreticinin belirttiği şekilde uygulandı. İnsan interlökinlerine ve TNF- α 'a özgün monoklonal antikörlerin bağlanmış olduğu kuyucuklara serum örnekleri, kontrol örnekleri ve standartlar eklenmiş, inkübasyon sonrası ikinci biyotinitle monoklonal antikörler eklenmiş ve serumda bulunan interlökin antijenlerinin her iki antikora da bağlanması sağlanmıştır. Bağlanmamış ikinci antikörün uzaklaştırılmasından sonra Streptavidin-Peroksidaz eklenmiş ve bağlanmamış fazla enzim uzaklaştırılmıştır. Daha sonra substrat eklenmiş ve bağlı enzim ile renkli ürüne dönüştürülmüştür. Oluşan renkli ürün serumda bulunan interlökin miktarı ile orantılıdır. Oluşan renk şiddeti ELISA okuyucusu ile kit üreticisinin belirttiği dalga boylarında ölçüldü. Elde edilen veriler standart eğriler aracılığı ile değerlendirildi ve interlökinlerin serum örneklerindeki değerleri hesaplandı.

ERİTROSİTLERDE İNERGENMİŞ GSH ÖLÇÜMÜ

GSH ölçümü, Beutler vd (1963)'nin açıkladığı yöntemine göre yapıldı (68). Kısaca; EDTA'lı tüplerden 0,2 ml kan alındı ve başka cam tüpe konuldu. Üzerine +4 °C'de 1,8 ml soğutulmuş distile su ve 3,0 ml çöktürücü solüsyon eklendi. Cam tüpün ağzı parafin ile kapatıldıktan sonra 3-5 dakika kadar alt-üst edildi. Renk kahverengi olunca (boza rengi gibi) elde edilen karışım başka tüplere filtre kağıdından süzöldü

(FİLTRAT). Ölçümlerin yapılabilmesi için kör, standart ve yalancı filtrat hazırlandı.

Hazırlanan kör, standart ve örnekler “UV-1601- Shimadzu marka UV Visible Spectrophotometer”da 412 nanometre (nm)’de okutuldu. Okunan değerler kaydedildi ve konsantrasyon çevirme işleminden sonra GSH değerleri hematokrit değerlerine bölündü.

PLAZMADA LİPİD PEROKSİDASYON-MDA ÖLÇÜMÜ

MDA düzeyinin belirlenmesinde MDA’nın tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girdiği yöntem kullanıldı (69). Bunun için standart, örnek ve kör hazırlandı. Hazırlanan karışımlar vorteks’lendi ve 95°C sıcaklığında su banyosunda 1 saat bekletildi. Süre bitiminde karışımlar 15 dakika soğumaya bırakıldı. Kapaklı tüplerdeki karışım normal cam tüplere aktarıldı ve 4000 revolution per minute (rpm)’de 10 dakika santrifüj edildi. Üzerindeki berrak sıvı alındı ve örnekler 532 nm’de köre karşı okutuldu. Okunan değerler kaydedildi ve konsantrasyon çevirme işleminden sonra değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler windows tabanlı SPSS istatistik programından yararlanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde, merkezi eğilim ölçütleri (ortalama, ortanca (medyan)), yaygınlık ölçütleri (standart sapma, çeyrekler, minimum, maksimum) kullanıldı. İsimsel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizleri, ölçümsel değişkenlerin analizlerinde, normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için parametrik analizler (t testleri, ANOVA), normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerde nonparametrik analizler (Mann Whitney U, Kruskal Wallis) kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda yapılan ANOVA analizi sonrası ikili karşılaştırmalarda (post hoc) Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında hemogram parametreleri, oksidan ve antioksidan parametreler, akut faz reaktanları ve sitokin parametreleri arasındaki farkların analizi amacıyla ANOVA testi kullanıldı. Bu üç grubun yaş ortalamaları ve BMI açısından karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılırken, cinsiyet ve meslek riski açısından karşılaştırmalarında ki-kare analizi kullanıldı. Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki tüm laboratuvar parametreleri,

semptom skorları, BDI ve PEF değerleri arasındaki farkların analizi amacıyla paired-samples t testi kullanıldı. Astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında son bir yıldaki atak sayıları, semptom skorları, BDI ve PEF değerleri arasındaki farkların analizi amacıyla independent-samples t testi kullanıldı. Astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında, sigara içiciliği, astım ağırlık dereceleri, atopi öyküleri, non steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaç allerji öyküleri, KBB hastalık ve KBB cerrahi öyküleri, reflü ve PEFmetre kullanma öykülerindeki farkların analizi amacıyla ki-kare analizi kullanıldı. KBB hastalık öyküsü, atopi öyküsü, allerjen maruziyeti, meslek riski, NSAİ ilaç allerjisi ve reflü öyküsü ile hastanede kalış süresi ve GINA skor arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Solunum enfeksiyonu varlığı, emosyonel stres varlığı, hava kirliliği ve allerjenle karşılaşma öyküsü ile hastanede kalış süresi arasındaki anlamlılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. PEFmetre kullanma durumu ile hastanede kalış süresi ve GINA skor arasındaki anlamlılık Kruskal-Wallis yöntemi ile değerlendirildi. GINA'ya göre olan atak şiddeti sınıflamasına göre gruplar arasında, hastanede kalış süreleri, tüm laboratuvar parametreleri, semptom skorları, BDI ve PEF değerlerindeki farkların analizi amacıyla ANOVA testi kullanıldı. GINA skor ve hastanede kalış süresi ile tüm laboratuvar parametreleri, semptom skorları, BDI ve PEF değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya 30 astım ataklı olgu, 41 stabil astımlı olgu ve 42 sağlıklı kontrol olgu alındı. 30 astım ataklı olgudan 25'i atak sonrası, astım açısından stabil oldukları dönemde tekrar değerlendirildi. 5 astım ataklı olgu çeşitli nedenlerden dolayı tekrar değerlendirilemedi. Stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikler (yaş, cinsiyet ve BMI) açısından astım ataklı gruba benzer yapıda olmalarına dikkat edildi. Astım ataklı olgu grubunun yaş ortalaması 48,17±16,45 (21-78 yaş), stabil astımlı olgu grubunun yaş ortalaması 48,76±14,88 (19-74 yaş) ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 36,07±11,92 (24-68 yaş) saptandı. Post-hoc analizde, yaş ortalaması açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptanmazken (p=0,984), sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması, astım ataklı ve stabil astımlı gruptan daha gençti ve bu fark sırasıyla anlamlı saptandı (p=0,002, p=0,000). Astım ataklı grubun 26 (%86,7)'si kadın, 4 (%13,3)'ü erkek, stabil astımlı grubun 36 (%87,8)'si kadın, 5 (%12,2)'i erkek, sağlıklı kontrol grubunun 32 (%76,2)'si kadın, 10 (%23,8)'u erkekti. Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,308). Tablo-5'te bu üç grubun demografik özellikleri karşılaştırılmaktadır.

Tablo-5: Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması

	Astım Ataklı Grup	Stabil Astımlı Grup	Sağlıklı Grup	p
Yaş (ort.±SS)	48,17±16,45	48,76±14,88	36,07±11,92	0,000
Kadın:(n (%))	26 (86,7)	36 (87,8)	32 (76,2)	0,308
Erkek:(n (%))	4 (13,3)	5 (12,2)	10 (23,8)	
Toplam	30	41	42	

Hafif atak şiddetinde olan hastaların yaş ortalaması 35,83±10,30, orta atak şiddetinde olan hastaların yaş ortalaması 50,33±16,56, ağır atak şiddetinde olan hastaların yaş ortalaması 52,78±16,98 saptandı. GINA ve GINA skoruna göre hafif, orta ya da ağır atak şiddetinde yer alan hastalar arasında, yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,112, p=0,079). GINA'ya göre hafif ve orta atak

şiddetindeki hastalar ile ağır atak şiddetindeki hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,218).

SİGARA

Sigaranın serum sitokin düzeylerini etkileme özelliği bilindiği için, aktif sigara içenler hiçbir grupta çalışmaya alınmadı. Astım ataklı grubun 5 (%16,7)'i, stabil astımlı grubun 6 (%14,6)'sı sigarayı bırakmıştı. Astım ataklı grubun 17 (%56,7)'si, stabil astımlı grubun 25 (%61)'i pasif içici idi. Sigara içme öyküsü ya da pasif içicilik açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). GINA'ya göre ağır atak şiddetinde yer alan hastalar ile hafif ve orta atak şiddetinde yer alan hastalar arasında sigara içme durumu (aktif sigara içenler çalışmaya alınmadı) açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,479).

ASTIM AĞIRLIK DERECELERİ

İlk astım tanısı aldıkları sıradaki astım ağırlık derecelerine göre olgular değerlendirildiğinde, astım ataklı grubun 10 (%33,3)'u intermittan, 7 (%23,3)'si hafif persistan, 12 (%40)'si orta persistan ve 1 (%3,3)'i ağır persistan astım basamağında saptandı. Stabil astımlı grubun 5 (%12,2)'i intermittan, 32 (%78)'si hafif persistan ve 4 (%9,8)'ü orta persistan astım basamağında saptandı. Astım ataklı ve stabil astım grup, astım ağırlık dereceleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p=0,001). Tablo-6'da ilk astım tanısı aldıkları sıradaki astım ağırlık derecelerine göre, astım ataklı ve stabil astımlı gruplar karşılaştırılmaktadır.

Tablo-6: Astım ağırlık derecelerine göre astım ataklı ve stabil astımlı grubun karşılaştırılması

	Astım ataklı grup		Stabil astımlı grup		p
	Sayı	%	Sayı	%	
İntermittan ve hafif persistan	17	56,7	37	90,2	0,001*
Orta persistan ve ağır persistan	13	43,3	4	9,8	
Toplam	30	100	41	100	

*ki-kare

İlk tanı sırasındaki astım ağırlık derecelerine göre intermittan ve hafif persistan astım basamağındaki 54 hastanın yaş ortalaması 47,02±14,99, orta ve ağır persistan

astım basamağındaki 17 hastanın yaş ortalaması $53,24 \pm 16,40$ saptandı, astım ağırlığı arttıkça, yaş ortalamasının arttığı görüldü ama bu fark anlamlı saptanmadı ($p=0,149$).

İlk tanı sırasındaki astım ağırlık derecelerine göre intermittan ve hafif persistan astım basamağındaki 54 hastanın astım tanı süresi ortalaması $7,75 \pm 8,58$ yıl, orta ve ağır persistan astım basamağındaki 17 hastanın astım tanı süresi ortalaması $9,15 \pm 6,96$ yıl saptandı, astım ağırlığı arttıkça, astım tanı süresinin arttığı görüldü ve bu fark anlamlı saptanmadı ($p=0,544$).

ASTIM TEDAVİ UYUMU

Çalışmaya alındıkları anda astım ilaçlarını kullanıp kullanmadıkları sorgulandığında, astım ataklı grubun 22 (%73,3)'sinin, stabil astımlı grubun 40 (%97,6)'ının astım ilaçlarını kullandığı saptandı. Astım ataklı grubun 8 (%26,7)'nin, stabil astımlı grubun 1 (%2,4)'nin astım ilaçlarını kullanmadığı saptandı. Astım ilaçlarını kullanmama (tedavi uyumsuzluğu), astım ataklı grupta stabil astımlı gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,003$). Astım tedavi uyumsuzluğu ile son bir yıldaki ortalama atak sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,599$). Atak öncesinde astım ilaçlarını kullandığını belirten 22 astım ataklı hastanın ortalama hastanede kalış saati $67,09 \pm 91,67$, astım ilaçlarını kullanmadığını belirten 8 astım ataklı hastanın ortalama hastanede kalış saati $46,13 \pm 76,70$ saptandı. Astım ilaçlarını kullanan ve kullanmayan ataklı hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,540$).

RİSK FAKTÖRLERİ

Atopi Öyküsü

Astım için bilinen risk faktörlerini sorguladığımız ankette, astım ataklı grubun 26 (%86,7)'sında, stabil astımlı grubun 33 (%80,5)'ünde atopi öyküsü saptandı. Astım ataklı grubun 4 (%13,3)'ünde, stabil astımlı grubun 8 (%19,5)'inde atopi öyküsü saptanmadı. Astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında atopi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,362$).

GINA'ya göre ağır atak şiddetinde yer alan hastalar ile hafif ve orta atak şiddetinde yer alan hastalar arasında atopi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,655$).

Atopiyi ayrıntılı değerlendirmek için, öyküde allerjik rinit, konjuktivit, ürtiker, besin ve ilaç allerjisi olup olmadığı sorgulandı. Allerjik rinit, konjuktivit, ürtiker, besin ve ilaç alerjisi öyküsü açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Allerjik rinit, astım ataklı grubun 23 (%76,7)'ünde, stabil astımlı grubun 25 (%61)'inde saptanırken, astım ataklı grubun 7 (%23,3)'sinde, stabil astımlı grubun 16 (%39)'sında saptanmadı. Allerjik rinit, astım ataklı grupta stabil astımlı gruptan daha fazla saptandı ve bu fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Deri Prick Testi

Deri prick testi sonuçları bilinen 13 astım ataklı olgudan 5 (%38,5)'inin, 32 stabil astımlı olgudan 12 (%37,5)'sinin deri prick testi pozitif iken, astım ataklı olguların 8 (%61,5)'inin, stabil astımlı olguların 20 (%62,5)'sinin deri prick testi negatif saptandı. Astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında deri prick testi sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,605$).

Deri prick testi sonuçları bilinen, astım ataklı ve stabil astımlı hastalardan oluşan toplam 45 hastanın, 8 (%18,7)'i atopi öyküsü tanımlamadı ve bu 8 hastanın hepsinin deri prick testi negatif saptandı. 37 (%82,2) astımlı hasta atopi öyküsü tanımladı ve bunların 20 (%54,1)'sinde deri prick testi pozitif saptanırken, 17 (%45,9)'sinde deri prick testi negatif saptandı.

Allerjik rinit tanımlayan 48 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı $1,52\pm 1,91$, allerjik rinit tanımlamayan 23 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı $0,96\pm 2,12$ saptandı, aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,265$).

Astım ataklı grubun 6 (%20)'sında, stabil astımlı grubun 4 (%9,8)'ünde aspirin allerji öyküsü saptandı. Aspirin alerji öyküsü, astım ataklı grupta stabil astımlı gruptan daha fazla saptandı ve bu fark anlamlı değildi ($p=0,189$).

NSAİ ilaçlara allerji öyküsü olan 10 astımlı hastanın, son bir yıldaki ortalama atak sayısı ($2,7\pm 2,67$), NSAİ ilaç allerji öyküsü olmayan 61 astımlı hastanın son bir

yıldaki ortalama atak sayısından ($1,11 \pm 1,78$) anlamlı olmasa da yüksek saptandı ($p=0,099$).

Astımlı olgular, ailelerindeki astım veya atopi öyküsü açısından sorgulandığında, astım ataklı grubun 14 (%46,7)'ünde, stabil astımlı grubun 12 (%29,3)'sinde ailede astım veya atopi öyküsü saptandı. Astım ataklı grubun 16 (%53,3)'sında, stabil astımlı grubun 29 (%70,7)'unda ailede astım veya atopi öyküsü saptanmadı. Ailede astım veya atopi öyküsü astım ataklı grupta, stabil astımlı gruptan daha fazla tanımlandı ve bu fark anlamlı saptanmadı ($p=0,105$).

Hava Kirliliği

Risk faktörlerini sorguladığımız ankette, astım ataklı grubun 28 (%93,3)'inde, stabil astımlı grubun 39 (%95,1)'unda hava kirliliğinin solunum şikayetlerini arttırdığı saptandı.

Meslek

Astım ataklı grubun 17 (%56,7)'si astım açısından risksiz meslek (tozlu, gazlı, buharlı iş ortamı olmayan), 13 (%43,3)'ü riskli meslek (tozlu, gazlı, buharlı iş ortamı olan) sınıfındaydı. Stabil astımlı grubun 33 (%80,5)'ü risksiz meslek, 8 (%19,5)'i riskli meslek sınıfındayken, sağlıklı grubun 40 (%95,2)'i risksiz meslek, 2 (%4,8)'si riskli meslekle uğraşıyordu. Gruplar arasında meslek riski açısından anlamlı fark saptandı ($p= 0,000$). Riskli meslekle uğraşma oranı astım ataklı grupta, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubundan daha fazla saptandı. Tablo-7'de gruplar meslek riski açısından karşılaştırılmaktadır.

Tablo-7: Grupların meslek risklerinin karşılaştırılması

Meslek riski durumu	Astım ataklı grup Sayı (%)	Stabil astımlı grup Sayı (%)	Sağlıklı grup Sayı (%)	p
Riskli meslek	13 (%43,3)	8 (%19,5)	2 (%4,8)	0,00*
Risksiz meslek	17 (%56,7)	33 (%80,5)	40 (%95,2)	
Toplam	30	41	42	

*ki-kare

Riskli meslek tanımlayan 21 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı (1,38±1,69) ile riskli meslek tanımlamayan 50 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı (1,32±2,11) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,907).

GINA'ya göre ağır atak şiddetinde yer alan hastalar ile hafif ve orta atak şiddetinde yer alan hastalar arasında meslek riski açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,099).

Solunum Enfeksiyonları

Risk faktörlerini sorguladığımız ankette, astım ataklı grubun 28 (%93,3)'inde, stabil astımlı grubun 34 (%82,9)'ünde solunum enfeksiyonlarının solunum şikayetlerini arttırdığı saptandı. Astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında bu açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,175).

Astım ataklı grupta balgam çıkaran ve balgam kültür örneği veren 9 hastanın 2 (%22,22)'sinde bakteri üremesi saptanırken, 9 (%77,78)'unda üreme saptanmadı. Balgam kültüründe bakteri üremesi olan astım ataklı hastaların birisinde balgamda klebsiella pneumoniae ürerken, diğer hastanın balgamında A grubu β hemolitik streptokok ve penisilin duyarlı streptokok pneumoniae üredi.

KBB Hastalığı ve KBB Cerrahi Öyküsü

Astım ataklı grubun 20 (%66,7)'sinde, stabil astımlı grubun 24 (%58,5)'de KBB hastalık öyküsü saptandı. Astım ataklı grubun 10 (%33,3)'ünde, stabil astımlı grubun 17 (%41,5)'sinde KBB hastalık öyküsü saptanmadı. KBB hastalığı olup olmaması açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,328).

KBB hastalıkları tek tek sorgulandığında, sinüzit açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001). Sinüzit tanımlayan 8 hasta da astım atak grubundaydı. Nazal polip tanımlayan 3 hasta da astım atak grubundaydı ve astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında nazal polip açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,071). Nazal polip ve aspirin allerjisi öyküsü bir arada olan (Samter sendromu) 2 hasta da astım atak grubunda idi. Tablo-8’de astım ataklı ve stabil astımlı grup, sinüzit açısından karşılaştırılmaktadır.

Tablo-8: Astım ataklı ve stabil astımlı grubun sinüzit açısından karşılaştırılması

	Astım ataklı grup		Stabil astımlı grup		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Sinüzit yok	22	73,3	41	100	0,001*
Sinüzit var	8	26,7			
Toplam	30	100	41	100	

*ki-kare

Sinüziti olan 8 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı (3,00±2,00), sinüziti olmayan 63 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısından (1,13±1,90) anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,01). Nazal polipi olan 3 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı (4,00±1,73), nazal polipi olmayan 68 astımlı hastanın ortalama atak sayısından (1,22±1,92) anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,017).

KBB cerrahi öyküsü açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Astım ataklı grubun 3 (%10)’ünde, stabil astımlı grubun 3 (%7,3)’ünde KBB cerrahi öyküsü saptandı.

Reflü

Astım ataklı grubun 19 (%63,3)’unda, stabil astımlı grubun 25 (%61,0)’inde reflü tanımlanırken, astım ataklı grubun 11 (%36,7)’inde, stabil astımlı grubun 16 (%39)’sında reflü tanımlanmadı. Reflü varlığı açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,84). Tablo-9’da astım ataklı ve stabil astımlı grup reflü varlığı açısından karşılaştırılmaktadır.

Tablo-9: Astım ataklı ve stabil astımlı grubun reflü varlığı açısından karşılaştırılması

	Astım ataklı grup		Stabil astımlı grup		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Reflü olmayanlar	11	36,7	16	39,0	0,84*
Reflü olanlar	19	63,3	25	61,0	
Toplam	30	100	41	100	

*ki-kare

Body Mass İndeks

BMI ortalaması astım ataklı grupta $28,91 \pm 5,58$ kg/m², stabil astımlı grupta $28,07 \pm 4,47$ kg/m², sağlıklı kontrol grubunda $25,81 \pm 4,48$ kg/m² saptandı. Bu üç grup arasında BMI ortalaması açısından anlamlı fark saptandı (p=0,018). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun BMI ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun BMI ortalamasından yüksek saptandı ve bu yükseklik sırasıyla anlamlıydı (p=0,008, p=0,034). BMI ortalaması açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,465). Tablo-10’da grupların BMI ortalamaları karşılaştırılmaktadır.

Tablo-10: Grupların BMI ortalamaları

	Astım ataklı grup	Stabil astımlı grup	Sağlıklı grup	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
BMI	$28,91 \pm 5,58$	$28,07 \pm 4,47$	$25,81 \pm 4,48$	0,018*

*ANOVA

BMI ile yaş arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,434$, $p=0,000$).

GINA’ya göre hafif atak şiddetinde olan hastaların BMI ortalaması $26,51 \pm 4,08$ kg/m², orta atak şiddetinde olan hastaların BMI ortalaması $28,96 \pm 4,03$ kg/m², ağır atak şiddetinde olan hastaların BMI ortalaması $30,43 \pm 8,19$ kg/m² saptandı. Hafif, orta ya da ağır atak şiddetinde (GINA ve GINA skoruna göre) yer alan hastalar arasında, BMI ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,425, p=0,477).

ASTIM ATAĞINI TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Astım atakta olası tetikleyici faktörleri sorguladığımız ankette, astım ataklı grubun 19 (%63,3)'u solunum enfeksiyonunu, 17 (%56,7)'si emosyonel stresi, 13 (%43,3)'ü reflüyü, 8 (%26,7)'i rinit veya sinüziti, 7 (%23,3)'si allerjenle karşılaşmayı, 5 (%16,7)'i hava kirliliğini, 2 (%6,7)'si egzersizi ve 5 (%16,7)'i hava değişimini tanımladılar.

SON BİR YILDAKİ ASTIM ATAK SAYILARI

Astım ataklı grubun 30 (%100)'unun son bir yılda en az 1 atak geçirdiği saptanırken, stabil astımlı grubun 34 (%82,9)'ünün son bir yılda hiç atak geçirmediği saptandı. Son bir yılda geçirilen ortalama atak sayıları karşılaştırıldığında, astım ataklı ($2,77\pm 2,25$) ve stabil astımlı grup ($0,29\pm 0,75$) arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,000$) Astım ataklı grubun 13 (%43,3)'ü, stabil astımlı grubun 2 (%4,9)'si son bir yılda en az 3 atak, astım ataklı grubun 5 (%16,7)'i, stabil astımlı grubun 1 (%2,4)'i son bir yılda 2 atak, astım ataklı grubun 12 (%40,0)'si, stabil astımlı grubun 4 (%9,8)'ü son bir yılda 1 atak tanımladılar. Tablo-11'de astım ataklı ve stabil astımlı grup son bir yılda geçirilen ortalama atak sayıları açısından karşılaştırılmaktadır.

Tablo-11: Astım ataklı ve stabil astımlı grubun son bir yıldaki ortalama astım atak sayıları

	Astım ataklı grup Ort±SS	Stabil astımlı grup Ort±SS	p
Atak sayısı	2,77±2,25	0,29±0,75	0,000*
Toplam	30	41	

*t-test

Sinüziti olan veya nazal polip öyküsü olan astımlı hastaların, son bir yıldaki ortalama atak sayıları, bu patolojileri olmayan astımlı hastalardan anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,011$, $p=0,017$).

Allerjik rinit tanımlayan 48 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı ($1,52\pm 1,91$), allerjik rinit tanımlamayan 23 astımlı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısından ($0,96\pm 2,12$) daha fazla saptandı ve bu fark anlamlı değildi ($p=0,265$).

GINA'ya göre ağır atak şiddetinde olan 9 astım ataklı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısı (3,44±2,55), hafif ve orta atak şiddetinde olan 21 astım ataklı hastanın son bir yıldaki ortalama atak sayısından (2,48±2,11) fazlaydı ve bu fazlalık anlamlı saptanmadı (p=0,289).

Astım ataklı ve stabil astımlı gruptan hiçbir hastada, atak nedeniyle entübasyon öyküsü saptanmadı.

PEFMETRE KULLANIMI VE PEF DEĞERLERİ

Astım ataklı grubun 13 (%43,3)'ünün, stabil astımlı grubun 32 (%78,0)'sinin PEFmetre kullandığı saptandı. PEFmetre kullanımı, stabil astımlı grupta, astım ataklı gruptan daha fazla saptandı ve bu fark anlamlıydı (p=0,003). Tablo-12'de astım ataklı ve stabil astımlı grubun PEFmetre kullanma durumları karşılaştırılmaktadır.

Tablo-12: Astım ataklı ve stabil astımlı grubun PEFmetre kullanma durumları

	Astım ataklı grup		Stabil astımlı grup		p
	Sayı	%	Sayı	%	
PEFmetre var	13	43,3	32	78,0	0,003*
PEFmetre yok	17	56,7	9	22,0	
Toplam	30	100	41	100	

*ki-kare

Stabil astımlı grubun ortalama PEF değeri (367,80±105,01), astım ataklı grubun ortalama PEF değerinden (259,0±109,65) anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001).

Atak sonrasındaki ortalama PEF değeri (310,80±93,22), atak sırasındaki ortalama PEF değerinden (250,0±97,0) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,001).

GINA'YA GÖRE ASTİM ATAK ŞİDDETİ

Astım atak şiddetini değerlendirmede evrensel olarak kullanılan GINA kriterlerine göre, astım ataklı grubun 6 (%20)'si hafif atak, 15 (%50)'i orta atak, 9 (%30)'u ağır atak şiddetinde saptandı. GINA'ya göre astım ataklı grubun çoğu (%50) orta atak şiddetinde saptandı.

GINA SKORUNA GÖRE ASTİM ATAK ŞİDDETİ

GINA kriterlerini kullanarak, kendi oluşturduğumuz skorlama sistemine göre, astım ataklı olguların her birinin atak şiddet skoru hesaplandı. Buna göre ≤ 10 puan arası hafif atak, 11 - 20 puan arası orta atak, 21-30 puan arası ağır atak ve ≥ 31 puan çok ağır atak olarak sınıflandırıldı ve bu skor GINA skoru olarak kaydedildi. GINA skoruna göre yaptığımız atak şiddeti sınıflamasında, GINA'ya göre olan astım atak şiddeti oranlarından farklı olarak, ataklı grubun 6 (%20)'si hafif atak, 18 (%60)'i orta atak ve 6 (%20)'si ağır atak sınıfında saptandı. Hafif atak sınıfındaki hastaların GINA skor ortalaması $9,83 \pm 0,41$, orta atak sınıfındaki hastaların GINA skor ortalaması $15,44 \pm 2,45$ ve ağır atak sınıfındaki hastaların GINA skor ortalaması $21,83 \pm 1,17$ saptandı. Astım ataklı grubun tümünün GINA skor ortalaması $15,57 \pm 4,29$ (9-24 puan) saptandı. GINA skoruna göre astım ataklı grubun çoğu (%60) orta atak sınıfında saptandı.

SEMPTOM SKORLARI

Astım ataklı grubun ilk başvurudaki semptom skor ortalaması $4,67 \pm 1,99$ (0:iyi kontrol-8:kötü kontrol), stabil astımlı grubun semptom skor ortalaması $0,17 \pm 0,63$ (0:iyi kontrol-8:kötü kontrol) saptandı. Astım ataklı grubun semptom skor ortalaması, stabil astımlı grubun semptom skor ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000$).

Atak sırasında ve atak sonrasında semptom skorlarını bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ortalama semptom skoru $4,72 \pm 2,09$, atak sonrasında ortalama semptom skoru $0,56 \pm 0,96$ saptandı. Atak sırasındaki semptom skor ortalaması, atak sonrasında semptom skor ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı

(p=0,000). Tablo-13'te atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama semptom skorları verilmiştir.

BORG DİSPNE İNDEKSLERİ

Astım ataklı grubun BDI ortalaması 5,03±2,39 (0:hiç nefes darlığı yok-10:maksimum nefes darlığı), stabil astımlı grubun BDI ortalaması 0,97±0,91 saptandı. Astım ataklı grubun BDI ortalaması, stabil astımlı grubun BDI ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,000)

Atak sırasında ve atak sonrasında BDI ortalamasını bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki BDI ortalaması 4,92±2,46, atak sonrasındaki BDI ortalaması 1,56±1,18 saptandı. Atak sırasındaki BDI ortalaması, atak sonrasındaki BDI ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,000). Tablo-13'te atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama BDI değerleri verilmiştir.

Tablo-13: Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama semptom skor ve BDI'lerin karşılaştırılması

	Atak sırasında Ort±SS	Atak sonrasında Ort±SS	p
Semptom skor	4,72±2,09	0,56±0,96	0,000*
BDI	4,92±2,46	1,56±1,18	0,000**
Toplam sayı	25	25	

*,**paired samples t test

HEMOGRAM PARAMETRELERİ

Beyaz Küre

Atak sırasında ve atak sonrası stabil dönemde beyaz küre değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki beyaz küre sayısı ortalaması $(8,75\pm 2,55)\times 10^6/\text{mm}^3$, atak sonrasındaki beyaz küre sayısı ortalaması $(7,75\pm 1,62)\times 10^6/\text{mm}^3$ saptandı. Atak sırasında ölçülen beyaz küre sayısı ortalamasının, atak sonrası dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olduğu saptandı ($p=0,045$). Tablo-14'te 25 hastanın atak sırasındaki ve atak sonrasındaki beyaz küre sayısı ortalamaları verilmiştir.

Astım ataklı grubun tümünün beyaz küre sayısı ortalaması $(8,95\pm 3,08)\times 10^6/\text{mm}^3$ (4,63-17,70), stabil astımlı grubun beyaz küre sayısı ortalaması $(7,54\pm 2,33)\times 10^6/\text{mm}^3$ (3,80-17,00), sağlıklı kontrol grubunun beyaz küre sayısı ortalaması $(6,68\pm 1,36)\times 10^6/\text{mm}^3$ (3,72-9,97) saptandı. Bu üç grup arasında beyaz küre sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı grubun beyaz küre sayısı ortalaması, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun beyaz küre sayısı ortalamalarından yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,03$, $p<0,001$). Tablo-15'te astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun beyaz küre sayısı ortalamaları verilmiştir.

Nötrofil

Atak sırasında ve atak sonrası stabil dönemde nötrofil değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki nötrofil sayısı ortalaması $(5,25\pm 2,33)\times 10^6/\text{mm}^3$, atak sonrasındaki nötrofil sayısı ortalaması $(4,47\pm 1,29)\times 10^6/\text{mm}^3$ saptandı. Atak sırasındaki nötrofil sayısı ortalamasının, atak sonrası stabil dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Tablo-14'te 25 hastanın atak sırasındaki ve atak sonrasındaki nötrofil sayısı ortalamaları verilmiştir.

Astım ataklı grubun tümünün nötrofil sayısı ortalaması $(5,52\pm 2,88)\times 10^6/\text{mm}^3$ (1,53-13,67), stabil astımlı grubun nötrofil sayısı ortalaması $(4,48\pm 1,91)\times 10^6/\text{mm}^3$ (1,97-12,60), sağlıklı kontrol grubunun nötrofil sayısı ortalaması $(3,91\pm 1,09)\times 10^6/\text{mm}^3$ (1,74-6,89) saptandı. Bu üç grup arasında nötrofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Astım ataklı grubun

nötrofil sayısı ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun nötrofil sayısı ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p=0,003$). Tablo-15'te astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun nötrofil sayısı ortalamaları verilmiştir.

Lenfosit

Atak sırasında ve atak sonrasında, lenfosit değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki lenfosit sayısı ortalaması $(2,55\pm 0,95)\times 10^6/\text{mm}^3$, atak sonrasındaki lenfosit sayısı ortalaması $(2,41\pm 0,53)\times 10^6/\text{mm}^3$ saptandı. Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki lenfosit sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tablo-14'te 25 hastanın atak sırasındaki ve atak sonrasındaki lenfosit sayısı ortalamaları verilmiştir.

Astım ataklı grubun tümünün lenfosit sayısı ortalaması $(2,51\pm 0,93)\times 10^6/\text{mm}^3$ (0,82-4,65), stabil astımlı grubun lenfosit sayısı ortalaması $(2,37\pm 0,66)\times 10^6/\text{mm}^3$ (1,17-4,18), sağlıklı kontrol grubunun lenfosit sayısı ortalaması $(2,21\pm 0,52)\times 10^6/\text{mm}^3$ (1,25-3,47) saptandı. Bu üç grup arasında lenfosit sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tablo-15'te astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun lenfosit sayısı ortalamaları verilmiştir.

Eozinofil

Atak sırasında ve atak sonrasında, eozinofil değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki eozinofil sayısı ortalaması $(0,29\pm 0,29)\times 10^6/\text{mm}^3$, atak sonrasındaki eozinofil sayısı ortalaması $(0,18\pm 0,13)\times 10^6/\text{mm}^3$ saptandı. Atak sırasındaki eozinofil sayısı ortalamasının, atak sonrası stabil dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olduğu saptandı ($p=0,043$). Tablo-14'te atak sırasındaki ve atak sonrasındaki eozinofil sayısı ortalamaları verilmiştir.

Astım ataklı grubun tümünün eozinofil sayısı ortalaması $(0,25\pm 0,28)\times 10^6/\text{mm}^3$ (0,00-0,90), stabil astımlı grubun eozinofil sayısı ortalaması $(0,19\pm 0,15)\times 10^6/\text{mm}^3$ (0,02-0,69), sağlıklı kontrol grubunun eozinofil sayısı ortalaması $(0,13\pm 0,13)\times 10^6/\text{mm}^3$ (0,03-0,87) saptandı. Bu üç grup arasında eozinofil sayısı

ortalamları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p=0,03). Astım ataklı grubun eozinofil sayısı ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun eozinofil sayısı ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı (p=0,025). Tablo-15'te astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun eozinofil sayısı ortalamaları verilmiştir.

Tablo-14: Atak sırasında ve atak sonrasında, hemogram parametreleri

	Atak sırasında (Ort±SS)	Atak sonrasında (Ort±SS)	p*
Beyazküre	(8,75±2,55)x10 ⁶	(7,75±1,62)x10 ⁶	0,045
Nötrofil	(5,25±2,33)x10 ⁶	(4,47±1,29)x10 ⁶	0,108
Lenfosit	(2,55±0,95)x10 ⁶	(2,41±0,53)x10 ⁶	0,373
Eozinofil	(0,29±0,29)x10 ⁶	(0,18±0,13)x10 ⁶	0,043

*paired-samples t test

Tablo-15: Hemogram parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

	Astım ataklı grup(1) (Ort±SS)	Stabil astımlı grup(2) (Ort±SS)	Sağlıklı grup(3) (Ort±SS)	p
Beyazküre	(8,95±3,08)x10 ⁶	(7,54±2,33)x10 ⁶	(6,68±1,36)x10 ⁶	<0,001*
Nötrofil	(5,52±2,88)x10 ⁶	(4,48±1,91)x10 ⁶	(3,91±1,09)x10 ⁶	0,004**
Lenfosit	(2,51±0,93)x10 ⁶	(2,37±0,66)x10 ⁶	(2,21±0,52)x10 ⁶	>0,05
Eozinofil	(0,25±0,28)x10 ⁶	(0,19±0,15)x10 ⁶	(0,13±0,13)x10 ⁶	0,03***

*ANOVA. İkili karşılaştırmada 1-2 ve 1-3 arasında anlamlı fark saptandı (p=0,03, p<0,001).

**ANOVA. İkili karşılaştırmada 1-3 arasında anlamlı fark saptandı (p=0,003).

***ANOVA. İkili karşılaştırmada 1-3 arasında anlamlı fark saptandı (p=0,025).

AKUT FAZ REAKTANLARI

Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Atak sırasında ve atak sonrasında, ESH değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ESH ortalaması 28,32±21,89 mm/saat, atak sonrası stabil dönemde ESH ortalaması 26,68±17,70 mm/saat saptandı. Atak sırasındaki ESH ortalamasının atak

sonrası dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı (p=0,610).

Astım ataklı grubun tümünün ESH ortalaması 26,10±21,79 mm/saat (2-86), stabil astımlı grubun ESH ortalaması 21,51±10,94 mm/saat (4-44,0), sağlıklı kontrol grubunun ESH ortalaması 13,76±9,93 mm/saat (2-38,0) saptandı. Bu üç grup arasında ESH ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p=0,001). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ESH ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun ESH ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı (p=0,001, p=0,04). Tablo-16'da ESH ortalamaları açısından grupların karşılaştırılması gösterilmektedir.

C Reaktif Protein

Atak sırası ve atak sonrasında, CRP değerlerini bildiğimiz 25 hastanın atak sırasındaki CRP ortalaması 0,79±0,99 mg/dl, atak sonrasındaki CRP ortalaması 0,56±0,52 mg/dl saptandı. Atak sırasındaki CRP ortalamasının, atak sonrası dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı (p=0,306).

Astım ataklı grubun tümünün CRP ortalaması 0,92±1,11 (0,10-4,13) mg/dl, stabil astımlı grubun CRP ortalaması 0,58±0,36 (0,13-1,90) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunun CRP ortalaması 0,42±0,19 mg/dl saptandı. Bu üç grup arasında CRP ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p=0,005). Astım ataklı grubun CRP ortalaması, sağlıklı grubun CRP ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı (p=0,003). Tablo-16'da CRP ortalamaları açısından grupların karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo-16: ESH ve CRP ortalamaları açısından grupların karşılaştırılması

	Astım ataklı grup(1) (Ort±SS)	Stabil astımlı grup(2) (Ort±SS)	Sağlıklı grup(3) (Ort±SS)	p
ESH(mm/saat)	26,10±21,79	21,51±10,94	13,76±9,93	0,001*
CRP (mg/dl)	0,92±1,11	0,58±0,36	0,42±0,19	0,005**

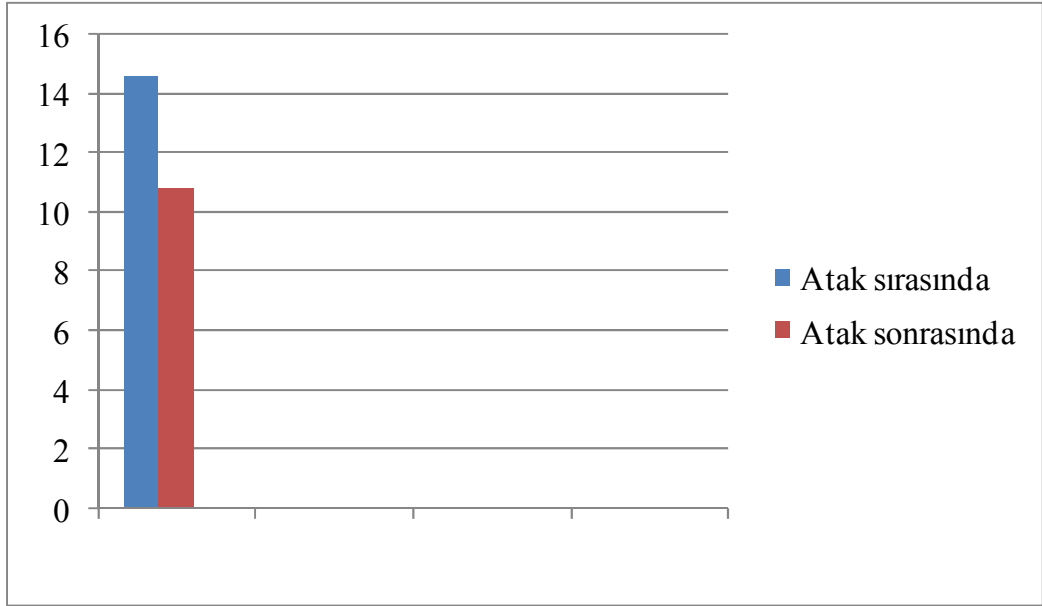
*ANOVA. İkili karşılaştırmada 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001, p=0,04).

**ANOVA. İkili karşılaştırmada 1-3 arasında anlamlı fark saptandı (p=0,003).

OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELER

Malondialdehid

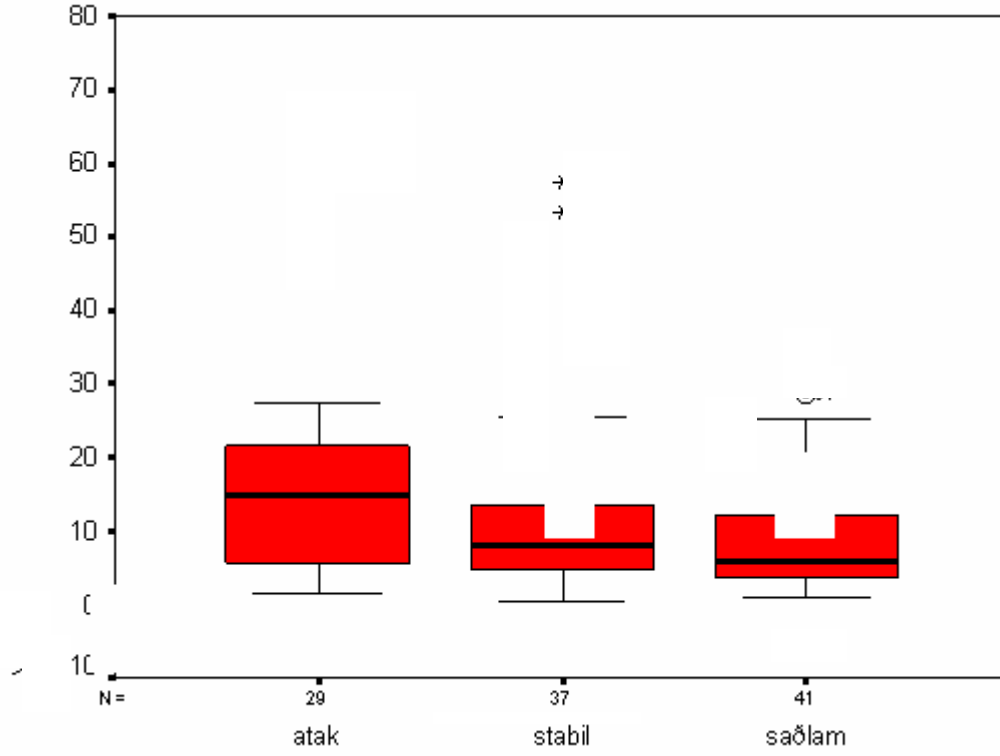
Atak sırasında ve atak sonrasında, MDA değerlerini bildiğimiz 23 hastanın, atak sırasındaki ortalama MDA düzeyi $14,58 \pm 12,12$ nmol/ml, atak sonrasındaki ortalama MDA düzeyi $10,79 \pm 10,55$ nmol/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama MDA düzeyinin, atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,340$) (şekil-1).



MDA (nmol/ml)

Şekil-1: Atak sırasında ve atak sonrasında ortalama MDA (nmol/ml) düzeyleri

Astım ataklı gruptan 29 hastanın ortalama MDA düzeyi $15,94 \pm 14,91$ nmol/ml, stabil astımlı gruptan 37 hastanın ortalama MDA düzeyi $13,30 \pm 14,47$ nmol/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişinin ortalama MDA düzeyi $9,54 \pm 8,36$ nmol/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama MDA düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$). Şekil-2’de astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun MDA düzeyleri karşılaştırılmaktadır.

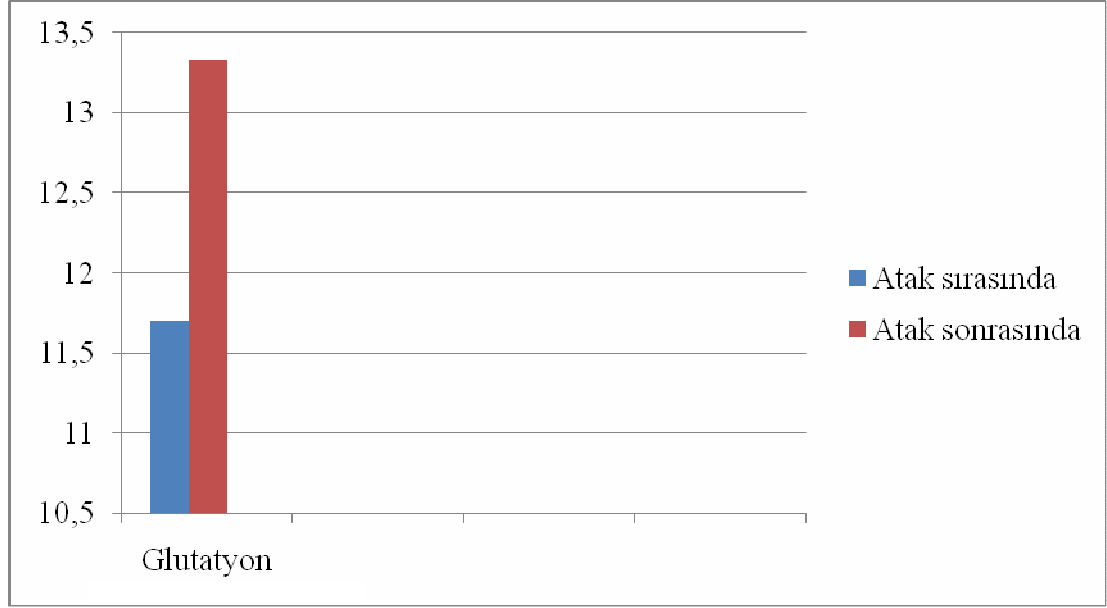


MDA (nmol/ml)

Şekil-2: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun plazma MDA (nmol/ml) düzeyleri (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

Glutasyon

Atak sırasında ve atak sonrasında, eritrosit redükte GSH değerlerini bildiğimiz 21 hastanın, atak sırasındaki ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $11,70 \pm 5,04$ $\mu\text{mol/gHb}$, atak sonrasında ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $13,33 \pm 5,85$ $\mu\text{mol/gHb}$ saptandı. Atak sırasındaki eritrosit redükte GSH ortalamasının atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$)(şekil-3).

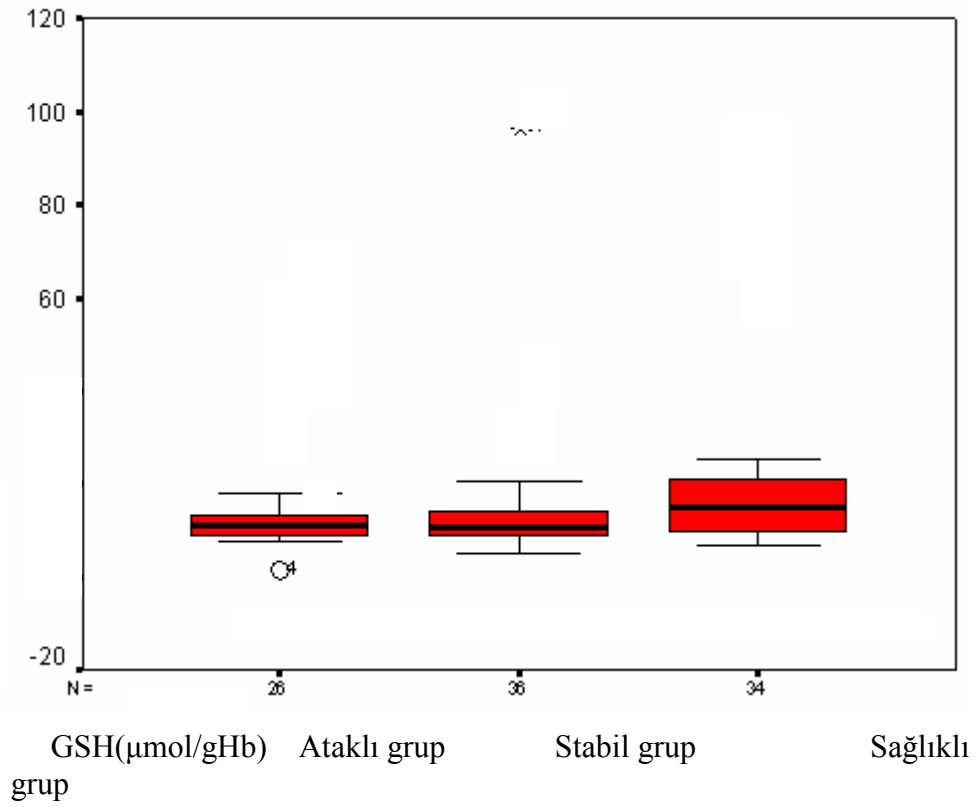


Şekil-3: Atak sırasında ve atak sonrasında ölçülen ortalama GSH ($\mu\text{mol/gHb}$) düzeyleri

Astım ataklı gruptan 26 hastanın ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $14,71 \pm 12,46 \mu\text{mol/gHb}$, stabil astımlı gruptan 36 hastanın ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $14,82 \pm 15,18 \mu\text{mol/gHb}$, sağlıklı kontrol grubundan 34 kişinin ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi $19,38 \pm 17,89 \mu\text{mol/gHb}$ saptandı. Bu üç grup arasında ortalama eritrosit redükte GSH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,386$). Şekil-4'te ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun eritrosit redükte GSH düzeyleri karşılaştırılmaktadır. Tablo-17'de grupların ortalama MDA ve eritrosit redükte GSH düzeyleri karşılaştırılmaktadır.

Tablo-17: Grupların ortalama MDA ve GSH düzeylerinin karşılaştırılması

	Astım ataklı grup (Ort \pm SS)	Stabil astımlı grup (Ort \pm SS)	Sağlıklı grup (Ort \pm SS)	p
MDA	$15,94 \pm 14,91$	$13,30 \pm 14,47$	$9,54 \pm 8,36$	0,107
GSH	$14,71 \pm 12,46$	$14,82 \pm 15,18$	$19,38 \pm 17,89$	0,386

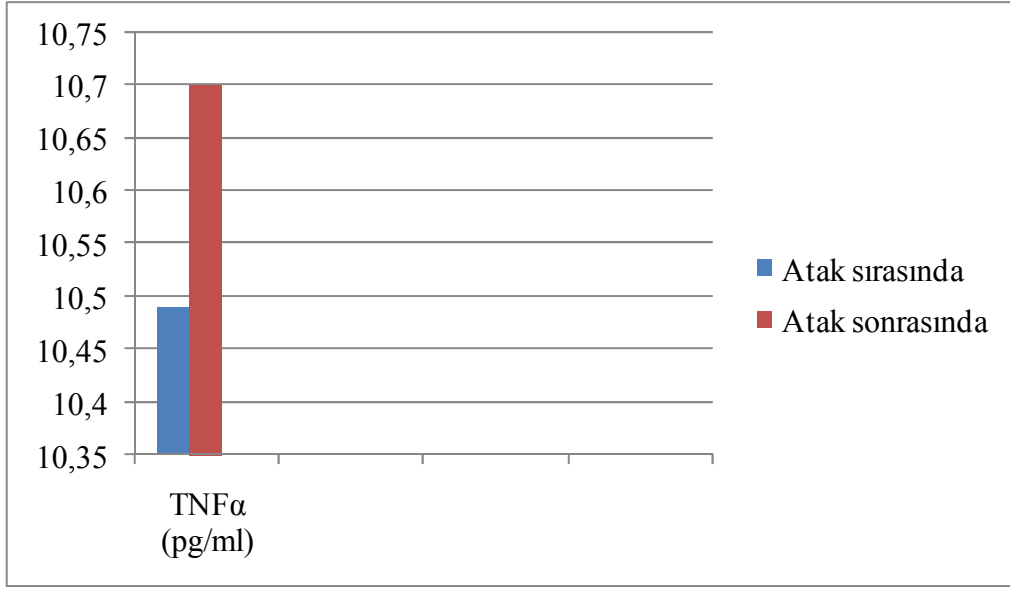


Şekil-4: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun eritrosit redükte GSH ($\mu\text{mol/gHb}$) düzeyleri (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER

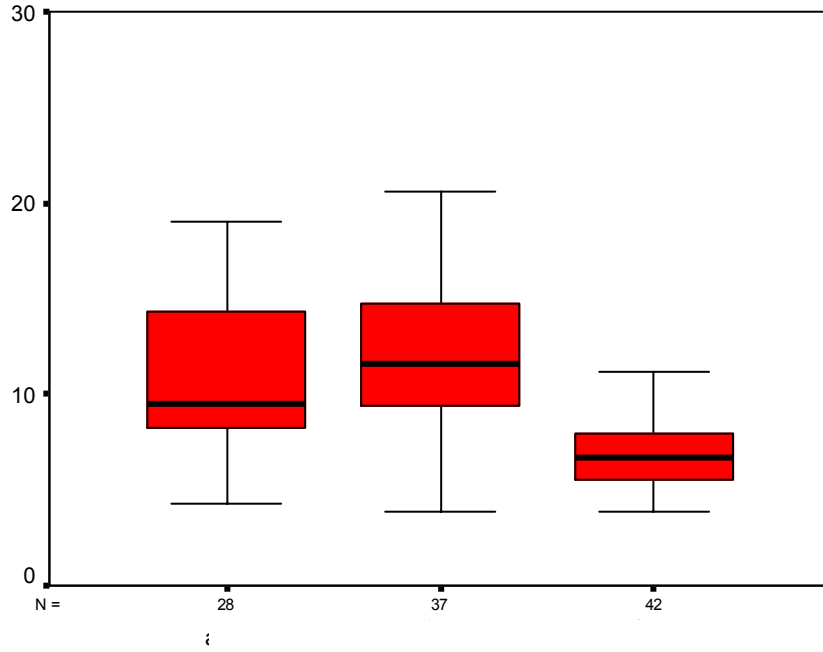
TNF- α

Atak sırasında ve atak sonrasında, TNF- α değerlerini bildiğimiz 20 hastanın, atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyi $10,49 \pm 3,86$ pg/ml, atak sonrasında ortalama TNF- α düzeyi $10,70 \pm 4,89$ pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (şekil-5).



Şekil-5: Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama serum TNF- α düzeyleri

Astım ataklı gruptan 28 hastanın ortalama TNF- α düzeyi $10,10 \pm 3,86$ pg/ml, stabil astımlı gruptan 37 hastanın ortalama TNF- α düzeyi $12,18 \pm 4,45$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama TNF- α düzeyi $7,25 \pm 3,16$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama TNF- α düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun ortalama TNF- α düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p = 0,001$, $p < 0,001$). Şekil-6'da astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- α düzeyleri karşılaştırılmaktadır.

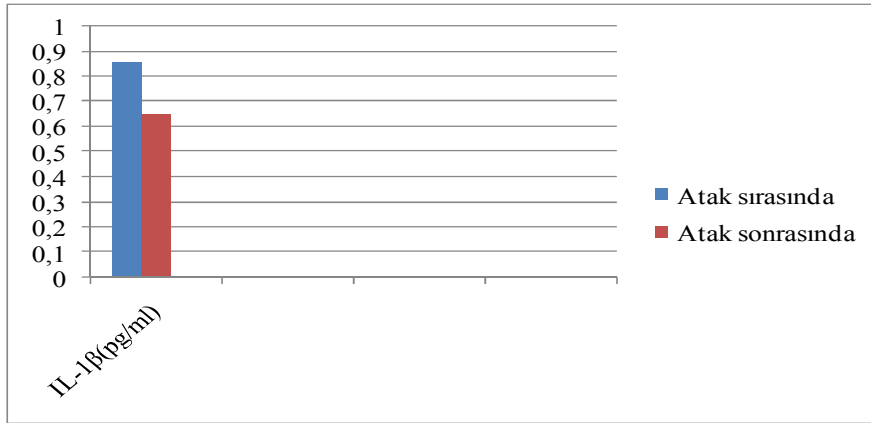


TNF- α (pg/ml) Ataklı grup Stabil grup Sağlıklı grup

Şekil-6: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

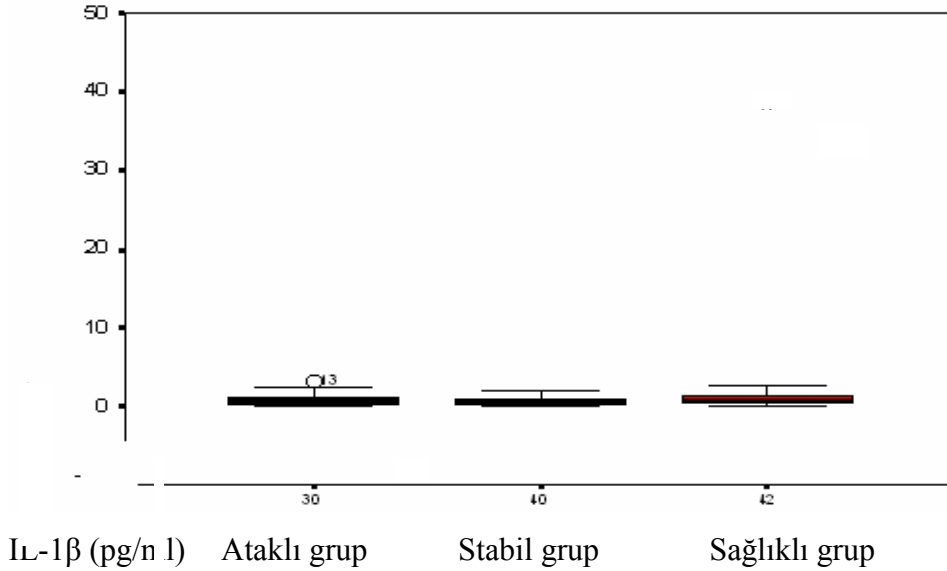
IL-1 β

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-1 β değerlerini bildiğimiz 23 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-1 β düzeyi $0,86 \pm 0,76$ pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-1 β düzeyi $0,65 \pm 0,50$ pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-1 β düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (şekil-7).



Şekil-7: Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama serum IL-1β düzeyleri

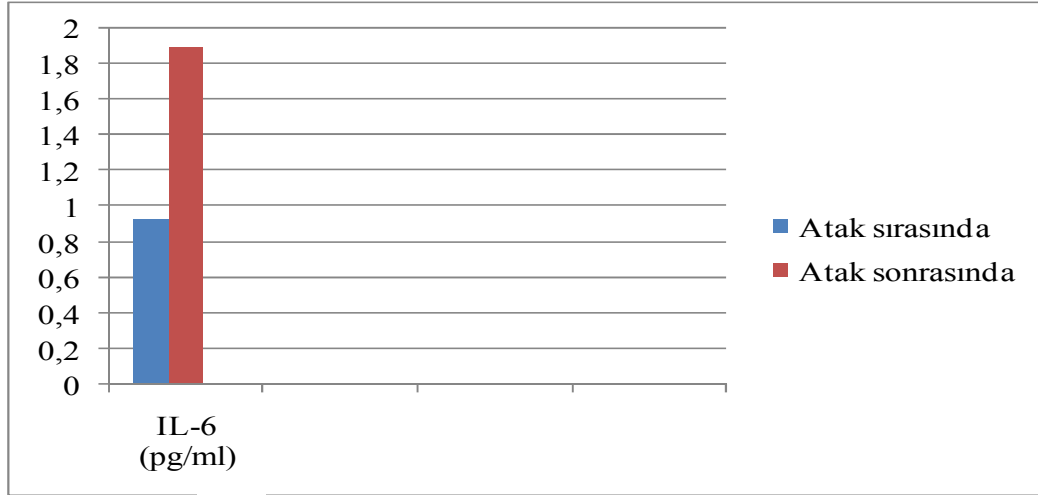
Astım ataklı gruptan 30 hastanın ortalama IL-1β düzeyi $0,87 \pm 0,77$ pg/ml, stabil astımlı gruptan 40 hastanın ortalama IL-1β düzeyi $0,58 \pm 0,46$ pg/ml, sağlıklı kontrol grubundan 42 kişinin ortalama IL-1β düzeyi $1,68 \pm 5,83$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-1β düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,366$). Şekil-8’de astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun IL-1β düzeyleri karşılaştırılmaktadır.



Şekil-8: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-1β düzeylerinin karşılaştırılması (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

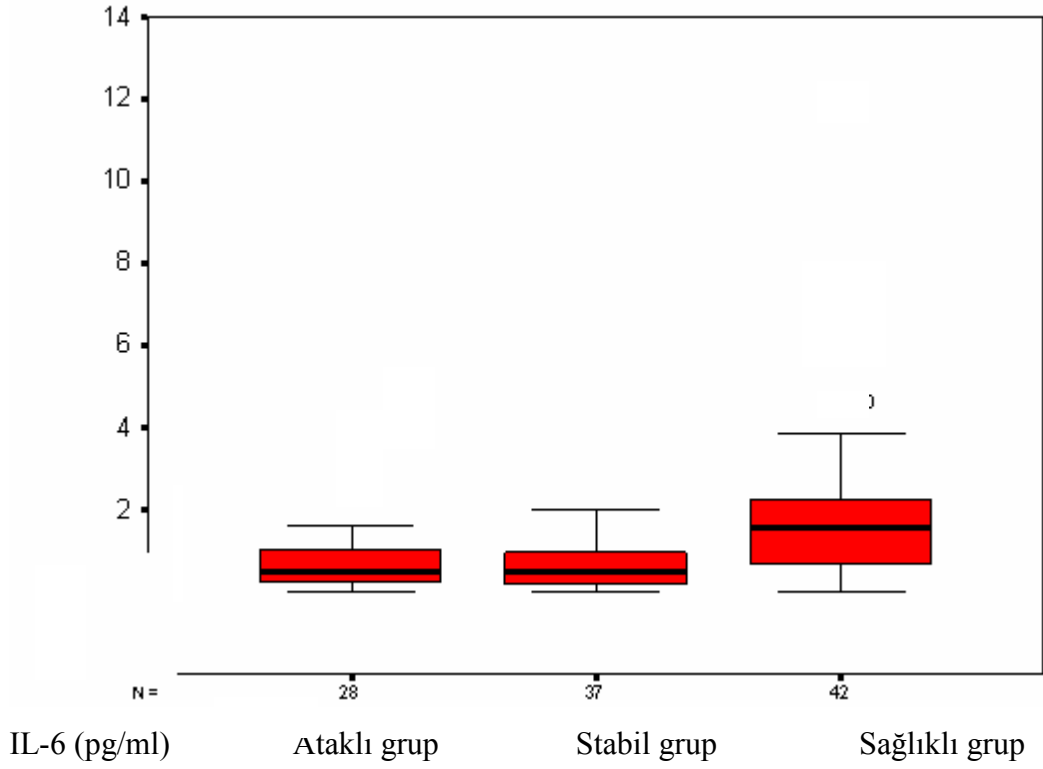
IL-6

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-6 değerlerini bildiğimiz 20 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-6 d¼zeyi $0,93\pm 1,04$ pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-6 d¼zeyi $1,90\pm 5,24$ pg/ml saptandı (şekil-9). Atak sırasındaki ortalama IL-6 d¼zeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil-9: Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-6 d¼zeyleri

Astım ataklı gruptan 28 hastanın ortalama IL-6 d¼zeyi $0,81\pm 0,93$ pg/ml, stabil astımlı gruptan 37 hastanın ortalama IL-6 d¼zeyi $0,60\pm 0,52$ pg/ml, sağlıklı kontrol grubundan 42 kişinin ortalama IL-6 d¼zeyi $2,00\pm 2,09$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-6 d¼zeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-6 d¼zeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-6 d¼zeyinden d¼şüktü ve bu fark sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,003$, $p<0,001$). Şekil-10'da astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-6 d¼zeyleri karşılaştırılmaktadır.

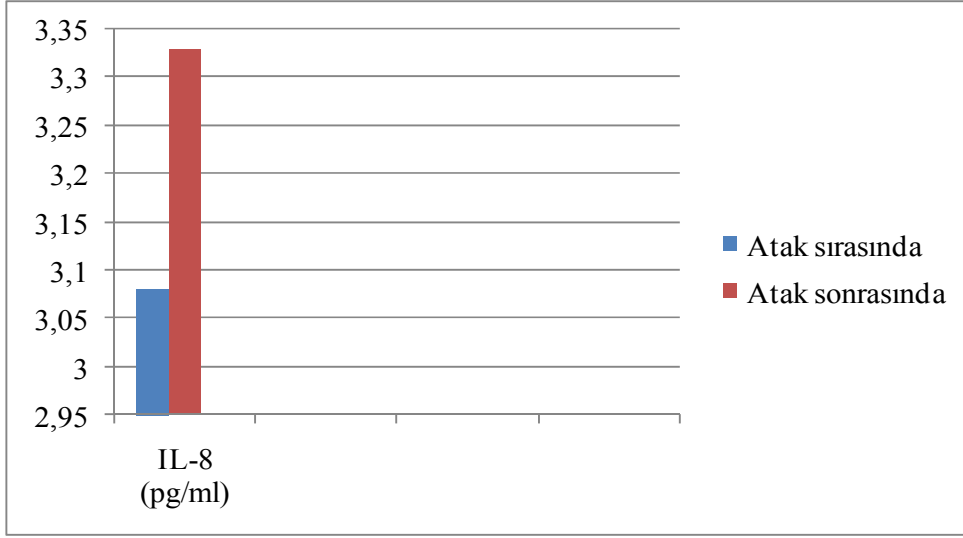


Şekil-10: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-6 düzeyleri (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

T HELPER 2 SİTOKİNLER

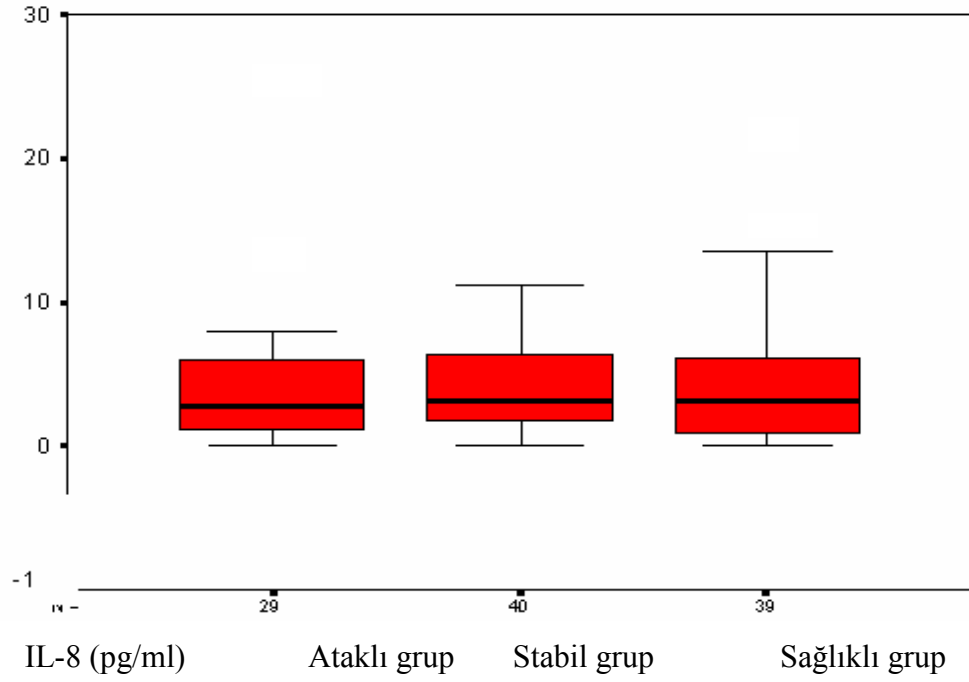
IL-8

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-8 değerlerini bildiğimiz 21 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyi $3,08 \pm 2,62$ pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-8 düzeyi $3,33 \pm 2,38$ pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (şekil-11).



Şekil-11: Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama IL-8 düzeyleri

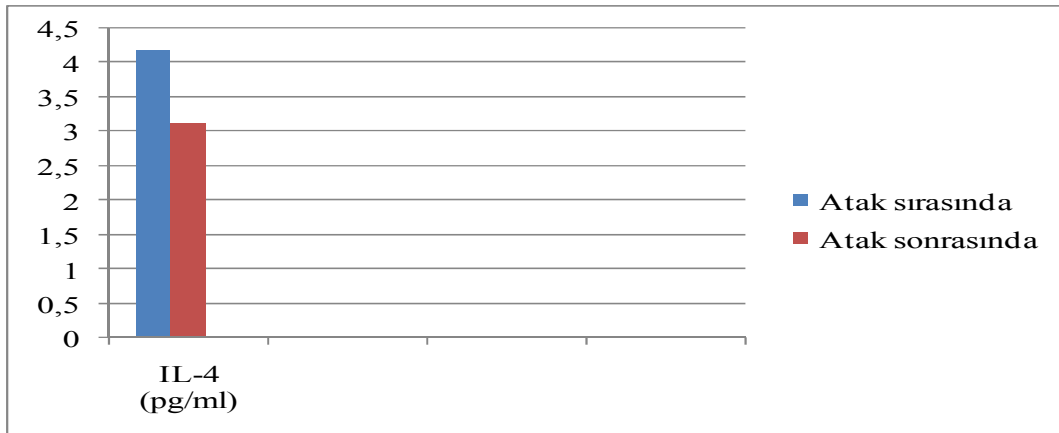
Astım ataklı gruptan 29 hastanın ortalama IL-8 düzeyi $4,31 \pm 5,10$ pg/ml, stabil astımlı gruptan 40 hastanın ortalama IL-8 düzeyi $3,99 \pm 3,03$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 39 kişinin ortalama IL-8 düzeyi $4,40 \pm 4,82$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Şekil-12’de astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun IL-8 düzeyleri karşılaştırılmaktadır.



Şekil-12: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-8 düzeyleri (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

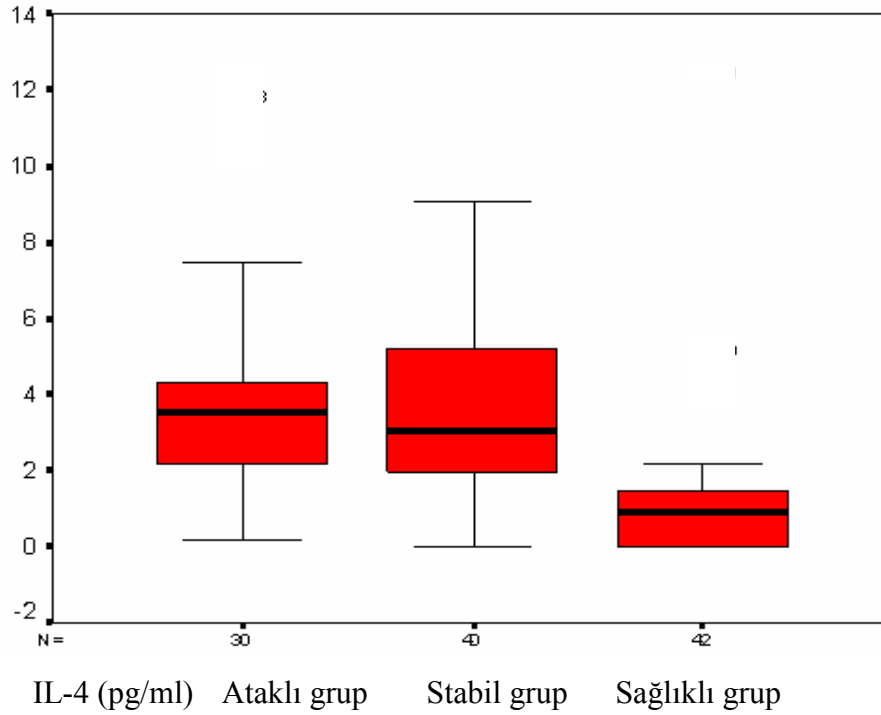
IL-4

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-4 değerlerini bildiğimiz 24 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-4 düzeyi $4,18 \pm 3,16$, atak sonrasında ortalama IL-4 düzeyi $3,11 \pm 2,18$ pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-4 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (şekil-13).



Şekil-13: Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama serum IL-4 düzeyleri

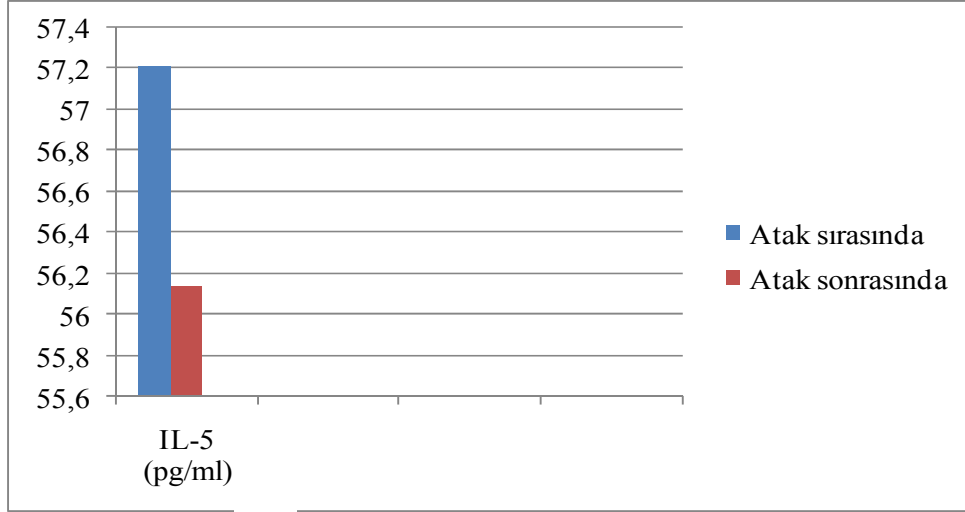
Astım ataklı 30 hastanın ortalama IL-4 düzeyi $4,13 \pm 2,99$ pg/ml, stabil astımlı 40 hastanın ortalama IL-4 düzeyi $3,57 \pm 2,30$ pg/ml, sağlıklı 42 kişinin ortalama IL-4 düzeyi $1,22 \pm 2,05$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-4 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-4 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-4 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p < 0,001$). Şekil-14’de astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun IL-4 düzeyleri karşılaştırılmaktadır.



Şekil-14: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-4 düzeylerinin karşılaştırılması (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

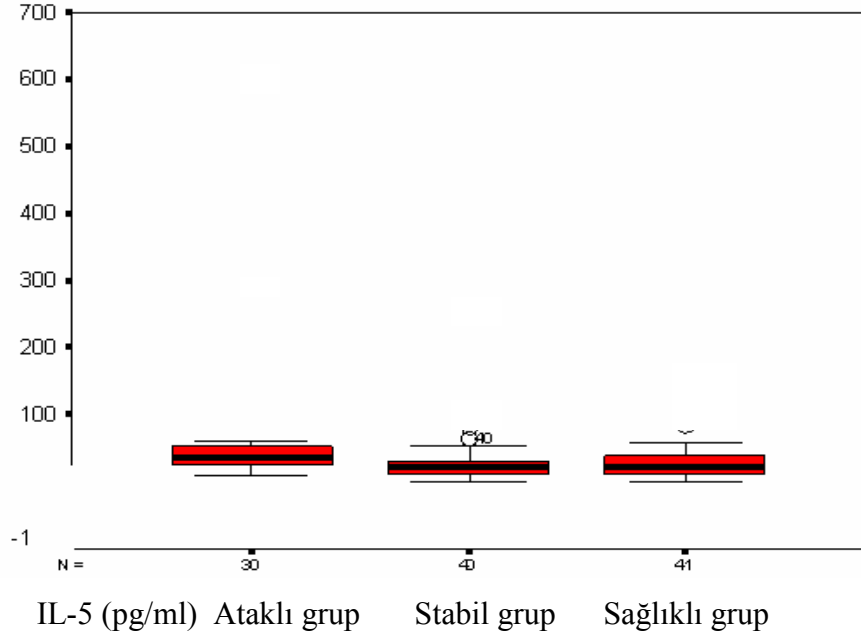
IL-5

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-5 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyi $57,21 \pm 114,04$ pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-5 düzeyi $56,14 \pm 95,77$ pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (şekil-15).



Şekil-15: Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama serum IL-5 düzeyleri

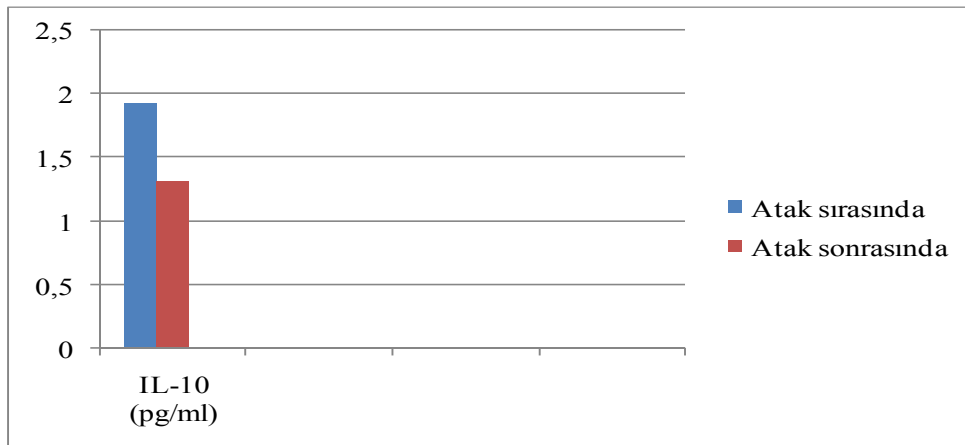
Astım ataklı 30 hastanın ortalama IL-5 düzeyi $63,78 \pm 112,28$ pg/ml, stabil astımlı 40 hastanın ortalama IL-5 düzeyi $31,83 \pm 41,32$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişinin ortalama IL-5 düzeyi $31,64 \pm 31,71$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-5 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Astım ataklı grubun ortalama IL-5 düzeyi, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-5 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptanmadı ($p > 0,05$). Şekil-16'da astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun IL-5 düzeyleri karşılaştırılmaktadır.



Şekil-16: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-5 düzeyleri (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

IL-10

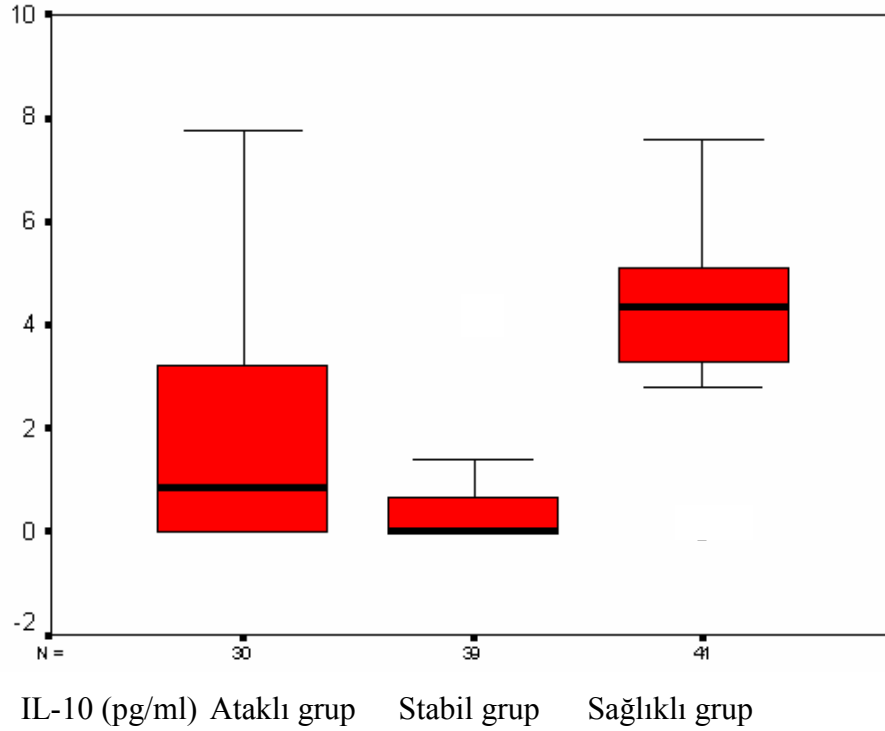
Atak sırasında ve sonrasında IL-10, değerlerini bildiğimiz 25 hastanın atak sırasındaki ortalama IL-10 düzeyi $1,93 \pm 2,21$ pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-10 düzeyi $1,32 \pm 2,34$ pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-10 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$) (şekil-17).



Şekil-17: Atak sırasındaki ve atak sonrasında ortalama IL-10 düzeyleri

Astım ataklı 30 hastanın ortalama IL-10 düzeyi $1,70 \pm 2,11$ pg/ml, stabil astımlı

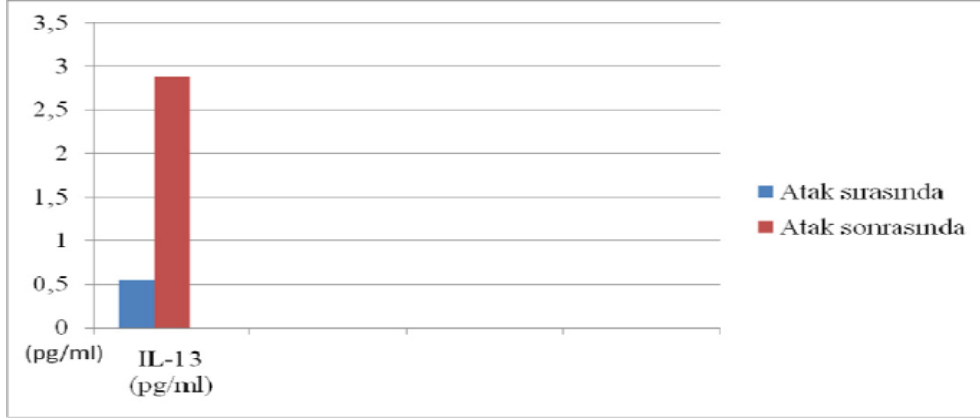
39 hastanın ortalama IL-10 düzeyi $0,47 \pm 0,93$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubundan 41 kişinin ortalama IL-10 düzeyi $4,21 \pm 1,53$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı grubun ortalama IL-10 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p = 0,004$). Sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı ve astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Şekil-18’de astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun IL-10 düzeyleri karşılaştırılmaktadır.



Şekil-18: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-10 düzeyleri (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

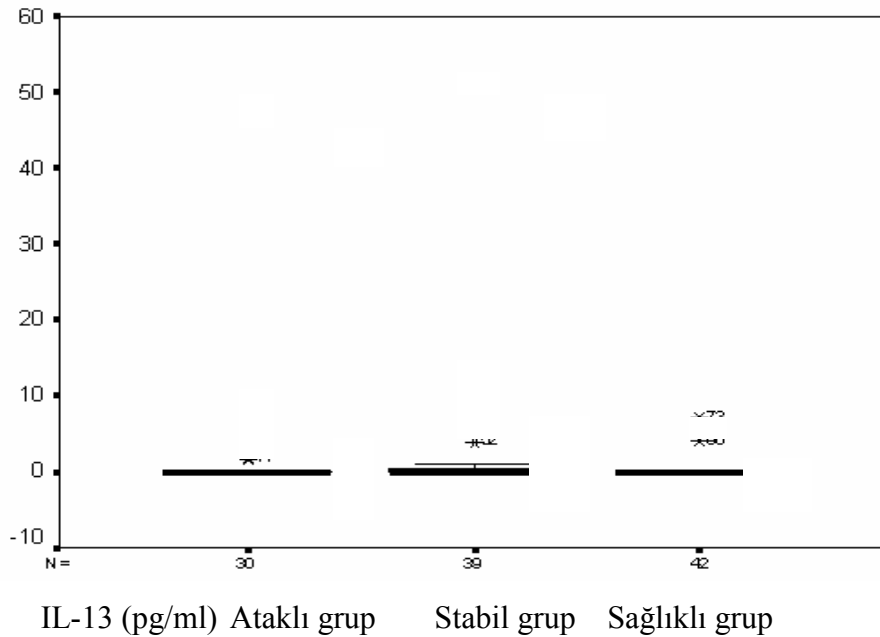
IL-13

Atak sırasında ve atak sonrasında, IL-13 değerlerini bildiğimiz 25 hastanın, atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyi $0,55 \pm 1,88$ pg/ml, atak sonrasında ortalama IL-13 düzeyi $2,88 \pm 10,08$ pg/ml saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı (5) (şekil-19).



Şekil-19: Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki ortalama serum IL-13 düzeyleri

Astım ataklı 30 hastanın ortalama IL-13 düzeyi $2,09 \pm 8,65$ pg/ml, stabil astımlı 39 hastanın ortalama IL-13 düzeyi $2,74 \pm 8,53$ pg/ml ve sağlıklı 42 kişinin ortalama IL-13 düzeyi $0,26 \pm 1,23$ pg/ml saptandı. Bu üç grup arasında ortalama IL-13 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-13 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-13 düzeyinden yüksekti bu yükseklik anlamlı saptanmadı ($p > 0,05$). Tablo-18’de grupların serum sitokin düzeylerinin ortalaması karşılaştırılmaktadır. Şekil-20’de astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun IL-13 düzeyleri karşılaştırılmaktadır.



Şekil-20: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-13

düzeylerinin karşılaştırılması (medyan, %25-%75 çeyrek değerler)

Tablo-18: Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama serum sitokin düzeyleri

	Astım ataklı grup(1) (Ort±SS)	Stabil astımlı grup(2) (Ort±SS)	Sağlıklı grup(3) (Ort±SS)	p
TNF- α	10,70±3,86	12,28±4,45	7,25±3,16	<0,001****
IL-1 β	0,87±0,77	0,58±0,46	1,68±5,83	>0,05
IL-6	0,81±0,93	0,60±0,52	2,00±2,00	<0,001**
IL-8	4,31±5,10	3,99±3,03	4,40±4,82	>0,05
IL-4	4,13±2,9	3,57±2,30	1,22±2,05	<0,001*
IL-5	63,78±112,28	31,83±41,32	31,64±31,74	>0,05
IL-10	1,70±2,11	0,47±0,93	4,21±1,53	<0,001***
IL-13	2,09±8,65	2,74±8,53	0,26±1,23	>0,05

*ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001).

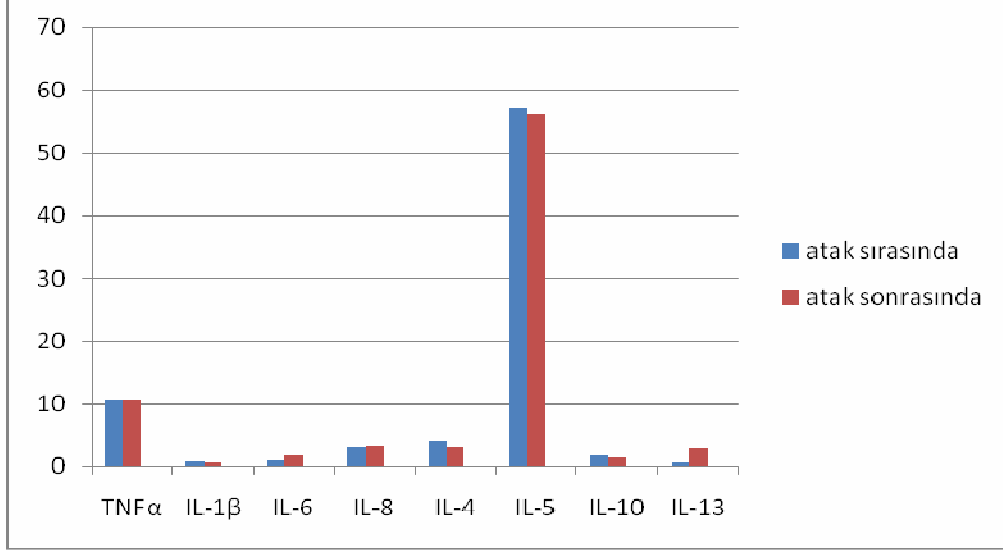
**ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı (p=0,003, p<0,001).

***ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3, 1-2 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001, p=0,004, p<0,001).

****ANOVA. İkili karşılaştırıldığında grup 1-3 ve 2-3 arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001, p<0,001).

Astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında ortalama IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanırken (p<0,001), ortalama IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). IL-4 ortalama düzeyi açısından bu üç grup karşılaştırıldığında, anlamlılık sağlıklı ve ataklı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı (p <0,001). IL-6 ortalama düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlılık sağlıklı ve ataklı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı (p=0,003, p<0,001). IL-10 ortalama düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlılık ataklı ve sağlıklı grup, ataklı ve stabil astımlı grup ile sağlıklı ve stabil astımlı grup arasındaydı (p<0,001, p=0,004, p<0,001).

TNF- α ortalama düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlılık ataklı ve sağlıklı grup ile stabil astımlı ve sağlıklı grup arasındaydı ($p=0,001$, $p<0,001$).



Şekil-21: Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki serum sitokin düzeyleri ortalaması (pg/ml)

BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ

Hemogram parametrelerinden nötrofil sayısı ile hastanede kalış süresi arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,42$, $p=0,021$).

Akut faz reaktanlarından olan ESH ve CRP düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Oksidan, antioksidan parametrelerden olan plazma MDA ve eritrosit redükte GSH düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serum sitokinlerinden IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 ve TNF- α düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Hemogram, akut faz reaktanları, oksidan, antioksidan ve sitokin parametreleri içinden, beyaz küre, nötrofil ve IL-10'un atak sırasında ve atak sonrasında ölçülen değerleri arasındaki fark ile hastanede kalış süresi arasında sırasıyla güçlü, güçlü ve

orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,532$, $p=0,000$, $r=0,583$, $p=0,002$, $r=0,416$, $p=0,039$).

ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİN HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ

Solunum enfeksiyonu varlığı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptandı ($p=0,024$).

Emosyonel stres varlığı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p=0,204$).

Hava kirliliği ile hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p=0,735$).

GINA skor ile hastanede kalış süresi arasında güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,58$, $p=0,001$).

BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN GINA SKOR İLE İLİŞKİSİ

Hemogram parametreleri içinden beyaz küre sayısı ile GINA skor arasında orta güçlü, nötrofil sayısı ile GINA skor arasında güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,483$, $p=0,007$, $r=0,562$, $p=0,001$).

Oksidan, antioksidan parametrelerden MDA ve GSH düzeyi ile GINA skor arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Akut faz reaktanlarından ESH ve CRP düzeyi ile GINA skor arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serum sitokin (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 ve TNF- α) düzeyleri ile GINA skor arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİN GINA SKOR VE HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ

İlk astım tanısı aldıkları sıradaki astım ağırlık derecelerine göre, intermittan ve hafif persistan astım basamağındaki astım ataklı hastalar ile orta ve ağır persistan astım basamağındaki astım ataklı hastalar arasında GINA skor açısından anlamlı fark saptanırken, hastanede kalış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,043$, $p=0,065$). İntermittan ve hafif persistan astım basamağındaki astım ataklı hastaların medyan GINA skoru 13,0, orta ve ağır persistan astım basamağındaki astım ataklı hastaların medyan GINA skoru 16,0 saptandı. İntermittan ve hafif persistan astım basamağındaki astım ataklı hastaların medyan hastanede kalış süresi 2 saat, orta ve ağır persistan astım basamağındaki astım ataklı hastaların medyan hastanede kalış süresi 24 saat saptandı. Tablo-19’da astım ataklı gruptaki hastaların astım ağırlık derecelerine göre, GINA skorları ve hastanede kalış saatleri gösterilmiştir.

Tablo-19: Astım ataklı grubun, astım ağırlık derecelerine göre GINA skorları ve hastanede kalış saatleri

	Astım ağırlık derecesi		p
	İntermittan-hafif persistan medyan (min-max)	Orta ve ağır persistan medyan (min-max)	
GINA skor	13 (9-22)	16 (13-24)	0,043*
Hastanede kalış saati	2 (1-360)	24 (2-192)	0,065**

*,**Mann-Whitney U test

Atopi varlığı ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Allerjen maruziyeti ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Aspirin allerjisi öyküsü ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Meslek astımı şüphesi ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Reflü varlığı ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kulak burun boğaz hastalığı varlığı ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Son bir yılda atak geçirmiş olmak ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

PEFmetre kullanma durumu ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

1.saatteki PEF değeri ile atak başlangıcındaki ilk PEF değeri arasındaki fark (delta PEF) ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p=0,589$, $p=0,395$)

Semptom skoru ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında sırasıyla orta ve güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,41$, $p=0,023$, $r=0,57$, $p=0,001$).

BDI ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında sırasıyla çok güçlü ve güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r= 0,753$, $p=0,000$, $r=0,563$, $p=0,001$).

Fizik muayene skoru ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında çok güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,77$, $p<0,001$, $r=0,53$, $p=0,002$).

Nefes darlığı skoru ile GINA skor arasında çok güçlü, hastanede kalış süresi ile arasında güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,85$, $p<0,001$, $r=0,55$, $p=0,002$).

Konuşabilme skoru ile GINA skor arasında çok güçlü, hastanede kalış süresi ile arasında orta düzeyde güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,84$, $p<0,001$, $r=0,43$, $p=0,01$).

Bilinç durumu skoru ile GINA skor arasında orta düzeyde güçlü anlamlı ilişki saptanırken, hastanede kalış süresi ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,371$, $p=0,044$, $p=0,658$).

Solunum hızı skoru ile GINA skor arasında güçlü, hastanede kalış süresi ile arasında orta düzeyde güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,72$, $p<0,001$, $r=0,38$, $p=0,034$).

Nabız skoru ile GINA skor arasında güçlü anlamlı ilişki saptanırken, hastanede kalış süresi ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,54$, $p=0,002$, $p=0,801$).

Atak sırasındaki ilk PEF değeri ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Atak sırasındaki ilk pulse oksijen saturasyon % değeri ile GINA skor arasında orta düzeyde negatif yönde, hastanede kalış süresi ile arasında güçlü düzeyde negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,41$, $p=0,021$, $r=-0,72$, $p<0,001$).

BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN GINA'YA GÖRE ATAK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Atak şiddetine göre gruplar arasında, hemogram parametrelerinden nötrofil ortalama düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,036$). Post hoc analizde anlamlılığın hafif ($(3,70\pm 1,46)\times 10^6$ hücre/ mm^3) ve ağır atak grubu ($(7,37\pm 3,61)\times 10^6$ hücre/ mm^3) arasında olduğu saptandı ($p=0,036$).

Atak şiddetine göre gruplar arasında, akut faz reaktanlarından olan ESH ve CRP ortalama düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,183$, $p=0,342$).

Atak şiddetine göre gruplar arasında, MDA ortalama düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,160$).

Atak şiddetine göre gruplar arasında, GSH ortalama düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,036$). Post hoc analizde anlamlılığın orta ($10,06\pm 3,65$ $\mu\text{mol/gHb}$) ve ağır atak grubu ($24,57\pm 20,48$ $\mu\text{mol/gHb}$) arasında olduğu saptandı ($p=0,029$).

Atak şiddetine göre gruplar arasında, serum sitokinleri arasından, IL-10 ortalama düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,016$). Post hoc analizde anlamlılığın orta ($0,74\pm 1,10$ pg/ml) ve ağır atak grubu ($3,19\pm 2,45$ pg/ml) arasında olduğu saptandı ($p=0,01$).

ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİN GINA'YA GÖRE ATAK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

GINA atak şiddetine göre gruplar arasında, ortalama GINA skorları açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,000$).

Atak şiddetine göre gruplar arasında, ortalama hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,000$).

Hafif, orta ve ağır atak şiddetindeki astım ataklı olgular, atak sırasındaki ilk

PEF değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,038$).

Atak şiddetine göre gruplar arasında, ortalama semptom skorları açısından anlamlı fark saptanmadı ($0,064$).

Atak şiddetine göre gruplar arasında, ortalama BDI açısından anlamlı fark saptandı ($0,004$).

Atak şiddetine gruplar arasında, ortalama hastanede kalış süreleri açısından anlamlılık saptandı ($p=0,000$). Hafif atak şiddetindeki 6 hastanın ortalama hastanede kalış süresi $1,33\pm0,52$ saat, orta atak şiddetindeki 15 hastanın ortalama hastanede kalış süresi $32,27\pm51,33$ saat, ağır atak şiddetindeki 9 hastanın ortalama hastanede kalış süresi $150,33\pm98,60$ saat saptandı. Post hoc analizde anlamlılığın sırasıyla ağır atak ile hafif atak ve ağır atak ile orta atak şiddeti arasında olduğu saptandı ($p=0,001$, $p=0,001$).

TARTIŞMA

Astımlı bir hastada hızlı ve progresif olarak nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum, göğüste tıkanıklık hissi gibi semptomların ortaya çıkması ya da bu semptomların artması ve bu bulgulara solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesine ASTİM ATAĞI denir (56, 70).

Akut ataklar astımda morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarının en önemli sebebidir (71, 72). Whitelaw'un yayınında, astımda mortalitenin ilaç tedavisi ve tedavi planındaki gelişmelere rağmen artış eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Astım ilaçlarının kullanımının solunum semptomlarını maskeleymesi ve böylece, hastanın çevresel antijenlerle temasını kolaylaştırdığı ve uzun süreli bronşial inflamasyonu ve reaktiviteyi arttırabileceği bildirilmiştir (73).

Biz de araştırmamızda pek çok klinik ve inflamatuvar parametrenin astım atağının ağırlığına ve prognozuna etki edebileceğini ortaya koyduk. Parametrelerin çok sayıda olması nedeniyle; kolay anlaşılabilmesi açısından sonuçlarımızı ayrı başlıklar halinde tartışmayı uygun gördük.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Astımı ortaya çıkaran ve/veya astım atağına yol açan çeşitli risk faktörleri ve tetikleyici faktörler üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir. Yaş, cinsiyet, sigara içimi, stabil astımın ağırlık derecesi, kullanılan ilaçlar, atopi (allerjik rinit, aspirin allerjisi), ailede atopi veya astım öyküsü, hava kirliliği, meslek riski, solunum yolu enfeksiyonları, KBB hastalıkları (allerjik rinit, sinüzit, polip), reflü, psikolojik stres, egzersiz ve BMI astım için suçlanan risk ve tetikleyici faktörler arasındadır (1, 11-13, 44, 62, 74-79). Aggarwal ve arkadaşları ileri yaşın astımla yüksek oranda ilişkili olduğunu saptamışlardır (80). Nitekim çalışmamızda Aggarwal ve arkadaşlarını destekler şekilde, astım ataklı grubun yaş ortalaması (48,17±16,45) yüksek saptandı. Stabil astımlı ve sağlıklı grubun yaş ortalaması açısından astım ataklı gruba benzer yapıda olmasına dikkat edildi, bununla birlikte, astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmazken (p=0,864), sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması, astım ataklı ve stabil astımlı gruptan anlamlı olarak

genç saptandı ($p=0,001$, $p=0,000$). Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamasının daha genç olmasını, daha ileri yaş gruplarında hastalık öyküsünün daha fazla olmasına ve bu sebeple sağlıklı kontrol grubunu oluşturamayacak olmamıza bağlıyoruz. Astımda cinsiyet özelliklerinin değerlendirildiği Aggarwal ve arkadaşlarının çalışmasında kadın cinsiyeti yüksek oranda astımla ilişkili saptanmıştır (80). Astım atakta cinsiyet özelliklerini değerlendiren bir çok çalışma bulunmaktadır (63, 71, 81, 82). Bunlardan Casado ve arkadaşlarının çalışmasında, çok şiddetli astım atağı nedeniyle entübe olan toplam 130 hastanın sırasıyla anlamlı olarak kadınlardan ve 51-75 yaş arası gruptan oluştuğu saptanmıştır ($p=0,05$, $p=0,001$) (81). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ise 15 yıl süresince fatal akut astım tanısıyla toplam 12 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Bu olguların 9'u erkek, 3'ü kadın olup, 18-89 yaş arasında ve ortalama yaş 52,1 saptanmıştır (82). Çalışmamızda her iki çalışmadan farklı olarak near fatal ya da fatal astım atak olgusu yoktu ve astım ataklı olguların çoğu (%60) orta atak şiddetinde (GINA skoruna göre) saptandı. Ayrıca, çalışmamızda astım ataklı grubun yaş ortalaması, Chen'in çalışmasındaki astımlı olguların yaş ortalamasına yakın saptandı. Casado'nun çalışmasına benzer şekilde, Chen'in çalışmasından farklı olarak kadınların oranı daha fazla saptandı. Pinnock ve arkadaşları da çalışmalarında yetişkin ataklıların % 64'ünü kadın saptamışlardır (63). Serinken ve arkadaşları da acil servise astım atak nedeniyle başvuran ve çalışmaya aldıkları olguların 97 (%89,8)'sini kadın, 11 (%10,2)'ini erkek saptamışlardır (71). Çalışmamızda grupların cinsiyet özellikleri açısından benzer yapıda olmalarına dikkat edildiği için gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken ($p =0,308$), Pinnock ve Serinken'in çalışmalarını destekler şekilde astım ataklı grubun çoğunluğunu kadınların oluşturduğu saptandı. Kolbe ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakıma alınan hayatı tehdit edici şiddette astımlıların, serviste tedavi edilen astım ataklılara göre daha çok erkek hastadan oluştuğu saptanmıştır (83). Bununla birlikte astım morbidite, mortalite ve ölümlerinde çoğu zaman kadınların daha fazla olduğu belirtilirken, cinsiyetin fatal astım riskindeki artışı tanımlamak için klinikte kullanışlı bir kriter olmadığı belirtilmiştir (83). Çalışmamızda GINA'ya göre ağır atak şiddetinde yer alan hastalar ile hafif ve orta atak şiddetinde yer alan hastalar arasında, cinsiyet ve/veya yaş özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,218$, $p=0,112$).

Sigara

Sigara içiciliği astım semptomlarını arttırması ve uzun dönemde akciğer fonksiyonlarında bozukluklara yol açmakla birlikte, aktif içiciliğin inhale ve sistemik steroid tedavilerine olan yanıtı azalttığı bildirilmiştir (56). Nitekim Aggarwal ve arkadaşları tütün içiciliğini astımlılarda anlamlı olarak artmış riskle ilişkili bulmuşlardır (80). Walter'ın yayınında ise sigara içiciliği atağı tetikleyici bir faktör olarak tanımlanmıştır (84). Dougherty'nin yayınında sigara içiciliği rekürren ataklar için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (75). Çalışmamızda sigaranın serum sitokin düzeylerini etkileme özelliği bilindiğinden, aktif sigara içenler hiçbir grupta çalışmaya alınmadı. Bununla birlikte sigara içme öyküsü ya da pasif içicilik açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

ASTIM AĞIRLIK DERECELERİ

Astımın şiddetine göre yapılan sınıflama, hastanın ilk değerlendirildiği sırada astım tedavisinin düzenlenmesi açısından yararlıdır ancak hastalık süresince tedaviye verilen yanıtı bağlı olarak ya da altta yatan hastalığa bağlı olarak aylar ya da yıllar içinde şiddeti değişebilir (67). Astım şiddetinin değerlendirildiği çalışmalardan biri olan Bavbek ve arkadaşlarının çalışmasında, 73 erkek ve 227 kadından oluşan 300 astımlı hastanın, 14 (%5)'ünün intermittan, 220 (%73)'sinin hafif persistan, 44 (%15)'ünün orta persistan ve 22 (%7)'sinin ağır persistan astım şiddetinde olduğu saptanmıştır (85). Bir başka yayında da astımlı hastaların büyük bir kısmının hafif ve orta persistan astım şiddetinde olduğu belirtilmektedir (86). Çalışmamızda Bavbek'in çalışmasına benzer şekilde, stabil astımlı grubun en çok (%78) hafif persistan astım basamağında yer aldığı saptandı. BTS'nin astım rehberlerine göre tüm astım tedavi basamağındaki hastaların atak riski olduğu belirtilmektedir (74). Çalışmamızda bunu destekler şekilde astım ataklı olguların tüm astım ağırlık dereceleri içinde dağılırken, stabil astımlı olguların intermittan, hafif persistan ve orta persistan astım derecelerinde dağıldığı saptandı. Hoskins ve arkadaşları ise astım tedavi basamağındaki artışla, astım atak riskinin arttığını bildirmişlerdir (74). Çalışmamızda Hoskins ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, ilk astım tanısı aldıkları sıradaki astım ağırlık derecelerine göre, astım ataklı grupta hastaların en çok orta persistan astım basamağında 12 (%40) yer alırken, stabil astımlı grupta hastaların en

çok hafif persistan astım basamağında 32 (%78) yer aldığı saptandı (p=0,001). Bavbek ve arkadaşlarının çalışmasında uzamış astım süresi, ileri yaş, atopi olmaması, analjezik intoleransı ve nazal polip varlığı şiddetli astımla ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (85). Çalışmamızda Bavbek ve arkadaşlarından farklı olarak, intermittan ve hafif persistan astımlı hastalar ile orta ve ağır persistan astımlı hastalar arasında, astım tanı süresi, yaş, atopi varlığı, NSAİ ilaç allerji öyküsü ya da nazal polip varlığı açısından sırasıyla anlamlı fark saptanmadı (p=0,544, p=0,149, p=0,309, p=0,446, p=0,566).

ASTIM TEDAVİ UYUMU

Astım tedavisi, solunum semptomlarını kontrol altına alma ve yaşam kalitesini iyileştirmede oldukça etkilidir (56). Astımda profilaktik tedavi eksikliğinin büyük bir sosyoekonomik yüke ve astımla ilişkili hastane başvurularının ve hastaneye yatışların devam etmesine yol açtığı vurgulanmıştır. Astımda ilaç tedavisinin önemini vurgulayan çalışmalardan biri olan Salmeron ve arkadaşlarının çalışmasında acil ya da hastane başvurusu gerektiren astım atakları genellikle uzun süreli tedavi eksikliğine bağlanmıştır (62). Salmeron ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, çalışmamızda astım tedavi uyumsuzluğu yani düzenli ilaç kullanmama oranı, astım ataklı grupta (%26,7), stabil astımlı gruptan (%2,4) anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,003). Ayrıca The European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA) isimli çalışmada, şiddetli astımlı olguları incelediklerinde, daha önce near fatal astım atak geçirenlerin daha az ilaç uyumu olduğunu ve daha az steroid kullandıklarını bildirmişlerdir (87). Dougherty yayınında, ilaç uyumsuzluğunu rekürren ataklar için önemli bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (75). Çalışmamızda Dougherty'nin sonuçlarından farklı olarak, astım ilaçlarını kullanmama durumu ile son bir yıldaki ortalama atak sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,599), fakat astım ilaçlarını kullanan hastaların çoğu (%53,2) son bir yılda hiç atak tanımlamazken, astım ilaçlarını kullanmayan hastaların çoğu (%88,8) son bir yılda en az 1 atak tanımladılar. Başka çalışmalarda da near fatal atak geçiren astımlıların, akciğer fonksiyonları, hava yolu aşırı duyarlılığı, astım süresi, cinsiyet, sigara içme durumu, etnik ve atopi varlığı açısından ayırt edilmezlerken, ilaç uyumunun olmaması, astım kontrolünün kötü olması ve steroid kullanımının daha az olması ile ayırt edildikleri belirtilmiştir (75).

Kolbe ve arkadaşlarının çalışmasında, hayatı tehdit edici ataklıların, serviste takip edilen ataklılara göre, ataktan hemen önce ve atak sırasında daha az inhale kortikosteroid ve oral steroid kullandığı saptanmıştır (88) . Çalışmamızda hayatı tehdit edici ataklı olgumuz yoktu, bununla birlikte astım ataklı ve stabil astımlı olgularımızı karşılaştırdığımızda, Kolbe' nin çalışmasına benzer şekilde, astım ataklı grupta tedaviye uyumsuzluk oranı, stabil astımlı gruptan anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,003$) .

RİSK FAKTÖRLERİ

Atopi

Astım ve atopi arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen aradaki kesin bağlantılar net olarak tanımlanmamıştır (1). Astımda atopinin değerlendirildiği çalışmalardan biri olan Aggarwal ve arkadaşlarının çalışmasında, atopi ve birinci derece akrabalarda astım öyküsü, astımla yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (80). Çalışmamızda, atopiyle astım arasındaki ilişkiyi destekler şekilde, astım ataklı (%86,7) ve stabil astımlı grupta (%80,5) atopi öyküsü sık saptanırken, bu iki astımlı grup arasında atopi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,362$). Deri prick testi sonuçları bilinen 13 astım ataklı olgudan 5 (%38,5)'inin, 32 stabil astımlı olgudan 12 (%37,5)'sinin deri prick testi pozitif saptandı ve astım ataklı ve stabil astımlı hastalar arasında deri prick testi sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,605$). Ayrıca astım ataklı grupta ailede astım veya atopi öyküsü (%46,7), stabil astımlı gruptan (%29,3) anlamlı olmasa da, daha fazla tanımlandı ($p=0,105$). Bavbek ve arkadaşları 73 erkek ve 227 kadından oluşan 300 astımlı hastanın, astım ağırlık derecelerine göre atopi varlığını sırasıyla %85, %57, %56 ve %10 olarak saptamışlardır. Atopi olmamasını şiddetli astımla ilişkili bir faktör olarak tanımlamışlardır (85). Çalışmamızda Bavbek ve arkadaşlarından farklı olarak, intermittan ve hafif persistan astımlı hastalar ile orta ve ağır persistan astımlı hastalar arasında atopi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,309$). GINA'ya göre ağır atak şiddetinde olan hastalar, hafif ve orta atak şiddetinde olan hastalar ile atopi öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,655$).

Hava Kirliliği

Hava kirliliği astım şiddetini, hava yolu aşırı duyarlılığını ve astım ataklarını tetiklemektedir (76, 78, 84, 89). Loyo-Berrios ve arkadaşlarının çalışmasında, hava kirliliğine neden olan kaynaklara yakın olmanın artmış astım atak riski ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Dünyanın başka yerlerinde de hava kirliliğinin artması ile astım atak sayılarının ve acil ve hastane başvurularının arttığı saptanmıştır (74). Ho ve arkadaşları, hava kirliliği ile astım atak sayısı arasında ilişki saptamışlardır (90). Çalışmamızda Loyo-Berrios ve Ho'nun çalışmalarını destekler şekilde, astım ataklı grubun %93,3'ünde ve stabil astımlı grubun %95,1'inde kirli havanın solunum şikayetlerini arttırdığı saptandı. Liu ve arkadaşları ise astımlı çocuklarda, hava kirliliğinin hava yollarındaki oksidatif stresi arttırabildiğini ve küçük hava yolu fonksiyonunda azalmaya yol açabildiğini göstermişlerdir (91).

Meslek

Mesleksel duyarlılaştırıcılar hem astım gelişme riskini etkilemekte hem de astım semptomlarına yol açabilmektedir. İş ortamında maruz kalınan etkenler nedeniyle ortaya çıkan astıma mesleksel astım denmektedir ve 300'den fazla madde ile ilişkilendirilmiştir Mesleksel astımın çalışma çağındaki erişkinlerde her 10 astım hastasından birinin nedeni olduğu düşünülmektedir. Meslek astımı açısından riskli iş kolları arasında ziraat işleri, boyacılık, temizlik ve plastik üretimi başlıcalarıdır (1, 92). Jaakkola'nın yayınında temizlik maddelerindeki deterjan ve iritanlara maruziyetin artmış astım riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aynı yayında klorak gibi bazı kimyasalların astımın spesifik bir nedeni olduğunu gösteren çalışmalar olduğu belirtilmiştir (93). Syamlal ve arkadaşları 18 yaş ve üstü işçilerde yaptıkları çalışmada, primer metal endüstrisi ile sağlığı değerlendiren ve tedavi edici mesleklerde astım ve astım atak prevalansını en yüksek saptamışlardır (94). Çalışmamızda sözünü ettiğimiz çalışmaları destekler şekilde, tozlu, gazlı veya buharlı iş ortamında çalışma (riskli meslek) oranı astım ataklı grupta, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla saptandı ($p=0,000$). Riskli meslekle uğraşmanın astımın ortaya çıkışını kolaylaştırabileceğini ve astım ataklarını tetikleyebileceğini düşünüyoruz fakat çalışmamızda riskli meslek tanımlayan astımlı hastalar ile riskli meslek tanımlamayan astımlı hastalar arasında, son bir yıldaki atak sayıları açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,907$), ağır atak şiddetinde

(GINA'ya göre) yer alan hastalar ile hafif ve orta atak şiddetinde yer alan hastalar arasında da meslek riski açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,099).

Solunum Enfeksiyonları

Viral enfeksiyonların oksidan üretimini aktive ederek ve inflamasyonu arttırarak astım semptomlarını arttırdığı belirtilmektedir (95). Solunum virüsleri çocuklardaki astım ataklarının %80-85'inden sorumluyken, erişkindeki atakların %60'ından sorumludur (72, 89). Çalışmamızda, hastane koşullarımızda virüs izolasyonu yapılamadığı için viral solunum enfeksiyonlarının tanısı, mevsimsel soğuk algınlığı semptomları varlığında düşünülmüştür. Çalışmamızda viral enfeksiyonların astım ataklarını tetikleyici özelliğini destekler şekilde, risk faktörlerini sorguladığımız ankette, astım ataklı (%93,3) ve stabil astımlı grubun (%82,9) çoğunda viral enfeksiyonların solunum şikayetlerini arttırdığı saptandı. Ayrıca astım ataklı grupta balgam çıkaran ve balgam kültür örneği veren 9 hastanın sadece 2 (%22,22)'sinde bakteri üremesi saptandı. Salmeron ve arkadaşları alt veya üst solunum yolu enfeksiyonunu ataklardaki başlıca tetikleyici faktör olarak belirtmişlerdir (62). Salmeron ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, solunum yolu enfeksiyonları çalışmamızda da başlıca atak tetikleyicisi olarak saptandı. Scheuerman ve arkadaşlarının çalışmasında ise astım ataklarının, çocuklarda en çok Eylül ayında arttığı ve erişkinlerde de Eylül ayından Aralık ayına kadar progresif bir artış gösterdiği saptanmıştır (96). Scheuerman ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, çalışmamızda atak başvurularının en çok (%40) sonbaharda olduğunu saptadık. Bu bulgumuz sonbaharda solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülmesi sebebiyle, solunum yolu enfeksiyonlarının başlıca atak tetikleyicilerinden olduğu görüşünü desteklemektedir.

KBB HASTALIĞI

Allerjik Rinit

Allerjik rinitin dünya çapındaki insidansı %10-25 düzeyindedir ve endüstrileşmenin artmasıyla birlikte insidansı da artış göstermektedir (97). Lee'nin allerjik rinit insidansındaki artıştan bahsettiği gibi, çalışmamızda astımlı olgularımız arasında allerjik rinit sık saptandı. Nitekim allerjik rinit, astım ataklı grubun 23 (%76,7)'ünde, stabil astımlı grubun 25 (%61)'inde tanımlandı. Price'ın yayınında, epidemiyolojik çalışmalarla allerjik rinitin astım için bir risk faktörü olduğuna ve allerjik rinitin astım kontrolünü zorlaştırarak, astımın tedavi maliyetlerini arttırdığına dikkat çekilmiştir (98). Ayrıca gözleme dayalı çalışmalar allerjik rinit tedavisinin, astımla ilgili hastaneye yatış ve acil başvurularını azalttığını göstermiştir (99). Burney ve arkadaşları ise sık atak geçirenlerde allerjik rinit prevalansını yüksek saptamışlardır (100). Price'ın sözlerini destekler şekilde çalışmamızda, allerjik rinit astım ataklı grupta, stabil astımlı gruptan anlamlı olmasa da daha sık saptandı ve allerjik riniti olan astımlı hastaların, allerjik riniti olmayan astımlı hastalara göre anlamlı olmasa da, son bir yılda daha fazla atak geçirdikleri saptandı.

Rinit, sinüzit ve nazal polipozis sıklıkla astımla ilişkilidir ve tedavi edilmesi gerekir (56). KBB hastalığı varlığının astıma etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Ragab ve arkadaşları kronik rinosinüzit semptomlarının, astım semptomlarını olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (101). Dougherty'nin yayınında ise rinosinüzit varlığı rekürren ataklar için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (75). Çalışmamızda Ragab ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, sinüzit tanımlayan 8 (%26,7) hasta da, astım ataklı grupta bulunuyordu ve sinüzit varlığı açısından astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Çalışmamızda Dougherty'nin çalışmasını destekler şekilde, sinüziti olan astımlı hastaların son bir yıldaki atak sayıları, sinüziti olmayan astımlı hastaların atak sayılarından anlamlı olarak daha fazla saptandı, nitekim sinüziti olan 8 hastadan 4'ünün son bir yılda en az 3 atak öyküsü vardı ($p=0,011$). Bisaccioni ve arkadaşlarının çalışmasında ise şiddetli astımı olan hastaların %91,4'ünde rinit semptomları, %3,3'ünde nazal polip saptanmıştır. Vokal kord disfonksiyonu hastaların %1,6'da laringoskop ile konfirme edilmiştir. Bisaccioni ve arkadaşları rinit varlığını şiddetli astımda en çok saptanan komorbiditelerden biri olarak

tanımlamışlardır (102). Bisaccioni ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, çalışmamızda allerjik rinit veya nazal polip astım ataklı grupta, stabil astımlı gruptan daha fazla saptandı fakat bu fark anlamlı düzeyde değildi.

NSAİ İlaç Allerjisi, Nazal Polip

NSAİ, aspirin ve beta-bloker gibi ilaçlar şiddetli astım ataklara yol açabilirler (56). Aspirine bağlı astım, hayatı tehdit edici bronkokonstrüksiyon, nazal konjesyon ve yüzde kızarma ile karakterize aspirin ve diğer siklooksijenaz inhibitörlerinin alınmasından sonra ortaya çıkan bir sendromdur. Bu sendromun tedavisi sıklıkla zordur, hastaların yarısında sistemik steroid tedaviye ek olarak lokal steroid tedavisiyle astım semptomları kontrol altına alınabilir. En son büyük bir araştırmada aspirin intoleransı olan hastaların %25'inin acil mekanik ventilasyon gerektirecek şiddette olduğu ortaya konmuştur (103). Astımda aspirin allerjisi sıklığının değerlendirildiği bazı çalışmalar bulunmaktadır (85, 102, 104-105). Bu çalışmalardan Sivanandan'ın yayınında, aspirin intoleransının hastalar tarafından %2-3 oranında tanımlandığı, Jenkins ve arkadaşlarının yayınında, oral provakasyon testi sonrası aspirine bağlı astım prevalansının %21 düzeyinde saptandığı belirtilmiştir (104-105). Dougherty yayınında NSAİ ilaç allerjisini ve nazal polip varlığını rekürren ataklar için risk faktörü olarak tanımlamışlardır (75). Dougherty'nin çalışmasını destekler şekilde, çalışmamızda NSAİ ilaç allerjisi öyküsü veya nazal polipi olan astımlı hastaların, son bir yıldaki atak sayıları, NSAİ ilaç allerjisi veya nazal polipi olmayan astımlı hastaların atak sayılarından daha fazla saptandı ($p=0,099$, $p=0,017$). Ayrıca Bavbek ve arkadaşları 73 erkek ve 227 kadından oluşan 300 astımlı hastanın, astım ağırlık derecelerine göre hastaların analjezik duyarlılığını sırasıyla %7, %10, %6 ve %31 olarak saptamışlardır ($p<0,05$). Analjezik intoleransını şiddetli astımla ilişkili bir faktör olarak tanımlamışlardır (85). Bisaccioni ve arkadaşları ise şiddetli astımı olan 245 hastayı retrospektif olarak eşlik eden komorbiditeler açısından değerlendirdiklerinde, hastaların %7,3'ünde NSAİ ilaç allerjisi ve % 3,3'ünde nazal polip saptamışlardır (102). Çalışmamızda aspirin duyarlılığı astım ataklı grupta (6 (%20)), stabil astımlı gruptan (4 (%9,8)), daha fazla saptanırken bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,189$). Bisaccioni ve arkadaşlarının şiddetli astımdaki komorbiditeler çalışmasını destekler şekilde, NSAİ ilaç allerjisi öyküsü ve nazal polip astım ataklı grupta, stabil astımlı gruptan daha fazla saptandı ($p=0,189$, $p=0,071$).

Reflü

Astım ve gastroözofageal reflü birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir ve reflünün astımı tetikleyebileceğini gösteren yayınlar yapılmıştır (77, 102, 106). Simpson'un yayınında hem hayvan, hem de klinik verilerle, reflünün bronkospazmı tetiklediği ve diğer tetikleyicilere olan bronkomotor yanıtı arttırdığı belirtilmiştir (107). Reflüye bağlı astımda klasik reflü semptomları olabildiği gibi %25-30'unun sessiz ve atipik seyrettiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar reflü tedavisinden sonra astım semptomlarında iyileşme olduğunu göstermektedir (107). Dougherty'nin yayınında da reflü hastalığının, rekürren ataklar için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (75). Bisaccioni ve arkadaşlarının çalışmasında, şiddetli astımlı hastaların %70,7'si reflü semptomları tanımlarken, % 33,6'sında endoskopi ile konfirme edilmiştir ve şiddetli astımda, bronşektaziden sonra reflü en çok saptanan komorbiditelerden biri olarak tanımlanmıştır (102). Çalışmamıza bronşektazi tanısı olan ya da kliniği bronşektaziye düşündüren astımlılar alınmadı. Bisaccioni ve Simpson'un çalışmalarını destekler şekilde, reflü semptomlarının astım ataklı grupta (%63,3), stabil astımlı gruptan (%61,0) daha fazla olduğu saptandı fakat bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,84).

Body Mass İndeks

Çok sayıda prospektif çalışma ile obezitenin astım için bir risk faktörü olduğu ve BMI ile astım gelişimi arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (108-111). Delgado ve arkadaşları yayınında astım ve obezitenin önemli birer toplum sağlığı problemi olduklarına ve son yıllarda prevalanslarının arttığına dikkat çekmişlerdir (112). Dahası birkaç çalışmanın sonuçlarının da, kilo alımının astım riskini arttırdığı gibi, kilo verilmesinin de astımın seyrini iyileştirdiğini düşündürdüğü belirtilmiştir. Obezite, pulmoner kompliyansı, akciğer hacimlerini ve periferik solunum yollarının çapını azaltabildiği gibi, ventilasyon-perfüzyon dengesini de etkilemektedir (113). Obezitede adipoz dokudaki bu artış sistemik proinflamatuvar bir yanıtı yol açar ve adipokinler (IL-6, IL-10, eotaxin, TNF- α , TGF- β 1, CRP, leptin ve adiponektin) adı verilen bir dizi medyatör salınımına yol açar. Son olarak insan genomunda hem astım hem de obezite ile ilişkili bazı özel bölgeler tanımlanmıştır. Birçok çalışmada, obezitenin artmış astım prevalansı ve

insidansından sorumlu olduğuna dikkat çekilse de bu etki az miktarda gözükmemektedir. Yazarlara göre tüm obez astım hastaların tedavisinde kilo kontrol programı olmalıdır (112). Sutherland ve arkadaşları, hafif ve orta persistan astımlı hastalarda, artmış BMI ile klinik kötüleşme arasında anlamlı ilişki saptamazken, artmış BMI'nin inhale steroid içeren tedavi rejimlerine yanıtın azalmasında az da olsa ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (114). Ginde ve arkadaşları acil servise başvuran 5-17 yaş arası 672 astım ataklı hastada, BMI ve akut astım şiddetini değerlendirmişlerdir ve astım ile obezite arasında pozitif ilişki bulunurken, obez olan çocuklardaki astım atak sıklığı ile obez olmayan çocuklardaki astım atak sıklığını benzer bulmuşlardır. Aynı çalışmada BMI ile kronik ya da akut astım şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (115). Çalışmamızda stabil astımlı ve sağlıklı grubun, BMI açısından astım ataklı gruba benzer yapıda olmasına dikkat edilmesi sebebiyle astım ataklı ve stabil astımlı grup arasında BMI açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,465$). Bununla birlikte astım ataklı ve stabil astımlı grubun BMI ortalaması ise sağlıklı grubun BMI ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,008$, $p=0,034$). Ginde ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, hafif, orta ya da ağır atak şiddetinde (GINA ve GINA skoruna göre) yer alan hastalar arasında BMI ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,425$, $p=0,477$). BMI yüksekliğinin astım için bir risk olabileceğini düşünüyoruz ancak çalışmamızda BMI ile yaş arasında orta düzeyde güçlü anlamlı ilişki ($r=0,434$, $p=0,000$) saptamamız sebebiyle, astım ataklı grubun yaş ortalamasının yüksek olmasından dolayı, BMI'nin de buna paralel olarak yüksek saptanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörler astım ataklarına yol açabilir. Bu durum aşırı duygusal durumlarda (korku, ağlama, gülme gibi) hava yolu daralmasına neden olabilen hiperventilasyona yol açabilmesiyle gerçekleşir (56). Mosaku ve arkadaşlarının ataklar üzerinde psikososyal faktörlerin presipitan özelliğini değerlendirdikleri çalışmada, astımlılarda %36 oranında psikopatolojik durum bildirilmiştir (116). Walter'ın yayınında ise psikolojik stres atak tetikleyicileri arasında gösterilmiştir (84). Çalışmamızda Mosaku ve Walter'ın sonuçlarını destekler şekilde 17 (%56,7) atak hastasında stres olası tetikleyici faktör olarak tanımlandı.

PEFMETRE KULLANIMI VE PEF DEĞERLERİ

Astım takip planının semptomlara mı, yoksa PEF izlemine mi dayandırılması gerektiği konusunda yeterli kanıt yoktur. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) 2002 uzman panel bildirisinde, özellikle orta ve şiddetli astımı olanlarda PEF izleminin dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (117). Kolbe ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakıma alınan hayatı tehdit edici şiddette astımlıların, serviste tedavi edilen astım ataklılara göre PEF izlemini daha az yaptıkları saptanmıştır (83). Çalışmamızda Kolbe'nin çalışmasından farklı olarak hayatı tehdit edici ataklı olgumuz yoktu, bununla birlikte astım ataklı ve stabil astımlı olgularımızı karşılaştırdığımızda, Kolbe'nin çalışmasına benzer şekilde, astım ataklı grubun (%43,3) PEFmetre izlemini stabil astımlı gruba (%78,0) göre anlamlı olarak daha az yaptıkları saptandı ($p=0,002$). Kallstrom'un yayınında, PEF izleminin hasta ve klinisyen ilişkisini, hastanın ve bakıcısının astıma ve astım kontrolüne olan ilgisini arttırabileceği bildirilmiştir (117). Daha önce yapılan bir çalışmada hipoksiye olan kimyasal duyarlılığın azalması sonucu dispne algısının azalması ve buna bağlı olarak fatal astım ataklarının görülebileceği öne sürülmüştür (82). Bunun ani asfiksik astımdan ölümleri belki de açıklayabileceğinden söz edilmiştir. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonunu değerlendirmek için özellikle yüksek riskli hastalarda PEF takibinin önemi ve gerekliliği vurgulanmıştır (82). Çalışmamızda hem astım ataklı, hem de stabil astımlı olgularda PEF değerleri ölçülmüştür ve astım atak tedavisi süresince düzenli aralıklarla takip edilmiştir. Buna göre astım ataklı grubun ortalama PEF değeri, stabil astımlı grubun ortalama PEF değerinden anlamlı olarak düşük saptanırken ($p<0,001$), astım atak sırasındaki ortalama PEF değeri de, atak sonrasındaki ortalama PEF değerinden anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$). Mevcut öneriler, FEV1 veya PEF gibi objektif hava yolu obstrüksiyonu göstergelerinin, acildeki astım ataklarının ilk değerlendirilmesinde ve tedavinin yeterliliğinin anlaşılmasında, semptom ve fizik muayene bulgularına ek olarak kullanılması gerektiği şeklindedir (118). FEV1 ölçümü astım atak şiddetini değerlendirmede altın standart olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda solunum fonksiyon testi uygulamamızın nedeni ise hastaların ilk geldikleri anda dispne nedeni ile iyi koopere olamayacaklarını düşünmemizdi. Morris ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, astımlı hastaların kendi algıladıkları astım şiddeti ile PEF skor şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (119). Çalışmamızda Morris ve

arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, BDI ile PEF değeri arasında negatif yönde orta düzeyde güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,39$, $p=0,001$). Udvardia ve arkadaşları da PEF'in diurnal değişikliği %20'nin altına düşmeden astımlı hastaların taburcu edilmelerinin tekrar yatışa neden olabilecek ciddi atak riskine yol açtığını belirtmişlerdir (120). Tüm bu veriler ışığında, astım hastalarına PEFmetre cihazı edindirmenin ve PEF ölçüm tekniğini öğretmenin gerekli olduğunu savunuyoruz. Düzenli takiplerle kişisel en iyi PEF değerinin saptanmasının, astım tedavi planına katkısı olacağını düşünüyoruz.

ASTIM ATAK ÖZELLİKLERİ

Atak Ağırlığı

Çalışmamızda astım atağının ağırlığını gerek GINA'ya gerekse kendi oluşturduğumuz skorlamaya göre sınıflandırarak, buradaki toplam skorun ve skorlamayı oluşturan parametrelerin atak nedeniyle hastanede yatış süresiyle olan ilişkisini değerlendirdik. Salmeron ve arkadaşlarının, astım şiddeti üzerine yaptıkları prospektif çalışmada, atakların %26'sını hayatı tehdit edici, %49'unu şiddetli ve %26'sını hafif ve orta şiddette olarak saptamışlardır (62). Pinnock ve arkadaşları ise atakların %7,4'ünü hayatı tehdit edici şiddette saptamışlardır (63). Serinken ve arkadaşlarının, acil servise astım atak nedeniyle başvuran erişkin hastaların maliyeti üzerine yaptıkları retrospektif çalışmada, Türk Toraks Derneği'nin önerdiği atak kriterlerine göre toplam 108 olgunun 40'ini hafif atak, 51'ini orta atak, 15'ini şiddetli atak ve 2'sini hayatı tehdit edici atak şiddetinde saptamışlardır (71). Çalışmamızda Salmeron, Pinnock ve Serinken'in çalışmalarından farklı olarak, hayatı tehdit edici atak sınıfında (GINA ve GINA skoruna göre) hiç hastamız yoktu, çünkü astım ataklı grubun çoğu 19 (%63,33)'u göğüs hastalıkları polikliniğinde saptanarak çalışmaya alınırken, 11 (%36,66)'i acil serviste konsültasyon nedeniyle değerlendirildiği sırada çalışmaya alındı. Acile gelen tüm astım ataklı olguları değerlendiremediğimiz için astım ataklı olgu sayımızın daha fazla olamadığını ve bu durumdan dolayı hayatı tehdit edici şiddette astım ataklı hasta saptayamamış olabileceğimizi düşünüyoruz. Bunun dışında gelişmiş ülkelerde, astım gibi allerjik hastalıkların prevalansının ve şiddetinin son yıllarda belirgin şekilde artması da bu farklılığın nedeni olabilir (121). Gelişmekte olan ülkemizde ise Serinken'in çalışmasının sonucu ile uyumlu olarak, astım ataklı olguların çoğu orta atak şiddetinde saptandı (71). Çalışmamızda astım

atak şiddetini değerlendirmede evrensel olarak kullanılan GINA kriterlerine göre, astım ataklı grubun 6 (%20)'si hafif atak, 15 (%50)'i orta atak, 9 (%30)'u ağır atak şiddetinde saptandı. GINA'ya göre astım ataklı grubun çoğu orta atak şiddetinde saptandı. GINA skoruna göre, GINA'ya göre olan astım atak şiddeti sınıflamasından farklı olarak ataklı grubun 6 (%20)'si hafif atak, 18 (%60)'i orta atak ve 6 (%20)'si ağır atak sınıfında saptandı. Hafif atak sınıfındaki hastaların GINA skor ortalaması $9,83 \pm 0,41$, orta atak sınıfındaki hastaların GINA skor ortalaması $15,44 \pm 2,45$ ve ağır atak sınıfındaki hastaların GINA skor ortalaması $21,83 \pm 1,17$ saptandı ($p=0,000$). Astım ataklı grubun tümünün GINA skor ortalaması $15,57 \pm 4,29$ (9-24 puan) saptandı.

Atak Şiddetini Etkileyen Faktörler

Atak şiddetini etkileyen faktörlerin değerlendirildiği Salmeron ve arkadaşlarının çalışmasında, atakların şiddeti ileri yaş, erkek cinsiyet, son bir yıldaki hastane başvurusu ile anlamlı ilişkili saptanmıştır (62). Çalışmamızda Salmeron ve arkadaşlarından farklı olarak, ağır atak şiddetinde (GINA'ya göre) olan hastalar ile hafif ve orta atak şiddetinde olan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte ağır atak şiddetindeki (GINA'ya göre) 9 hastanın hepsi kadındı. Astım ataklı grubun 4 (%13,3)'ü erkekti ve hepsi orta astım atak şiddetinde saptandı. Salmeron ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak, atak şiddeti arttıkça son bir yılda geçirilen atak sayısının anlamlı olmasa da arttığı saptandı ($p=0,289$). Miller ve arkadaşlarının çalışmasında şiddetli atak öyküsünün olması, sonraki ataklar için bağımsız güçlü bir belirleyici olarak gösterilmiştir (122). Çalışmamızda Miller ve arkadaşlarından farklı olarak, hastaların daha önceki astım ataklarının şiddeti değerlendirilmedi. Dougherty'nin yayınında ise rekürren ataklar için en önemli risk faktörü, en az bir atak öyküsünün olması olarak tanımlamıştır (75). Kolbe ve arkadaşlarının çalışmasında, önceki hayatı tehdit edici ataklar ve son hastane başvuruları fatal astım için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (83). Kolbe ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, çalışmamızda hayatı tehdit edici ataklı hastamız yoktu. Bununla birlikte yukarıda da belirttiğimiz gibi astım ataklı grupta son bir yılda astım atağı öyküsü olanların oranı anlamlı derecede yüksekti ($p=0,000$). Benzer biçimde son bir yılda geçirilen atak sayısı anlamlı derecede daha fazla idi ($p=0,000$). Rodriguez-Trigo ve arkadaşları near fatal astım atak öyküsü olan 53

hastayı 49 ay boyunca GINA kriterlerine göre takip ve tedavi ederken, near fatal astım atak öyküsü olan diğer 40 hastayı da 51 ay boyunca kontrol grubu olarak takip etmişlerdir. GINA kriterlerine göre tedavi edilen grupta, kontrol grubuna göre, takip süresi boyunca hayatı tehdit edici atakların ve astıma bağlı morbidite ve mortalitenin anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır (123). Çalışmamızda Rodriguez-Trigo ve arkadaşlarından farklı olarak, astım ataklı ve stabil astımlı grupta hiçbir hastada astım atak sebebiyle entübasyon öyküsü yoktu dolayısıyla near fatal astım atak öyküsü saptanmadı. Stabil astımlı olguların %87,8'sinin, astım ataklı olguların %53,3'ünün düzenli olarak astım polikliniğimizde takip edildiği saptandı (p=0,001). Stabil astımlı olguların son bir yıldaki atak sayısı, astım ataklı olguların son bir yıldaki atak sayısından anlamlı olarak daha az saptandı (p=0,000). Dolayısıyla Rodriguez-Trigo' nun çalışmasını destekler şekilde, astım polikliniğinden GINA kriterlerine göre tedavisi düzenlenerek, poliklinik takiplerine daha düzenli gelen stabil astımlı hastaların astım kontrollerinin, poliklinik muayenesine düzenli gelmeyen astım ataklı hastaların astım kontrollerinden daha iyi olduğu saptandı. Son yıllarda dünyanın birçok yerinde yapılan birtakım çalışmalar astımın mortalitesinin ve şiddetli astıma bağlı hastane başvurularının azaldığını göstermektedir. Casado ve arkadaşları da İspanya'da bu durumla ilgili yaptıkları çalışmada 1997-2004 arası dönemde near-fatal astım insidansında yıllar içinde güçlü bir azalma saptamışlardır (81). Bu değişikliğin sebebi henüz tam bilinemese de tedavilerin iyileşmesi ve tedavi stratejileri, tedavi rehberlerine daha sıkı uyum ve inhale kortikosteroidlerin daha iyi kullanılmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (81). Biz de astım tedavi ve takip rehberlerine göre hareket edilirse, hasta ve hekim işbirliğinin artmasıyla, astım kontrolünün daha kolay sağlanacağını düşünüyoruz. BTS'e göre atakların yeterli değerlendirilememesi ve atak şiddetinin derecesini belirlemedeki başarısızlıklar, yetersiz acil tedavisi ve hastane başvurularındaki gecikmelerle sonuçlanmaktadır. Yazarlara göre bu sonuçlar, 15 yıl sonra bile aynı problemlerin devam edeceğini göstermektedir. Udwadia ve arkadaşları çalışmalarında, astımlı bir hastanın hastane başvurusundan sonraki ilk 6-12 hafta boyunca kısmen yüksek ani ölüm riski ile karşı karşıya olduğunu ve çok erken taburculuğun bu riski arttırabileceğini bildirmişlerdir (119). Bu sebeple kronik astım tedavisinde basamaklı yaklaşımın önemine ve akut astım tedavisinin kategorize edilmesine dikkat çekilmektedir (62).

Klinik ve Fonksiyonel Özellikler

Astım atak şiddetinin klinik skor ölçümüyle değerlendirildiği Morgenstern ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, astım atak nedeniyle yoğun bakıma alınan 26 hasta ve acil servise başvuran 52 astımlı hasta iki ayrı grup olarak alınmıştır (124). Bu iki gruba nabız, solunum hızı, retraksiyonlar, siyanoz, bilinç düzeyi, önceki astım tedavisi, önceki hastane yatışları ve atak süresi gibi parametrelerden her birine verilen cevaba göre 0 ile 2 arasında puan verilerek toplam 11 puan olacak şekilde klinik skor oluşturulmuştur. Bu klinik parametreler arasında iki grubu ayırt ettiren retraksiyonlar ($p<0,001$), siyanoz ($p<0,001$) ve bilinç düzeyi ($p<0,005$) olmuştur. Klinik skor ölçümünün yoğun bakım ihtiyacı olabilecek şiddetli atakları ayırt etmede yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (124). Morgenstern ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak yoğun bakım ihtiyacı olan astım ataklı hastamız yoktu. Çalışmamızda astım ataklı olgularda, atak şiddetini ayrıntılı değerlendirebilmek için, GINA atak şiddetinde yer alan parametrelerden yararlanarak, GINA skor adını verdiğimiz ve kendi oluşturduğumuz klinik skorları değerlendirildi. Buna göre GINA'nın atak şiddetinde yer alan parametreler arasından fizik muayene, nefes darlığı ve konuşabilme düzeyine göre oluşturulan skorlar ile GINA skoru arasında sırasıyla çok güçlü ve anlamlı ilişki saptandı. Carroll ve arkadaşları da pediyatrik astım ataklı çocuklarda atak şiddetini Modifiye Pulmoner İndeks Skoru (MPİS) ile değerlendirmişlerdir (125). Oda havasındaki oksijen saturasyonu, inspiyum süresinin ekspiryum süresine oranı, yardımcı solunum kası kullanımı, wheeze derecesi, nabız ve solunum sayısından oluşan altı farklı kategoriye değerlendirmişlerdir. Her kategori 0-3 arasında skorlanarak minimum skor 0 ve maksimum skor 18 olacak şekilde MPİS kaydedilmiştir. 6'nın altındaki skor hafif astım atağı, 6-10 arasındaki skorlar orta astım atağı ve 10'un üzerindeki skorlar ağır astım atağı olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarında başvuru sırasındaki MPİS'i yüksek olanların, MPİS'i düşük olanlara göre anlamlı olarak daha uzun süre hastanede kaldıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda Carroll ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, GINA skor ile hastanede kalış süresi arasında güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,58$, $p=0,001$). Akut astım atağı şiddetinin hasta ve doktor tarafından ayrı ayrı değerlendirildiği Atta ve arkadaşlarının çalışmasında iki değerlendirmenin karşılaştırılması yapılmıştır (118). Atta'nın çalışmasında 15'i erkek, 42'si kadın ortalama yaşı $37,3\pm 14,5$ olan toplam 57 yetişkin atak hastası alınmıştır. Hastalar ve

doktorlar birbirinden habersiz olarak astım atak şiddetini Borg dispne skalasından adapte edilen lineer bir skalada değerlendirmişlerdir (118). Hasta skoru ile doktor skoru arasında korelasyon saptanmıştır ($\rho=0,39$, $p= 0,03$). Fakat FEV1 ile doktor skoru arasında anlamlılık saptanırken ($\rho=0,42$, $p= 0,001$), hasta skoru ile FEV1 arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,77$). Atta ve arkadaşlarının çalışmasında astım atak şiddetini doktorun hastadan daha iyi belirlediği saptanmıştır. Atta ve arkadaşları çeşitli değişkenler arasından, yardımcı boyun kaslarının kullanımı, ekspirasyon zamanını, wheeze yoğunluğunu FEV1 ile anlamlı olarak korele saptamışlardır (118). Çalışmamızda Atta ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak atak sırasında FEV1 değerleri ölçülmemiştir. Bununla birlikte başlangıçtaki PEF değeri ölçümü yapıldı ama başlangıç PEF değeri ile hastanede kalış süresi arasında bir korelasyon bulunmaktaydı. Morris ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, BDI ile PEF değeri arasında negatif yönde orta düzeyde güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,39$, $p=0,001$). Kunitoh ve arkadaşları ise birçok değişken arasında sadece Borg skalasına göre olan dispne şiddetinin, akut astım atağındaki hipoksiyi ayırt ettirdiğini ve %75 duyarlılık ve %78 spesifite ile hastaneye yatışta belirleyici olduğunu saptamışlardır (126). Çalışmamızda Kunitoh ve arkadaşlarından farklı olarak BDI ile pulse oksijen saturasyon %'si arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla birlikte BDI ile hastanede kalış süresi arasında güçlü bir korelasyon saptandı ($r=0,563$, $p=0,001$). Bekleneceği üzere BDI ile GINA skoru arasında da çok güçlü bir ilişki bulunmaktaydı ($r=0,753$, $p= 0,000$). Grisell ve arkadaşları, akut astımlı hastaların atak süresince olan kontrol skorlarını, astım semptomlarının şiddetini yansıtır şekilde, stabil astımlı hastaların kontrol skorlarından daha yüksek saptamışlardır (127). Grisell ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, çalışmamızda astım ataklı grubun semptom skor ortalaması, stabil astımlı grubun semptom skor ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000$). Ayrıca atak sırasındaki semptom skor ortalaması, atak sonrasındaki semptom skor ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000$). Semptom skor ile GINA skor arasında güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,513$, $p=0,004$). Astımlı hastaların, astım poliklinik muayene ya da kontrollerinde rutin olarak semptom skorlarının ölçülmesinin, hastalığın takibinde, hastanın astım semptomlarının ne düzeyde olduğunu belirlemede ve astım tedavisinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda BDI ile

semptom skoru arasında çok güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,858$, $p=0,000$). Ayrıca BDI ile GINA skor arasında çok güçlü düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,753$, $p=0,000$). Bu nedenle astımlı hastalarda BDI ölçümünün, astım semptomlarını ve astım şiddetini değerlendirmede yararlı bir ölçüt olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

HEMOGRAM PARAMETRELERİ

Son yıllarda astım ile ilgili olarak yapılan çalışmalar bronş inflamasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. Gereğinde $\beta 2$ agonist ile tedavi edilen asemptomatik, hafif veya orta dereceli astımda bile hava yollarında önemli derece inflamasyon saptanmıştır (17, 49, 128). Gümral ve arkadaşları atak ve stabil dönemde tekrar değerlendirdikleri astımlı 16 hastada, atak sırasındaki, beyaz küre sayısını, stabil dönemden anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (129). Silvestri ve arkadaşları çalışmalarına 14 ağır, 22 hafif-orta astımlı hasta ile yaş ve cinsiyeti uygun 20 tane atopik olmayan sağlıklı gönüllü almışlardır (130). Beyaz küre sayısı astımlılarda sağlıklılardan yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda Silvestri'nin çalışmasına benzer şekilde astım ataklı ve stabil astımlı grubun beyaz küre sayısı ortalamaları, sağlıklı grubun beyaz küre sayısı ortalamasından yüksek saptandı ($p=0,000$, $p=0,201$). Gümral ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, atak sırasında ölçülen beyaz küre ortalamalarının atak sonrası dönemde anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0,045$). Joseph ve arkadaşları ise, hafif ve orta persistan astımlı hastalarla, sağlıklı kontrol grubu arasında beyaz küre sayılarını karşılaştırdıklarında anlamlı fark saptamamışlardır (86). Biz de çalışmamızda Joseph ve arkadaşları gibi, stabil astımlı grupla, sağlıklı kontrol grubu arasında beyaz küre sayısı ortalamaları açısından anlamlı fark saptamadık. Astım ataklı grupta, ortalama beyaz küre sayısı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Silvestri ve arkadaşlarının çalışmasında şiddetli astımlıların nötrofil sayısı sağlıklılardan yüksek saptanmıştır (130). Çalışmamızda Silvestri ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun nötrofil sayısı ortalamaları, sağlıklı grubun nötrofil sayısı ortalamasından yüksek saptandı, fakat bu yükseklik stabil astımlı grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı değilken, astım ataklı grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı saptandı ($p=0,003$).

Ayrıca atak sırasındaki nötrofil ortalamasının, atak sonrası stabil dönemde anlamlı olmasa da azaldığı saptandı. Ordonez ve arkadaşları akut ciddi astım nedeniyle entübe 10 hasta ile akciğer dışı cerrahi olacak 14 hastada entübasyon tüpünden alınan trakeal aspirat örneğinde IL-8 düzeylerini ve nötrofil ve eozinofil sayılarını ölçmüşlerdir. Kontrollere göre astımlı hastaların trakeal aspirat örneğinde nötrofil ve eozinofil düzeylerini anlamlı olarak artmış saptamışlardır. Hastaların çoğunda nötrofil sayısı %50'den fazla saptanmıştır. IL-8 düzeyini de kontrollere göre anlamlı şekilde artmış saptamışlardır ve nötrofil sayısı ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. IL-8 nötrofil kemoatraktanıdır ve yazarların çalışmasında astımlı hastaların trakeal aspiratında normalden 19 kat fazla bulunmuştur ve bu hastaların trakeal aspiratında da nötrofil sayısı normalden 10 kat fazla saptanmıştır. Ordonez ve arkadaşlarının çalışmasında trakeal aspirat örneğindeki IL-8 düzeyinin, nötrofil sayısı ve mekanik ventilasyon süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Kronik stabil astımda eozinofillerin önemli yeri varken, akut ciddi astımda nötrofillerin önemi vurgulanmaya başlanmıştır (131). Çalışmamızda astım atakta nötrofillerin önemini destekler şekilde, nötrofil sayısı ile hastanede kalış süresi arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,42$, $p=0,021$).

Walker ve arkadaşları, steroid tedavisi almayan 17 astımlı hasta ile sağlıklı olguların kan ve BAL sıvısındaki T lenfosit aktivasyonu ve eozinofil düzeylerini karşılaştırdıklarında, astım şiddetiyle lenfosit ve eozinofil düzeyleri arasında korelasyon saptamışlardır (132). Çalışmamızda Walker ve arkadaşlarından farklı olarak, üç grup arasında lenfosit ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca atak sırasındaki ve atak sonrasındaki lenfosit ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken, ortalama lenfosit sayısı ile hastanede kalış süresi arasında da anlamlı ilişki bulunmadı.

Gümral ve arkadaşları atak ve stabil dönemde tekrar değerlendirdikleri astımlı 16 hastada, atak sırasındaki eozinofil oranını, stabil dönemden anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (129). Currie'nin yayınında, astımda periferik kan eozinofillerinin arttığı ve inhale steroid tedavisi sonrası eozinofillerin azaldığı tanımlanmıştır (16). Çalışmamızda Gümral ve Currie'nin çalışmalarını destekler şekilde, atak sırasındaki eozinofil ortalamasının, atak sonrası stabil dönemde anlamlı olarak azaldığı saptandı

(p=0,043). Bousquet ve arkadaşları astımda eozinofilik inflamasyonun rolünü değerlendirdikleri çalışmaya, 19'u şiddetli astımı olan 43 kronik astımlı hasta ve 10 sağlıklı olgu almışlardır. Astımın klinik şiddeti ile korele olacak şekilde periferik kan eozinofillerinde anlamlı bir artış saptamışlardır (42). Joseph ve arkadaşları, hafif ve orta persistan astımlı hastalarla, sağlıklı kontrol grubu arasında eozinofil yüzdelerini karşılaştırdıklarında anlamlı fark saptamamışlardır (86). Silvestri ve arkadaşları hafif, orta ve şiddetli astımlıların eozinofil sayısını sağlıklılarından yüksek saptamışlardır (130). Çalışmamızda Silvestri ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, Bousquet ve Walker'ın çalışmalarını da destekler şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun eozinofil sayısı ortalamaları, sağlıklı grubun eozinofil sayısı ortalamasından yüksek saptandı. Bu yükseklik stabil astımlı ve sağlıklı grup arasında anlamlı değilken, astım ataklı ve sağlıklı grup arasında anlamlı saptandı (p=0,025). Bununla birlikte astım ataklı grupta, ortalama eozinofil sayısı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

AKUT FAZ REAKTANLARI

Literatürde astım olguları üzerinde akut faz reaktanlarını araştıran nadir çalışmalardan birinde tüm astım olgularında akut faz reaktanlarında yükselme meydana geldiği ve kompleman sisteminin aktiflendiği bildirilmiştir (53). Çalışmamızda bu bulguyla uyumlu olarak astım ataklı ve stabil astımlı grubun ESH ortalaması, sağlıklı grubun ESH ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,001, p=0,04). Ayrıca atak sırasındaki ESH ortalamasının atak sonrası dönemde anlamlı olmasa da azaldığı saptandı (p=0,610). Astımda inflamasyonun kontrol edici tedavi ile azaltılmasıyla klinik kontrol sağlanabildiğine ilişkin kanıt vardır, inflamasyonu iyi tanımlayan belirteç olan CRP serum seviyeleri kolaylıkla ve ucuz olarak inflamasyonu değerlendirmede kullanılmaktadır (52). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında near fatal astımlı hastalarda ESR ve CRP gibi inflamasyonla ilişkili laboratuvar belirteçlerinin yüksekliği kötü atak prognozu ile ilişkili bulunmuştur (133). Arif ve arkadaşları, astımlı hastaların serum CRP düzeylerini kontrollere göre daha yüksek saptamışlardır (134). Çalışmamızda Arif ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde astım ataklı grubun CRP ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun CRP ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,003). Bu yükseklik astım ataklı ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı iken, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol

grubu arasında anlamlı değildi. Ayrıca atak sırasındaki CRP ortalamasının atak sonrası dönemde anlamlı olmasa da azaldığı saptandı ($p=0,306$). Olafsdottir ve arkadaşları CRP düzeylerinin allerjik olmayan astımlılarda artarken, allerjik astımlılarda artmadığını saptamışlardır (54). Çalışmamızda Olafsdottir ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, atopi öyküsü olan 59 astımlı hastanın ortalama CRP düzeyi ($0,78\pm0,83$), atopi öyküsü olmayan 12 astımlı hastanın ortalama CRP düzeyinden ($0,49\pm0,46$) anlamlı olmasa da yüksek saptandı ($p=0,248$). Fujita ve arkadaşları, atakta ya da atakta olmayan astımlı hastaların serum hs-CRP düzeyini kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (135). Çalışmamızda Fujita ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak serum CRP düzeyleri ölçülmüştür ve benzer şekilde astım ataklı grubun ortalama CRP düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanırken, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında ortalama CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Qian ve arkadaşları hafif, orta, şiddetli astımlılarda ve kontrollerde yaptığı çalışmalarında serum hs-CRP düzeyinin şiddetli astım için duyarlı bir gösterge olabileceği sonucuna varmışlardır (136). Çalışmamızda astım ataklı grubun ortalama ESH ve/veya CRP düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN PARAMETRELER

Oksidanların çeşitli allerjik hastalıklar üzerindeki etkilerine dair yaygın bir görüş vardır (137). Oksidanlar astımın en önemli karakteristiklerinden olan hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına yol açabilirler. Astımlılarda, makrofaj, eozinofil ve nötrofiller reaktif oksijen radikallerini üreterek, akciğer hücrelerinde glutasyon peroksidaz ve SOD düzeylerini arttırırken, akciğer, serum ve idrarda da peroxidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiştir. Oksidan aktivitenin belirleyicilerinden MDA ve tiobarbiturik asit reaktif ürünlerinin, astımın şiddetiyle ilişkili olacak şekilde plazma, balgam, BAL ve idrarda arttığı gösterilmiştir (95, 137). Normalde, solunum yolu epiteli, endojen ve eksojen oksijen radikal yüküne karşı antioksidan enzim ve moleküllerle korunur. Enzimatik olmayan başlıca antioksidanlar arasında seruloplazmin, E ve C vitamini vardır. Alt solunum yolları yüzey epitelyum sıvısında antioksidan olarak SOD, CAT, albümin, GSH ve vitaminler bulunur (95,137). Astımlı hastalarda oksidan aktivite yüksek saptanırken, antioksidan aktivite artmış ya

da azalmış saptanmaktadır. Tekin ve arkadaşları astımlı hastalarda kontrol grubuna göre SOD aktivitesini düşük bulurken, CAT ve GPX düzeylerinde anlamlı fark saptayamamışlardır (138). Joseph ve arkadaşları astımlı hastalarda SOD aktivitesini düşük bulduklarını bildirmişlerdir (139). Astımlı hastalarda azalmış antioksidan düzeylerinin astım patogeneze katkısı olabilir şeklinde yorumlamışlardır (51). Kurosawa ve arkadaşları astımlı hastalarda SOD düzeyinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Stone ve arkadaşları ise plazma GPX aktivitesinde astımlı hastalar ve kontrol grubu arasında fark bulamamışlardır (51). Steroidler, astımda hava yolu inflamasyonunu kontrol altına almaktadır. Oksidan aktivitenin steroid tedavisinden sonra azaldığını gösteren çalışmalar olmakla beraber Mihmanlı ve arkadaşlarının çalışmasında ise tedavi alan ve almayan astımlı hasta grubunda MDA düzeyi açısından fark bulunmamış ve bunu da steroid tedavisine rağmen oksidan aktivitenin devam edebileceği düşüncesiyle açıklamışlardır (51). Gümral ve arkadaşları atak ve stabil dönemde tekrar değerlendirdikleri astımlı 16 hastada, atak sırasındaki MDA düzeyini, stabil dönemden anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (129). Wood ve arkadaşları, astımlı hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerini yüksek saptamışlardır (8). Rahman ve arkadaşları, astımlı hastalarda kontrol grubuna göre lipid peroksidasyon ürünlerinin plazmada yükseldiğini göstermişlerdir (140). Ceylan ve arkadaşları ise astımlı hastalarda MDA düzeyinin arttığını göstermişlerdir (9). Mihmanlı ve arkadaşları hafif astımlı ve sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında MDA düzeylerini hafif astımlı grupta anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (51). Ciencewicki'nin çalışmasında oksidan aktivitenin belirleyicilerinden MDA'nın astımın şiddetiyle ilişkili olacak şekilde plazma, balgam, BAL ve idrarda arttığı gösterilmiştir (137). Çalışmamızda Wood ve Rahman'ın çalışmalarının sonuçlarını destekler şekilde, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama MDA düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama MDA düzeyinden yüksek saptandı fakat bu yükseklik anlamlı değildi. Ayrıca atak sırasındaki ortalama MDA düzeyinin atak sonrasında azaldığı fakat bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı. Bununla birlikte astım ataklı grubun ortalama plazma MDA düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Astımda GSH ile ilgili çalışmalarda BAL sıvısında total ve oksitlenmiş GSH'nın arttığı saptanırken, eritrositlerde redükte GSH'nın arttığına dair sonuçlar

bildirilmiştir (8). Nadeem ve arkadaşları 38 astımlı ve 23 sağlıklı kontrol olguda yaptıkları çalışmada, astımlı hastalarda, kandaki toplam GSH (oksidlenmiş ve redükte GSH) düzeyinin arttığını, fakat eritrosit ve lökositlerdeki GSH-Px aktivitesinin azaldığını saptamışlardır (10). Gümral ve arkadaşları atak ve stabil dönemde tekrar değerlendirdikleri astımlı 16 hastada, atak sırasındaki GSH redüktaz (GRd) düzeylerini, stabil dönemden anlamlı olarak yüksek saptarken, GSH peroksidaz (GSH-Px) düzeyini stabil dönemden daha az saptamışlardır (129). Saçkesen ve arkadaşları 164 hafif astımlı çocuğu, 173 sağlıklı kontrol çocukla karşılaştırdıklarında, enzimatik antioksidanlardan glutatyon peroksidaz ile enzimatik olmayan antioksidanlardan redükte GSH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha az olduğunu saptamışlardır ($p<0,001$). Enzimatik ve enzimatik olmayan çeşitli antioksidan savunma komponentlerindeki anlamlı azalmalarla çocukluk astımı arasında ilişki saptadıklarını belirtmişlerdir (141). Mihmanlı ve arkadaşları hafif astımlı ve sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında eritrosit GPX düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır (51). Çalışmamızda Saçkesen ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde ve Nadeem ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, sağlıklı grubun ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama eritrosit redükte GSH düzeyinden yüksek saptandı, fakat bu yükseklik anlamlı değildi ($p=0,386$). Ayrıca atak sırasındaki GSH ortalamasının atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptanırken, astım ataklı grubun ortalama eritrosit redükte GSH düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bulgularımız astım ataklı olgularda kanda oksidan yükün arttığını bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşmadığını göstermektedir. Havayollarından örneğin indükte balgam ya da yoğunlaştırılmış solunum havasından yapılan oksidan antioksidan denge ölçümlerinin bu açıdan daha yararlı sonuçlar vereceğini düşünüyoruz.

SİTOKİNLER

Proinflamatuvar Sitokinler

Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) astımlı hastaların balgam ve BAL sıvısında arttığı saptanmıştır (50,142). Proinflamatuvar sitokinlerin astımda kan düzeylerini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (128, 130, 143-145). Massoud

ve arkadaşları yaşları 1 ve 7 arasında değişen 80 astımlı çocuk ile 20 kontrol çocukta plazma ve lipopolisakkarid (LPS) stimulated peripheral blood mononuclear (PBM) hücre kültürü süpernatantında TNF- α düzeylerini ölçmüşlerdir (145). Astımlı çocukları üç gruba ayırmışlardır. Grup1: erken faz reaksiyonunda saptadıkları 26 şiddetli astımlı çocuk, Grup2: geç faz reaksiyonunda saptadıkları 26 şiddetli astımlı çocuk ve Grup3: oral prednisone tedavisi ile ataklar arasında şiddetli astımı kontrol altında olan 28 astımlı çocuktan oluşuyormuş. Massoud ve arkadaşları iki ayrı metodla ölçülen TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ($r=0,947$). Grup2 (geç faz)'nin TNF- α düzeylerini, Grup1 (erken faz), Grup3 (steroid alan) ve kontrol grubunun TNF- α düzeylerinden anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Atak başlangıcından itibaren geçen süre ile TNF- α düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Grup1(erken faz)'in TNF- α düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olmasa da yüksek saptanmıştır. Grup3(steroid alan)'ün TNF- α düzeyi ile kontrol grubu ve Grup1(erken faz)'in TNF- α düzeyi arasında anlamlı fark saptamamışlardır, bu durumu hergün oral steroid tedavisi almanın TNF- α süpresyonu yapabilecek olması ile açıklamışlardır (145). Silvestri ve arkadaşlarının çalışmasında 14 ağır, 22 hafif-orta astımlı hasta ile yaş ve cinsiyeti uygun 20 tane atopik olmayan sağlıklı gönüllü alınmıştır. Serum TNF- α düzeyi şiddetli astımda, hafif-orta astım ve sağlıklılara göre anlamlı yüksek bulunurken, sağlıklılarla hafif ve orta astımlıların TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Atopik ve nonatopik hastaların serum TNF α düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (130). Çalışmamızda Silvestri'nin çalışmasına benzer şekilde atopi öyküsü olan ve olmayan astımlı hastaların serum TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,93$). Subratty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 astım ataklı hasta ve 9 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır, kanda TNF- α düzeyleri ELISA kitleri ile ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda, TNF- α düzeylerinde artış saptanmamıştır. TNF- α hastalarda kontrol grubuna oranla daha saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak astım atak başlangıcında TNF- α 'nın yer aldığı ve astım atakta önemli bir sitokin olduğu bildirilmiştir (128). Çalışmamızda Silvestri, Subratty ve Massoud'un çalışmalarını destekler şekilde astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama serum TNF- α düzeyi, sağlıklı grubun ortalama TNF- α düzeyinden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$). Bununla birlikte atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyinin atak sonrasında arttığı fakat bu artışın anlamlı olmadığı

saptandı. Bu bulgular en azından olgularımızda TNF- α 'nın astımda kronik inflamasyonda önemli bir rolü olduğunu ama atak başlangıcında serum değerlerinin etkilenmediğini göstermektedir. Bu durum Massoud ve arkadaşlarının açıkladığı gibi erken faz döneminde TNF- α sekresyonunun çeşitli mekanizmalarla baskılanmasıyla açıklanabilir. Mast hücrelerinden salınan histaminin otokrin bir regülatör gibi davranarak ilk 10 dakikada aynı mast hücre popülasyonundan TNF- α salınımını baskıladığı bildirilmektedir. Dahası mast hücrelerinden salınan IL-10'nun, histamin salınımını etkilemeksizin TNF- α salınımını engellediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da daha sonra ilgili bölümde belirtileceği gibi IL-10 düzeyleri atak sırasında daha yüksek saptandı. Silvestri ve arkadaşları TNF- α 'nın ağır astımda sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesi olduğu ve hava yolu kısıtlılığı derecesi ile korelasyon gösterdiği sonucuna vardıklarını belirtmişlerdir. TNF- α konverting enzim inhibitörlerinden etanercept, steroide bağımlı ağır astımlı hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır, solunum fonksiyonlarını ve semptomlarını iyileştirdiği belirtilirken, şiddetli astımın tedavisinde yeni bir seçenek olarak tanımlanmaktadır (130). Canöz ve arkadaşları astımlı obez hastalarda, obez olmayan astımlılara göre TNF- α düzeylerini daha yüksek saptamışlardır (144). Canöz ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde, çalışmamızda BMI \geq 30 kg/m² olan astımlı hastaların ortalama serum TNF- α düzeyi (11,40 \pm 4,67 pg/ml), BMI<30 kg/m² olan hastaların ortalama serum TNF- α düzeyinden (9,23 \pm 4,12 pg/ml) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,02). Çalışmamızda astım ataklı grubun ortalama serum TNF- α düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Astımda IL-1 β 'nin rolünün araştırıldığı Subratty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 32 astım ataklı hasta ve 9 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır, kanda IL-1 β düzeyleri ELISA kitleri ile ölçülmüştür (128). Sağlıklı kontrol grubunda, IL-1 β düzeylerinde artış saptanmamıştır. Thomas ve arkadaşları, allerjik astımlı 9 hastanın serum IL-1 β düzeyini (1,94 \pm 0,63 pg/ml), allerjik astımı olmayan 11 astımlı hastanın serum IL-1 β düzeyinden (0,64 \pm 0,21 pg/ml) anlamlı olmasa da yüksek saptamışlardır. IL-1 β 'nin allerjik astımın patofizyolojisinde görevli olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir (146). Subratty'nin çalışmasından farklı olarak, sağlıklı grubun ortalama IL-1 β düzeyi, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-1 β düzeylerinden, anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Bu sonuçların, IL-1 β 'nin

astımda inflamasyondaki rolünü desteklediğini, ancak sağlıklı kontrol grubunda anlamsız bile olsa daha yüksek saptanmasının ise IL-1 β 'nin başka faktörlerden de etkilenebildiği ya da astım dışında başka inflamatuvar olaylarda da rol almasından dolayı olabileceğini düşünüyoruz. Astımlı olgularda bronşial sistemdeki lokal artışlar, patogeneizde daha önemli rol oynayabilir. Çalışmamızda astım ataklı grubun ortalama serum IL-1 β düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6'nın değerlendirildiği Wong ve arkadaşlarının çalışmasında, 41 allerjik astımlı hasta cinsiyet ve yaş açısından eşleştirildiği 30 sağlıklı kontrol olgusuyla, plazmadaki proinflamatuvar sitokinler açısından karşılaştırılmıştır (147). Allerjik astımlı hastaların plazmalarında (3,42 pg/ml), sağlıklı kontrollere (0,61 pg/ml) göre IL-6 düzeyi yüksek saptanmıştır, fakat bu yükseklik anlamlı saptanmamıştır (p=0,053). Canöz ve arkadaşları astımlı obez hastalarda, obez olmayan astımlılara göre IL-6 düzeylerini daha yüksek saptamışlardır (144). Canöz ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, çalışmamızda BMI \geq 30 kg/m² olan hastaların ortalama serum IL-6 düzeyi ile, BMI<30 kg/m² olan hastaların ortalama serum IL-6 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,905). Subratty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 astım ataklı hasta ve 9 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır, kanda IL-6 düzeyleri ELISA kitleri ile ölçülmüştür. IL-6 hastalarda kontrol grubuna oranla daha saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak astım atak başlangıcında IL-6'nın yer aldığı ve astım atakta önemli bir sitokin olduğu bildirilmiştir (128). Bununla birlikte IL-6'nın astım patogeneizindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. IL-6 transgenik farelerde havayolu inflamasyonunun ve bronş aşırı duyarlılığının azaldığı ve bu durumun astım belirtilerinin azalmasına yol açtığı da bilinmektedir (121). Yokoyama ve arkadaşlarının çalışmasında 10 tane astım ataklı, 20 tane stabil astımlı ve 18 tane sağlıklı kontrol vakada ELISA yöntemi ile IL-6 reseptör düzeyi ölçülmüştür (143). Astımlılarda normal kontrollere göre IL-6 reseptör düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. Atopik veya nonatopik astımlıların IL-6 reseptör düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ataktaki astımlılarda IL-6 reseptör düzeyleri 4 hafta sonraki stabil hallerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Serumdaki çözünür IL-6 reseptör düzeyindeki artışın mekanizmasının şu anda açık olmadığı

belirtmiştir. IL-6 üretimindeki artışa bağlı olarak artmış olabileceği düşünülmektedir (143). Çalışmamızda Wong ve Subratty'nin çalışmalarından farklı olarak astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-6 düzeyinden anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,003$, $p<0,001$). Astım ataklı grubun ortalama IL-6 düzeyi, stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyinden anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Atak sırasındaki IL-6 ortalama düzeyinin, atak sonrasında anlamlı olmasa da arttığı saptandı. Bu bulgular ve hayvan deneylerinden elde edilen sonuç, IL-6'nın astım atakta ve stabil astım patogenezindeki rolünün tam olarak açıklanamadığını göstermektedir. Çalışmamızda astım ataklı grubun ortalama serum IL-6 düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

T Helper 2 Sitokinler

IL-8, hava yolu epitelinden salınan, nötrofil, eozinofil ve T lenfosit kemotaksisine yol açan bir kemokindir. Bazofillerden histamin salınımını regüle eder ve IL-4 aracılı B lenfosit IgE üretimini önler (53). IL-8 C-X-C kemokinidir ve nötrofiller için en önemli kemoatraktandır. Ayrıca eozinofiller için de güçlü bir kemoatraktandır. Chang ve arkadaşları 5,5-16 yaş arası en az 1 aydır stabil ve solunum enfeksiyonu olmayan 21 astımlı çocukta, stabil dönemde ve hafif atak sırasında atağın 1. 3. 7. ve 28. günü inceledikleri balgam örneklerinde IL-8 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Bunu da hafif atakta eozinofilik inflamasyonun baskın olduğu görüşü ile açıklamışlardır (70). Ordonez ve arkadaşları akut ciddi astım nedeniyle entübe 10 hasta ile akciğer dışı cerrahi olacak 14 hastada entübasyon tüpünden alınan trakeal aspirat örneğinde IL-8 düzeylerini ELISA ile ölçmüşlerdir. Kontrollere göre astımlı hastaların trakeal aspirat örneğinde nötrofil ve eozinofil düzeyi anlamlı olarak artmış saptanmıştır. Hastaların çoğunda nötrofil sayısı %50'den fazla saptanmıştır. IL-8 düzeyi de kontrollere göre anlamlı şekilde artmış saptanmıştır ve nötrofil sayısı ile korelasyon göstermiştir. Astımlı hastaların trakeal aspiratında normalden 19 kat fazla bulunmuştur ve bu hastaların nötrofil sayısı da normalden 10 kat fazla saptanmıştır. IL-8 düzeyinin nötrofil sayısı ve mekanik ventilasyon süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği

saptanmıştır (131). Silvestri ve arkadaşlarının çalışmasında serum IL-8 şiddetli astımlılarda hafif ve orta astımlılardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (130). Shute ve arkadaşlarının çalışmasında IL-8 astımlılarda artmış saptanırken kontrollerin serumlarında nerdeyse ölçülemeyecek düzeyde saptanmıştır (148). Çalışmamızda Shute ve Silvestri'nin çalışmalarından farklı olarak, sağlıklı grubun ortalama IL-8 düzeyi, astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-8 düzeylerinden anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyinin, atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı. Çalışmamızda atak hastalarında saptadığımız lökositozun nedeninin, IL-8 dışında başka sitokinlerden (GM-CSF gibi) kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Hastanede kalış süresi ile astım ataklı grubun ortalama serum IL-8 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, anlamlılık saptanmadı.

Astımlı hastaların hava yollarında çoğunlukla Th2 subtipinde CD4+ Th hücrelerinin arttığı saptanmıştır. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretmektedirler (141). Astmatik hava yolları, allerjenle karşılaşmaya bağlı, aşırı Th2 yanıtı sonrası yüksek düzeyde IL-4 ile karakterizedir (149). Kütükçüler ve arkadaşları, ortalama yaşları 8 olan 20 astımlı çocukla, ortalama yaşları 9,1 olan 12 sağlıklı kontrol çocuğun plazmadaki IL-4 düzeylerini karşılaştırdıklarında, astımlı çocukların ortalama IL-4 düzeyini 31,3 pg/ml saptarlarken, sağlıklı kontrol grubundaki çocukların plazma IL-4 düzeylerini saptanabilir düzeyde bulmadıklarını belirtmişlerdir (150). Krogulska ve arkadaşları gıda allerjisi olan 22 astımlı çocukta gıda challenge testi ile serumdaki birtakım sitokin profillerindeki (IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α , IFN- γ) değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Bunun için çocuklardan test öncesi, test sonrası 4. ve 24. saatte olmak üzere üç ayrı zamanda kan almışlardır. Sitokinler içinde, IL-4 ve IL-5 düzeylerinin 4. ve 24. saatte anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (151). Çalışmamızda Kütükçüler ve Krogulska'nın çalışmalarına benzer şekilde astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-

4 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-4 düzeyinden anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Sahid El-Radhi ve arkadaşlarının çocuklarda oral steroidlerin akut astımda serumdaki inflamatuvar belirteçlere etkisi üzerine yaptıkları çalışmada akut astım ataklı çocuklarda, oral steroid tedavisi sonrası klinik düzelme saptanmıştır. IL-4 akut astımlıların sadece çok az bir kısmında saptanabilmıştır, kontrol olgularda ise ölçülemeyecek düzeyde bulunmuştur. Steroid tedavisi sonrası IL-4 düzeyinde anlamlı olmayan ölçülebilir bir artış saptanmıştır (152). Çalışmamızda Sahid El-Radhi ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, atak sırasındaki IL-4 ortalamasının atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı. Farklı yaşlardaki atopik ve nonatopik astımlı çocukların serumlarının incelendiği büyük bir çalışmada IL-4'ün sadece atopik çocuklarda arttığı ve astımın şiddeti ile korelasyon göstermediği bulunmuştur. Çocuk ve erişkinde yapılan iki ayrı çalışmada da yine benzer sonuçlar bildirilmiştir. Steroidlerin T hücre aktivasyonu ve sitokin sekresyonunu inhibe ederek, astım tedavisindeki etkisini gösterdiği belirtilmiştir (153). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında 41 allerjik astımlı hasta ile cinsiyet ve yaş açısından eşleştirildiği 30 sağlıklı kontrol olgu, IL-4 üreten CD4+ Th2 hücreleri açısından karşılaştırılmıştır. Allerjik astımlı hastalar ile sağlıklı kontrol olgular arasında IL-4 üreten CD4+ Th2 hücre oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,005$) (146). Çalışmamızda Wong ve arkadaşlarından farklı olarak allerjik astımı olan ve olmayan astımlı hastalar birlikte değerlendirildiler ve sağlıklı olgularla serum IL-4 düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda, astım ataklı ve stabil astımlı grubun, sağlıklı kontrol grubuna göre serum IL-4 ortalama düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Bununla birlikte astım ataklı grubun ortalama serum IL-4 düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Astım patogenezinde önemli rol oynadığı bilinen IL-5'in serum düzeylerinin araştırıldığı Joseph ve arkadaşlarının çalışmasında, hafif ve orta

persistan astımlı atopik (9,57 pg/ml) ve nonatopik (8,17 pg/ml) hastaların ortalama serum IL-5 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubundan (4,4 pg/ml) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,003) (86). Düzenli inhale steroid tedavisi kullanan hastalarla, kullanmayan hastalar arasında ortalama serum IL-5 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda Joseph ve arkadaşlarından farklı olarak, astım ataklı grubun IL-5 ortalaması, stabil astımlı ve sağlıklı grubun IL-5 ortalamasından anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Krogulska ve arkadaşları, gıda allerjisi olan 22 astımlı çocuğun gıda değişim testi sonrası 4. ve 24. saatte serum IL-5 düzeylerinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (151). Çalışmamızda atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyi, atak sonrasındaki ortalama IL-5 düzeyinden anlamlı olmasa da yüksek saptandı. Sahid El-Radhi ve arkadaşlarının çocuklarda oral steroidlerin akut astımda serumdaki inflamatuvar belirteçlere etkisi üzerine yaptıkları çalışmada akut astım ataklı çocuklarda, oral steroid tedavisi sonrası klinik düzelmeye beraber serum IL-5 düzeylerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır. Steroid tedavisi sonrası serum IL-5 düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (152). Kotsimbos'un çalışmasında *Dermatophagoides farinae* ile karşılaşan mite ilişkili astımda IL-5' in en önemli T hücre sitokin ürünü olduğu saptanmıştır. Steroid tedavisi sonrası azalan IL-5 ekspresyonu özellikle periferik kanda azalan eozinofil sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Anti IL-5 antikorlarının pulmoner eozinofiliyi, doku hasarını ve hava yolu duyarlılığını inhibe ettiği hayvan modellerinde gösterilmiştir (41). Çalışmamızda Sahid El-Radhi ve Kotsimbos'un çalışmalarını destekler şekilde atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyinin, steroid tedavisi tamamlandıktan sonra stabil dönemde azaldığı fakat bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı. Hastanede kalış süresi ile astım ataklı grubun ortalama serum IL-5 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, anlamlılık saptanmadı.

IL-13, B lenfositlerin IgE üretmesinde görevlidir (130). Th 2 sitokini olan IL-13 mukus sekresyonunu ve bronş aşırı duyarlılığını artırır. Hava

yollarındaki stromal hücrelerden kemokin salınımına yol açarak eozinofil göçüne katkıda bulunur. Atopik ve nonatopik astımlıların hava yolu mukozasında IL-13 mRNA ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Akut astımda serum IL-13 düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur. IL-13'ün astımın kötüleşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (130). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında 41 allerjik astımlı hasta cinsiyet ve yaş açısından eşleştirildiği 30 sağlıklı kontrol olgusuyla, plazmadaki sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (147). Allerjik astımlı hastaların plazmalarında (119,38 pg/ml), sağlıklı kontrollere (17,89 pg/ml) göre IL-13 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Siddiqui ve arkadaşları astımlı olgularda periferik kandaki T hücrelerinden IL-13 salınımını, eozinofilik bronşit ve sağlıklı olgulardan yüksek saptamışlardır (154). Daha önce Park ve arkadaşlarının çalışmasında gösterildiği gibi IL-13'ün sadece hava yollarında lokalize olmayıp aynı zamanda periferik kandaki inflamatuvar hücrelerde de varlığını göstermişlerdir. Silvestri ve arkadaşları serum IL-13 düzeyini ağır astımda normal sınırlarda saptamışlardır. Önceki çalışmada atakta kontrollere göre yükselmiş saptanmış (130). Çalışmamızda Siddiqui ve Wong'un çalışmalarına benzer şekilde astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-13 düzeyleri, sağlıklı grubun ortalama IL-13 düzeyinden yüksek saptandı fakat bu yükseklik Wong'un çalışmasından farklı olarak anlamlı değildi. Atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı. Hastanede kalış süresi ile astım ataklı grubun ortalama serum IL-13 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, anlamlılık saptanmadı.

IL-10, astımda birçok inflamatuvar protein ve sitokin sentezini inhibe eden güçlü bir antiinflamatuvardır (142). IL-10'un monosit ve makrofaj fonksiyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve bir grup proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α , IL-8) salınımını baskıladığı belirtilmektedir (155). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında 41 allerjik astımlı hasta cinsiyet

ve yaş açısından eşleştirildiği 30 sağlıklı kontrol olgusuyla, plazmadaki sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (147). Allerjik astımlı hastaların plazmalarında (2,51 pg/ml) sağlıklı kontrollere (0,05pg/ml) göre IL-10 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,034$). Çalışmamızda Wong ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, sağlıklı kontrol grubunun IL-10 ortalaması, stabil astımlı ve astım ataklı grubun IL-10 ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Song ve arkadaşları IL-10 ve allerjik astım arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 20 allerjik astımlı ve 20 sağlıklı vaka almışlardır. Ev tozu akarı ve deksametazon maruziyeti sonra ELISA ile IL-10 düzeylerini ölçülmüşlerdir. Astımlı grup kontrol grupla kıyaslandığında IL10'da anlamlı azalma olmuştur. Dekametazon verilen hem astım hem de kontrol grubu vakalarında IL-10 açıkça yükselmiştir. Ev tozu uyarısı sonrası astımlılarda IL-10 daha az salınmıştır. Çalışmanın sonucunda lenfositlerde azalmış IL-10 üretiminin allerjik astım atağıyla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Dekametazon da antiinflamatuvar etkiyle lenfositlerden IL-10 sekresyonunu tetikliyor denilmektedir (156). Çalışmamızda Song ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, atak sırasındaki serum IL-10 düzeylerinin, atak sonrası stabil dönemdeki IL-10 düzeylerine göre ve stabil astımlı hastaların serum IL-10 düzeylerine göre daha yüksek olduğu saptandı ($p>0,05$, $p=0,004$). IL-10 düzeyinin atak sırasında ve stabil astımlılara göre yüksek olmasını, immün sistemin inflamasyonu baskılama çabası olarak düşünüyoruz. Literatüdeki bilgilerin aksine, kortikosteroid uygulanmasına bağlı olarak IL-10 düzeyindeki düşüş uygulanan kortikosteroid tedaviye bağlı olabilir. Ayrıca astım ataklı grubun ortalama serum IL-10 düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Astımlı hastalarda hastanede kalış süresi ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı çalışmalardan biri olan Carroll ve arkadaşlarının 2 ve 18 yaş

arasındaki status astım tablosundaki ataklı çocuklarda yaptıkları retrospektif çalışmada ise kronik inhale steroid kullanan ve kullanmayanlar arasında hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark bildirilmemiştir ($p=0,38$) (125). Carroll ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde astım tedavisi kullanan ve kullanmayan hastalar arasında hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Salmeron ve arkadaşları ise çalışmalarında atak şiddeti ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Buna göre hafif ve orta şiddetteki astım ataklıların ortalama hastanede kalış süresi 4,3 gün, şiddetli astım ataklıların ortalama hastanede kalış süresi 5,8 gün ve hayatı tehdit edici şiddetteki astım ataklıların ortalama hastanede kalış süresi 7,2 gün olarak saptanmıştır. (62). Santos ve arkadaşları da, astım şiddetinin derecesiyle acil vizitlerinin süresi arasında ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir (157). Salmeron ve Santos'un çalışmalarını destekler şekilde, çalışmamızda astım atak şiddeti (GINA skor) ile hastanede kalış süresi arasında pozitif yönde güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,58$, $p=0,001$). Kim ve arkadaşları, near-fatal astım ataklı hastalarda kötü prognoz ile ESH ve CRP düzeylerinin yüksek olması arasında anlamlı ilişki saptadıklarını belirtmişlerdir (133). Çalışmamızda, Kim ve arkadaşlarından farklı olarak, ESH ve CRP düzeyleri ile atak prognozu ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bununla birlikte nötrofil düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptadık ($r=0,42$, $p=0,021$). Literatürde, inflamatuvar belirteçlerin astım ataktaki kan (akut faz reaktanları, oksidan yük ve sitokinler) düzeylerinin, hastanede kalış süresi üzerine etkisinin değerlendirildiği bizim bilgimiz dahilinde bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte Wark ve arkadaşlarının çalışmasında balgamda artmış laktat dehidrogenaz (LDH) ve ECP düzeylerinin, uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (158).

Çalışma sonuçlarımıza göre, astım atak sırasındaki inflamasyon belirteçleri (beyazküre, nötrofil, eozinofil, CRP, ESH), oksidan yük göstergesi

(MDA) ve sitokinlerin (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) atak sonrasında azaldığı saptandı. Bu parametreler içinden beyaz küre ve eozinofil sayılarındaki düşüş anlamlı saptandı (p=0,045, p=0,043). Ayrıca astım ataklı grubun beyaz küre, nötrofil, eozinofil, ESH ve CRP düzeyleri sağlıklı gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001, p=0,003, p=0,025, p=0,001, p=0,003). Gruplar arasında MDA ve GSH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken, astım ataklı ve stabil astımlı grupta oksidan yük parametrelerinden olan MDA'nın, sağlıklı gruptan daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca antioksidan parametrelerden olan eritrosit redükte GSH düzeyinin sağlıklı grupta, astım ataklı ve stabil astımlı grubunkinden daha yüksek olduğu saptandı. Sonuçlarımız astım atağında oksidan yükün ve sitokinlerin önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte serolojik olarak ölçülen değerler bölgesel inflamasyon şiddetini bire bir yansıtmamaktadır ve yukarıda adı geçen sitokinlerin rolü daha çok astımdaki kronik inflamasyon patogenezinin aydınlatılması için ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bulgularımız atakta belki de daha farklı süreçlerin rolü olabileceğini göstermektedir. Astımda inflamatuvar belirteçlerin özellikle atak prognozuna etkisini araştıran daha geniş sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Gerçekten de klinik değerlendirmelerden elde ettiğimiz sonuçlar atak prognozunda temel olarak semptomların ağırlığının ve fizyolojik parametrelerde meydana gelen bozulmaların çok daha yol gösterici olduğunu, klinik değerlendirmenin hayati olduğunu bir kere daha gözler önüne sermektedir.

SONUÇLAR

Çalışmaya 30 astım ataklı olgu, 41 stabil astımlı olgu ve 42 sağlıklı kontrol olgu alındı. 30 astım ataklı olgudan 25'i atak sonrası, astım açısından stabil oldukları dönemde tekrar değerlendirildi. 5 astım ataklı olgu çeşitli nedenlerden dolayı tekrar değerlendirilemedi.

Gruplar arasında beyaz küre sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı grubun beyaz küre sayısı ortalaması, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun beyaz küre sayısı ortalamalarından yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,03$, $p<0,001$). Ayrıca atak sırasında ölçülen beyaz küre sayısı ortalamasının, atak sonrası dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olduğu saptandı ($p=0,045$). Astım atakta hastaların beyaz küre sayılarının stabil dönemlerindeki göre ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı.

Gruplar arasında nötrofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Astım ataklı grubun nötrofil sayısı ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun nötrofil sayısı ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p=0,003$). Ayrıca atak sırasındaki nötrofil sayısı ortalamasının, atak sonrası stabil dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Astım atakta hastaların nötrofil sayılarının stabil dönemlerindeki ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptandı.

Gruplar arasında lenfosit sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atak sırasındaki ve atak sonrasındaki lenfosit sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında eozinofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,03$). Astım ataklı grubun eozinofil sayısı ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun eozinofil sayısı ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p=0,025$). Atak sırasındaki eozinofil sayısı ortalamasının, atak sonrası stabil dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olduğu saptandı ($p=0,043$). Astım atakta

hastaların eozinofil sayılarının stabil dönemlerindekiine ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı.

Gruplar arasında ESH ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ESH ortalaması, sağlıklı kontrol grubunun ESH ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p=0,001$, $p=0,04$). Atak sırasındaki ESH ortalamasının atak sonrası dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,610$). Astım atakta hastaların ESH düzeylerinin stabil dönemlerindekiine ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptandı.

Gruplar arasında CRP ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). Astım ataklı grubun CRP ortalaması, sağlıklı grubun CRP ortalamasından yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p=0,003$). Atak sırasındaki CRP ortalamasının, atak sonrası dönemde azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,306$). Astım atakta hastaların CRP düzeylerinin stabil dönemlerindekiine ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptandı.

Gruplar arasında ortalama plazma MDA düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$). Atak sırasındaki ortalama MDA düzeyinin, atak sonrasında azaldığı fakat bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama eritrosit redükte glutasyon düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,386$). Atak sırasındaki glutasyon ortalamasının atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Çalışmamızda astım ataklı, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubu arasında ortalama IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), ortalama IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama TNF- α düzeyleri,

sağlıklı kontrol grubunun ortalama TNF- α düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$). Atak sırasındaki ortalama TNF- α düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atak sırasındaki ortalama IL-1 β düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-6 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-6 düzeyinden düşüktü ve bu fark sırasıyla anlamlı saptandı ($p=0,003$, $p<0,001$). Atak sırasındaki ortalama IL-6 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atak sırasındaki ortalama IL-8 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-4 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-4 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-4 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p<0,001$). Atak sırasındaki ortalama IL-4 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-5 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Astım ataklı grubun ortalama IL-5 düzeyi, stabil astımlı ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-5 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptanmadı. Atak sırasındaki ortalama IL-5 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı grubun ortalama IL-10 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik anlamlı saptandı ($p=0,004$).

Sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-10 düzeyi, stabil astımlı ve astım ataklı grubun ortalama IL-10 düzeyinden yüksekti ve bu yükseklik sırasıyla anlamlı saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Atak sırasındaki ortalama IL-10 düzeyinin atak sonrasında azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-13 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Astım ataklı ve stabil astımlı grubun ortalama IL-13 düzeyi, sağlıklı kontrol grubunun ortalama IL-13 düzeyinden yüksekti bu yükseklik anlamlı saptanmadı. Atak sırasındaki ortalama IL-13 düzeyinin atak sonrasında arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Solunum enfeksiyonu varlığı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptandı ($p=0,024$).

Emosyonel stres varlığı ile hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p=0,204$).

Hava kirliliği ile hastanede kalış süresi arasında anlamlılık saptanmadı ($p=0,735$).

GINA skor ile hastanede kalış süresi arasında güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,58$, $p=0,001$).

Semptom skor ile hastanede kalış süresi arasında güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,569$, $p=0,001$).

BDI ile hastanede kalış süresi arasında güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,563$, $p=0,001$).

Pulse oksijen saturasyon %'si ile hastanede kalış süresi arasında negatif yönde güçlü anlamlı ilişki saptandı ($r=-0,720$, $p=0,000$).

Hemogram parametrelerinden nötrofil sayısı ile hastanede kalış süresi arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,42$, $p=0,021$).

Akut faz reaktanlarından olan ESH ve CRP düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Oksidan, antioksidan parametrelerden olan plazma MDA ve eritrosit glutatyon düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serum sitokinlerinden IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 ve TNF- α düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Hemogram, akut faz reaktanları, oksidan, antioksidan ve sitokin parametreleri içinden, beyaz küre, nötrofil ve IL-10'un atak sırasında ve atak sonrasında ölçülen değerleri arasındaki fark ile hastanede kalış süresi arasında sırasıyla güçlü, güçlü ve orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,532$, $p=0,000$, $r=0,583$, $p=0,002$, $r=0,416$, $p=0,039$).

ÖZET

ASTİM ATAĞINDA SİTOKİN DÜZEYİ VE OKSİDAN YÜKÜN ATAK PROGNOZUNA ETKİSİ

Dr. Nihal Akdeniz Ünal

Bu çalışmanın amacı astım atak sırasındaki sitokin düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Ayrıca PEF, bazı fonksiyonel parametreler ile GINA skor ve hastanede kalış süresi arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. İkincil olarak tüm gruplarda inflamatuvar parametreler değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 30 astım ataklı, 41 stabil astımlı ve 42 sağlıklı kontrol olgu alındı. Grupların sosyodemografik verileri, hastalık anamnezleri alındı. Astım ataklı olguların GINA skorları saptandı.

Tüm olgularda hemogram, CRP, ESH, eritrositlerde indirgenmiş GSH, plazmada MDA ve ELISA yöntemi ile serum sitokin (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α) düzeyleri çalışıldı.

Gruplar arasında beyaz küre, nötrofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p<0,001, p=0,004). Atak sırasında ölçülen beyaz küre ve nötrofil sayısı ortalamasının, atak sonrasında azaldığı saptandı (p=0,045, p>0,05). Gruplar arasında ve atak sırasındaki ve sonrasında lenfosit sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Gruplar arasında eozinofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p=0,03). Atak sırasındaki eozinofil sayısı ortalamasının, atak sonrasında anlamlı olarak azaldığı saptandı (p=0,043).

Gruplar arasında ESH ve CRP ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p=0,001, p=0,005). Atak sırasındaki ESH ve CRP ortalamasının atak sonrasında azaldığı saptandı (p=0,610, p=0,306).

Gruplar arasında ortalama MDA ve GSH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,107$, $p=0,386$). Atak sırasındaki ortalama MDA düzeyi atak sonrasında azalırken, GSH ortalaması atak sonrasında artmış saptandı ($p>0,05$).

Gruplar arasında ortalama IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), ortalama IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Nötrofil sayısı ile hastanede kalış süresi arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptanırken, ESH, CRP, plazma MDA ve eritrosit redükte GSH ve sitokin düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,42$, $p=0,021$, $p>0,05$, $p>0,05$, $p>0,05$).

Solunum enfeksiyonu varlığı, GINA skor, semptom skor ve BDI ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,024$, $r=0,58$, $p=0,001$, $r=0,569$, $p=0,001$, $r=0,563$, $p=0,001$).

Çalışma sonuçlarımıza göre, astım atak sırasındaki inflamasyon belirteçleri (beyazküre, nötrofil, eozinofil, CRP, ESH), oksidan yük göstergesi (MDA) ve sitokinler (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) atak tedavisi sonrasında azalmıştır. Bu sonuçlar astım atağında oksidan yükün ve sitokinlerin arttığını teyit etmektedir.

SUMMARY

THE EFFECT OF CYTOKINES AND OXIDANT LEVELS TO THE PROGNOSIS OF ASTHMA ATTACK

Dr. Nihal Akdeniz Ünal

The aim of the study is to investigate the relationship between the level of cytokines and length of hospital stay due to asthma attack. It is also investigated the relationship between PEF, some functional parameters and GINA score, length of hospital stay. Secondly inflammatory parameters were compared in groups.

30 asthma attacked, 41 stable asthma patients, 42 healthy volunteers took participate. Socio-demographical and data about illness were fulfilled. GINA score was calculated in attack group.

In all cases hemogram, CRP, ESH, erythrocyte reduced GSH, plasma MDA and serum cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α) by ELISA method were detected.

In comparison of groups, white blood cell, neutrophil counts were found significantly different ($p < 0,001$, $p = 0,004$). White blood cell, neutrophil counts were decreased after asthma attack ($p = 0,045$, $p > 0,05$). In comparison of groups and after attack, lymphocyte counts did not differ significantly ($p > 0,05$). In comparison of groups, eosinophil counts were found significantly different ($p = 0,03$). Eosinophil counts were decreased significantly after asthma attack ($p = 0,043$).

In comparison of groups ESH, CRP levels were found significantly different ($p = 0,001$, $p = 0,005$). ESH, CRP levels were decreased after asthma attack ($p = 0,610$, $p = 0,306$).

In comparison of groups, MDA, GSH levels were not found significantly

different ($p>0,05$). MDA levels were decreased and GSH levels were increased after asthma attack ($p>0,05$).

In comparison of groups, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α levels were found significantly different ($p<0,001$), IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 levels were not found significantly different ($p>0,05$).

The relationship between neutrophil count and length of hospital stay was moderate significant, however there was no relationship between ESH, CRP, plasma MDA, GSH, cytokine levels with length of hospital stay ($r=0,42$, $p=0,021$, $p>0,05$).

The relationship was significant between length of hospital stay and respiratory infections, symptom and GINA score, BDI ($p=0,024$, $r=0,569$, $p=0,001$, $r=0,58$, $p=0,001$, $r=0,563$, $p=0,001$).

According to our results, inflammatory markers in asthma attacks (white blood cell, neutrophil, eosinophil, CRP, ESH, MDA, IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10) were decreased after treatment. This result confirms that oxidants and cytokines are increasing in asthma attack.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative For Asthma. Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi. Gözden geçirilmiş baskı 2006. Bölüm 1; sf: 2-13.
2. Shaw DE, Green RH, Bradding P. Asthma exacerbations: prevention is better than cure. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1(4): 273-277.
3. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, Graziadei G, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute chlamydophila pneumonia and mycoplasma pneumoniae infection. *Respir Res* 2008; 9: 48.
4. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 38: 872-897.
5. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 667-683.
6. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001; 52: 1-14.
7. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004; 84: 731-765.
8. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur Respir J* 2003; 21: 177-186.
9. Ceylan E, Aksoy N, Gencer M, Vural H, Keles H, Selek S. Evaluation of oxidative-antioxidative status and the L-arginine-nitric oxide pathway in asthmatic patients. *Respir Med* 2005; 99(7): 871-876.
10. Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stres and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 72-

78.

11. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002; 57: 643-648.

12. King TE. A new look at the pathophysiology of asthma. *J Natl Med Assoc* 1999; 91(suppl 8): 9-15.

13. Türктаş H, Türктаş I. Astma. 1. Baskı, Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998:1-4.

14. Fitzgerald M. Acute asthma. *BMJ* 2001; 323: 841-845.

15. Elias JA, Lee CG, Zheng T, Ma B, Homer RJ, Zhu Z. New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 2003; 111: 291-297.

16. Currie GP, Fardon TC, Lee DKC. The role of measuring airway hyperresponsiveness and inflammatory biomarkers in asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1(2): 83-92.

17. İlvan A, Öztürk S. Alerjik Hastalıklar ve Asthma.1998: 417-429.

18. Gaffin JM, Phinatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(2): 128-135.

19. Bentley AM, Durham SR, Kay AB. Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4(5): 222-232.

20. Kurt E. Astım. Türk Toraks Derneği 5.Kış Okulu Program ve Özet Kitabı. 236-237.

21. Zdanowicz MM. Pharmacoterapy of asthma. *Am J Pharm Educ* 2007; 71(5): 1-15.

22. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 565-572.
23. Von Garnier C, Filgueira L, Wikstrom M, Smith M, Thomas JA, Strickland DH, et al. Anatomical location determines the distribution and function of dendritic cells and other APCs in the respiratory tract. *J Immunol* 2005; 175: 1609-1618.
24. Hammad ET, Lambrecht BN. Recent progress in the biology of airway dendritic cells and implications for understanding the regulation of asthmatic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 331-336.
25. Kitamura K, Takeda K, Koya T, Miyahara N, Kodama T, Dakhama A, et al. Critical role of the Fc receptor gamma-chain on APCs in the development of airway hyperresponsiveness and inflammation. *J Immunol* 2007; 178: 480 – 488.
26. Humrich JY, Humrich JH, Auerbeck M, Thumann P, Termeer C, Kampgen E, et al. Mature monocyte-derived dendritic cells respond more strongly to CCL19 than to CXCL12: consequences for directional migration. *Immunology* 2006; 117: 238-247.
27. Pease JE, Williams TJ. Chemokines and their receptors in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 305-318.
28. Larche M, Till SJ, Haselden BM, North J, Barkans J, Corrigan CJ, et al. Costimulation through CD86 is involved in airway antigen-presenting cell and T cell responses to allergen in atopic asthmatics. *J Immunol* 1998; 161: 6375-6382.
29. Jaffar Z, Roberts K, Pandit A, Linsley P, Djunakovic R, Holgate S. B7 costimulation is required for IL-5 and IL-13 secretion by bronchial biopsy tissue

of atopic asthmatic subjects in response to allergen stimulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 153-162.

30. Jaffar ZH, Stanciu L, Pandit A, Lordan J, Holgate ST, Roberts K. Essential role for both CD80 and CD86 costimulation, but not CD40 interactions, in allergen-induced Th2 cytokine production from asthmatic bronchial tissue: role for $\alpha\beta$, but not $\gamma\delta$, T cells. *J Immunol* 1999; 163: 6283-6291.

31. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E.. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6): 2807-2816.

32. Kuipers H, Heirman C, Hijdra D, Muskens F, Willart M, Van Meirvenne S, et al. Dendritic cells retrovirally over-expressing IL-12 induce strong Th 1 responses to inhaled antigen in the lung but fail to revert established Th2 sensitization. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 1028-1038.

33. Meyts I, Hellings PW, Hens G, Vanaudenaerde BM, Verbinnen B, Heremans H, et al. IL-12 contributes to allergen-induced airway inflammation in experimental asthma. *J Immunol* 2006; 177: 6460-6470.

34. Dragon S, Rahman MS, Yang J, Unruh H, Halayko AJ, Gounni AS. IL-17 enhances IL-1 beta mediated CXCL-8 release from human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: 1023-1029.

35. Sen Y, Yongyi B, Yuling H, Luokun X, Li H, Jie X, et al. $V\alpha 24$ -Invariant NKT cells from patients with allergic asthma express CCR9 at high frequency and induce Th2 bias of CD3+ T cells upon CD226 engagement. *J Immunol* 2005; 175: 4914-4926.

36. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Overbergh L, Dupont LJ, Ceuppens JL, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 2006; 61: 202-208.
37. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1): 58-65.
38. Mungan D. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Allerji Dergisi* 41; 7-20.
39. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructurel, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(6): 1745-1753.
40. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowles G, et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stabile atopic astıma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(6 Pt 1): 1407-1413.
41. Kotsimbos AT, Hamid Q. IL-5 and IL-5 receptor in asthma. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997; 92 (supl 2): 75-91.
42. Bousquet J, Chaney P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Eng J Med* 1990; 323(15): 1033-1039.
43. Rees J. ABC of asthma. Prevalence. *BMJ* 2005; 331: 443-445.
44. Drake KA, Galanter JM, Burchard EG. Race, ethnicity and social class and the complex etiologies of asthma. *Pharmacogenomics* 2008; 9(4): 453-462.
45. Platts-Mills TAE. Asthma severity and prevalence: An ongoing interaction between exposure, hygiene, and lifestyle. *Plos Med* 2005; 2(2): 34.
46. Abbas KA, Litchman AH. *Celluler and moleculer immunology*. Chapter 11.

Cytokines. Fifth Edition. 243-274.

47. Keskinel I, Gemicioğlu B. Sitokinler. Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kitap Dizisi-3. Bölüm 10. Sf:90-102.

48. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. Thorax 1999; 54: 825-857.

49. Renauld JC. New insights into the role of cytokines in asthma. J Clin Pathol 2001; 54: 577-589.

50. Kips JC. Cytokines in asthma. Eur Respir J 2001; 18(suppl 34): 24-33.

51. Mihmanlı A, Güneylioğlu D, Özseker F, Arslan S, Özgel M, Akkaya E. Astımlı Hastalarda Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanların Aktiviteleri. Toraks Dergisi 2003;4(3):264-268.

52. Taşkın D. Stabil Astımlı Olgularda Serum Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein Düzeyi İle Astım Kontrolü Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara 2007.

53. Gönlüer U. Astmada Akut Faz Reaktanları. Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı İzmir 2007.

54. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jögi R, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. Thorax 2005; 60(6) : 451-4.

55. Besisik SK. Eritrosit Sedimentasyon Hızı. Nobel Med 2005; 1 (1): 4-9.

56. Global Initiative For Asthma. Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi.

Gözden geçirilmiş baskı 2006. Bölüm 4;sf:64-86.

57. Papiris S, Kotanidou A, Malagari K, Roussos C. Clinical review: Severe asthma. *Critical Care* 2002; 6: 30-44.

58. Gemicioğlu B. Atak Kavramı ve Tedavi Yaklaşımı. Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kitap Dizisi-3. Bölüm 48. Sf:457-460.

59. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982-986.

60. Carroll N, Caerolla S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9(4): 709-715.

61. El-Ekiaby A, Brianas L, Skowronski ME, Coreno AJ, Galan G, Kaerberlein FJ, et al. Impact of race on the severity of acute episodes of asthma and adrenergic responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 508-513.

62. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 629-35.

63. Pinnock H, Johnson A, Young P, Martin N. Are doctors still failing to assess and treat asthma attacks? An audit of the management of acute attacks in a Health District. *Respir Med* 1999; 93: 397-401.

64. Hoskins G, Mccowan C, Neville RG, Thomas GE, Smith B, Silverman S. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55(1): 19-24.

65. Sethi GR, Kapoor S, Sachdev HP, Satyanarayana L. Clinical predictors of

hospitalization in an acute attack of bronchial asthma. *Indian Pediatr* 1994;31(4):415-423.

66. Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006; 91: 405-409.

67. Global Initiative For Asthma. Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi. Gözden geçirilmiş baskı 2006. Bölüm 2;sf:16-26.

68. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 882-888.

69. Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.

70. Chang AB, Harray VA, Simpson J, Masters IB, Gibson PG. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation. *Arc Dis Child* 2002; 86: 270-275.

71. Serinken M, Dursunoglu N, Cimrin AH. Bir üniversite hastanesi acil servisine astım atak ile başvuran erişkin hastaların hastane maliyetleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57(2): 198-204.

72. Message SD, Lasa-Stanza V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Keadze T, et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(36): 1362-1367.

73. Whitelaw WA. Asthma deaths. *Chest* 1991; 99(6): 1507-1510.

74. Loyo-Berrios NI, Irizarry R, Hennessey JG, Tao XG, Matanoski G. Air pollution sources and childhood asthma attacks in Catano, Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 927-935.

75. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: Epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(2): 193-202.
76. Chen E, Schreier HMC, Strunk RC, Brauer M. Chronic traffic-related air pollution and stress interact to predict biologic and clinical outcomes in asthma. *Environ Health Perspect* 2008; 116(7): 970-975.
77. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med* 2009; 4(3): 115-123.
78. Walker B, Stokes LD, Warren R. Environmental factors associated with asthma. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(2): 152-166.
79. Britton J. Passive smoking and asthma exacerbation. *Thorax* 2005; 60: 794-795.
80. Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Jindal SK, Katiyar SK, et al. Prevalence and risk factors for bronchial asthma in Indian adults: a multicentre study. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48(1) : 13-22.
81. Casado JB, Plaza V, Bardagi S, Cosano J, Vina AL, Moragon EM, et al. Is the incidence of near-fatal asthma decreasing in Spain? *Arc Bronconeumol* 2006; 42(10): 522-525.
82. Chen C, Lee C, Chu Y, Chen CW, Chang HY, Hsiue TR. Clinical features of fatal asthma. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 211-215.
83. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garrett J. 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.

84. Walter MJ, Holtzman MJ. A centennial history of research on asthma pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 483-489.
85. Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Sin B, Demirel MS, et al. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(2): 134-139.
86. Joseph J, Benedict S, Safa W, Joseph M. Serum interleukin-5 levels are elevated in mild and moderate persistent asthma irrespective of regular inhaled glucocorticoid therapy. *BMC Pulmonary Medicine* 2004; 4: 2.
87. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Siafakas NM, et al. Near fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA cohort. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(4): 552-557.
88. Ezequiel ODS, Gazeta GS, Freire NMDS. Prevalence of asthma attacks treated in public health facilities in the city of Juiz de Fora, Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33(1):20-27.
89. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations-2: Aetiology. *Thorax* 2006; 6: 809-816.
90. Ho WC, Hartley WR, Myers L, Lin MH, Lin YS, Lien CH, et al. Air pollution, weather, and associated risk factors related to asthma prevalence and attack rate. *Environ Res* 2007; 104(3) : 402-409.
91. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattoni G, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 2009; 117(4): 668-674.
92. Blanc PD, Eisner MD, Israel L, Yelin EH. The association between occupation and asthma in general medical practice. *Chest* 1999; 115: 1259-1264.

93. Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Professional cleaning and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(2):85-90.
94. Syamlal G, Mazurek JM, Bang KM. Prevalence of lifetime asthma and current asthma attacks in U.S. Working adults: An analysis of the 1997-2004 National Health Interview Survey data. *J Occup Environ Med* 2009: 26.
95. Caramori G, Papi A. Oxidants and asthma. *Thorax* 2004; 59: 170-173.
96. Scheuerman O, Meyerovitch J, Marcus N, Hoffer V, Batt E, Garty B. The september epidemic of asthma in Israel. *J Asthma* 2009; 46: 652-655.
97. Lee CH, Jang JH, Lee HJ, Kim I, Chu MJ, Kim CD, et al. Clinical characteristics of allergic rhinitis according to allergic rhinitis and its impact on asthma guidelines. *Clin Exp Otorhinolaryngology* 2008; 4(1): 196-200.
98. Price D, Holgate S. Improving outcomes for asthma patients with allergic rhinitis: conclusions from the Metaforum conferences. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6(suppl 1): 6-7.
99. Jeffery PK, Haahtela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in one-airway condition. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6(suppl 1): 5-17.
100. Burney P. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-695.
101. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J* 2006; 28(1): 68-74.
102. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: Frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis.

Clinics 2009; 64(8): 769-773.

103. Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, Prokop A, Sheller JR, Nizankowska E, et al. Salmeterol prevents Aspirin-induced Attacks of asthma and interferes with eicosanoid metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1168-1172.

104. Sivanandan I, Robinson SM. Aspirin induced asthma: clinical relevance of finding was not explained. *BMJ* 2004; 328(7447): 1076.

105. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434.

106. Mathew JL, Singh M, Mittal SK. Gastro-esophageal reflux and asthma: current status and future directions. *Postgrad Med J* 2004; 80(950): 701-705.

107. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. *Arc Intern Med* 1995; 155(8): 798-803.

108. Aaron SD, Vandenneem KL, Boulet LP, McIvor LA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179(11): 1121-1131.

109. Abramson NW, Wamboldt FS, Mansell AL, Carter R, Federico MJ, Wamboldt MZ. Frequency and correlates of overweight status in adolescent asthma. *J Asthma* 2008; 45(2): 135-139.

110. Boulet LP, Des Cormiers A. The link between obesity and asthma: A Canadian perspective. *Can Respir J* 2007; 14(4): 217-220.

111. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-666.

112. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(6): 420-425.
113. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Jensen RL, Crapo RO, et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: The CARDIA Study. *Respir Res* 2008; 9: 31.
114. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6): 1328-1334.
115. Ginde AA, Santillan AA, Clark S, Camargo CA. Body mass index and acute asthma severity among children presenting to the emergency department. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 jun 22.
116. Mosaku KS, Erhabor GE, Morakinyo O. Implications of psychosocial factors as precipitant of asthma attack among a sample of asthmatics. *J Asthma* 2006; 43(8):601-5.
117. Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respir Care* 2004; 49(7): 783-792.
118. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, Avena LA, Borgiani MT, Fiorenza RF, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1321-1330.
119. Morris NV, Abramson MJ, Rosier MJ, Strasser SP. Assessment of the severity of asthma in a family practice. *J Asthma* 1996; 33: 425-439.
120. Udawadia ZF, Harrison BD. *J R Coll Physicians Lond* 1990; 24(2): 112-114.

121. DiCosmo BF, Geba GP, Picarella D, Elias JA, Rankin JA, Stripp BR, et al. Airway epithelial cell expression of interleukin-6 in transgenic mice: uncoupling of airway inflammation and bronchial hyperreactivity. *J Clin Invest* 1994; 94: 2028-2035.
122. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007; 101(3): 481-489.
123. Rodriguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. Management according to the Global Initiative for Asthma Guidelines with near-fatal asthma reduces morbidity and mortality. *Arc Bronconeumol* 2008; 44(4): 192-196.
124. Morgenstern GK, Filbo NAR, Ferrari FP, Cat R, Carreiro JE, Caleffe LG. The use of clinical score to estimate the severity of an acute attack of asthma. *J Pediatri (Rio J)* 1998; 74(6): 455-460.
125. Carroll CL, Bhandari A, Schramm CM, Zucker AR. Chronic inhaled corticosteroids do not affect the course of acute severe asthma exacerbations in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1213-1217.
126. Kunitoh H, Watanabe K, Sajima Y. Clinical features to predict hypoxia and/or hypercapnia in acute asthma attacks. *J Asthma* 1994; 31(5): 401-407.
127. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, Boyle MJ, Hensley MJ, Jones PD, et al. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 433-439.
128. Subratty AH, Hooloman NK. Role of circulating inflammatory cytokines in patients during an acute attack of bronchial asthma. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1998; 40(1): 17-21.
129. Gumral N, Naziroglu M, Ongel K, Beydilli ED, Ozguner F, Sutcu R, et al.

Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell Biochem Funct* 2009; 27: 276-283.

130. Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, Malerba M, Rossi GA, Di Stefano A, et al. High serum levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin 8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin Exp Allergy* 2006; 36(11):1373-1381.

131. Ordonez CL, Shaughnessy TE, Matthay MA, Fahy JV. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma. *Am J Res Crit Care Med* 2000; 161: 1185-1190.

132. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K. Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(6):935-942.

133. Kim MS, Cho YJ, Moon HB, Heon S. Factors for prognosis of near-fatal asthma after recovery from a life-threatening asthma attack. *Korean J Med* 2008; 23(4): 170-175.

134. Arif AA, Delclos GL, Jane C. Association between asthma, asthma symptoms and C reactive protein in US adults: Data from the national health and nutrition examination survey 1999-2002. *Respirology* 2007; 12: 675-682.

135. Fujita M, Ueki S, Ito W, Chiba T, Takeda M, Saito N, et al. C reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(1): 48-53.

136. Qian FH, Zhang Q, Zhou LF, Liu H, Huang M, Zhang XL, et al. High sensitivity C reactive protein: A predictive marker in severe asthma. *Respirology* 2008; 13: 664-669.

137. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3): 456-470.
138. Tekin D, Sin BA, Mungan D, Misirligil Z, Yavuzer S. The antioxidative defanse in asthma. *J Asthma* 2000; 37(1): 59-63.
139. Joseph BZ, Routes JM, Borish L. Activites of superoxide dismutases and NADPH oxidase in neutrophils obtained from asthmatic and normal donors. *Inflammation* 1993; 17: 361-370.
140. Rahman I, Marrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stres in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-1060.
141. Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, Soyer O, Gumus P, Tosun BN, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(1): 78-85.
142. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008; 118: 3546-3556.
143. Yokoyama A, Kohno N, Sakai K, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Circulating levels of soluble interleukin-6 receptor in patients with bronchial asthma. *Am J Res Crit Care Med* 1997; 156: 1688-1691.
144. Canöz M, Erdenen F, Uzun H, Müderrisoglu C, Aydin S. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. *Clin Invest Med* 2008; 31(6): 373-379.
145. Massoud MN, El-Nawawy AA, Abou El Nazar, Abdel-Rahman GM. Tumour necrosis factor-alpha concentration in severely asthmatic chidren. *East*

Mediterr Health J 2000; 6(2-3): 432-436.

146. Thomas SS, Chhabra SK. A study on the serum levels of interleukin-1 beta in bronchial asthma. J Indian Med Assoc 2003; 101(5): 282-286.

147. Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. Clin Exp Immunol 2001; 125: 177-183.

148. Shute JK, Vrugt B, Lindley IJ, Holgate ST, Bron A, Aalbers R, et al. Free and complexed interleukin-8 in blood and bronchial mucosa in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Jun;155(6):1877-83.

149. Stanciu LA, Roberts K, Papadopoulos NG, Cho SH, Holgate ST, Coyle AJ, et al. IL-4 increases type 2, but not type 1, cytokine production in CD8 T cells from mild atopic asthmatics. Respir Res 2005; 6: 67.

150. Kutukculer N, Ozdogru E, Demir E, Tanac R. Plasma interleukin-3 and interleukin-4 concentrations in Turkish asthmatic children. Arch Dis Child 1995; 73: 378-379.

151. Krogulska A, Wasowska-Krolikowska K, Polakowska E, Chrul S. Cytokine profile in children with asthma undergoing food challenges. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19(1): 43-48.

152. Sahid El-Radhi A, Hogg CL, Bungre JK, Bush A, Corrigan CJ. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. Arch Dis Child 2000; 83: 158-162.

153. Chen Z, Li M, Chen Y, Ji J, Li Y, Chen W, et al. Effect of dermatophagoides pteronyssinus allergen-specific immunotherapy on the serum interleukin-13 and

pulmonary functions in asthmatic children. Chinese Medical Journal 2009; 122(10):1157-1161.

154. Siddiqui S, Cruse G, Mckenna S, Monteiro W, Mistry V, Wardlaw A, et al. IL-13 expression by blood T cells and not eosinophils is increased in asthma compared ton on-asthmatic eosinophilic bronchitis. BMC Pulmonary Medicine 2009; 9: 34-41.

155. Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-gamma. Mediators Inflamm 2001; 10: 51-59.

156. Song M, Li J, Yang B, Liu Z, Zhang Y. A study on the effect of house dust mite on interleukin 10 secretion of peripheral blood lymphocytes in patients with allergic asthma. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 1999; 38(5): 311-312.

157. Santos AP, De Lima LS, Wanderley AG. Comparison between the drug treatment used in children up to five years of age treated in an emergency room and the guidelines established in the II Brazilian Consensus on Asthma Management. J Bras Pneumol 2007; 33(1): 7-14.

158. Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. Eur Respir J 2002; 19(1): 68-75.

EKLER

Ek-1: Anamnez formu

İlk başvuru tarihi:

Hasta numarası:

Adı,soyadı:

Dosya numarası:

Telefon numarası :

Astım tanı tarihi:

Cinsiyet:1)Kadın 2)Erkek

Meslek:

Yaş:

Eğitim durumu: 1)Okuryazar değil 2) Okur-yazar 3) İlkokul 4) Ortaokul 5) Lise 6)Üniversite

Kilo:

Boy:

BMI (Body Mass İndeks):

Başvuru nedeni:

1)Kontrol 2) Atak

Yakınmalar:

1)Yok

2) Nefes darlığı

3)Hırıltı

4)Öksürük

5)Balgam

6)Diğer(.....)

Yakınmalar ne zamandan beri olmaktadır :

1)Birkaç gün 2)1-2 hafta 3) Birkaç ay

KBB hastalıkları:

- 1)yok
- 2)deviasyon
- 3) mevsimsel rinit
- 4) sinüzit
- 5)sürekli sinüzit
- 6)polipozis
- 7)postnazal akıntı

KBB yakınmaları için cerrahi uygulama :

- 1)yok 2)var 3)önerildi

İlaç kullanımı:

- 1) yok 2) var (ilaçları:.....)

Son 1 yıldaki atak sayısı:

- 1) yok
- 2)1
- 3)2
- 4)3 ve üstü(rakamla

Astım atak nedeniyle entübasyon olup olmadığı:

- 1) yok 2) var

PEFmetre kullanımı :

- 1) yok 2) var 3) bırakmış

Semptom sorgulaması

Son bir hafta içinde :

Kaç gün gündüz nefes darlığı veya hırıltı hissettiniz ?

- a) 0-1 gün b) 2-4 gün c) 5-7 gün

Kaç gece astımınız yüzünden uyandınız ?

- a) 0-1 b) 2-4 c) 5-7

Astımınız günlük işlerinizi yapmanızı kaç gün engelledi ?

a) 0-1 gün b) 2-4 gün c) 5-7 gün

Mavi spreynizi (kısa etkili inhaler beta2 mimetik) günde kaç kez kullanıyorsunuz ?

a) 0-1 kez b) 2-4 kez c) 5-7 kez

Skor: (0-1) : 0 (2-4) :1 (5-7) : 2

Toplam Semptom Skoru:

Fizik muayene

- 1)Normal
- 2)Ekspiryum sonu wheeze
- 3)Ekspiryum boyu wheeze
- 4)Ekspiryum ve inspiryumda wheeze
- 5)Yardımcı solunum kaslarının kullanımı

Dispnenin borg skalası ile değerlendirilmesi

- 0:** Hiç nefes darlığı yok
- 0.5:** Çok çok hafif nefes darlığı var
- 1:** Çok hafif
- 2:** Hafif
- 3:** Orta
- 4:** Biraz şiddetli
- 5:** Şiddetli
- 6:**
- 7:** Çok şiddetli
- 8:**
- 9:** Çok çok şiddetli
- 10:** Maksimal

Borg skoru :

Astım atak şiddetinin GINA skoru ile değerlendirilmesi

Nefes darlığı:

Yürümekle var ,yatabiliyor (1)

Konuşurken var ,oturmayı tercih ediyor (2)

İstirahatte var (3)

Solunum durması (4)

Konuşabilme:

Uzun cümle kurabiliyor (1)

Kısa cümle kurabiliyor (2)

Kelime kelime konuşabiliyor (3)

Uyanıklık :

Ajite değil (1)

Ajite (2)

Bilinç bulanıklığı (3)

Solunum hızı:

<18 /dakika (1)

≥ 18-≤30 /dakika (2)

> 30/dakika (3)

Yardımcı solunum kası kullanımı ve suprasternal çekilmeler :

Yok (1)

Var (2)

Paradoksik göğüs-karın hareketi (3)

Wheeze :

Normal (1)

Ekspiryum sonu (2)

Ekspiryum boyu (3)

İnspiryum ve expiryumda (4)

Nabız /dk :

< 100/dk (1)

100-120 /dk (2)

>120/dk (3)

Bradikardi (4)

Pulsus paradoksus :

Yok , <10 mmHg (1)

10-25 mmHg (2)

> 25 mmHg (3)

Solunum kas yorgunluğuna bağlı yok (4)

PEF :

0.saatt:

1.saatt:

6.saatt:

12.saatt:

18.saatt:

24.saatt:

PaO₂ (oda havası),ve/veya PaCO₂ :

> 60 mmHg ; < 45 mmHg (1)

< 60 mmHg ; < 45 mmHg (2)

< 60 mmHg ; > 45 mmHg (3)

SaO₂ % (oda havası) : > % 95 (1)

91-95 % (2)

< 90 % (3)

Astım atak klinik toplam skoru (GINA skor):

Atak şiddetinin GINA skoruna göre değerlendirilmesi

Hafif : ≤10

Orta : ≥11-≤20

Ağır : ≥21-≤30

Çok ağır : >30

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Konağa Ait Faktörler :

Hastada atopi anamnezi :

1)yok 2) var

Varsa hangisi:

1) konjuktivit 2)allerjik rinit 3) ürtiker 4)besin alerjisi 5) ilaç allerjisi

Ailede astım veya atopi :

1) yok 2) var

Çevresel Faktörler:

Ev içi allerjenler :

1) yok 2) var (mite,hayvan alerjenleri,mantar)

Ev dışı allerjenler :

1) yok 2) var (polen,mantar.....)

Sigara kullanımı:

1)içmiyor 2)bırakmış

Pasif içicilik:

1)yok 2) evde halen 3)evde çocuklukta 4) işte

İşyeri anamnezi:

Toz gaz ve buhar ekspozisyonu :

1) yok 2) var

Haftasonu tatilinde,uzun tatillerde yakınmalarda azalma :

1)yok 2) var

Aynı işyerinde benzer yakınmaları olan kişiler :

1) yok 2) var

Hava kirliliği sırasında yakınmalarda artma :

1) yok 2) var

Bacasız soba,tandır,tezek kullanımı :

1) yok 2) var

Viral enfeksiyonlarda yakınmalarda artma :

1) yok 2) var

Aspirin veya ağrı kesici ilaç alımında reaksiyon :

1) yok 2) var

Hayvanlarla temasta yakınmalarda artma :

1) yok 2) var

Tetikleyici etkenlerin değerlendirilmesi

Allerjenle karşılaşma :

1) yok 2) var

Hava kirliliği :

1) yok 2) var

Solunum enfeksiyonu :

1) yok 2) var

Egzersiz ve hiperventilasyon :

1) yok 2) var

Hava değişikliği :

1) yok 2) var

Sulfur di oksit maruziyeti :

1) yok 2) var

Gıdalar,katkı maddeleri :

1) yok 2) var

İlaçlar :

1) yok 2) var

Aşırı emosyonel durum :

1) yok 2) var

Rinit, sinüzit, polip :

1) yok 2) var

Gastroeosophageal reflü :

1) yok 2) var

Premenstruel veya menstruasyonla ilgili yakınmalarda değişiklik:

1) yok 2) artış 3) azalma

Doğumlar sırasında yakınmalarda değişiklik :

1) yok 2) artış 3) azalma

Menapozla başlayan şikayetler veya artan şikayetler:

1) yok 2) var

İlk tanı sırasındaki astım ağırlık derecesi

- 1) İntermittan astım
- 2) Hafif persistan astım
- 3) Orta persistan astım
- 4) Ağır persistan astım

GINA atak derecesi

1) Hafif: (ekspiryum sonu wheeze, nabız<100 /dk , PEF > % 80, SaO₂> % 95 ,uzun cümleler kurabilir)

2) Orta :(gürültülü wheeze, nabız 100-120/dk, PEF % 60-80, SaO₂ %91-95 ,kısa cümleler kurabilir)

3) Ağır :(gürültülü wheeze, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, nabız> 120/dk, solunum sayısı >30 /dk, PEF<%60, SaO₂ <% 90, kelime kelime konuşabilir)

4) Çok ağır atak : (Sessiz toraks, paradoks solunum, bradikardi)

Ek-2: Sağlıklı gönüllülerde katılım formu

Adı,soyadı:

Cinsiyeti:1)Kadın 2)Erkek

Meslek:

Doğum Tarihi:

Eğitim durumu: 1)Okuryazar değil 2) Okur-yazar 3) İlkokul 4) Ortaokul 5) Lise

6)Üniversite

BMI:

Araştırmanın Konusu:

Solunum Şikayeti Olmayan Astım Hastaları ile Astım Krizi Geçiren Hastalardan Alınan Kan Örneklerinde Çalışılan İnflamasyon Belirteçlerinin Prognozla İlişkisini Değerlendirmek

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden bir defaya mahsus olmak üzere toplam 12 cc kan alacağız. Alınacak kanda daha farklı, her zaman çalışmadığımız inflamasyonu gösteren birtakım maddeler çalışılacaktır. Sağlıklı gönüllülerde çalışılan bu sonuçlar, astımlı hastalarda çalışılan sonuçlarla kıyaslanarak astımın ağırlığı ve prognozunu belirlemedeki rolü araştırılacaktır. Bu yüzden sağlıklı kontrol grubunun kandaki normal değerlerini bilmeye ihtiyacımız vardır. Katılımlarınız araştırmamız için önem taşımaktadır. Bu inceleme için sizden ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmanın Yürütücüleri:

Prof.Dr.Fatma Evyapan

Araş.Gör.Nihal Akdeniz Ünal

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmzası :

Ek-3: Stabil astımlı hastalarda bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Adı, Soyadı:

Cinsiyeti:1) Kadın 2)Erkek

Meslek:

Doğum Tarihi:

Eğitim durumu: 1)Okuryazar değil 2) Okur-yazar 3) İlkokul 4) Ortaokul 5) Lise
6)niversite

BMI:

Araştırmanın Konusu:

Solunum Şikayeti Olmayan Astım Hastaları ile Astım Krizi Geçiren Hastalardan Alınan Kan örneklerinde çalışılan İnflamasyon Belirteçlerinin Prognozla İlişkisini Değerlendirmek

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden bir defaya mahsus olmak üzere toplam 12 cc kan alacağız. Alınacak kanda daha farklı, her zaman çalışmadığımız inflamasyonu gösteren birtakım maddeler çalışılacaktır. Stabil astımlı hastalarda çalışılan bu sonuçlar, astım ataklı hastalar ile sağlıklı kişilerde çalışılan sonuçlarla kıyaslanarak astımın ağırlığı ve prognozunu belirlemedeki rolü araştırılacaktır. Bu yüzden stabil astımlı hastaların kandaki değerlerini bilmeye ihtiyaımız vardır. Ayrıca sizin için bir astım anamnez formu doldurulacaktır. Katılımlarınız araştırmamız için önem taşımaktadır. Bu inceleme için sizden ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmanın Yürütücüleri:

Prof.Dr.Fatma Evyapan

Araş.Gör.Nihal Akdeniz nal

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmzası :

Ek-4: Astım ataklı hastalarda bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Araştırmanın Konusu:

Solunum Şikayeti Olmayan Astım Hastaları ile Astım Krizi Geçiren Hastalardan Alınan Kan Örneklerinde Çalışılan İnflamasyon Belirteçlerinin Prognozla İlişkisini Değerlendirmek

Siz zaten buraya atakla geldiğiniz için doğal olarak her gelen hastadan alındığı gibi sizden de damardan kan alarak kan sayımı ve biyokimya incelemeleri yapıyoruz. Sizden ilave olarak alınacak kanda daha farklı, her zaman çalışmadığımız inflamasyonu gösteren birtakım maddeler çalışılacaktır. Bu astımın ağırlığı ve sizin durumunuzu değerlendirmeye katkıda bulunacaktır. Bu çalışma için alınacak kan miktarı 12 cc düzeyindedir. Bu ek inceleme için sizden fazladan ücret talep edilmeyecektir. Eğer bu bilimsel çalışmaya katılmak istemezseniz de tedaviniz aksamayacaktır. Kan ilk geldiğiniz anda alınacağı için tedavinin başlanmasını geciktirmeyecektir, zira gelen tüm hastalarda önce tetkik kanlarını alıyoruz. İkinci kan örneğini tamamen iyileştikten sonra ve eğer alıyorsanız sistemik steroid tedavi kesildikten 10 gün sonra alacağız. Bunun için çağrılan zamanda mutlak kontrole gelmeniz gerekmektedir. Zaten astım krizi geçiren hastaların sık aralıklarla poliklinik kontrolüne gelmeleri gerekmektedir. Yatışınız sırasında eğer verebilerseniz balgam örneği alınarak kültür tetkiki yapılacaktır. İkinci olarak sizin için bir anamnez formu doldurulacaktır. Üçüncü olarak da zaten sizde var olan PEFmetre cihazı ile PEF ölçümleri yaparak, PEF değerlerinizi yakından takip edeceğiz.

Kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır. Kendi isteğinizle çalışmadan dilediğiniz anda çıkabilme hakkına sahipsiniz.

Araştırmanın Yürütücüleri:

Prof.Dr.Fatma Evyapan

Araş.Gör.Nihal Akdeniz Ünal

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmzası :

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :