



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**STABİL ASTIMLI OLGULARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
ASTIM KONTROLÜNE ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYDIN ÇÖL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Onur YAZICI

AYDIN-2020

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**STABİL ASTIMLI OLGULARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
ASTIM KONTROLÜNE ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYDIN ÇÖL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Onur YAZICI

AYDIN-2020 Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-18052** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimselliklerini ve hoşgörölü oluşlarını her zaman örnek aldığım Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet POLATLI ve Göğüs Hastalıkları Öğretim Üyelerimizin Prof. Dr. Fisun KARADAĞ, Prof. Dr. Emel CEYLAN ve Dr. Öğr. Üyesi Şule TAŞ GÜLEN'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca sonsuz sabırla, hoşgörüsüyle desteğini yakından hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Onur YAZICI'ya,

Biyokimyasal çalışmalarımda desteklerinden dolayı sayın Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY'e,

Her anımda yanımda olan sevgili eşim Dr. Esra ÇÖL'e

Bugünlere gelmemde sabır, emek ve özveriyle büyük katkıda bulunan aileme,

Tez çalışmalarımda bilimselliğiyle ciddi katkı sağlayan, yorulmadan sorularıma cevap veren değerli arkadaşım Dr. Hatice Arzu UÇAR'a

Her daim beraberlik içinde olduğumuz, eğitim sürecinde birbirimize karşı özveri ile hareket ettiğimiz değerli asistan arkadaşlarım Dr. Hatice Arzu UÇAR, Dr. Betül DUMANLI, Dr. Didem MÜLAYİM, Dr. Ezgi BAYKUL, Dr. Ayça YANALAK'asansuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
EKLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Astım	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Astım Fenotipleri.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Astım Risk Faktörleri	3
2.1.4.1. Kişisel Faktörler	3
2.1.4.1.1. <i>Genetik</i>	3
2.1.4.1.2. <i>Epigenetik</i>	4
2.1.4.1.3. <i>Cinsiyet</i>	5
2.1.4.1.4. <i>Obezite</i>	5
2.1.4.2. Çevresel Faktörler.....	5
2.1.4.2.1. <i>Allerjenler</i>	5
2.1.4.2.2. <i>Mesleki Duyarlılaştırıcılar</i>	6
2.1.4.2.3. <i>Sigara</i>	6
2.1.4.2.4. <i>Hava Kirliliği</i>	6
2.1.4.2.5. <i>Diyet</i>	6
2.2. Solunum Sisteminin Yapısı	7

2.2.1. Solunum Yolları	7
2.2.2. Bronşların Akciğer İçinde Dağılımı	8
2.2.3. Bronşların Yapısı	10
2.2.3.1. Bronş Tanımı	10
2.2.3.2. Bronşiyal Duvarları Döşeyen Mukoza Hücreleri	10
2.2.3.2.1. Silyalı Prizmatik Hücreler	10
2.2.3.2.2. Goblet Hücreleri	11
2.2.3.2.3. Bazal Hücreler	11
2.2.3.2.4. Fırçamsı Kenarlı Hücreler (Küçük Granüllü Mukoz Hücreler)	11
2.2.3.2.5. Seröz Hücreler	11
2.2.3.2.6. DNES Hücreleri (Küçük Granüllü Hücreler, Kulchitsky Hücreleri, K Hücreleri, Feyrter Hücreleri)	11
2.2.3.2.7. Ara Hücreler (İntermediyer Hücreler)	12
2.2.4. Bronşiyollerin Yapısı	12
2.2.4.1. Bronşiyolün Tanımı	12
2.2.4.2. Lobüler Bronşiyoller	12
2.2.4.3. Terminal Bronşiyoller	12
2.2.4.4. Respiratuar Bronşiyoller	13
2.2.4.4.1. Clara Hücresi (Silyasız Bronşiyolar Sekretuar Hücreler)	13
2.2.4.5. Alveoler Kanallar	13
2.2.4.6. Alveoler Keseler	14
2.2.4.7. Alveol	14
2.2.4.7.1. Alveoler Hücreler, İnteralveolar Septum ve İnterstisyum	14
2.2.4.7.1.1. İnterstisyel Hücreler	14
2.2.4.7.1.2. Endotel Hücreler	15

2.2.4.7.1.3. Alveoler Hücreler	15
2.2.4.7.1.3.1. Tip I Alveoler Hücreler (Tip I Pnömosit, Küçük Alveoler Hücre)	15
2.2.4.7.1.3.1.1. Alveol Porlar	15
2.2.4.7.1.3.2. Tip II Alveoler Hücreler (Tip II Pnömosit, Büyük Alveoler Hücre, Septal Hücre)	16
2.2.4.8. Hava Yolu Epitelinin Görevleri.....	17
2.2.4.9. İnterstisyum	18
2.2.4.9.1. Peribronkovasküler İnterstisyum.....	19
2.2.4.9.2. Subplevral İnterstisyum	19
2.2.4.9.3. İntralobüler İnterstisyum.....	19
2.2.5. Pulmoner Vasküler Yapı	19
2.2.5.1. Pulmoner Arterler	19
2.2.5.2. Pulmoner Venler.....	20
2.2.5.3. Bronşiyal Damarlar	20
2.2.6. Kan-Hava Bariyeri.....	21
2.2.7. Endotel.....	21
2.2.7.1. Bariyer görevi	23
2.2.7.2. Pıhtılaşma ve Fibrinoliz.....	23
2.2.7.3. Vasküler Tonusun Düzenlenmesi	25
2.2.7.4. Pulmoner Endotelin Mikromekanik Özellikleri ve Permeabilite	27
2.2.7.5. Endotel Hücresi – Trombosit Aktivasyonu ve İnflamasyon	28
2.2.7.6. Endotel Disfonksiyonu	30
2.2.8. Astım Patogenezi.....	33
2.2.8.1. İnflamatuar Hücreler.....	33
2.2.8.2. Hava Yolu Yapısal Hücreleri	34

2.2.8.3. Mediyatörler	35
2.2.8.4. Hava Yolundaki Yapısal Değişiklikler	35
2.2.9. Astım Tanısı	36
2.2.9.1. Astım Klinik Yansıması	36
2.2.9.2. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü	37
2.2.9.3. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi.....	38
2.2.9.4. İnflamatuvar Belirteçler.....	38
2.2.9.5. Alerjinin Değerlendirilmesi.....	38
2.2.10. Astım Tedavisi.....	38
2.2.10.1. Kontrol Edici İlaçlar	38
2.2.10.1.1. İn hale Steroidler	39
2.2.10.1.2. İn hale Steroid ve Uzun Etkili Beta2-Agonist Kombinasyonları	39
2.2.10.1.3. Lökotrien Antagonistleri.....	40
2.2.10.1.4. Uzun Etkili Antikolinergik (Antimuskarinik) İlaçlar	40
2.2.10.1.5. Teofilin.....	40
2.2.10.1.6. Oral Beta2-Agonistler	40
2.2.10.1.7. Biyolojik Ajanlar	41
2.2.10.1.8. Sistemik Steroidler	41
2.2.10.2. Semptom Giderici İlaçlar.....	41
2.2.10.2.1. Hızlı Etkili İn hale Beta2-Agonistler	41
2.2.10.2.2. Kısa Etkili Antikolinergikler.....	42
2.2.10.3. Atak Tedavisinde Semptom Giderici Olarak Kullanılan Diğer İlaçlar	42
2.2.10.4. İlaç Dışı Uygulamalar.....	42
2.2.10.4.1. Alerjen İmmünoterapisi	42
2.2.10.4.2. Bronşiyal Termoplasti	43

2.2.10.4.3. <i>Bariatrik Cerrahi</i>	43
2.2.10.4.4. <i>Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp</i>	43
2.2.11. Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi.....	43
2.2.11.1. Astımın Değerlendirilmesi	43
2.2.11.1.1. <i>Semptom kontrolünün değerlendirilmesi</i>	44
2.2.11.1.2. <i>Gelecek Risklerin Değerlendirilmesi</i>	44
2.2.11.2. Astım Ağırlığı.....	45
2.2.11.3. Astım Tedavisi ve İzlem.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4. SONUÇLAR.....	54
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
ÖZET	70
ABSTRACT	71
KAYNAKLAR.....	72
EKLER	86

TABLO DİZİNİ

Tablo I. Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri.....	3
Tablo II. Bronşiyol Epitel Hücrelerinde Üretilen ve Bunları Uyaran Moleküller	18
Tablo III. Pulmoner Endotel Hücre Reseptörleri	22
Tablo IV. Erişkinde İnhalasyon Steroidlerin Günlük Eşdeğer Dozları CFC: Kloroflorokarbon HFA: Hidrofloroalkan	39
Tablo V. Astım ve Kontrol Grubunda Sosyo - demografik Bulgular.....	55
Tablo VI. Astım Grubunda Obez ve Obez Olmayan Hasta Gruplarına Ait Sosyo- demografik Veriler.....	56
Tablo VII. Astım ve Kontrol Grubunda Solunum Fonksiyon Testi Verileri	57
Tablo VIII. Astım Grubunda Obez ve Obez Olmayan Hasta Gruplarına Ait Solunum Fonksiyon Testi Verileri	57
Tablo IX. AKT Değerlerine Göre Kontrol Altında Olan ve Olmayan Astım Hastaların Demografik Özellikleri.....	58
Tablo X. Astım Kontrol Altında Olan ve Olmayan Gruplarda Solunum Fonksiyon Testi Değerleri	58
Tablo XI. GINA 2019 Astım Sınıflamasına Göre Demografik Bulgular.....	59
Tablo XII. GINA 2019 Astım Sınıflamasına Göre Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri.....	60
Tablo XIII. Astım ve Kontrol Gruplarına Ait Biyobelirteçler	60
Tablo XIV. Astım Olgularında VKİ'ne Göre Biyobelirteçler.....	60
Tablo XV. AKT Değerine Göre Kontrol Altında Olan ve Olmayan Grupta Biyobelirteçler	61
Tablo XVI. GINA 2019 Astım Sınıflamasına Göre Biyobelirteçler	61
Tablo XVII. Endocam ve ICAM 1'in Demografik, Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri ve Diğer Biyobelirteçlerle Korelasyonu.....	62

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Trake'dan Alveollere Solunum Yollarının Şeması	8
Şekil 2. Bronşiyal Dağılım	8
Şekil 3. Sekonder Akciğer Lobülü	9
Şekil 4. Bronşiyol Dallanma'da Çap ve Kesit Alanı.....	10
Şekil 5. Damar Endotelindeki Antikoagülan ve Antitrombotik Mekanizmalar	24
Şekil 6. Damar Endotelindeki Prokoagülan ve Protrombotik Mekanizmalar	25
Şekil 7. Nitrik Oksit, Prostaglandin ve EDHF'nin Damar Düz Kas Üzerine Etkisi	26
Şekil 8. Endotelin Damar Düz Kas Üzerine Etkisi	27
Şekil 9. Çeşitli Mediatorların Endotel ve Düz Kas Üzerindeki Etkisi	27
Şekil 10. Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuar Cevap ve Remodelling	36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKT	: Astım Kontrol Testi
CFC	: Kloroflorokarbon
DNES	: Difüz Nöroendokrin Sistem
EDHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarize Faktör
EGF	: Epitelyal Growth Faktör
ET	: Endotelin
FEF 25-75	: Zorlu Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FeNO	: Ekshale Nitrik Oksit
FEV1	: Zorlu Ekspiratuar Akım Birinci Saniye
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HFA	: Hidrofloroalkan
ICAM 1	: İntersellüler Adezyon Kuvvet Molekülü 1
ICS	: İnhaler Kortikosteroid
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta2 Agonist
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LFA-1	: Lenfosit Fonksiyonu ile İlişkili Antijen-1
LT	: Lökotrien
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
MAC-1	: Makrofaj-1 Antijeni
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein 1
MIP-1 alfa	: Makrofaj İnflamatuar Protein 1 alfa
MLC	: Miyozin Hafif Zincir

MLCK	: Myozin hafif zincir kinaz
N	: Nöral
NEB	: Nöro-epitelyal Cisimcik
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
PAR-1	: Proteaz Aktive edici Reseptör 1
PEF	: Zirve Ekspiratuar Akım
PG	: Prostaglandin
PGI2	: Prostaglandin I2
PTX3	: Pentraxin 3
SABA	: Kısa Etkili Beta2-Agonist
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TEM	: Transendotelyal Göç
TFP1	: Doku Faktör yolu İnhibitörü 1
Th₂	: T yardımcı hücre tip 2
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TXA2	: Tromboksan A2
VCAM 1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
VE	: Vasküler Endotel
VLA-4	: Very Late Antijen-4
vWF	: von Willebrand Faktör

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Astım Kontrol Testi	88
---------------------------------	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım ataklar şeklinde gelen nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla ortaya çıkan, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Bu hastalıkta ayrıca farklı derecelerde endotel hasarı ve mikrovasküler inflamasyon da vardır. Bugüne kadar astımda havayolundaki kronik inflamasyonun belirlenmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak endotel disfonksiyonu için yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

Astım da alerjik, nonalerjik, geç başlangıçlı, kalıcı hava yolu kısıtlılığı ve obezite ile birlikte astım olmak üzere farklı tipte fenotipler belirlenmiştir (1). Farklı fenotipler farklı özelliklerde hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir. Çalışmamız da fenotipler arasındaki enflamatuar belirteçler incelenmiştir.

Endocan, endoteliyal hücre ilişkili bir proteoglikandır ve asıl olarak pulmoner ve renal endotelden salgınır. Proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra proanjiojenik moleküller tarafınca salgınımı uyarılır. Bu yüzden endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunu gösterir (2).

İntersellüler adezyon kuvvet molekülü 1 (ICAM 1); endotel hücrelerinden inflamasyona veya başka uyarılara sekonder salgınan bir moleküldür (3). Dolayısıyla endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunda kandaki düzeyi artmaktadır.

Astım kronik inflamasyonla giden bir hastalık olmasının yanında çeşitli çalışmalarda da gösterilen endotel hasarı (4, 5) ve mikrovasküler inflamasyon olduğu için endocan ve ICAM 1 seviyesinin bu hastalıkta artıyor olabileceğini düşünüyoruz. Daha önce yapılan çalışmalarda astım hastalarında endocan seviyesi ile ilgili bir çalışma olmadığından çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı ve ilgi çekici olacağı kanaatindeyiz. Çalışmada ayrıca endotel disfonksiyonunu gösteren endocan, ICAM 1 düzeyi ile astım kontrolü arasındaki ilişki de değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım

Astım ataklar şeklinde gelen nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla ortaya çıkan, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1).

2.1.2. Astım Fenotipleri

Astımda birçok klinik fenotip tanımlanmıştır (1, 6-8).

- ❖ Alerjik astım; genellikle çocukluk döneminde başlar. Egzema, alerjik rinit, gıda alerjisi veya ilaç alerjisi birliktelik gösterir. Aile öyküsü mevcuttur. Tedaviden önce indüklenmiş balgam incelenmesi genellikle eozinofilik hava yolu inflamasyonunu gösterir. Bu astım tipinde inhaler kortikosteroidler kullanılır (1).
- ❖ Non-alerjik astım; bu grupta astım herhangi bir alerjenle ilişkilendirilememiştir. Hastaların balgamı incelendiğinde nötrofilik, eozinofilik veya birkaç enflamatuvar hücre içerebilir. Bu grupta inhaler kortikosteroidlere yanıt daha kısa sürelidir (1).
- ❖ Erişkin dönemde başlayan astım (geç başlangıçlı astım); özellikle kadınlarda, erişkin dönemde ortaya çıkar. Bu hastalar alerjik değildir ve tedavide daha yüksek doz ICS gerektirir. ICS tedavisine nispeten dirençlidir (1).
- ❖ Kalıcı hava yolu akımı kısıtlı astım; uzun süreli astımı olan bazı hastalarda kalıcı hava akımı sınırlaması gelişir. Bunun hava yolu duvarında gelişen remodeling kaynaklı olduğu düşünülmektedir (1).
- ❖ Obezite ile birlikte astım; astımlı bazı obez hastalarda belirgin semptomlar ve az miktarda eozinofilik hava yolu inflamasyonu vardır (1).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan araştırma sonuçlarında astım prevalansı büyük oranda farklılıklar göstermektedir. Bu araştırmalar standardize edildiğinde farklı ülkelerde %1- 18 arasında değiştiği bulunmuştur (1).Beş Orta Doğu ülkesinde yürütülen kesitsel epidemiyolojik bir araştırmada astım prevalansı Türkiye’de %4.4 olarak

bulunmuştur (9). Astım prevalansındaki artış atopik duyarlılık artışı ile ilişkilendirilmiştir. Astım sıklığındaki artış alerjik rinit ve egzama gibi diğer alerjik hastalıklardaki artış ile paralellik göstermektedir (10).

Astım erişkin yaşta kadınlarda, çocukluk çağında ise erkeklerde daha sık görülmektedir (11). Ülkemizde yapılan araştırmaların sonucunda astım sıklığı kadınlarda %6.2, erkeklerde %2.8'dir (12). Kentsel yaşam ve düşük sosyoekonomik koşullarda daha sık görülür (11). Batılı yaşam tarzında artış nedeniyle astım tanısında da artış olacağı düşünülmektedir. Atopi sıklığında artış olması, hava kirliliği, duman maruziyeti ve obezitenin batılı yaşam tarzında astım sıklığında artışa neden olduğu düşünülmektedir (13).

2.1.4. Astım Risk Faktörleri

Risk faktörleri; astıma yatkınlığı arttıran kişisel faktörler ve yatkınlık mevcut olan hastada gelişime yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta incelenir. Hastalığın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir (14). Genlerin hem kendi aralarında hem de çevresel faktörlerle etkileşimi hastalığın oluşumuna yol açar (15).

Tablo I. Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri (16)

Kişisel Faktörler <ul style="list-style-type: none">• Genetik<ul style="list-style-type: none">▪ Atopi▪ Bronş hiperreaktivitesi• Epigenetik• Cinsiyet• Obezite
Çevresel Faktörler <ul style="list-style-type: none">• Allerjenler:<ul style="list-style-type: none">▪ İç ortam: Ev tozu akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları▪ Dış ortam: Polenler ve küf mantarları▪ Mikroorganizmalar: Hava yolu ve bağırsak flora bakterileri▪ İnfeksiyonlar: Özellikle viral etkenler• Mesleki duyarlılaştırıcılar• Sigara: hem aktif hem de pasif içiciler• Hava kirliliği: iç ve dış ortam hava kirliliği• Diyet

2.1.4.1. Kişisel Faktörler

2.1.4.1.1. Genetik

Astım oluşumu ve gelişiminde etkili faktörlerin başında genetik gelmektedir. Astım gelişiminde birçok genin etkili olduğu gösterilmiştir (17). Astım hastalık oluşumunda

genetik faktörleri mevcut olan duyarlı kişilerin çevresel faktörlerle tetiklendiği düşünülmektedir (15).

Yapılan araştırmalar sonucunda anne veya babadan birinde astım olması durumunda çocuklarında astım gelişme riski %20-30'dur. Hem anne hem babada astım olması durumunda ise bu risk %60-70 oranlarına ulaşmaktadır (13).

Astım ile ilişkilendirmiş genler beta-2 adrenerjik reseptör geni, sitokinler, sinyal proteinleri ve Th₁ ve Th₂ hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin reseptör genlerini içermektedir. IL-4, IL4RA, IFNG, IFNGR1, STAT6, GATA3, ADAM, TBX21, IL-13, IL-13 reseptör, TLR4, CD14, FCER1B, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler astımla ilişkilendirilmiş genlerdir (14, 15, 17-22). Bu genlerle ilişkili değişiklikler dört temel başlıkta olmaktadır;

1. Alerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi)
2. Hava yolu aşırı yanıtında etkili olan genler,
3. İnflamatuar mediyatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri),
4. Th₁ ve Th₂ immün yanıt arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi)

Bazı kromozomlar üzerinde astım ilişkili bölgeler tayin edilmiştir (5q27 bölgesinde hava yolu aşırı yanıtını düzenleyen ve serum IgE düzeyini belirleyen gen birlikte bulunmaktadır.). Ancak astım veya atopi ile ilgili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır (14).

2.1.4.1.2. Epigenetik

DNA ve histonlar arasındaki ilişkiyi düzenleyerek, genlerin transkripsiyonel aktivitesini veya inaktivitesini yöneterek astım patogenezinde rol oynar (23). DNA metilasyonu, histon metilasyonu, fosforilasyonu ve anormal mikro RNA ekspresyonu gibi bir takım mekanizmalar ile düzenlenmektedir (24). Epigenetik mekanizmalarla düzenlenen tanımlanabilmiş astım ilişkili genlerden bazıları IL4, IFNG, IL13, IL5, CXCL10, FOXP3, HLA-G, TGFB ve IL12p35'dir (24).

2.1.4.1.3. Cinsiyet

Çocukluk döneminde erkek cinsiyette, yetişkin dönem de ise kadın cinsiyette daha sık görülür (11).

2.1.4.1.4. Obezite

Obezite tek başına astım için önemli bir risk ve prognostik bir faktördür (17).Astım, vücut kitle indeksi (VKI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda daha sıklıkla gözlenmekte ve kontrolü daha zor olmaktadır.

Obezitenin genetik, hormonal ve nörojenik etkilerine ilave olarak akciğer mekaniği üzerinden solunum fonksiyonlarını etkilediği (FEV1 düşüklüğü), pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına sebep olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklere bağlı olarak düşük ekspiratuar rezerv volüm ve artmış hava yolu düz kas plastisitesine sahiptir. Adipoz dokudan salınan IL-6, tümör nekroz faktör (TNF)- α ve eotaksin gibi pro-inflamatuar mediyatörler salınır. Leptin, adiponektin ve ghrelin gibi mediyatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi arttırabilir (1, 25-28).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

2.1.4.2.1. Allerjenler

İç ve dış ortamdaki allerjenler astım hastalığı için zemin oluşturabilir. Bu durum; allerjenin cinsine, temas süresine, dozuna ve kişinin genetik yatkınlığına bağlıdır (29). Yapılan araştırmalar ile tespit edilmiş astım gelişiminde etkili en önemli allerjenler; ev tozu akarları, hamam böceği, küftür (30-34).

Erişkin mevsimsel alerjik rinit hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada hastalar deri prick test sonuçlarına göre dört gruba ayrılmıştır. Birinci grup; allerjen duyarlılığı saptanmayan grup, ikinci grup; monopolen duyarlılığı, üçüncü grup; polipolen duyarlılığı, dördüncü grup; ev tozu akar duyarlılığı. Bu çalışmada allerjen duyarlılığı saptanmayan ve ev tozu akarı duyarlılığı saptanmış gruplarda mono ve polipolen duyarlılığı olan gruba göre astım riski belirgin olarak yüksek saptanmıştır (35).

Astım patogenezinde; viral ve bakteriyel enfeksiyonlar önemli rol oynamaktadır (17). İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü

bronşiyolite yol açarak astımatik semptomlar oluşturabilir (36, 37). Bazı çalışmalarda ise kızamık, RSV infeksiyonlarının çocukluk döneminde geçirilmesi astım hastalığına karşı koruyucu olarak bulunmuştur (38, 39).

2.1.4.2.2. Mesleki Duyarlılaştırıcılar

İzosiyanatlar, platinyum tuzu gibi iritanların bulunduğu üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (40, 41).

2.1.4.2.3. Sigara

Sigara içmek astım gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (17). Annenin gebelik döneminde sigara içmesi bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkiler. Annesi sigara içen infantlarda içmeyen infantlara göre astım gelişim riski dört kat artar (42).

Sigara içen astımlılarda içmeyenlere göre astım kontrolünü sağlamak daha zordur. Sigara içimi ile hava yolu inflamasyonu arttırarak, inhaler ve sistemik steroidlere direnç gelişimine yol açarak astım kontrolünü zorlaştırdığı düşünülmektedir (17, 43).

2.1.4.2.4. Hava Kirliliği

Hava kirliliği; tütün ve biomass kaynaklı duman ve buharlar, pestisidler, asbest, formaldeit, küf, ev tozu akarları, endotoksinler gibi birçok farklı kaynak sonucu astım gelişimini etkiler (44).

2.1.4.2.5. Diyet

Yapılan araştırmalarda inek sütü ve soya proteinli mama ile beslenen çocuklarda, anne sütü beslenen çocuklardan daha fazla hisiltılı solunum gelişme riski bulunmuştu (45, 46). Düşük antioksidan alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi alımı, yetersiz n-3 poliansatüre yağ asidi alımı astım ve atopik hastalıklarda artışa neden olduğu düşünülmektedir (46). Başka bir çalışmada vitamin C,D,E alımı, Akdeniz tipi beslenme ve meyve tüketiminin astım ile negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (47), sonuç olarak antioksidan alımı astım gelişimini önlemek ve semptomları iyileştirmek için önemlidir (47).

2.2. Solunum Sisteminin Yapısı

2.2.1. Solunum Yolları

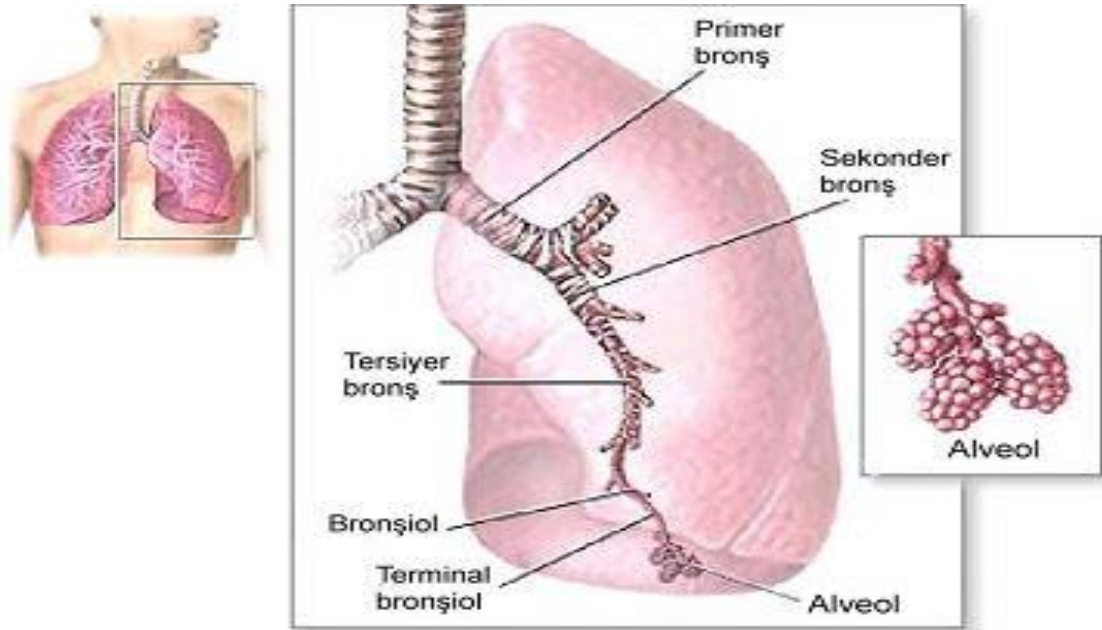
Solunan havanın alveollere iletilmesini sağlayan solunum yolları, anatomik olarak üst ve alt solunum yolları olarak ikiye ayrılır (48). Üst hava yolları; nazal kavite, paranasal sinüsler, farinks ve larinksten oluşur. Alt solunum yolları; trakea, bronşlar, lobüler ve terminal bronşiyoller, respiratuar bronşiyoller ve alveoler kanallardan oluşur. Hava yolları alveoler kanallardan ve keselerden oluşur (Şekil 1).

Hava yolları fonksiyonel olarak üç kısma ayrılır; iletilici bölüm, geçiş zonu ve solunum (respiratuar) bölge (Şekil 2).

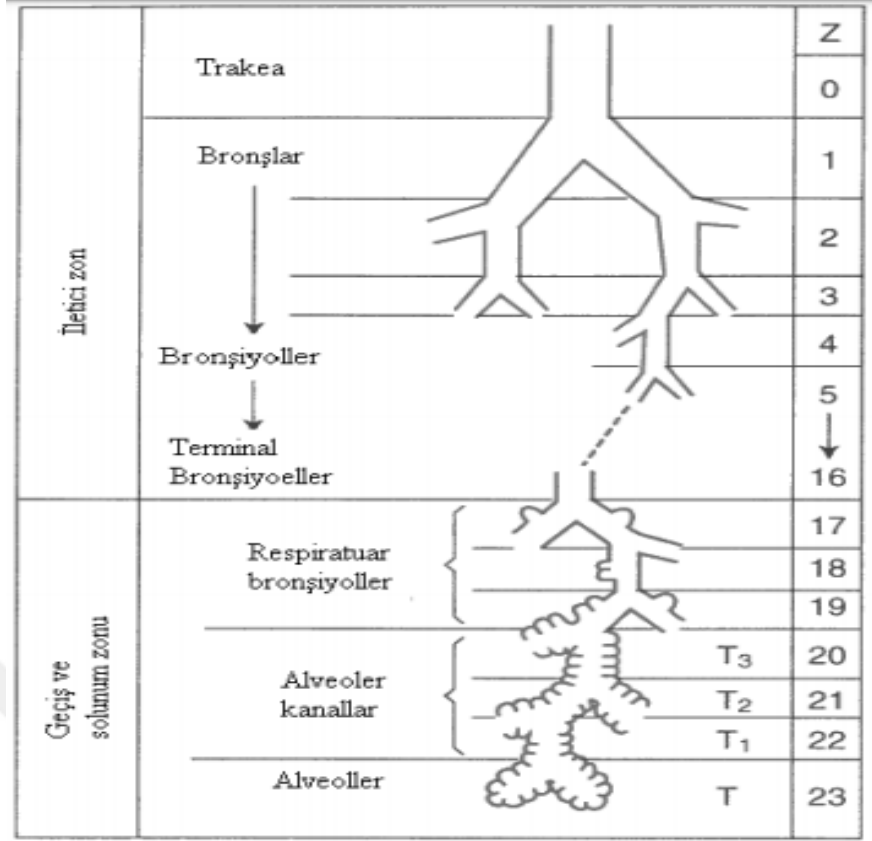
İletici bölge; nazal kaviteden terminal bronşiyollere kadar olan kısma denir. İnspire edilen havayı solunum bölgesine iletmekle görevlidir. Ayrıca havanın filtrelenmesi, nemlendirilmesi, ısıtılması görevlerini de gerçekleştirir. İletici bölge; kemik, kıkırdak ve fibröz yapılar ile desteklenmektedir (48, 49).

Geçiş bölgesi; respiratuar bronşiyoller, alveoler kanal ve keselerden oluşur. Havanın taşınması ve gaz alış verişi fonksiyonuna sahiptir.

Solunum bölgesi; solunan hava ve kan arasında gaz alış verişinin gerçekleştiği esas kısımdır (50).



Şekil 1. Trake'dan Alveollere Solunum Yollarının Şeması



Şekil 2. Bronşiyal Dağılım

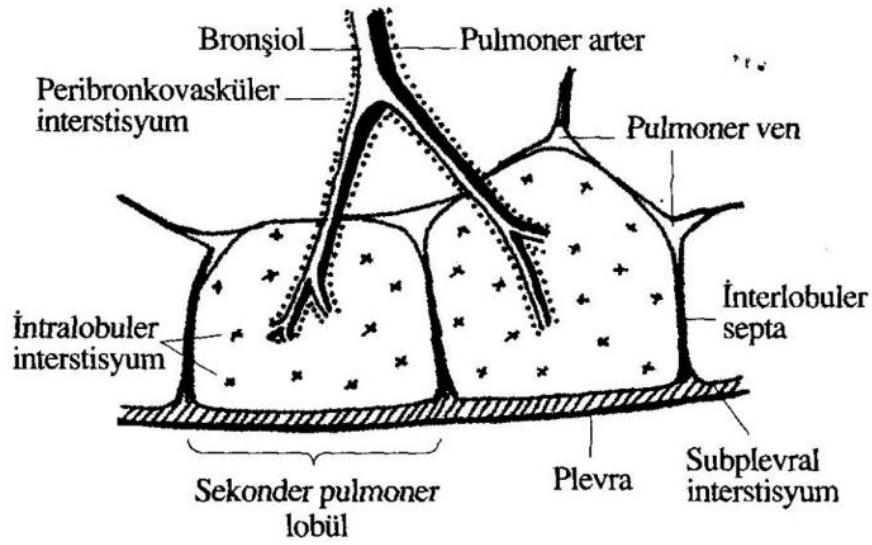
2.2.2. Bronşların Akciğer İçinde Dağılımı

Bronşlar; trakeadan ayrılarak hiluslardan akciğerlere giren sağ ve sol ana bronş (primer bronş) ve her bir akciğer lobuna ulaşmak üzere lob bronşlarından (sekonder bronş) oluşur. Sağ ana bronş, akciğer içine girmeden önce üst lob ve intermedier bronşa dallanır. İntermedier bronş, orta lob ve alt lob bronşlarına dallanır. Sol ana bronş ise akciğer içine girmeden önce dallanma göstermeyip parankim içinde üst ve alt lob bronşlarına ayrılır. Lob bronşları da segment bronşu (tersiyer bronş) olarak dallanır (51-54).

Segment bronşları, bronkopulmoner segmentler içinde çapları 1mm'den küçük lobüler bronşiyollere ayrılır. Lobüler bronşiyollerde kıkırdak doku bulunmaz. Her bir bronkopulmoner segment içinde bir lobüler bronş tarafından havalandırılan yaklaşık 30-60 sekonder akciğer lobülü bulunmaktadır.

Sekonder akciğer lobülü, temel fonksiyonel ünedir. Akciğerlerin periferik kısımlarında tabanı ve yüksekliği 1-2 cm boyutlu, polihedral yapıda, tepesi akciğer hilusuna bakan piramit şekilli gözle görülebilir yapılar halindeyken, santral kısımlarında daha düzensiz oluşumlar halindedir. Sekonder akciğer lobülünün merkezinde; lobüler bronş,

pulmoner arter dalı ve santral lenfatikler, periferinde; pulmoner ven dalları ve periferik lenfatikler bulunur (53-55). Sekonder akciğer lobülleri, bağ doku ile birbirinden ayrılır. Bu bağ doku bölmelerine interlobüler septalar denir (53). Sekonder akciğer lobülünün santralinde arter, bronş, lenfatik yapıları saran peribronkovasküler interstisyum ile devam eden bağ dokuya ise intralobüler septa denir (55). (Şekil 3)



Şekil 3. Sekonder Akciğer Lobülü

Sekonder akciğer lobülü içerisinde her bir lobüler bronşiyol yaklaşık 4-6 adet terminal bronşiyole dallanır. Terminal bronşiyolün havalandırdığı akciğer bölgesine asinüs denir. Terminal bronşiyol asinüs içinde dallanma göstererek, duvarlarında alveol yapılarını içeren 2-3 respiratuar bronşiyole ayrılır. Respiratuar bronşiyollerden ise sırası ile alveoler kanallar, alveoler keseler ve alveolusler ayrılır (54) (Şekil 2).

Bir respiratuar bronşün distalinde bulunan akciğer alanına primer akciğer lobülü denir ve yaklaşık 8 tanesi birleşerek akciğer asinüsünü oluşturur (54, 55).

Burada tanımlanan yapıya genel olarak bronşiyal ağaç denir. Trakeadan itibaren çapı azalarak dallanma gösteren hava yollarının oluşturduğu ters duran ağaç görünümü nedeniyle bu isim verilmiştir. Bronşiyal ağaçta her dallanma ile yeni oluşan dalların çapı azalmasına rağmen, yüzey alanında artış olur. Solunum yollarında periferik doğru gidildikçe kıkırdak, salgı bezi, goblet hücre sayıları ve epitel hücrelerin yüksekliğinde azalma izlenirken, düz kas ve elastik dokuda duvar kalınlığına oranla artış izlenmektedir (55).

	Bölge	Bölüm	Çap (mm)	Kaç tane?	Enine kesit alanı (cm ²)
İletim sistemi	Trake	0	15-22	1	2.5
	Primer bronkuslar	1	10-15	2	↓
	Daha küçük dallar	2	1-10	4	
		3			
		4			
		5			
6-11	1 x 10 ⁴				
Bronşioller	12-23	0.5-1	2 x 10 ⁴	100	
Değiş-tokuş yüzeyi	Alveoli	24	0.3	8 x 10 ⁷	5 x 10 ³
				3-6 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁶

Şekil 4. Bronşiyol Dallanma'da Çap ve Kesit Alanı

2.2.3. Bronşların Yapısı

2.2.3.1. Bronş Tanımı

Trakea'dan itibaren 1 mm genişliğe kadar olan hava yollarına bronş adı verilir.

2.2.3.2. Bronşiyal Duvarları Döşeyen Mukoza Hücreleri

Trakea ve üst hava yolları epiteli; psödostratifiye silyalı prizmatik epitelidir. Kalın bir bazal lamina üzerinde bulunan ve lamina propia ile desteklenen, trakea'dan terminal bronşiyollere kadar olan bölge epitelinde farklı hücre tipleri tespit edilmiştir (56).

2.2.3.2.1. Silyalı Prizmatik Hücreler

Solunum epitelinin tipik hücreleridir. Büyük bronşların epitel hücrelerinin %30'unu oluşturur. Sitoplazma içinde ribozom, düz endoplazmik retikulum ve apikal kısmında mitokondrileri bulunur. Dar laminaları ile bazal membrana oturur. Apikal kısımları ise desmozomlar ve geçsek bağlantılar birbirine bağlıdır. Bu bağlantılar fiziki bariyer yapısı oluşturur. Her bir hücrenin apikal kısmında çok sayıda silya ve mikrovillus bulunmaktadır. Silyalar dakikada 1000 kere hareket eder. Bu hareket sayesinde mukus ile içindeki yabancı partiküller farinkse doğru taşınır. Sigara gibi kronik irritanlar silyalı hücrelerin sayısını azaltır ve işlevini bozar (57, 58).

2.2.3.2.2. Goblet Hücreleri

Glikoprotein yapıda olup musin salgılar. Büyük bronşların epitel hücrelerinin %20-30'unu oluşturur. Hücrelerin apikal kısımlarındaki sitoplazmada çok miktarda nötral musin ve sülfomusin içeren salgı granülleri bulunur. Kronik iritanlar, silyalı hücrelerin tersine goblet hücresinde sayı artışına neden olur (58, 59).

2.2.3.2.3. Bazal Hücreler

Büyük bronş epitel hücrelerinin %30'unu oluşturur. Kök hücre yapısındadır. Bazal laminaya yakın yerleşimli, lümene ulaşmayan, geniş çekirdekli, küçük, piramidal hücrelerdir. Sitoplazmaları elektrodens yapıda olup tonofilamanlar içermektedir. Silyalı prizmatik, goblet ve fırçamsı kenarlı hücrelerin prekürsörüdür. Bronşiyollere doğru sayıları azalır (56-59).

2.2.3.2.4. Fırçamsı Kenarlı Hücreler (Küçük Granüllü Mukoz Hücreler)

Büyük bronş epitel hücrelerinin %3'ünü oluşturur. Prizmatik şekilli olup, karakteristik olarak küçük vakuol ve veziküller içeren sitoplazmalarından başlayan lif demetleri; kısa-künt mikrovilluslar halinde apikal yüzden lümene doğru uzanırlar (48, 59).

2.2.3.2.5. Seröz Hücreler

Prizmatik, mikrovilluslu hücrelerdir. Büyük bronş epitel hücrelerinin %'ünü oluşturur. Apikal sitoplazmalarında salgı içeriği tam olarak bilinmeyen, goblet hücrelerinkinden daha küçük salgı granülleri ve düz endoplazmik retikulum bulunur. Görevi tam olarak bilinmemektedir (56, 58).

2.2.3.2.6. DNES Hücreleri (Küçük Granüllü Hücreler, Kulchitsky Hücreleri, K Hücreleri, Feyrter Hücreleri)

Trakeal epitelin %3-4'ünü, tüm solunum yolları epitelinin %0,5'ini oluşturur. Larinksten alveollere kadar yerleşim gösterir. Bazal membrana yakın yerleşimlidir. Bu hücreler difüz nöroendokrin sistem (DNES) üyesidir. DNES hücreleri biraraya gelerek nöroepitelyal cisimcik (NEB) kümelerini oluşturur. NEB kümeleri, intrapulmoner hava yollarında ve özellikle bifurkasyon bölgelerinde daha yoğun bulunur (56, 60). Bu hücreler, solunum epitelinin diğer hücrelerinin işlevini kontrol eden biyokimyasal maddeler

(kasolamin, bombesin, serotonin, kalsitonin, kalsitonin geni ilişkili peptit, substans P, somatostatin, endotelin, enkefalin) salgırlarlar. Ayrıca subepitelyal sinir pleksuslarından serbest sinir uçları ile irtibatlı oldukları ve duyuşal fonksiyonlarının da bulunduğunu düşünölmektedir. NEB kümelerinin solunum havasındaki O₂ ve CO₂ konsantrasyonlarına duyarlı kemoreseptör olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (61). Solunum sistemi malignitelerinden bronşiyal karsinoid tümörler ve küçük hücreli akciğer kanseri, bu hücrelerden köken almaktadır (60, 62).

2.2.3.2.7. Ara Hücreler (İntermediyer Hücreler)

Bazal hücrelerin üzerinde bir sıra halinde, tüm hava yollarında yaygın olarak bulunur. Salgı granülleri içermez. Bazal hücrelerin goblet veya silyalı hücrelere farklılaşmasındaki ara form olarak kabul edilir (59, 60).

2.2.4. Bronşiyollerin Yapısı

2.2.4.1. Bronşiyölün Tanımı

Bronşiyal ağacın 12-16. dikotomik dallanmaları arasında oluşun, 1 mm'nin altında dallanmalara sahip hava yollarıdır. Segment bronşlarının bronkopulmoner segment içinde dallanması ile loböler bronşiyoller, loböler bronşiyollerin dallanması ile terminal bronşiyoller, terminal bronşiyollerin dallanması ile de respiratuar bronşiyoller ayrılır (55).

2.2.4.2. Loböler Bronşiyoller

Tersiyer bronşlardan sonraki dallanmalardan meydana gelir ve 0,5-1mm arasında çaplara sahiptirler. Bir loböler bronşiyöl merkezindeki sekonder akciğer lobölünü havalandırır (55).

2.2.4.3. Terminal Bronşiyoller

İletici solunum yollarının sonudur. Yaklaşık 0,2-0,5 mm çapa sahip yapılarıdır. Duvarlarında alveöl yapısı bulunmaz. Bir terminal bronşiyöl bir akciğer asinüsünü havalandırır. Bronşlarda yer alan goblet hücreleri bu seviyeden sonra yerini Clara hücrelerine bırakır. Terminal bronşiyoller dallanarak respiratuar bronşiyollerini oluşturur (54, 55).

2.2.4.4. Respiratuar Bronşiyoller

Geçiş zonu bölgesinin ilk kısmıdır. Hem hava iletimi hem de gaz alışverişi gerçekleşir. Duvar yapısı terminal bronşiyollere benzemekle birlikte alveoller bulundurmasıyla ayrılır. Dallanmalarla çapları küçülürken duvarlarındaki alveol sayısı artar. Birkaç dallanma sonrasında her bir respiratuar bronşiyol ortalama 3 adet alveoler kanalla sonlanır (51, 55).

Bronşiyol lümeni, büyük bronşiyollerde tek katlı silyalı prizmatik hücreler ve az sayıda goblet hücresi içeren epitel ile döşelidir. Daha küçük bronşiyollerde tek katlı silyalı kübik hücreler ve az sayıda Clara hücresi içeren epitel mevcuttur. Bronşiyol epiteli içerisinde az da olsa fırsamçı hücreler ve küçük granüllü hücreler de görülebilmektedir (63, 64).

2.2.4.4.1. Clara Hücresi (Silyasız Bronşiyolar Sekretuar Hücreler)

Silyalı hücreler arasında dağınık olarak yerleşen prizmatik raket biçimli hücrelerdir. Kısa ve künt mikroviluslara sahiptirler. Sitoplazmalarında golgi organı, mitokondri, granüllü endoplazmik retikulumlarda sentezledikleri glikoproteinleri içeren, elektrodens salgı granülleri bulunur (65). Granüler içerik ekzositoz ile lümene atılarak protein, glikoprotein ve kolesterol içeren bronşiyoler sıvıya katılırlar.

Clara hücrelerinin sürfaktan apoproteinleri salgılar, yüzey gerilimini azaltıp hava yollarının kollabe olmasını önlemede de görev aldıkları belirtilmektedir. Sentezledikleri salgı ile bronşiyolar epiteli korudukları, düz endoplazmik retikulumlarında bulunan sitokrom p-450 enzimleri ile solunan havadaki toksinleri yok ederek mukozal immünitede rol oynadıkları düşünülmektedir. Clara hücrelerinin salgı granüllerinden lökosit proteaz inhibitörleri de salgınır. Bronşiyol epitelinde rejenerasyonunda görevli oldukları öne sürülmektedir (65, 66).

2.2.4.5. Alveoler Kanallar

İnce yassı epitel ile döşeli, kollajen ve düz kas liflerinden meydana gelenince duvarlı koni şekilli tüplerdir. Düz kas lifleri özellikle alveoller ve alveoler keseciklerin ağzlaşma yerlerinde daha belirgin bulunur. Hava yollarında düz kasların görüldüğü son kısımdır. Distalde ikiye dallanarak genişlemiş kısımlarına atrium olarak isimlendirilebilir (55-60, 62).

2.2.4.6. Alveoler Keseler

Atriumların devamı niteliğindedir ve çok sayıda alveolle sonlanmaktadır. Elastik ve retiküler liflerden oluşan bağ doku ile sarıdır. Elastik lifler alveollerin inspiryumda genişleyip ekspiryumda eski hallerini almasını sağlar. Retiküler lifler alveoler dokuların distansiyon hasarına uğramasını önler (54-60, 62).

Lambert kanalları, alveoller ile solunum sisteminin geçiş bölgesi arasındaki direk açıklıklara denir. Bu kanallar bir segmentte ava yolu tıkanıklığı olması durumunda kollateral ventilasyonu sağlamaktadır (67).

2.2.4.7. Alveol

Bronş ağacının sol bölümüdür. İnsan akciğerinde 500 milyon civarında alveol vardır. Alveollerin hacimleri $0,002 \text{ mm}^3$ civarındadır. Sayıca 300-600 milyon alveol bulunur. Toplam yüzey alanı ise $140-150 \text{ m}^2$ 'dir. Hacim ve sayıya rağmen bu geniş yüzey alanının nedeni alveollerin şekilleri polihedral, hegzagonal olmasıdır. Geniş yüzey alanı gaz difüzyonu için uygun bir ortam oluşturur (55, 60).

2.2.4.7.1. Alveoler Hücreler, İnteralveolar Septum ve İnterstisyum

Alveol, hava ile kan arasında gaz değişimine olanak sağlayan ince bir duvar yapısında sahiptir. Birbirine yapışık olan alveoller arasında duvar yapısı bulunmaz. Komşu alveoller arasında interalveolar septum adı verilen bağ doku bulunur. İnteralveolar septum, $10-15 \mu\text{m}$ kalınlığında ava yolu basınç değişikliğine karşı dirençli yapılardır. İnteralveolar septumda, genel olarak dört hücre grubu bulunur; interstisyel hücreler, endotel hücreler, alveoler hücreler (tip I ve tip II) ve alveoler makrofajlar (52, 54, 58).

2.2.4.7.1.1. İnterstisyel Hücreler

Septumun dirençli ve destekleyici yapısı; elastik ve retiküler fibril ağlar tarafından sağlanır. Fibril ağının aralarında bulunan makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler de bağ dokusunun yapımı ve onarımında yardımcı olurlar (58).

2.2.4.7.1.2. Endotel Hücreler

İnteralveolar septumun her iki tarafını ince alveoler epitel döşemektedir. Alveolar epitel belirgin bir bazal laminaya oturur. İki taraf bazal laminanın ortasında, pulmoner

arterden kanlanıp pulmoner vene drene olan kapillerden zengin interstisyum bulunur (68). Endotel hücreleri, alveoler yüzey epitel hücrelerine benzerlik gösterir. Koyu kromatik yassı çekirdek ve dar sitoplazmaya sahiptirler. Alveol epitel hücresinden farkı; kapiller lümenindeki kan elemanlarının geçişine izin vermesidir (69).

2.2.4.7.1.3. Alveoler Hücreler

Alveol duvarı ve interalveoler septa bazal lamina üzerine oturmuş ince bir epitelle döşelidir. Alveoler epitele ait iki tip hücre vardır; Tip I alveoler hücreler (Tip I pnömosit, küçük alveoler hücre), Tip II alveoler hücreler (Tip II pnömosit, büyük alveoler hücre, septal hücre).

2.2.4.7.1.3.1. Tip I Alveoler Hücreler (Tip I Pnömosit, Küçük Alveoler Hücre)

Tek katlı yassı epitel hücreleridir. Alveol yüzeyinde en fazla bulunan hücre tipidir. Alveol yüzeyinin %90-95'ini kapsar. Yaklaşık olarak 5000 mm²'lik yüzey alanına sahiptir. İnce bir sitoplazma bulunan küçük bir çekirdek ve beraberinde birkaç küçük organelle sahiptir. Hücrelerin kalınlıkları yaklaşık 0,2 nm'dir. Gaz alış verişi sırasında hücreler daha da incelerek gaz difüzyonuna olanak sağlar. Birbirleri ve tip II alveoler hücrelerle sıkı bağlantılar (tight junction) ile bağlıdır (56). Bu bağlantılar doku sıvılarının ve suda çözünen maddelerin alveol boşluğuna sızması engellenir. Sitoplazmalarında, materyallerin kan-hava bariyerine taşınmasını sağlayan pinositik veziküller mevcuttur. Tip I alveoler hücrelerin oturduğu iyi gelişmiş bazal laminaya "alveoler por" adı verilen açıklıkları sınırlar. Sitoplazmaların bir kısmı bu porlardan penetre olarak diğer alveolün etrafını da kuşatırlar (58, 70).

2.2.4.7.1.3.1.1. Alveol Porlar

İnteralveoler septumda bulunan, ortalama 6-10 mm çapa sahip, kenarları tip I pnömositlerle çevrili boşluklardır. Bu boşluklara Kohn'un alveoler porları adı da verilir. Her alveolde 5-20 por bulunur. Alveoler porlar sayesinde alveoler boşluklar birbirleriyle temas halindedir. Bu sayede alveoller arasındaki hava basıncının dengelenmesi, kollateral hava akımının sağlanması ve ventilasyonun devamlılığı sağlanır. Başka bir yönden de bu porlar bir alveoldeki enfeksiyonun diğerine geçişine imkân sağlar (71, 72).

2.2.4.7.1.3.2. Tip II Alveoler Hücreler (Tip II Pnömosit, Büyük Alveoler Hücre, Septal Hücre)

Tip I alveoler hücrelerin birleşme köşelerinde, interalveoler septalara yerleşik bulunan kübik salgı hücreleridir. Yerleşim yerlerinden dolayı da septal hücre adını alır. Hücrelerin etrafı tip I hücre sitoplazması ile sarıdır. Üzeri mikrovilluslarla kaplı ve kalın bir glikokaliks tabakası bulunur. Üst yüzeyleri alveoler lümene doğru uzanır. Işık mikroskopi görüntüsünde sferik veziküler çekirdek ve vakuollü sitoplazmaya sahiptir. Zengin granüllü ve düz endoplazmik retikulum, golgi organı, mitokondri, peroksizom, serbest ribozomlar ve apikal yüzlerinde de salgı granülleri bulunur (73). Çapları yaklaşık olarak 0,2-1 µm salgı granülleri birbirine paralel bir yapılanma gösterir. Bu yapılanmanın içinde osmiofilik lameller cisimcikler bulunur. Bu cisimciklerin içinde fosfatidil kolin ve fosfatidil inositol bulunur. Lameller cisimcikler; kompozit denilen cisimciklerden oluşur. Kompozitler; granüllü endoplazmik retikulümde sentezlenir ve golgi organında modifiye edilir. Kompozitler alveoler yüzeyde sürfaktanı oluştururlar. Sürfaktan, iki fosfolipit (dipalmitoil fosfatidil kolin ve fosfatidil gliserol) ve dört proteinden (sürfaktan A,B,C,D) oluşur. Sürfaktan alveoler yüzey epiteli üzerinde 4nm kalınlığında bir tabaka oluşturur ve alveol yüzey gerilimini azaltır.

Alveoller, yüzeyini döşeyen sıvı tabaka ve dakikada 6 litre kan akımının baskısı ile kollapsa eğilimlidir. Sürfaktan yüzey epitel gerilimini azaltarak stabilizasyonu sağlar. Sürfaktan tabakası; alveoler hava boşluğu ile tübüler myelin film halinde fosfolipid yapı ve bu film ile pnömositler arasındaki sudan zengin kısmında ise protein içerikten oluşur. Sürfaktan alveollerdeki tip II pnömositler ve makrofajlarca fagosite edilir (70, 73, 74).

Tip II pnömositler alveoler hasar durumunda düşük miktarda mitoz geçirerek tip I pnömositlere dönebilen prekürsör kök hücrelerdir. Alveol yapısında bulunan fibronektin, alfa-1 antitripsin sentezi, interalveoler septada lenfosit proliferasyonu ve makrofaj fonksiyonunu güçlendirmede de rol oynamaktadır (56, 73, 74).

2.2.4.8. Hava Yolu Epitelinin Görevleri

Dış çevre ve akciğer dokusu arasında bariyer oluşturur. Solunum yollarının fonksiyonlarının düzenlenmesinde de etkilidir. Epitel, çeşitli mediatörler, büyüme faktörleri, kemokin ve sitokinler üretir. Herhangi bir nedenle inflamatuvar mediatörlerin anormal üretimi astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı gelişiminde önemli bir role sahiptir.

Çalışmalar, astımlı hastaların bronş epitelinden çok sayıda mediyatörlerin salgılandığını göstermiştir (75).

Hava yolu epitel hücreleri fosfolipaz, siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktivitesine sahiptir. Fosfolipaz aktivitesi ile yağ asidi substratları oluşur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktivitesi ile araşidonik asitten pro-inflamatuar aktiviteye sahip ekosonoid (prostoglandin (PG) E₂, PGF_{2α}, PGD₂, lökotrien (LT) B₄, C₄, E₄) sentezlenir (76, 77). Epitel hücrelerinden salınan ve bu salınımı uyaran moleküller tablo II'de özetlenmiştir.

Nitrik oksit (NO); L- arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenir. Pro-inflamatuar sitokin ve oksidan salınımını tetikler. Bu durum akciğerleri patojenlere karşı korur ve solunum yollarında dilatasyonu neden olur (44, 77, 78).

Endotelinler (ET-1,2,3), vazokonstrüktör maddeler olup hava yolu düz kas kasılmasına neden olur. Bu etkileri ile astım gibi hava yolu hastalıklarındaki bronkospazmda rol oynadıkları düşünülmektedir (77).

Tablo II. Bronşiyol Epitel Hücrelerinde Üretilen ve Bunları Uyaran Moleküller

	Moleküller	Uyarıcı Moleküller
Lipitler	PGE2 PGF2 α , TXB2 LTC4, LTD4, LTE4 9-HODE, B-HODE Cytochrome P450-derived acosanoid IL-1, TNF α IL-6, IL-11, LIF IL-10	LT, Bradikinin, Alerjenler, Ozon PAF ET-1, Histamin O3, PAF Virüsler, IL-1 β , TGF
Sitokinler	IL-8, GRO- α , GRO-8	IL-1 β , TNF α , Virüsler
Kemokinler	RANTES MIP- 1 α MCP-1,4 Eotaxin-1, -2 TGF β	TNF α , Alerjen, Rinovirüs TNF α , IL-1 β Rinovirüs EGF, IL-1 β , Hipoksi
Büyüme Faktörleri	EGF PDGF GM- CSF, CSF-1, G-CSF IGF, Bfgf Kollajen I, IV	IL-4, IL-13 TGF β , IL-1 β
Hücre dışı matriks proteinleri	FN, LN, Hyaluronan CD44 MMP-1, -2, -3 MMP-9, Matrilysin (MMP-7) TIMP-1, -2 Endotelin	Hasar, EGF PDGF TNF α , PMA Bakteri TGF β Endotoksin, IL-6, TGF β
Peptit medyatörler	ICAM-1	IL-1 β , TNF α
Adezyon molekülleri	Ep- CAM E, N, C- caderinler	
İntegrinler	α 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 β 1, 4, 6, 8	EGF
Gazlar	NO, CO	IL-1 β , TNF α , Alerjen, LPS, IFN γ
Diğerleri	Oksijen radikalleri	

2.2.4.9. İnterstisyum

Alveol epiteli ile kapiller ağ arasında, peribronkovasküler yapılar, interlobüler septa ve plevra etrafındaki konnektif dokuya interstisyum denir. Akciğerdeki gaz alış verişi, sıvı ve hücre transportu için geçiş bölgesidir (51, 52). Histopatolojik olarak üç farklı bölümden oluşur; Peribronkovasküler, subplevral ve intralobüler interstisyum.

2.2.4.9.1. Peribronkovasküler İnterstisyum

Bronş ağacı, pulmoner arter ve venlerin etrafında yer alır. Akciğer hiluslarından asinüslere kadar uzanır. Bu nedenle aksiyel interstisyum da denir (51, 53).

2.2.4.9.2. Subplevral İnterstisyum

Visseral plevra altında bulunur. Sekonder pulmoner lobüller arasına doğru uzanır ve interlobüler septa olarak adlandırılır. Subplevral interstisyum ve interlobüler septalara periferik interstisyum da denir (51, 60).

2.2.4.9.3. İntralobüler İnterstisyum

Alveol epiteli bazal membranı ile kapiller sistem bazal membranı arasında yer alır (51, 53).

2.2.5. Pulmoner Vasküler Yapı

Akciğerlerin iki farklı kan akımı mevcuttur. Birincisi; pulmoner arterler, sağ ventrikülden çıkan deoksijene kanı akciğerlere ulaştırır. İkincisi; bronşiyal arterler, sistemik dolaşımdan çıkar ve akciğerlerin kendi dokusu için gerekli oksijenasyonu sağlar. Pulmoner arterlerden gelen kan oksijene edildikten sonra sol atriuma döner. Bronşiyal arterlerden gelen kan ise kullanılıp sağ ventriküle dökülmektedir (79, 80).

2.2.5.1. Pulmoner Arterler

Sağ ventrikülden pulmoner trunkus ile ayrılır. Pulmoner trunkus sağ ve sol pulmoner arterlere ayrılır. Pulmoner arterler daha sonra tüm bronş ve bronşiyollere göre dallanır. Lobül seviyesine kadar pulmoner arterler, pulmoner ven ve bronşlarla birlikte seyreder. Lobülle de ise pulmoner arter ve bronş birlikte merkezde seyrederken pulmoner ven periferde bulunur (80).

Pulmoner arterler, respiratuar bronşiyoller seviyesinde kapiller haline dönüşür. Terminal arteriollerin dallanması sonrasında oluşan kapiller ağ interalveoler kısımda gaz alış verişinin gerçekleşmesine zemin hazırlar. Damar çapı yaklaşık 8mm'dir. Damar çapının ince olması eritrositlerin tekli bir sıra ile ilerleyerek gaz alış verişini ve maksimum oksijenle karşılaşmasını sağlar. Kan oksijenlendikten sonra aynı ağdan ayrılan venüllere geçer (69, 80).

Pulmoner arterler geniş çaplıdır ve elastik bir yapıya sahiptir. Çap küçüldükçe elastik lamina incelik. 1.000-500 µm çapları arasında elastik lamina iç ve dış olmak üzere iki tabakadan oluşur. Bu seviyede muskuler arter görünümündedir. 100 µm'nin altındaki

çaplarında ise mediadaki düz kas yapısı yok olarak arteriol halini alır. 70 µm'den sonra ince bir intima tabakası ve tek bir elastik laminaya sahiptir. Pulmoner kapiller ağdaki damarların çapları 8,6 µm, endotel kalınlığı ise 0,3 µm'dir. Bu ölçümler, akciğer ve kapiller başınç değişiminden etkilenir (69, 80).

Endotel hücreleri, 0,1-0,3 µm kalınlığında yassı sitoplazmaya sahiptir. Üzerinde bulunan mikro villuslar ile yüzey alanı genişler. Bu geniş endotelyal yüzey alanı kan-hava bariyerinde transportun daha fazla olmasını sağlar (69, 80).

2.2.5.2. Pulmoner Venler

Sekonder pulmoner nodülün periferinden interlobüler septalar içinde ilerler ve lobülün apeksine ulaşır. Daha sonra akciğer hilusuna ilerler. Sağ ve solda ikişer tane dala drene olarak sol atriuma ulaşır. Histopatolojik olarak pulmoner arterlere benzer. Diğer sistemik venlerden farklı olarak valv yapısı içermez (57, 80).

2.2.5.3. Bronşiyal Damarlar

Bronşiyal ağacın beslenmesini sağlar. Torasik aortadan köken alır. Sağ bronşiyal arterler genellikle 3.-4. interkostal arterlerden, soldaki bronşiyal arterler torasik aortadan köken alır. Hiluslardan bronş çevresinde peribronşiyal bağ dokusu içinde ilerleyerek bronşiyal submukozada vasküler bir pleksus oluşturur. Bronşiyal arter dalları genellikle terminal bronşiyal seviyesinde sonlanmaktadır (81, 82).

Bronşiyal ağacın ikili venöz drenaj sistemi mevcuttur. Bronşiyal arterlerin küçük dalları pulmoner damarlarla anastomozlaşarak pulmoner venlere iletirken, küçük bir kısmını ise azygos sistemine drene olan bronşiyal venlere iletir (81, 82).

2.2.6. Kan-Hava Bariyeri

Alveollerdeki hava ile pulmoner kapillerdeki kan arasında O₂ ve CO₂ alış verişinin yapıldığı alandır. Bariyeri oluşturan yapılar;

- Alveoler yüzeydeki sürfaktan tabakası,
- Alveoler epitel
- Alveoler bazal lamina,

- İnterstisyum,
- Kapiller bazal lamina,
- Kapiller endotel.

Bariyerin kalınlığı değişmektedir. İnce alanlarda interstisyum bulunmaz ve bazal laminalar kaynamış haldedir. Kalın alanlarda ise bazal laminalar belirgin ve alveoler bağ dokusuna ait sıvının depolandığı interstisyum bulunur (80).

Alveolokapiller membran gaz değişimine izin verecek kadar ince, transmural basınç artışına ve akciğer hiperinflasyonu ile oluşan basınç yükselmelerine karşı dirençli olmalıdır. Bazal membranda bulunan tip IV kollajen dayanıklılıktan sorumludur (44).

2.2.7. Endotel

Endotel hücreleri homeostaz için düzenleyici hücrelerdir. Dolaşımdaki ve damar duvarında bulunan düz kas hücreleri ile etkileşim halindedir. Kan ve doku arasındaki sınırı oluşturur. Kan akımındaki ve dokularda meydana gelen değişikliklere karşı cevap oluşturur. Bu cevap birçok hastalığın pato-fizyolojisinde rol oynar.

Endotel 1 kg ağırlığında ve $1-6 \times 10^{13}$ hücreden oluşur. Tek katlı yassı epitel yapıya sahiptir. Endotelyal hücreler, bir bazal membran, laminalar, kollajen ve proteoglikanlardan oluşan ince bir protein tabakası (50 nm kalınlığında) ile kaplıdır (83, 84). Endotel hücreleri ayrıca lüminal tarafta, hücre-hücre sinyali ve hemostaz gibi birçok işlemde yer alan bir proteoglikan ağı ve glikoprotein ağı olan glikokaliks ile kaplıdır. Yapısında yer alan bu glikoproteinler ile glikozaminoglikanlar ile negatif bir yapı oluşturur. Luminal yüz gerim, hidrostatik basınca maruz kalır ve dolaşımdaki hücrelerle etkileşim halindedir (85).

Endotel hücreleri bazal membran üzerine yerleşmiştir. Yoğun bir ekstraselüler matriks mevcuttur. Ayrıca bazal membran içinde gömülü olan endotelyal hücre proliferasyonu ve anjiyogenez gibi çeşitli mikrovasküler işlemlere neden olan kalıcı olmayan perisit tabakası bulunur. Yüzeyinde hücre sel ve hormonal moleküllerle etkileşim halinde bulunan birçok reseptör vardır (83).

Endotel hücreleri, integrin proteinlerinden oluşan fokal adezyonlar sayesinde bazal membrana; tight junctions, aderens junctions ve gap junctionlar ile de birbirlerine tutunur.

Hücre iskeleti aktin filamentlerden oluşur. Bu durum mekanik etkilere karşı koruma yeteneği kazandırır (85).

Pulmoner büyük damar endoteli ve mikrovasküler endotel olarak iki başlık altında incelenebilir. Büyük damar endoteli vücuttaki diğer endotelial fonksiyonlara sahiptir. Mikrovasküler endotel ise fenestralarının olmaması, yüzeyinin devamlılık göstermesi ve daha az organel içermesi nedeniyle diğer endotel yapılarından ayrılır ve bu yapı gaz, sıvı ve moleküllerin geçişini bloklar (44).

Akciğerler, vücut için önemli metabolik aktif metabolitlerin salındığı ve temizlendiği en önemli organlardandır (Tablo III). Anjiotensin-1, bradikinin, prostaglandin E1 akciğerde inaktive edilir. Endotelinin kandan uzaklaştırılmasını sağlar. NO endotelde sentezlenir (44).

Tablo III. Pulmoner Endotel Hücre Reseptörleri

Büyüme Faktörleri (fibroblast büyüme faktörleri, ...)	Serotonin
Sitokinler (tümör nekroz faktör,...)	Histamin
Platelet aktive edici faktör	Anjiotensin I ve II
Adezyon molekülleri	Bradikinin
Adenozin	Atrial natriüretik peptid
Adenozin trifosfat	Glukokortikoid
α ve β Adrenerjik reseptörler	İnsülin
Endotelin	Trombin
Dopamin	Kompleman (C3b, C1q)
Muskarinik	Fc fragmanı

Endotelin; bariyer görevi, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis, doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonunun sağlanması gibi görevleri mevcuttur (86).

2.2.7.1. Bariyer görevi

Glikokaliks tabakası ile kan ve dokular arasında madde geçişini kontrol eden bariyer görevini üstlenir. Lateral yüzde mevcut olan bağlantılar ile de geçirgenliğin derecesi belirlenir. Postkapiller venüller inflamasyon sırasında geçirgenliğin en çok arttığı bölgelerdir ve lökositlerin ekstravazasyonunda rol alırlar (85).

2.2.7.2. Pıhtılaşma ve Fibrinoliz

Endotel tabakasının dış yüzeyinde pıhtılaşma faktörlerinin aktive olması için gerekli olan fosfolipidlerin içeren fosfolipidler bulunmaz ve negatif bir yük oluşturan glikokaliks yapısı ile trombositleri iterek inaktivasyonuna katkı sağlar.

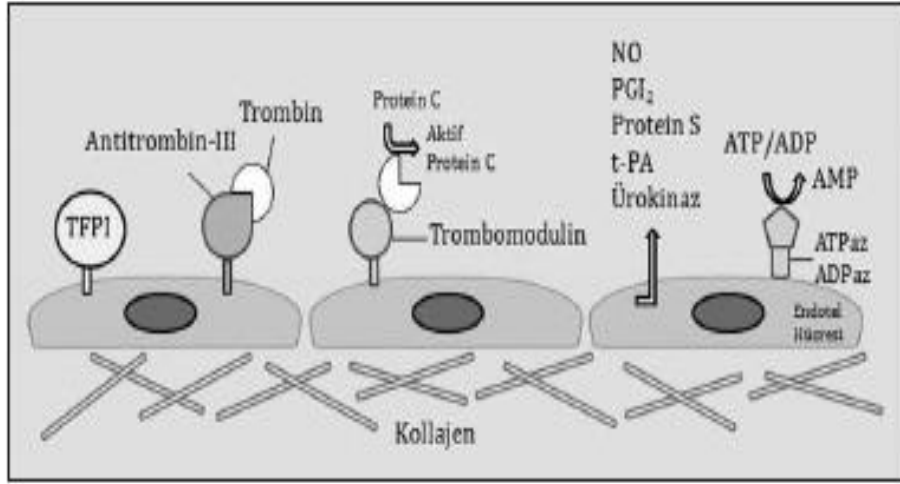
Antitrombin III, glikokaliks yapısı üzerinde heparan sülfatlara yapışık halde bulunur. Pıhtılaşma yolağındaki serin proteazların (Faktör II, IX, X, XI, XII) inhibisyonuna yol açar. Yine endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin de trombin bağlayarak pıhtılaşma olayını yavaşlatır. Trombomodülin- trombin kompleksi protein C'yi aktive eder. Protein C, Faktör V ve Faktör VIII'i inaktive eder. Protein C'nin aktive olabilmesi için Protein S'e ihtiyacı vardır. Protein S endotel hücrelerden salınır. Endotel hücreleri aynı zamanda doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI) salgılayarak ekstrensek yolağı bloke eder (87).

Endotel hücrelerinin koagülasyon inhibisyonu;

- 1) endotel yüzeyindeki trombomodulin tromboni bağlayarak,
- 2) sentezlenen protein S; protrombinaz ve intrinsik tenaz kompleksini inhibe ederek,
- 3) salgılanan heparan SO₄ ve doku faktör yolağı inhibitörü (TFPI); koagülan faktörlerini inhibe etmesi ile gerçekleşir (86, 88).

Hemostaz ve tromboz mekanizmasında salgılanan Prostaglandin I₂ (PGI₂) veya prostasiklinler; trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder.

Fibrinolitik aktivite tPA ve ürokinaz salınımı (egzersiz, asidoz, hipoksi, gerilme, artmış venöz basınç ve trombin, plazminojen aktivasyonu vb.), vWF ve fibrinonektin aktivitenin sonucunda oluşur. tPA ve ürokinaz, plazminojeni plazmine çevirir. Plazmin fibrini parçalar. Fibrin parçalanması ile trombusün erimesine neden olur.



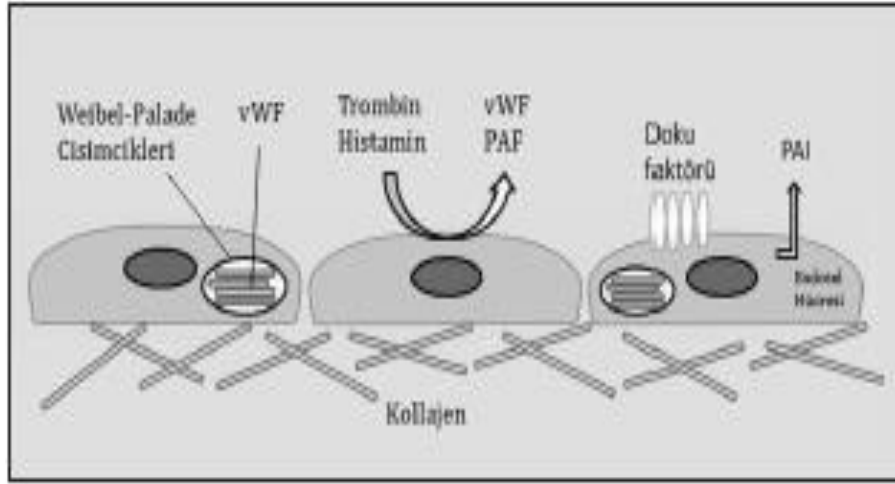
Şekil 5. Damar Endotelindeki Antikoagulan ve Antitrombotik Mekanizmalar

Sitokinler ve inflamasyonla uyarılmış endotel hücreleri tarafından protrombotik hücreler salgılanır. Trombin ve histamin gibi mediyatörlerle uyarılan endotel hücreleri platelet aktive edici faktör (PAF) salgılar. PAF, endotele trombositlerin adezyonunu sağlar.

Endotel hücreleri sürekli olarak plazmaya vWF salgılar. Endotel hücrelerinde mevcut olan Weibel-Palade cisimcikleri içinde vWF depo edilir. Uyarılmış endotel hücresi depo halindeki vWF'ü plazmaya salgılar. vWF, Faktör VIII'in stabilizasyonunu sağlar.

Doku faktörü, endotel hücrelerde bulunmaz. Bazal lamina üzerinde bulunur. Hasar gören endotel bölgesinden salınır. Faktör VII- doku faktörü kompleksi oluşturarak ekstrinsek yolağı başlatır.

Endotel hücreleri uyarılması sonucunda plazminojen aktivatörü inhibitörü (PAI) salgılar. PAI, t-PA'nın inhibisyonunu gerçekleştirir. Bu olayın sonucunda prokoagulan eğilimi artırır.



Şekil 6. Damar Endotelindeki Prokoagulan ve Protrombotik Mekanizmalar

Hücre yüzeylerinde sentezlenen adhezyon proteinleri, immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi sağlamaktadır. Önemli hüresel adhezyon molekülleri endotelial lökosit adhezyon molekülü (ELAM), vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM 1) bulunmaktadır. ELAM 1 yalnız endotelde, ICAM 1 ve VCAM 1 aynı zamanda monosit, lenfosit ve hepatositlerde sentezlenmektedir. Selektinler, hücre adhezyonunda işlev görmektedir. ICAM 1 ve VCAM 1 immünglobülin ailesinden reseptörlerdir ve lökositlerdeki integrinlere bağlanır. Nötrofillerin, monositlerin ve lenfositlerin adezyon, tutulma ve transmigrasyonunda rol alırlar (87).

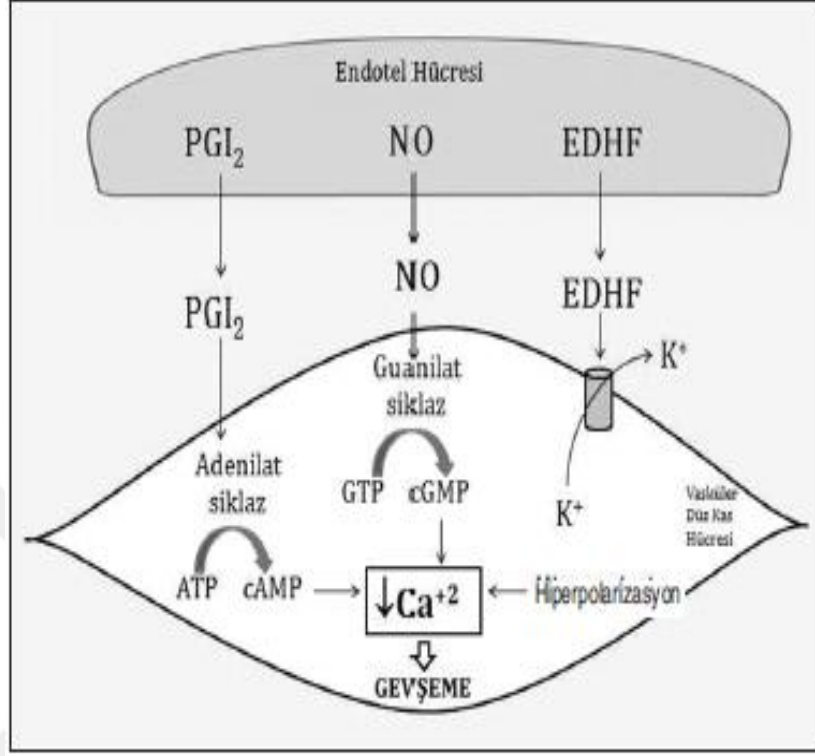
2.2.7.3. Vasküler Tonusun Düzenlenmesi

Vasküler tonus, endotelden salınan vazodilatatör ve vazokonstrüktörlerin dengesi ile sağlanmaktadır. Vazodilatatörler; NO, PGI₂, Endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF). Vazokonstrüktörler; Endotelin 1, Angiotensin 2, Tromboksan A₂ (TXA₂).

NO, nitrik oksit sentaz tarafından oksijen ve L-arjinin'den sentezlenir. NO sürekli olarak salınır. Stres ve bazı mediyatörlerle salınımında artış olur. Asetilkolin, anjiotensin II, bradikinin, histamin, adenin nükleotidler, araşidonik asit, serotonin ve trombin ile NO sentezi uyarılır. NO, sentezlendikten sonra vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklazı aktive eder. Artan cGMP düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur.

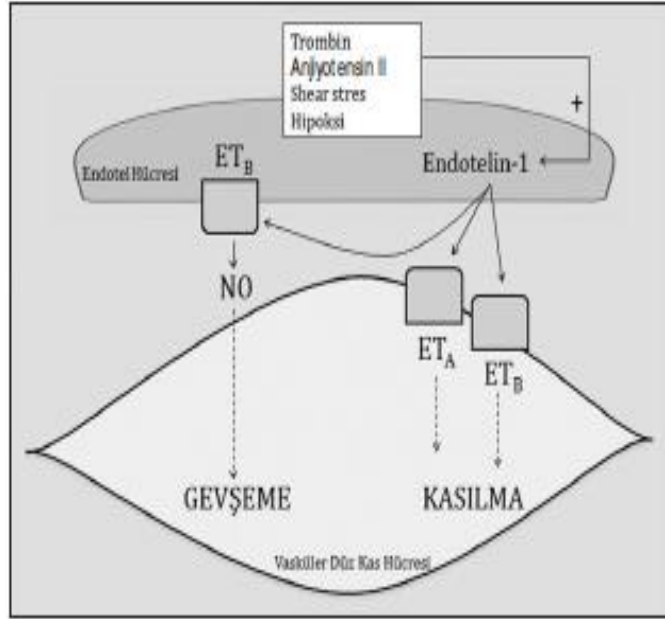
PGI₂ damar düz kasında cAMP miktarını artırır. Artan cAMP hücre içi Ca²⁺ miktarının azalmasına ve düz kasların gevşemesine yol açar.

EDHF, Ca^{2+} bağımlı K^+ kanallarını açarak hiperpolarizasyonla düz kas gevşemesini sağlar. NO büyük çaplı damarlarda vazoregülasyondan sorumluyken EDHF küçük çaplı ve NO salınımının bozulduğu damarlarda vazoregülasyondan sorumludur.

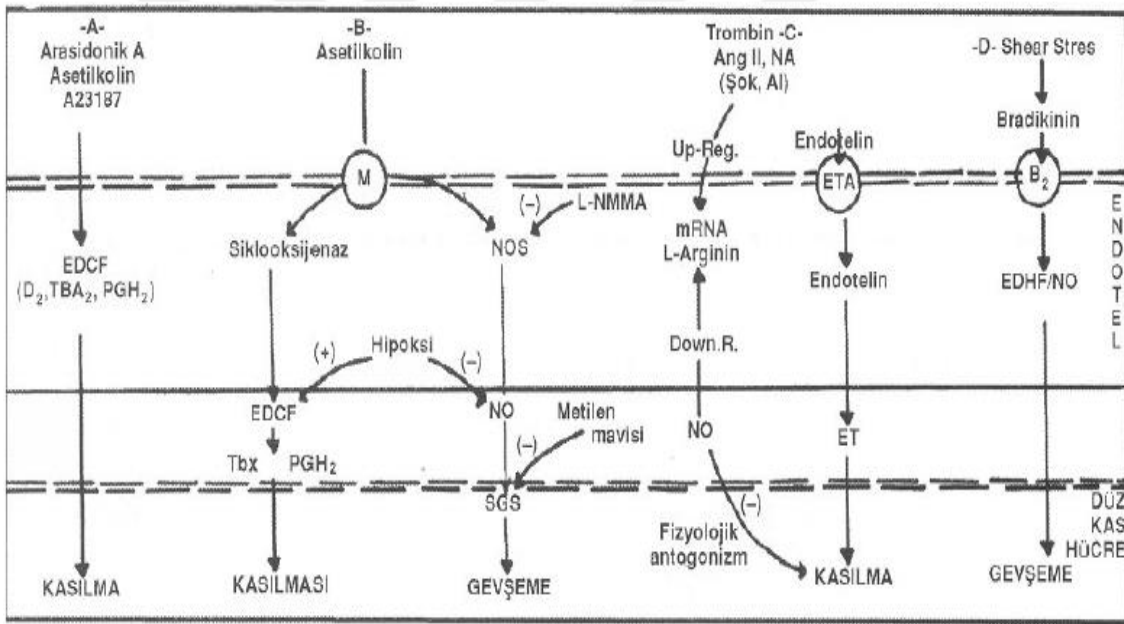


Şekil 7. Nitrik Oksit, Prostaglandin ve EDHF'nin Damar Düz Kas Üzerine Etkisi

ET, yapısal olarak 3 formu bulunur. ET-1, endotelden salınan formudur. ET-1 aynı zamanda solunum epiteli, makrofaj, fibroblast, kardiyak miyosit, nöronlar ve langerhans adacıkları tarafından da üretilir. ET-1 depo edilmez; trombin, anjiyotensin II, hipoksi gibi uyarılarla sentezlenir. Damar duvarında ise iki tip ET (ET-A, ET-B) reseptörü vardır. ET-A, damar düz kasında vazokonstriksiyon ve düz kas hücre proliferasyonunda görevlidir. ET-B, endotel hücre duvarında bulunur ve vazokonstriksiyonda etkilidir. ET-1'in ET-B reseptörüne bağlanması sonrasında NO salınımı olur ve vazodilatasyona da neden olmaktadır (85).



Şekil 8. Endotelin Damar Düz Kas Üzerine Etkisi



Şekil 9. Çeşitli Mediatörlerin Endotel ve Düz Kas Üzerindeki Etkisi

2.2.7.4. Pulmoner Endotelin Mikromekanik Özellikleri ve Permeabilite

Pulmoner endotel, yarı geçirgen bir bariyer şeklindedir. Bu görev, aktin hücre iskeleti tarafından düzenlenir. Hücre iskeletindeki aktin flamanlar hücre şeklini, hücreler arasındaki ilişki ve matris ilişkisi ile junctionların yapısını belirler. Myozin hafif zincir kinazı (MLCK) Ca^{2+} / calmodulin'e bağlı olarak myozin hafif zincirin (MLC) fosforilasyonu sağlar ve hücre içi aktin kontraksiyonu oluşturarak vasküler endotelial (VE) cadherini içe çeker. Bir guanozin trifosforaz olan RhoA MLC, fosforilasyonunu inhibe ederek MLC

fosforilasyonuna katkı sağlar. Oluşan kontraksiyon gap junctionların açılmasını ve geçirgenliği sağlar (44, 89).

Endotel hücreleri intraselüler matriks proteinlerine integrin reseptörleri ile bağlanır. Hücre- hücre yüzey bağlantıları, adherens junction ve tight junction'lar arasında olmaktadır. Pulmoner mikrovasküler endotel hücrelerinde aktive lökosit hücre adezyon molekülü (ALCAM), nöral (N)- cadherin ve VE- cadherin gibi adezyon moleküllerinin pulmoner arter endoteline kıyaslandığında daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle permeabilite kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir (44).

Sepsis ve intravasküler koagülasyon ile ortaya çıkan trombin, endotel hücre yüzeyi reseptörlerinden proteaz aktive edici reseptör 1 (PAR- 1)'e bağlanarak permeabilite artışına yol açar (44).

Trombosit kaynaklı sphingosine-1-phosphate (S1P), endotel hücrelerindeki S1P1 reseptörlerine bağlanarak Rac-1'e bağımlı adherens junction'ların yapımı ve aktin hücre remodelingi yoluyla hücre bariyer fonksiyonunu artırır. S1P hücre iskeleti proteinlerinden F-actin ve cortactin'in perifere lokalizasyona ve elastisiteye yol açarak bariyer fonksiyonunu arttırdı (90).

2.2.7.5. Endotel Hücresi – Trombosit Aktivasyonu ve İnflamasyon

Trombositler, endotelin hasar gördüğü bölgelerde, subendotelyal matrikse vWF ve diğer ligandları tanıyan glikoprotein Ib/V/IX kompleksi ile ve fibriller kollajene, integrin $\alpha_2\beta_1$ ile tutunur. Trombin, adenosin difosfat, endojen TXA₂ ile uyarılan G-protein reseptörlerinin aktive ettiği trombositler adezyonu kuvvetlendirir ve diğer trombositlerin bölgeye birikmesine yol açar. Hücrel aktivasyon integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ (glikoprotein IIb/IIIa)'nın fibrinojen, fibrin ve diğer ligandları bağlamasına yol açar. Aktive trombositler ekstrinsik pıhtılaşma yolunun doku faktörü/faktör VIIa kompleksinin oluşumuna neden olurlar. Endotel hücreleri trombositlerin hızlı hemostatik yanıtlarını düzenler. Antitrombotik mekanizmalar çalışır, siklooksijenaz/prostasiklin, L-arginin/nitrik oksit, ecto-adenosin difosfat (44).

Trombositler, bakteriyel lipopolisakaritler ve mikrobik ürünleri tanıyan fonksiyonel toll like reseptörlere (TLR) sahiptir. Bu reseptörler enflamatuvar ve trombotik süreçleri yönetir. Trombositler hasar ve onarımda etkili IL-1 sentezler. IL-1 insan endotel

hücrelerinde enflamatuar yanıtın oluşumuna yol açar. Polimorfonükleer hücre birikimi ve aktivasyona sebep olan adezyonmolekülleri ve kemokinler yapılıdır (44).

Trombositler, reaktif oksijen türleri gibi zararlı maddeleri tutar ve elimine eder, paraselüler boşlukları doldurur ve S1P gibi endotel bariyer fonksiyonunu düzenleyen faktörler yaparlar (91).

Trombosit ve endotel yüzeylerinde P-selektin eksprese edilir. Lökositlerde ise L-selektin bulunur. P-selektin endotel hücrelerinde Weibel Palade cisimciğinde depolanır. Aktive olan trombositler, monosit ve lökositlere P-selektin bağlayarak tutunur. Enflamatuar protein ve enzimlerin gen ekspresyonuna yol açar. Vasküler permeabiliteyi artırır. Endotel ve epitel hücrelerinin hasarına yol açar. Trombositler polimorfonükleer lökositlerden kromatin ağları olan nötrofil ekstraselüler tuzaklarının salınımını indükler (44). Endotel hücrelerinden salınan PAF'da lökositlerin adezyonunu artırır. Lökositlerin adezyonundan sonra ekstraselüler olabilmesi için bir başka adezyon molekülünün aktive olması gereklidir. Salgılanan inflammatuar sitokinler lökosit zarında bulunan integrin afinitesinde değişime yol açar. İntegrinler endotel hücrelerinde bulunan ligandlar ile etkileşerek kemotaksisi yönetir. Endotel hücreleri ve lökositler salgıladıkları proteazlar ile bazal membranı parçalar ve lökositler dokuya geçer (85, 87).

Endotelyal CD40'nin platelet-derived CD40 ligandı ile birleşmesi IL-8 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) gibi kemoatraktanların salınımına ve E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 ve doku faktörünün endotel yüzeyinde ekspresyonuna yol açar (44).

Trombositlerden salınan platelet derived growth faktör, vasküler endotelyal growth faktör ve transforming growth faktör, hemostatik onarım, hücre proliferasyonu ve fibrozis gelişiminde rol oynar (44).

Hiperoksi endotel hücrelerinde NADPH oksidaz ile reaktif oksijen radikalleri oluşumuna yol açar. Endotel Ca^{2+} konsantrasyonu artar ve Weibel- Palade cisimciklerinin ekzositozu oluşur, ekstraalveoler mikrovasküler endotel yüzeylerinde P-selektin eksprese olur. Trombosit birikimi ve P-selektin glikoprotein ligand- 1 ve P-selektin enteraksiyonu ile lökosit tutulumu görülür (92).

2.2.7.6. Endotel Disfonksiyonu

Endotelin normal fizyolojik süreçlerinin kaybına neden olan işlevsel ve morfolojik değişikliklerden kaynaklanır. Endotel normal işlevlerini yerine getiremez. Bariyer işlevi bozulur. Vazoaktif madde yapımında azalma veya artma sonucunda vazomosyon bozulur ve protrombotik aktivite artar. Endotelden salınan gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki denge vasküler homeostazın oluşumunu sağlar. Bu düzen bozulursa vazokonstriksiyon, lökosit adezyonu, trombosit aktivasyonu, tromboza yatkınlık, pıhtılaşma bozuklukları, prooksidatif değişiklikler ve vasküler inflamasyon medana gelir (85).

Astımda endotel disfonksiyonu üzerine yeterli miktarda çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle fizyopatolojisi henüz aydınlatılamamıştır. KOAH'da daha fazla çalışma mevcuttur.

Transendotelial göç (TEM), astım ve KOAH'da rol oynadığı düşünülen mekanizmadır. Nötrofiller inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Akciğer dokusunda ulaşmak için nötrofillerin endotele bağlanması ve hava yollarına geçmesi gerekir. Nötrofiller aktive olan endotel hücrelerine çeşitli hücre yüzeyi proteinleri aracılığıyla endotelial hücrelere bağlanır. Bu duruma paraselüler göç denir. Nötrofiller ve endotel hücreleri selektinler ile etkileşir. E- selektin (ELAM1) ve CD34 endotel hücrelerinde eksprese edilir. P-selektin endotel ve plateletlerden eksprese edilir. L- selektin ve Sially Lewis X proteini lökosit yüzeyinde bulunur. L-selektin ve Sialyl- Lewis X proteini ile nötrofiller endotelde bulunan CD34 ve E-selektine bağlanır. Daha sonra nötrofillerde bulunan integrinler (LFA-1, MAC-1) endotelial yüzeydeki ICAM1 ve VCAM1'e bağlanır ve adezyon gerçekleşir. Bu bağlanma inflamasyona bölgesine spesifikleşmiş lökositlerin yönelimini sağlar. Örneğin; Popper ve diğ. yaptığı bir çalışmada eozinofillerin yönelimi IL4 ve IL5 ekspresyonu sonucunda VCAM1/VLA4 reseptör ligand etkileşimi aracılık ettiği gösterilmiştir (93). Lökosit diapedezi damar dışına çıkışta son aşamadır. Bu aşama PECAM-1 (platelet-endotelial cell adezyon molekülü-1, CD31) ile sağlanır (87). Ayrıca nötrofiller transselüler göç olarak bilinen bir işlemde endotelial hücrelerden göç edebilir (83, 94). Ekstravazasyondan sonra nötrofiller kemokinler aracılığı ile kemotaksise uğrar. Kemotaktik faktörler; IL8 nötrofiller için; lenfotaksin lenfositler için; monosit kemoatraktan protein (MCP-1), eotaksin, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa (MIP-1 alfa) monosit, eozinofil, bazofil, lenfosit için; fractalkine monosit ve T lenfositler için kemotaktiktir. Bu hücre yüzey molekülleri ve adezyon molekülleri TEM'den sonra dokuya sızar, bu da serumda tespit edilebilir oldukları anlamına gelir.

KOAH'da TEM'de nötrofillerden salınan makrofaj-1 antijeninde (MAC) upregülasyon olur. MAC-1, endotelial hücrelerin yüzeyi arasındaki hücre içi adezyon kuvvet molekülü -1'e (ICAM-1) bağlanır. Serum ICAM-1 seviyeleri akciğer fonksiyonları ile ters ilişkilidir ve tomografi taramalarında amfizem yüzdelerinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (95). Ek olarak kronik bronşitli KOAH hastalarında serumda endotel-lökosit yapışma molekülü-1 (ELAM-1) serumda bulunur. Bu durum da KOAH'da endotel disfonksiyonunun arttığını ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklediği görülmektedir (96).

TEM, astımda da önemli görülmektedir. Örneğin, farelerle yapılan bir çalışmada hücre adezyon molekülü L- selektin ve ICAM-1 eksik olanlarda akciğer içine inflamatuvar hücrelerin geçişinin azalması ve ovalbumin maruziyetinde akciğer fonksiyonlarında bir azalma gösterilmiştir (97). Alerjen maruziyetinde de ICAM-1 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (98). Gosset ve diğ. alerjik astımlı hastaların biyopsilerinde endotelial adezyon moleküllerinde artış olduğunu göstermiştir (99). Eozinofillerdeki hücre adezyon molekülleri de astımda upregüle olur. Ohkawara ve diğ. astımlı hastaların bronş biyopsilerindeki eozinofillerin MAC-1, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1 (LFA-1), VLA-4 (very late antijen 4) artışını göstermişlerdir (100). Astım da inflamasyonu ve endotel disfonksiyonuna TEM dışında kemokin üretimindeki artış da neden olmaktadır. Endotel hücreleri, dolaşımdaki eozinofilleri çekmek için kemokin üretir. Astımlı hastaların bronş biyopsisinde endotelial hücrelerde eotaksin mesenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonu artmaktadır (101).

TEM, obstruktif akciğer hastalıklarında endotelial adezyon moleküllerinde upregülasyona neden olur. Bu nedenle biz de çalışmamızda ICAM-1, endocan, periostin, pentraxin 3'ün astımda etkisi araştırmayı amaçladık.

Endocan, eskiden endotel spesifik molekül 1 (ESM-1) olarak adlandırılan proteoglikandır (102). İnsanlarda 5.kromozom üzerindeki 5q11 pozisyonunda lokalize ESM-1 geni tarafından kodlanır. Sitokine bağımlı fonksiyonları sergilediği ve endotelde yapısal olarak eksprese edildiğinin fark edilmesinin ardından endocan adıyla yeniden adlandırılmıştır. Dermatan sülfat proteoglikan yapıdadır. Glikozaminglikan tipi protein çekirdeği vardır. Protein kısmında endotelial büyüme faktörü benzeri bir bölge, fenilalaninden zengin bir bölge ve C-terminal bölgesi içeren N-terminal sistein bakımından zengin bir bölge içerir. Glikozaminglikan yapı ile hücreler arası etkileşimde rol oynar.

Sitokinler (TNF- α , IL-1), mikrobiyal lipopolisakkarit ve VEGF gibi proanjiojenik faktörler tarafından uyarılır. Hücreler arası adezyon molekülleri ile etkileşim halindedir. LFA-1 lökositlerden eksprese edildikten sonra endotelial hücre adezyon molekülüne (ICAM 1-2) bağlanarak kemotaksiste önemli rol oynar. Endocan, LFA-1 ile etkileşerek lökositlerin endotele bağlanmasını inhibe eder (2, 102, 103). Endocan VEGF varlığında upregüle olmaktadır ve mitojenik aktiviteleri de artmaktadır. Endocan aşırı ekspresyonu, melanom, glioblastoma, böbrek ve akciğer karsinomu gibi malign dokularda hastalığın şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (104).

Endocan molekülün yapısı ve etkileşimleri göz önüne alındığında hipertansif hastalarda incelenmiştir. Hipertansif hastalarda normotansif hastalara kıyaslandığında daha yüksek E-selektin, P-selektin ve ICAM-1 seviyeleri gösterilmiştir. Endocan, LFA-1 ile kompetatif etkileşimi nedeniyle aterosklerozun neden olduğu komplikasyonlarda koruyucu rol oynayabilir (105).

Astım, KOAH ve akciğer kanserlerinde farklı derecelerde endotelial hasar, mikrovasküler inflamasyon, adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışla karakterizedir. ICAM-1 ve LFA-1'in hava yolu inflamasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (93, 106, 107). Endocan LFA-1 ile etkileşimi ve VEGF varlığında upregüle olduğu gösterilmiştir. Solunum yolları hastalıklarında da LFA-1'in inflamasyonda önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle endocan solunum yolu hastalıklarında etkili olabilir. Ancak solunum yollarında endocan ile yapılan çalışma sayısı çok azdır. Endocanın anlatıldığı yapısal özellikleriyle endotelial disfonksiyon ve inflamasyonda bir biyobelirteç olarak çalışabileceği düşünük. Bu nedenle biz de çalışmamızda endocan seviyelerini inceledik.

Periostin, osteoblast'a özgü faktör 2 olarak adlandırılrsa da embriyonik periosteum, plasenta, kardiyak kapak, adrenal bez, akciğer, tiroid dokularında eksprese edildiği görülmüştür (108). Fasiklin içeren protein ailesinin üyesidir ve POSTN geni tarafından kodlanır. Hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak hücre aktivasyonuna yol açar. Hücre bölünmesinde, hücre invazyonu ve anjiyogeneizde de yüksek seviyede bulunur (109).

Periostin dermatit ve rinit-rinosinüzit gibi atopik durumlarda da ortaya çıkmıştır. Kronik sinüzit inflamasyonuna periostin ve osteopontin aracılık eder. Hücre dışı matris çevresinde remodelinge yol açan proliferatif bir tepki oluşturur (110). Astımda periostinin rolü yeni bir araştırma alanıdır. Sehra ve ark. periostin'in fareleri alerjik hava yolu

inflamasyonundan koruduğunu göstermiştir (111). Blanchard ve ark. periostin'in akciğer ve özefagusta alerjene bağlı eozinofil alımını hızlandırdığı göstermiştir (112).

Periostin, eozinofil alımı, hava yolu remodeling, Th2 fenotipinin gelişimi ve inflamasyonda etkilidir. Periostin epitel hücreleri, fibroblastlar, eozinofiller tarafından eksprese edilir. Ev tozu akarlarına maruz klan farelerde hava yolu epitelinde, subepitelyumda, düz kasta ve inflamatuvar hücrelerde periostin artmış düzeyde bulundu (113). Ayrıca periostin seviyeleri laktat dehidrogenaz (LDH), eozinofil sayısı ile pozitif korelasyon gösterirken, IgE ile yeterli düzeyde pozitif korelasyon göstermemiştir (114). Periostin'in astımda daha çok eozinofilik fenotipinde daha çok arttığı göstermiş olsa da yeterli çalışma yoktur (115). Biz de çalışmamızda hastaların eozinofil sayısı, periostin, eozinofilik katyonik protein çalıştık.

2.2.8. Astım Patogenezi

Karakteristik olarak; epizodlar ile giden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Büyük hava yolları, küçük bronş ve bronşiyolları etkileyebilir. Hava yolu inflamasyonuna ek olarak bronş epitelinde bazal tabakanın kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi, bronş duvarında ödem, hiperemi, eozinofillerden zengin inflamasyon, bronş duvarı düz kasında hipertrofi, submukozal glandlarda artış, mikrodamarda ve sinir ağlarında görülür. T yardımcı hücre tip 2 (Th₂) inflamasyonunun sonucunda goblet hücre hipertrofisi gelişir. IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisiyle epitelyal hasar ve strese sorumlu epitelyal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörleri salınır (16).

2.2.8.1. İnflamatuvar Hücreler

Eozinofiller başta olmak üzere mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücre, T lenfositler, nötrofiller de astım patogenezinde rol alır.

Mast hücreleri: allerjenler veya ozmotik uyarımlarla uyarılan yüksek afiniteli IgE reseptörleri ile aktive edilen mukozal mast hücreleri histamin, sisteinil lökotrien, prostoglandin D₂ salınımı ile bronkokonstriksiyona neden olur. Mukozal mast hücrelerinin çoğunluğu T hücre bağımlı olan triptaz pozitif (MCT) tiptedir. Düz kas demetleri arasında bulunan mast hücrelerinde hem triptaz hem de baskın ve kök hücre faktörüne daha fazla bağımlı olan kimaz (MCTC) içerir. Şiddetli astımda MCTC sayısı artar. IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokin salgılayarak inflamasyona katkıda bulunur.

Eozinofiller: bronşiyal epiteli ve submukozayı infiltre eder. Eozinofilik katyonik protein gibi epitele zarar veren proteinler salgılar. Büyüme faktörü salgılayarak remodelingde de etkili olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda Eozinofilik katyonik proteininin astımlı hastalarda kontrol grubuna göre artış ve astım şiddetiyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

T lenfositler: IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi eozinofilik inflamasyonda ve B hücrelerinden IgE üretimine yol açan sitokin salgılamasında etkilidir. Th2 hücreler daha çok eozinofilik inflamasyonla neden olurken, Th1 hücreler ise nötrofilik inflamasyonla neden olur.

Dendritik hücreler: allerjenleri alır ve lenf nodlarına taşır. Regülatör T hücreleri ile etkileşir ve Th2 uyarıcı sitokin salgılamasına yol açar.

Makrofaj: IgE aracılığı ile allerjenlerle aktive edilir. İnflamatuar mediyatör salgılamasına neden olur.

Nötrofil: ağır astımlı ve sigara içen astımlıların hava yollarında artmış olarak bulunur, ancak patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Astımlı hastalarda, IL-8 seviyeleri ile nötrofil yüzdesi arasında güçlü korelasyon bulunmuştur. IL-8'in, nötrofillerin solunum yolu lümenine göçünde ve aktivasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (116). Biz çalışmamızda IL-8 düzeyini inceleyerek astım fenotipleri ve astım evrelerindeki düzeylerinde farklılık olup olmadığını araştırmak istedik.

2.2.8.2. Hava Yolu Yapısal Hücreleri

Hava yolu epitel hücreleri: Astım epitelin kronik hasarı ile karakterizedir. “Creola cisimcikleri” astımlı hastaların balgamında bulunan deskuame epitel hücreleridir.

Hava yolu düz kas hücreleri: Astımda histamin ve lökotrien gibi mediyatörler uyarılarak bronkokonstrüksiyone neden olur.

Endotel hücreleri: İnflamatuar hücrelerin dolaşımından hava yoluna geçişinde etkilidir.

Fibroblast ve miyofibroblast: Remodeling sürecinde kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üretir (117).

Hava yolu sinirleri: Kolinergic sinirler bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonuna neden olabilir. Öksürük, göğüs sıkışması gibi semptomlara, refleks değişikliklere ve inflamatuvar nöropeptitlerin salınımına sebep olabilir (118).

2.2.8.3. Mediyatörler

Kemokin: Epitel hücresi tarafından salınarak inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünü sağlar.

Sisteinil Lökotrien: mast hücreleri ve eozinofillerden salınarak bronkokonstrüksiyona neden olur.

Sitokin: IL-1 β ve TNF- α ; inflamasyonda, GM-CSF; eozinofillerin yaşam süresinin uzamasında, IL-5; eozinofillerin farklılaşmasında, IL-4; Th₂ farklılaşmasında, IL-13; IgE oluşumunda gereklidir.

Histamin: Mast hücrelerinden salınarak bronkokonstrüksiyona ve inflamasyona etki eder.

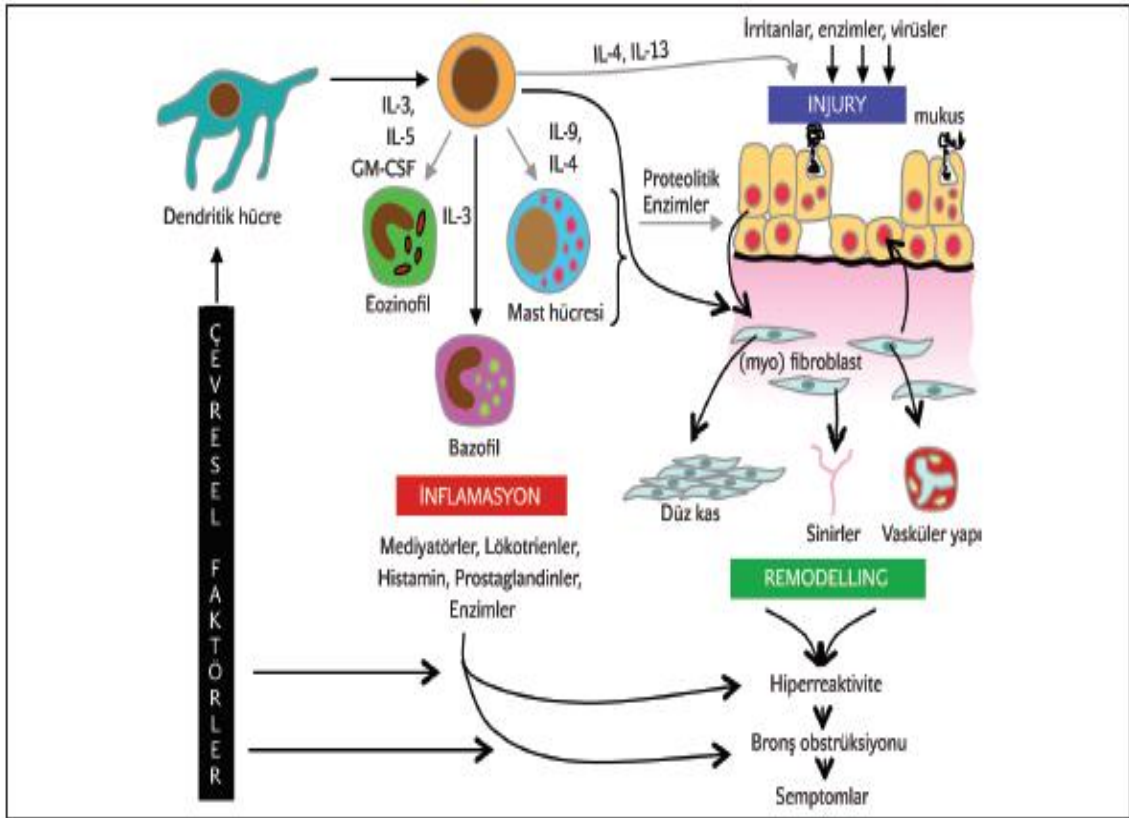
Nitrik Oksit: Vazodilatasyona neden olur.

Prostaglandin D₂: Mast hücrelerinden salınarak bronkokonstrüksiyona ve Th₂ hücrelerinin hava yolu göçüne etki eder.

2.2.8.4. Hava Yolundaki Yapısal Değişiklikler

Subepitelyal bazal membran lamina retikulariste çoğunlukla tip III ve tip V kollajen daha az oranda tip I ve fibronektin içerik ile kalınlaşır, ancak tip IV ve laminin dağılımı değişmez.

Düz kas hücrelerinde hiperplazi sonrasında bronş lümeni daralır. Kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur.



Şekil 10. Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuar Cevap ve Remodelling

2.2.9. Astım Tanısı

2.2.9.1. Astım Klinik Yansıması

Astım klinik bir tanı olduğu için hastanın anamnezi çok önemlidir. Ataklar halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar görülür. Astım değişken hava akımı kısıtlılığı ile karakterizedir. Egzersiz, alerjen, iritan teması, viral enfeksiyonlarla tetiklenir. Semptomlar hava akımı kısıtlılığına göre hafif veya hayatı tehdit edecek boyutta olabilir. Gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle semptomlar tetikler. Geceleri veya sabah uyanınca şikayetlerde artış olması ve uygun tedaviye yanıt vermesi tanıyı desteklemektedir (1, 16).

Çocukluk çağı egzema, rinit, astım, besin allerjisi olması erişkin dönemde astım gelişimi ile ilişkilidir. Ailede astım öyküsü olması da tanıyı destekler. Astıma; rinit, polip, sinüzit, gastroözefageal reflü, ilaç allerjisi eşlik edebilir (1, 16, 119).

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal olabilir. En sık muayene bulgusu wheezing ve ronküslerdir. Derin inspiryumdan sonra öksürük gelişmesi

indirekt hava yolu duyarlılığını göstererek astımı düşündürebilir. Ciddi astım ataklarında ise sessiz akciğer, siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı olabilir (1, 16, 119).

2.2.9.2. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Astım tanısında değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlamasının gösterilmesi önemlidir. Değişkenlik ne kadar yüksek oranda veya ne kadar fazla sayıda olursa tanı o kadar güvenlidir. Hava yolu kısıtlılığının gösterilmesinde zorlu ekspiratuar akım birinci saniye (FEV_1), zorlu vital kapasite (FVC), zirve ekspiratuar akım (PEF) ölçümleri ile gösterilir. FEV_1 , FVC, PEF ölçümleri beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir.

Reversibilite genellikle FEV_1 (veya PEF) değerinde hızlı etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhale kortikosteroidler gibi kontrol edici ilaç uygulaması ardından daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi açıklar.

Hava akımı kısıtlamasını ve reversibilitayı göstermek ve astım tanısı koymak için spirometrik inceleme gereklidir. Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , PEF ölçülür. Hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygun test FEV_1/FVC oranının kullanılmasıdır. Popülasyon çalışmalarında, bu oran erişkinlerde 0.75-0.80, çocuklarda ise 0.90'ın üzerinde bulunmuştur. Bu sınırların altındaki değerler hava akımı kısıtlı olduğunu gösterir (16, 119).

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-agonist inhalasyonundan (200-400 µg salbutamol) 15-20 dakika sonra FEV_1 'de bazal değere göre $>12\%$ ve >200 mL (eğer spirometre yok ise), PEF değerinde 20% artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir (16, 119).

PEF sabah bronkodilatör ilaç kullanmadan önce, akşam bronkodilatör kullandıktan sonra ölçülür. Günlük değişkenliğin erişkinlerde $>10\%$, çocuklarda $>13\%$ olması astım lehine kabul edilir (16, 119).

2.2.9.3. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi

Semptomların varlığında solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda metakolin, histamin, adenozin, mannitol veya egzersiz ile bronş provokasyonu astım tanısının konulmasında yardımcı olur.

Hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarının sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük miktardaki irritanlara karşı aşırı bronkokonstrüktif yanıt vermesidir. Test sonucunda FEV₁'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmaya yol açan doz olarak ifade edilir (16).

2.2.9.4. İnflamatuvar Belirteçler

Balgamda eozinofili, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler görülebilir. Ekshale nitrik oksit (FeNO) ve karbon monoksit düzeyi de astımda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilirdiği düşünülmektedir (16, 120).

2.2.9.5. Alerjinin Değerlendirilmesi

Astımda alerjik değerlendirme; tanı, alerjiden korunma, alerjen spesifik immünoterapi ve anti-IgE tedavisi için önemlidir. Alerji tetkikinde ilk test deri prick testidir. Alerjen spesifik bronş provokasyon testi yaşamı tehdit eden astım atağını tetikleyebileceği için rutin kullanılmamaktadır (121). Spesifik IgE ölçümü, alerji değerlendirilmesinde kullanılabilir. Total IgE ölçümünün atopi tanısında değeri yoktur. Ancak ağır astım düşünülen anti-IgE tedavi planlanan veya ABPA düşünülen olgularda total IgE ölçülür (16).

2.2.10. Astım Tedavisi

Astım tedavisinde amaç, klinik kontrolün sağlanması ve sürdürülmesidir. Tedavi de kullanılan ilaçlar kontrol edici ve semptom giderici olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.10.1. Kontrol Edici İlaçlar

Antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımı kontrol altında tutarlar.

2.2.10.1.1. İnhal Steroidler

Astım tedavisinde en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Etkisini nükleer reseptörler üzerinden, sentezlenen inflamatuvar sitokinlerin ve diğer proteinlerin transkripsiyonlarını

baskılayarak gösterir. Hava yolu aşırı duyarlılığının ve inflamasyonunun baskılanmasında, atak sayısı ve şiddetinin azaltılmasında, astıma bağlı mortalitenin azaltılmasında, yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonlarının artırılmasında etkilidir (16, 122, 123).

Lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyaz, disfoni, üst solunum yolu irritasyonuna bağlı öksürüktür (124). Sistemik yan etkileri ilacın miktarına, ilacın gücüne, uygulama için kullanılan cihaza, metabolizmasına bağlı olarak oluşmaktadır. Erişkinde günlük 400 µg veya daha az dozdaki budesonid sistemik yan etki problemi olmayacağı kanıtlanmıştır (125). Yüksek dozda uzun süre kullanılan inhale steroidlerin sistemik yan etkileri ciltte kolay morluk oluşumu, adrenal bez baskılanması (126) ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır (125).

Erişkinlerde kullanılan inhaler steroidlerin doz aralıkları ve eşdeğer dozları Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV. Erişkinde İnhaler Steroidlerin Günlük Eşdeğer Dozları CFC: Kloroflorokarbon
HFA: Hidrofloroalkan

İlaç	Düşük	Orta	Yüksek
Beklometazon dipropionat (CFC)	250-500	> 500-1000	> 1000
Beklometazon dipropionat (HFA)	100-200	> 200-400	> 400
Budesonid	200-400	> 400-800	> 800
Flutikazon propionat	100-250	> 250-500	> 500-1000
Flutikazon furoat	100	100-200	200
Mometazon furoat	200	> 200-400	> 800
Siklesonid	80-160	> 160-320	> 320

2.2.10.1.2. İnhaler Steroid ve Uzun Etkili Beta2-Agonist Kombinasyonları

Tek başına İKS ile kontrol sağlanamıyorsa, tedaviye beta2-agonist eklenebilir. Astımda daha hızlı klinik kontrol sağlar (127).

Günümüzde astım tedavisinde onaylanmış kombinasyonlar;

- Beklometazon / formoterol
- Budesonid / formoterol
- Flutikazon furoat / vilanterol trifenoat
- Flutikazon propionat / formoterol
- Flutikazon propionat / salmeterol

İnhale beta2-agonistlerin sistemik yan etkileri oral forma göre daha azdır. Baş ağrısı ve kramplar yapabilir. Düzenli olarak kullanılması taşifilaksiye yol açabilir (128).

2.2.10.1.3. Lökotrien Antagonistleri

Araşidonik asit metabolizmasında bulunan, akciğer ve kan hücrelerinde Cys LT1 reseptörünü bloke ederek etki eder. Değişken bir bronkodilatör etkisi de mevcut olan lökotrien antagonsitleri astım semptomlarını azalttığı, akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığını ve alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (129, 130).

2.2.10.1.4. Uzun Etkili Antikolinergik (Antimuskarinik) İlaçlar

Tiotropium, kontrol altında olmayan astımlılarda ilave tedavi seçeneği olarak akciğer fonksiyonlarında iyileşme göstermiştir (131).

2.2.10.1.5. Teofilin

Fosfodiesteraz inhibisyonu üzerinden düz kas gevşemesini sağlar. Düşük dozlarda hafif antiinflamatuvar ve zayıf bronkodilatör etkisi mevcutken, yüksek dozlarda astımda immünomodülatör ve alerjene geç cevabı bloke ettiği için kullanılmaktadır. Ağır astımda ise diyafram kas kontraktilitesini artırır (16).

Yan etkileri özellikle yüksek dozlarda (>10 mg/kg/gün) daha belirgindir. En sık yan etkileri; bulantı, kusma, yumuşak dışkılama, kardiyak aritmi, konvülsif nöbet görülebilir. Ateşli hastalık, gebelik, antitüberküloz ilaçlar teofilin kan düzeyini azaltırken, karaciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, bazı makrolidler, bazı kinolonlar ile düzeyi artar (132).

2.2.10.1.6. Oral Beta2-Agonistler

Kısa etkili oral beta2-agonistlerin inhale ilaç kullanamayan az sayıda hastada kullanılabilir. Uzun etkili formları ise ek bronkodilatasyon gerektiğinde kullanılır.

İnhale beta2-agonistlere göre kardiyovasküler stimülasyon, anksiyete ve iskelet kasında tremor görülür. Teofilinle kullanımında yan etki riski artar (16).

2.2.10.1.7. Biyolojik Ajanlar

Anti IgE (omalizumab), steroidler ve uzun etkili beta2-agonistlerle kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımı olan, perennial bir alerjene (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı hastalarda endikedir (1).

Mepolizumab, IL-5 sitokinini bloke eder. Eozinofillerin olgunlaşmasını, bronş mukozasına göçünü, aktive olmasını ve yaşam süresinin uzamasını bloke eder. Benralizumab; anti IL-5 reseptörünü bloke eder. Reslizumab; anti IL-5 sitokinini bloke eder. Sık atak geçiren yetişkin tip eozinofilisi sebat eden hastalarda endikedir (1).

2.2.10.1.8. Sistemik Steroidler

Ağır ve kontrol altına alınamayan astımlı hastalarda gerekli olabilir. Ancak yan etkileri konusunda dikkatli olunmalıdır. Osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, obezite, katarakt, glokom, kolay morarma, kas zayıflığına neden olabilir (16, 133).

2.2.10.2. Semptom Giderici İlaçlar

Hızlı etki ederek bronkokonstrüksiyonu düzelten, semptomları gideren ilaçlardır.

2.2.10.2.1. Hızlı Etkili İnhale Beta2-Agonistler

Hava yolları düz kasları üzerinde bulunan beta2-adrenerjik reseptörleri uyarmaları sonrasında bronkodilatasyon sağlarlar. Mast hücreleri ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınımında inhibisyon, mukosilyer klerenste artış ve hava yolu ödeminde inhibisyon yaparlar. Astım alevlenmesinde bronkospazmı önlemek amacıyla kullanılır. Ülkemizde salbutamol, terbutalin ve formoterol bulunmaktadır. Formoterol, yalnızca inhale steroidle düzenli bir tedavi altındaki hastada semptom giderici olarak kullanılabilir (134).

Yan etkisi olarak tremor, taşikardi gelişebilir ancak bu etkilere hızla tolerans gelişir.

2.2.10.2.2. Kısa Etkili Antikolinergikler

Ülkemizde salbutamol ile kombine şekilde bulunur. Bu kombinasyonun atakta akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir düzelme ve hastane yatışında azalma sağladığı gösterilmiştir (135).

Ağızda kuruluk ve acı tada sebep olabilir.

2.2.10.3. Atak Tedavisinde Semptom Giderici Olarak Kullanılan Diğer İlaçlar

Akut astımda sistemik steroidlerin etkisi 4-6 saat sonra görülür. 5-10 gün arasında 40-50 mg prednizolon tedavisi uygulanabilir. Kısa süreli kullanımda da glukoz metabolizmasında bozulma, iştah artışı, kilo alımı, uykusuzluk, peptik ülser, femur başı aseptik nekroz gibi yan etkiler de bildirilmiştir.

Akut astımda kısa etkili teofilin veya intravenöz aminofilin kullanılabilir. Teofilin bronkodilatasyon ile değil solunum dürtüsünün uyarılması ve diyafram kas yorgunluğunun giderilmesi ile etkili olabilir (136).

Acilde yapılan ilk müdahaleye cevapsız, hipoksemik hastalar, FEV₁ değeri %25-30'dan az olan erişkinler, bir saatlik tedaviye rağmen FEV₁ değeri 60'a yükselmeyen çocuklarda intravenöz magnezyum sülfat verilebilir (137).

2.2.10.4. İlaç Dışı Uygulamalar

2.2.10.4.1. Alerjen İmmünoterapisi

Erişkin astımında yalnızca alerjik rinitin eşlik ettiği hafif astımda ve orta şiddetteki olgularda, alerjiden kaçınma ve ilaç tedavisine rağmen semptomlarda düzelme olmaması durumunda düşünülmelidir.

Kontrol altında olmayan astım, aktif otoimmün hastalıklar, aktif malign neoplaziler, AIDS varlığı, immünoterapi için mutlak kontrendikasyondur. Rölatif kontrendikasyonlar ise beta-bloker kullanımı, ACE inhibitörleri kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar, immün yetmezlikler, immünsüpresif ilaç kullanımı, kısmen kontrol altında astım olarak belirlenmiştir (138).

Uygulama sırasında lokal ve sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Enjeksiyon bölgesinde kabarıklık, kızarıklık, geniş ve ağrılı reaksiyonlar olabilir. Anafilaksi ve şiddetli astım alevlenmelerine neden olabilir (16).

2.2.10.4.2. Bronşiyal Termoplasti

Maksimum medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hasta grubunda önerilmektedir. Hava yollarına, üç kez bronkoskopi sırasında kontrollü ısı enerjisi verilmesi şeklinde uygulanır. Amaç düz kas kitlesinin azaltılmasıdır (137, 138).

2.2.10.4.3. Bariatrik Cerrahi

Obeziteye bağlı astımda öncelikli olarak diyet ve egzersiz, sonrasında medikal tedavi denenmelidir. Bu yöntemlere rağmen kilo veremeyen morbid obez astım hastaları cerrahiye yönlendirilebilir (139).

2.2.10.4.4. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp

Nefes egzersizleri, akupunktur, homeopati, yoga, bitkisel ilaçlar, diyet, ayurveda, iyonlaştırıcılar, speleoterapi, biyorezonans ve ozon tedavisi, vitamin D replasmanı sayılabilir (1, 16).

2.2.11. Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi

2.2.11.1. Astımın Değerlendirilmesi

Astım kontrolü iki bileşenlidir; semptomların kontrolü ve gelecek risklerin önlenmesi.

Semptom kontrolü; gündüz ve gece semptomlarının sıklığı, aktivite kısıtlaması olup olmaması ve kurtarıcı ilaç gereksinimi olması ile değerlendirilir. Gelecek riskler; astım atakları, persistan hava akımı kısıtlanmasının gelişmesi ve ilaç yan etkilerinin belirlenmesidir.

2.2.11.1.1. Semptom kontrolünün değerlendirilmesi

Semptom kontrolünün rakamsal olarak Astım Kontrol Testi (AKT) ile değerlendirilir (140). AKT'nin 20 puan ve üzerinde olması, astımın kontrol altında olduğunu düşündürür (Ek1).

2.2.11.1.2. Gelecek Risklerin Değerlendirilmesi

Astımda atak riski; yetersiz semptom kontrolü, bir önceki yıl atak öyküsü olması, yüksek doz kurtarıcı ilaç kullanımı (ayda >1 kutu), yetersiz inhale steroid kullanımı, FEV₁<%60 olması, sigara içimi, komorbidite (obezite, rinosinüzit vb.), psikososyal sorunlar, gebelik, kan veya balgam eozinofilisi, astım atak nedeniyle entübasyon veya yoğun bakıma yatış öyküsü, son bir yılda birden fazla ağır atak varlığı ile değerlendirilir (1).

Persistan hava akımı kısıtlamasına yol açan nedenler; düzenli inhale steroid kullanılmaması, sigara içimi, mesleki maruziyet ve iritanlarla karşılaşma, düşük FEV₁, sık astım atağının yaşanması, balgamda veya kanda eozinofili saptanması, astımın uzun yıllardır devam ediyor olmasıdır.

Tedavi yan etkileri açısından hastalarda gereksiz yüksek doz ICS kullanımı, uzun süreli oral steroid kullanımı ve yanlış inhalasyon tekniği kullanımından kaçınılmalıdır.

FEV₁, tedaviye yanıtın izlenmesi ve gelecek dönem risklerin belirlenmesinde etkilidir. İnhaler steroid tedavisiyle günler içinde düzelmeye başlar ve iki ay içerisinde maksimum düzeye ulaşır ve plato çizer (141). FEV₁ değerinin düşük olması tedavi yetersizliği veya persistan hava akımı kısıtlılığını gösterebilir. Kontrol edici tedavi alan hastada ya da 4 saat içinde kısa etkili veya 12 saat içerisinde uzun etkili beta2-agonist kullanmış hastada ciddi reverzibilite mevcutsa kontrol altına alınmamış astım olarak kabul edilir (1).

2.2.11.2. Astım Ağırılığı

En uygun basamakta en az üç aydır kontrol altında olan hastada astım kontrolü;

- Basamak 1-2 tedavisi ile (düşük doz ICS, LTRA, sadece kurtarıcı ilaç) sağlanabiliyorsa “hafif astım”
- Basamak 3 tedavisi ile (düşük doz ICS+ LABA) sağlanabiliyorsa “orta astım”
- Basamak 4-5 tedavisi ile (orta-yüksek doz ICS+ LABA ve ek diğer ilaçlar) sağlanıyor ya da kontrol altına alınamıyor ise “ağır astım” denilmektedir.

2.2.11.3. Astım Tedavisi ve İzlem

Astım tedavisinde hedef: semptom kontrolünü sağlamak, persistan hava akımı kısıtlamasını engellemek, ilaç yan etki risklerini azaltmaktır.

Astım tanısında ilk kez tedaviye başlanma kararı alındığında kişiye göre karar verilmelidir. İlaç kararı verme de hekim tercihi, hastanın özellikleri, gelecek riskinin yüksek olması, sigara kullanımı olması, fenotipi, hastanın tercihi, inhaler teknik, uyum ve maliyet göz önüne alınmalıdır. Semptom düzeyi ve atak öyküsü ilaç seçiminde yol gösterici olur (1):

- Ayda ikiden fazla ama haftada iki veya daha az gündüz semptomu, ayda birden fazla gece semptomu veya daha az semptomu olup atak riskleri taşıyan hastalarda kontrol edici ilaç düşük doz ICS- formoterol,
- Hemen her gün semptomu olan, haftada birden fazla gece semptomu ve atak riski taşıyan hastalarda orta-yüksek doz ICS veya düşük doz ICS+ LABA kombinasyonu
- Ağır astım bulguları olan ya da atak ile başvuran hastada kısa süreli oral steroid verilir ve birlikte yüksek doz ICS veya orta doz ICS+ LABA kombinasyonu başlanabilir.
- Bütün hastalarda tek başına ICS önerilmemektedir.

İlk tedaviye başladıktan sonra tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için 2-3 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Bundan sonra hastaların izlenmesi basamak tedavisine göre yapılır.

Basamak tedavisi; astım kontrol düzeyine göre tedavinin düzenlendiği ve optimum tedavinin uygulanmasını hedefleyen bir yöntemdir. Kontrol altında olmayan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin arttırılmasına basamak çıkma tedavisi denir. İyi kontrol sağlanan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin azaltılmasına basamak inme tedavisi denir.

2-3 aydır düzenli, uygun teknikle ilaç kullanımı olan, tetikleyicilerden uzak duran, tedavi uyumu olan hastalarda ve komorbiditelerin değerlendirildiği hastalarda semptomlar kontrol altında değilse bir basamak tedavi artırılır.

1. Basamak Tedavi: Düşük doz ICS- formoterol önerilir. Alternatif olarak SABA kullanımı sırasında ICS veya kombine inhaler kullanımı önerilir. Kurtarıcı tedavi olarak ihtiyaç halinde düşük doz ICS- formoterol alternatif olarak da SABA verilebilir.

2. Basamak Tedavi: Düşük doz ICS ve ihtiyaç halinde SABA veya ihtiyaç halinde düşük doz ICS-formoterol önerilir. Alternatif tedavi seçeneği LTRA veya SABA kullanımı sırasında ICS veya kombine inhaler kullanılması önerilir. Kurtarıcı tedavi olarak ihtiyaç halinde düşük doz ICS- formoterol alternatif olarak da SABA verilebilir.

3. Basamak Tedavi: Düşük doz ICS-LABA önerilir. Alternatif olarak orta doz ICS veya düşük doz ICS+ LTRA verilebilir. Kurtarıcı tedavi olarak ihtiyaç halinde düşük doz ICS- formoterol alternatif olarak da SABA verilebilir.

4. Basamak Tedavi: Orta doz ICS+ LABA önerilmektedir. Alternatif olarak yüksek doz ICS, yetersiz kalırsa tiotropium eklenmesi veya LTRA eklenmesi önerilir. Kurtarıcı tedavi olarak ihtiyaç halinde düşük doz ICS- formoterol alternatif olarak da SABA verilebilir.

5. Basamak Tedavi: Yüksek doz ICS+ LABA önerilmektedir. Fenotipik değerlendirme yapılmalıdır. Sonucuna göre tedavi eklenmeleri düşünülmelidir. Tiotropium, anti- IgE, anti- IL5/5R, anti-IL4R eklenebilir. Diğer tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir. Alternatif olarak yan etkiler düşünülerek düşük doz oral kortikosteroid eklenebilir. Kurtarıcı tedavi olarak ihtiyaç halinde düşük doz ICS- formoterol alternatif olarak da SABA verilebilir (1).

Basamak çıkma; üç farklı şekilde uygulanabilir.

- Uzun süreli basamak çıkma (2-3 ay): tedaviye uyum, inhaler kullanım tekniği doğru olan, tetikleyicilerin ve komorbiditelerin düzeltilmesine rağmen kullandığı ilaçlarla kontrol sağlanamayan hastalarda bir üst basamağa çıkılır. 2-3 ay tedavi sonrasında kontrol yapılır.
- Kısa süreli basamak çıkma (1-2 hafta): viral solunum yolu infeksiyonları ya da mevsimsel alerjen maruziyeti dönemlerinde kontrol kaybı yaşanan hastalarda 1-2 hafta süreyle IKS dozu arttırılır.
- Günlük ayarlamalar: budesonid/formoterol ya da beklometazon/formoterol kombinasyonları ile idame ve kurtarıcı tedavi uygulanan hastalarda semptomlardaki değişikliklere göre ICS/formoterol sayılarının arttırılıp azaltılmasıdır. İdame IKS/formoterol dozu arttırılmaz.

Basamak inme; astım kontrolü sağlandıktan 3 ay sonra kontrolde kalan hastalarda basamak inilir. Amaç, semptom kontrolü sağlayan ve atakları önleyen minimum efektif dozu bulmak ve ilaç yan etkilerini ve tedavi maliyetini en aza indirmektir. Üçer ay aralıklarla ICS dozunda %25-50 azaltma yapılması en güvenilir yöntemdir (1).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 10.05.2018 tarihinde 53043469-050.04.04 sayı no ve 2018/1394 protokol no ile onay alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon biriminden destek alındı (BAP no:TPF-18052) sonrasında çalışma başlatıldı.

Çalışmaya Mayıs 2018- Kasım 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğe başvuran, daha önce astım tanısı ile Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takipte olan ve aydınlatılmış onam formunu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul eden ve dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar alınmıştır. Hasta grubu için dâhil edilme kriterleri; 18 yaş üzerinde, Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde daha önceden değerlendirilen ve astım tanısı alan, bilinen kardiyovasküler hastalığı, nörolojik hastalığı, diabetes mellitus hastalığı, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, malignite vb ek hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardı. Aynı dönem içinde Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran daha önceden değerlendirilen ve herhangi bir solunumsal hastalık tanısı konulmayan, 18 yaşının üzerinde, bilinen kardiyovasküler hastalığı, nörolojik hastalığı, diabetes mellitus hastalığı, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, malignite vb ek hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler kontrol grubu olarak alındı. 18 yaş altında, astım dışında solunumsal hastalığı mevcut olan, bilinen kardiyovasküler hastalığı, nörolojik hastalığı, diabetes mellitus hastalığı, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, malignite vb ek hastalığı olan ve değerlendirme sırasında astım atakta veya herhangi bir enfeksiyonu olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen kişiler çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI (vücut kitle indeksi), yaşadığı yer, eğitim durumu, sigara öyküsü, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, son bir yıl içinde astım atak geçirme öyküleri kaydedildi.

Astım hastaları semptom ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç gereksinimine göre 3 sınıfa ayrıldı. En az 3 aydır aynı basamakta tedavi alan ve astımı kontrol altında olan hastalar hafif, orta ve ağır astım olmak üzere değerlendirildi. Düşük doz

İKS, düşük doz İKS ve formoterol, LTRA, sadece kurtarıcı ilaç tedavisi (Basamak 1 ve 2 tedavi) alan hastalar ‘‘hafif astım’’ olarak değerlendirildi. Düşük doz İKS ve LABA, orta doz İKS veya düşük doz İKS ve LTRA tedavisi alan hastalar (Basamak 3 tedavi) ‘‘orta astım’’ olarak değerlendirildi. Orta doz İKS ve LABA, yüksek doz İKS, LTRA, tiotropium, biyolojik ajan tedavisi alan hastalar (Basamak 4-5 tedavi) ‘‘ağır astım’’ olarak değerlendirildi (1, 16).

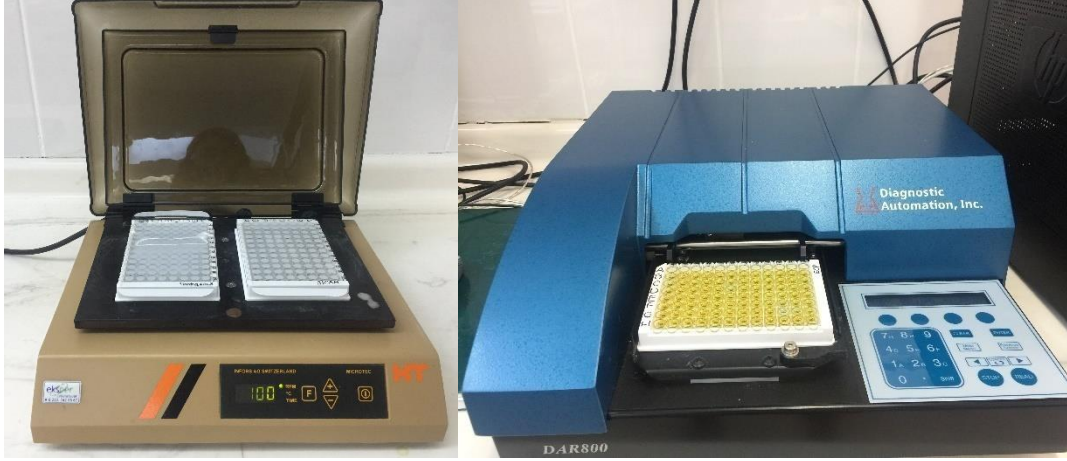
Olgularda Astım Kontrol Testi (AKT) yapıldı. AKT; gündüz ve gece astım semptomları, kurtarıcı ilaç gereksinimi, günlük aktivite kısıtlamasını sorgulayan 5 başlıktan oluşan bir anket olup bu çalışmada Türkçe validasyonu kullanılmıştır (16, 142). AKT<20 ise ‘‘kontrol altında değil’’, AKT>20 ise ‘‘kontrol altında’’ olarak değerlendirildi.

Olgulara SFT yapıldı. Jaeger MasterScope PC ile ATS/ ERS standartlarına uygun olarak yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değer seçildi. Spirometrik sonuçlardan FEV1 (L, %pred), FVC (L, %pred)ve FEV1/FVC kullanıldı. Reversibilite testinde 200 µg (2 puf) ölçülü doz salbutamol inhalasyonundan 15 dakika sonra FEV1’de bazal değere göre en az 200ml’lik ve %12’lik artış, PEF’de %15’lik artış pozitif kabul edildi.

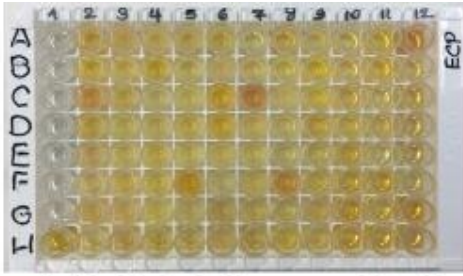
Olgulardan endocan, ICAM1, eozinofilik katyonik protein, periostin, IL8, pentraxin 3 çalışması için EDTA’lı biyokimya tüpüne ve periferik eozinofilinin değerlendirilmesi için hemogram tüpüne kan alındı. Tam kan sayımı BC 6800 Mindray cihazı ile çalışıldı.

Serum örneklerinde tüm belirleyicilerin düzeyleri Elabscience ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) human ticari kitleri ile çalışılmıştır. Örnekler antijen kaplı plağın kuyucuklarına konmakta, 37 °’de enkübe edilmekte, daha sonra antikor eklenmektedir. Yıkama basamaklarından sonra substrat solüsyonu eklenir ve mavi renkler oluşuktan sonra reaksiyonu sonlandırıcı reaktif eklenmekte ve oluşan sarı renk mikropalak okuyucuda (ELx800) 450 nm’de okunmaktadır. Örneklerdeki, konsantrasyonlar kitin içinden çıkan standartlar yardımı ile cihaz tarafından çizilen grafikten otomatik olarak hesaplanmaktadır.

Kitin kitinin içinden çıkan standartt kullanılarak, ELISA okuyucusunda otomatik olarak grafikler çizdirilmiş ve grafiklerin R değerleri 1.0’e çok yakın olarak saptanmış olup, bu da testin doğru çalışıldığının bir kanıtı olmaktadır.



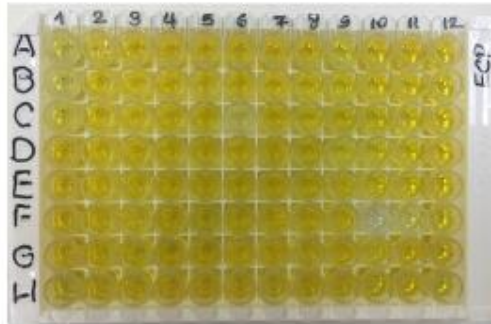
Plakların 37°'de çalkalandığı cihaz Plakların 450 nm'de okunduğu cihaz



Antikor kaplı plaklara serum eklendi

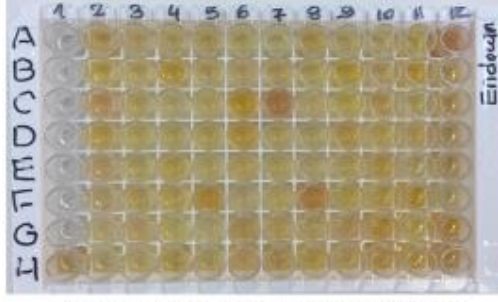


Plaklara substrat çözeltisi eklendiğinde oluşan renk

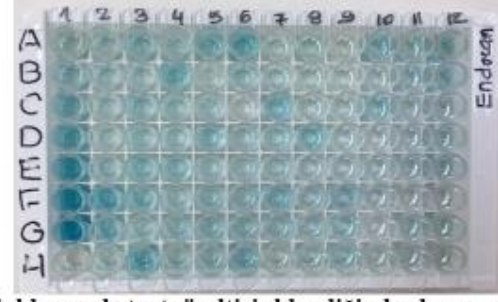


Plaklara stop-solüsyon eklendiğinde oluşan sarı renk

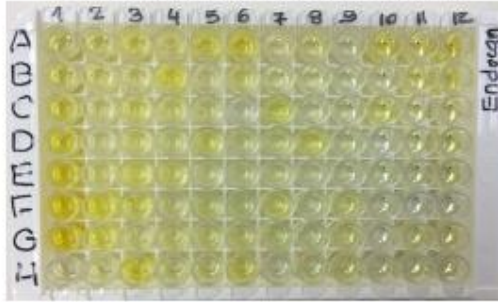
Serum örneklerinde RNASE3 /ECP (Ribonuclease A3/Eosinophil Cationic Protein) testi için ticari ELISA kiti kullanıldı (Katalog No: E-EL-H1379). Testin sensitivitesi 23.44 pg/mL, saptama aralığı 39.06-2.500 pg/mL olarak verilmiştir.



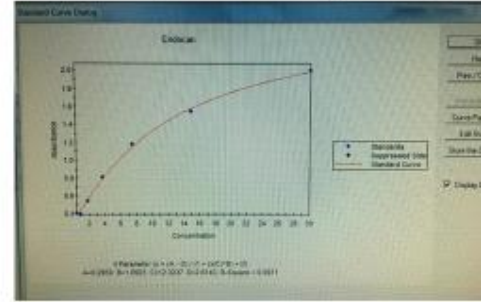
Antikor kaplı plaklara serum eklendi



Plaklara substrat çözeltisi eklendiğinde oluşan renk

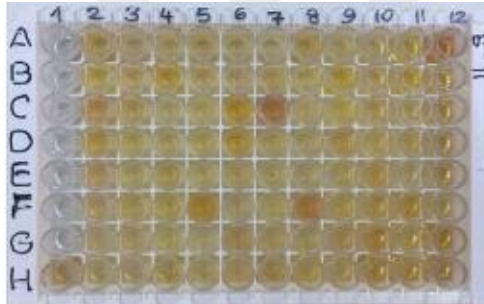


Plaklara stop-solüsyon eklendiğinde oluşan sarı renk

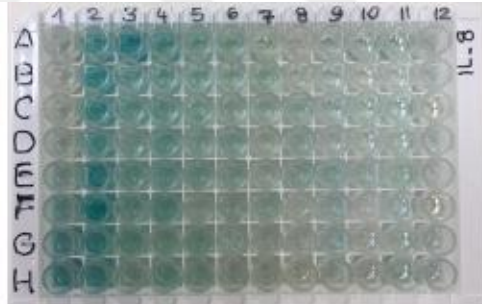


Standart eğri grafiği

Serum örneklerinde ESM1 (Endothelial Cell Specific Molecule) /Endocan testi için ticari ELISA kiti kullanıldı (Katalog No: E-EL-H1557). Testin sensitivitesi 9.38 pg/mL, saptama aralığı 15.63 -100 pg/mL olarak verilmiştir.



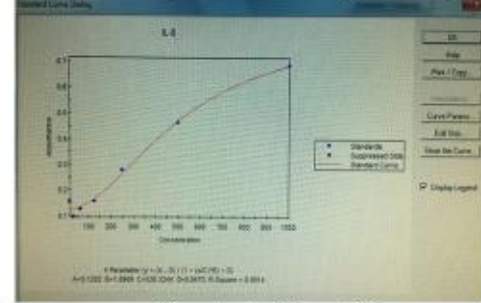
Antikor kaplı plaklara serum eklendi



Plaklara substrat çözeltisi eklendiğinde oluşan renk

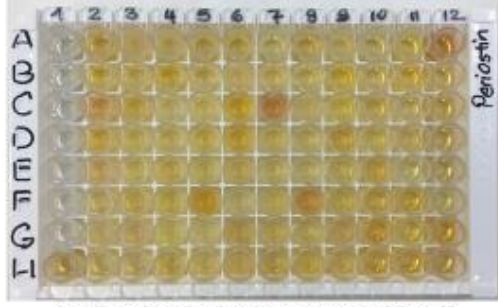


Plaklara stop-solüsyon eklendiğinde oluşan sarı renk

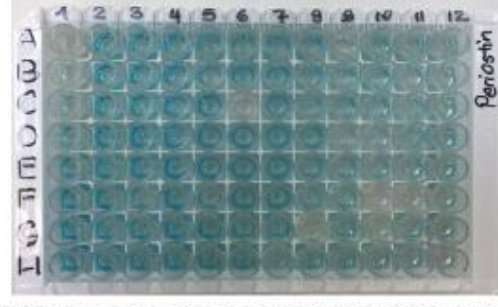


Standart eğri grafiği

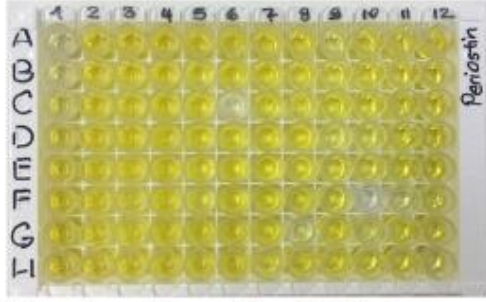
Serum örneklerinde IL-8 (Interleukimn-8) testi için ticari ELISA kiti kullanıldı (Katalog No: E-EL-H6008). Testin sensitivitesi 4.69 gp/mL, saptama aralığı 15.62-1000 pg/mL olarak verilmiştir.



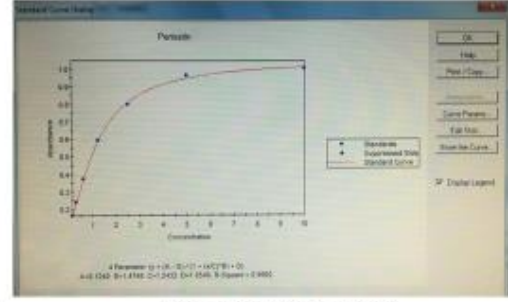
Antikor kaplı plaklara serum eklendi



Plaklara substrat çözeltisi eklendiğinde oluşan renk

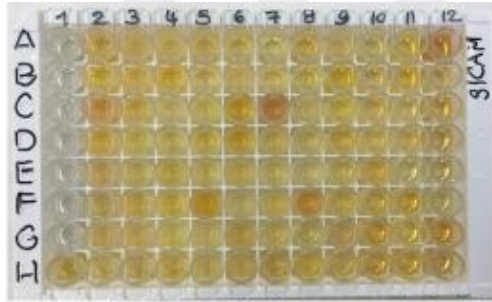


Plaklara stop-solüsyon eklendiğinde oluşan sarı renk



Standart eğri grafiği

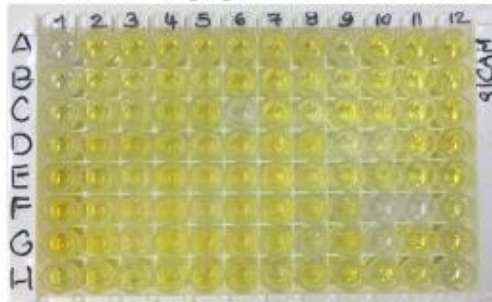
Serum örneklerinde POSTN/OSF-2 (Periostin) testi için ticari ELISA kiti kullanıldı (Katalog No: E-EL-H2452). Testin sensitivitesi 0.1 ng/mL, saptama aralığı 0.16-10 ng/mL olarak verilmiştir.



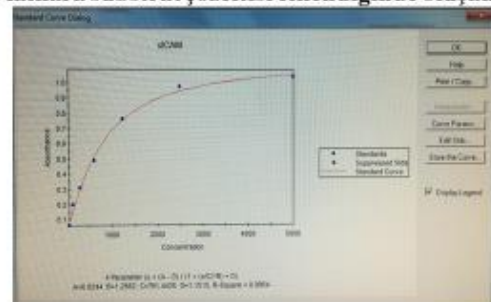
Antikor kaplı plaklara serum eklendi



Plaklara substrat çözeltisi eklendiğinde oluşan renk



Plaklara stop-solüsyon eklendiğinde oluşan sarı renk



Standart eğri grafiği

Serum örneklerinde sICAM-1/CD45 (Soluble Intercellular Adhesion Molecule) testi için ticari ELISA kiti kullanıldı (Katalog No: E-EL-H0128). Testin sensitivitesi 18.75 pg/mL, saptama aralığı 31.25-2000 pg/mL olarak verilmiştir.

Elde edilen veriler SPSS paket programı kullanılarak analiz edildi. (SPSS 23, IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY, USA). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (%25-%75 persantil) şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler için Student t-test ve ikiden fazla bağımsız değişken varlığında Anova, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann-Whitney U-testi ve ikiden fazla bağımsız değişken varlığında Kruskal Wallis test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare ve Fisher kesin testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizi için Spearman ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,005$ anlamlı olarak kabul edildi.



4. SONUÇLAR

Çalışmamıza Mayıs 2018 – Kasım 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğe başvuran daha önce astım tanısı almış 50 stabil astım olgusu ve aynı tarihlerde başvuru yapan ve solunumsal hastalık öyküsü olmadığı bilinen 39 olgu kontrol grubu olarak alındı.

Sosyo-demografik Veriler:

Olgularımızın yaş, cinsiyet, eğitim durumu (okuryazar değil, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite), yaşadığı yer (kentsel ve kırsal), aile öyküsü, VKİ, sigara öyküsü (aktif sigara içicisi, hiç sigara içmemiş, daha önceden içip bırakmış) incelendi.

Astım grubundaki 50 (%100) olgunun 39 (%78)'u kadın, 11 (%22)'i erkekti. Kontrol grubundaki 39 (%100) olgunun 26 (%66,7)'sı kadın, 13 (%33,3)'ü erkekti. Olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,232$). Astım grubunda yaş ortalaması $44,82 \pm 14,53$, kontrol grubunda ise $47,56 \pm 16,25$ idi. İki grup arasında yaş ortalamalarında istatistiki bir fark gözlenmedi ($p=0,404$). Astım grubundaki olguların 4 (%8)'ü okuryazar değilken 22 (%44)'si ilkokul, 3 (%6)'ü ortaokul, 5 (%10)'i lise ve 16 (%32)'sı üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda ise olguların 1 (%2,56)'i okuryazar değilken 14 (%35,89)'ü ilkokul, 3 (%7,69)'ü ortaokul, 11 (%28,20)'i lise ve 10 (%25,64)'u üniversite mezunuydu. Olgularımızın eğitim durumları arasında da istatistiki bir fark gözlenmedi ($p=0,411$). Astım grubundaki olguların 45 (%90)'i kentte yaşıyorken kontrol grubu olgularının 33 (%84)'ü kentte yaşıyordu. Yaşadığı yerler açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,525$). Astım grubundaki hastaların 7 (%14)'ünde aile öyküsü mevcuttu. Astım grubunda ortalama VKİ $28,84 \pm 6,04$ iken kontrol grubundaki olguların $27,82 \pm 5,63$ idi. Olguların VKİ değerleri arasında istatistiki fark görülmedi ($p=0,419$). VKİ, olgularımızda iki grup altında incelendi. $VKİ \geq 30$ olan olgular obez olarak değerlendirildi. Astım grubunda $VKİ \geq 30$ olan 21 (% 42) olgu, kontrol grubunda 16 (% 41,02) olgu obezdi. Obezite değerlendirilmesinde de istatistiki fark görülmedi ($p=0,926$). Astım grubunda 9 (% 18) olgu aktif sigara içicisiyken 35 (% 70) olgu hiç sigara içmemiş, 6 (% 12) olgu ise önceden içip bırakmıştı. Kontrol grubunda 8 (% 20,51) olgu aktif sigara içicisi, 26 (% 66,66) olgu hiç içmemiş, 5 (% 12,82) olgu daha önce kullanmış bırakmıştı. İki grup arasında sigara öyküsü incelendiğinde de anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,942$). Sigara kullanım miktarı ortanca değeri astım grubunda 10 paket yıl, kontrol grubunda 20 paket

yıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,501). Astım ve kontrol grubuna ait sosyo-demografik veriler Tablo V'de sunulmuştur.

Tablo V. Astım ve Kontrol Grubunda Sosyo - demografik Bulgular

	Astım n=50	Kontrol n=39	p Değeri
Yaş (yıl) (ortalama ± SD)	44,82±14,53	47,56±16,25	0,404
Cinsiyet n (%)			
Kadın	39 (78)	26 (66,7)	0,232
Erkek	11 (22)	13 (33,3)	
Eğitim durumu n (%)			
Okuryazar değil	4 (8)	1 (2,56)	0,411
İlkokul	22 (44)	14 (35,89)	
Ortaokul	3 (6)	3 (7,69)	
Lise	5 (10)	11 (28,20)	
Üniversite	16 (32)	10 (25,64)	
Yaşadığı yer n (%)			
Kent	45 (90)	33 (84)	0,525
Kırsal	5 (10)	6 (16)	
Aile öyküsü	7 (14)		
VKİ (ortalama ± SD)	28,84±6,04	27,82±5,63	0,419
VKİ >30 n (%)			
Evet	21 (42)	16 (41,02)	0,926
Hayır	29 (48)	23 (58,97)	
Sigara öyküsü n (%)			
Aktif sigara içicisi	9 (18)	8 (20,51)	0,942
Hiç sigara içmemiş	35 (70)	26 (66,66)	
Daha önce kullanmış bırakmış	6 (12)	5 (12,82)	
Sigara kullanım miktarı (paket yıl) (ortanca %25-75)	10 (8-25)	20 (7,5-26,5)	0,501

Astım grubu VKİ'ne göre sınıflandırıldığında 21 (%42) hastanın obez olduğu görüldü. Obez olan ve olmayan olgular sosyo-demografik olarak incelendi. Obez olmayan hastaların yaş ortalaması 39,06 ± 14,37, obez hastaların yaş ortalaması 52,76 ±10,67 idi. Obez hastalar anlamlı olarak obez olmayan hastalara kıyasla yaşlarının daha büyük olduğu görüldü (p=0,001). Eğitim durumları, cinsiyet, yaşadığı yer, aile öyküsü, sigara öyküsü ve kullanım miktarı, AKT skorları incelendiğinde benzer olduğu görüldü ve istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,041, p=0,092, p=0,638, p=0,635, p=0,738, p=0,053, p=0,776). Astım grubunda obez ve obez olmayan hasta gruplarına ait sosyo-demografik veriler Tablo VI'de sunulmuştur.

Tablo VI. Astım Grubunda Obez ve Obez Olmayan Hasta Gruplarına Ait Sosyo-demografik Veriler

	Astım VKİ<30 n=29	Astım VKİ≥30 n=21	p Değeri
Yaş (yıl) (ortalama ± SD)	39,06±14,37	52,76±10,67	0,001
Cinsiyet (n) (%)			
Kadın	20 (68,96)	19 (90,47)	0,092
Erkek	9 (31,03)	2 (9,52)	
Eğitim durumu n (%)			
Okuryazar değil	0 (0)	4 (19,04)	0,041
İlkokul	12 (41,37)	10 (47,61)	
Ortaokul	1 (3,44)	2 (9,52)	
Lise	3 (10,34)	2 (9,52)	
Üniversite	13 (44,82)	3 (14,28)	
Yaşadığı yer n (%)			
Kent	27 (93,10)	18 (85,71)	0,638
Kırsal	2 (6,89)	3 (14,28)	
Aile öyküsü			
Var	4	3	0,635
Yok	25	18	
VKİ (ortalama ± SD)	24,58±2,97	34,71±3,84	<0,001
Sigara öyküsü n (%)			
Aktif sigara içicisi	7 (24,13)	2 (9,52)	0,738
Hiç sigara içmemiş	19 (65,51)	16 (76,19)	
Daha önce kullanmış bırakmış	3 (10,34)	3 (14,28)	
Sigara kullanım miktarı (paket yıl) (ortanca %25-75)	10 (4,75-16,25)	25 (10-37)	0,053
AKT	19,27±4,46	19,61±3,78	0,776

Solunum Fonksiyon Testi Verileri:

Olgularımızın solunum fonksiyon testlerinde FVC (L, %pred), FEV1 (L,%pred) ve FEV1/FVC değerleri incelendi. Astım grubunda ortalama FVC değeri 3,30 ± 0,84 L, kontrol grubunda 3,57 ±1,01 L'ydi. FVC % değerlendirmesi astım grubunda ortancası % 100,5 (91,5-109,25), kontrol grubunda % 101 (93-111)'di. FVC değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,171, p=0,381). FEV1 değeri astım grubunda 2,48±0,59 L, kontrol grubunda 2,86±0,81L olarak saptandı. Astım grubunda istatistiki olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,016). FEV1 % değerlendirilmesinde astım grubunda 85,52±21,14, kontrol grubunda 80,56±5,44'tü. Astım grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,001). FEV1/FVC değerlendirilmesinde astım grubunda 75,38±8,56, kontrol grubunda ise 80,56±5,44 saptandı. Astım grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (p=0,001). Astım ve kontrol grubuna ait solunum fonksiyon test verileri Tablo VI'de verilmiştir.

Tablo VII. Astım ve Kontrol Grubunda Solunum Fonksiyon Testi Verileri

	Astım n=50	Kontrol n=39	p Değeri
FVC (L) (ortalama ± SD)	3,30±0,84	3,57±1,01	0,171
FVC (% pred) (ortanca %25-75)	100,5 (91,5-109,25)	101 (93-111)	0,381
FEV1 (L) (ortalama ± SD)	2,48±0,59	2,86±0,81	0,016
FEV1 (% pred) (ortalama ± SD)	85,52±21,14	100,43±19,60	0,001
FEV1/FVC (ortalama ± SD)	75,38±8,56	80,56±5,44	0,001

Astım grubunda obez olan ve olmayan hasta gruplarında solunum fonksiyon testlerinin verileri incelendiğinde FVC (L) ve FEV1 (L) obez olmayan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, $p = 0,001$). FVC (%pred), FEV1 (%pred) ve FEV1/FVC değerleri ise benzer saptandı ($p = 0,890$, $p = 0,334$, $p = 0,354$). Bu değerler Tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII. Astım Grubunda Obez ve Obez Olmayan Hasta Gruplarına Ait Solunum Fonksiyon Testi Verileri

	Astım VKİ<30 n=29	Astım VKİ≥30 n=21	p Değeri
FVC (L) (ortalama ± SD)	3,65±0,76	2,81±0,69	<0,001
FVC (% pred) (ortanca %25-75)	100 (93-105)	102 (84-115)	0,890
FEV1 (L) (ortalama ± SD)	2,71±0,56	2,15±0,48	0,001
FEV1 (% pred) (ortalama ± SD)	83,03±20,12	88,95±22,52	0,334
FEV1/FVC (ortalama ± SD)	74,41±8,72	76,71±8,36	0,354

Astım Kontrol Testi Değerlendirilmesi

Hastalar AKT ile değerlendirildiğinde, $AKT < 20$ ise kontrol altında değil, $AKT \geq 20$ ise kontrol altında olarak değerlendirildi. Astım tanısı olan 50 hastada, 29 (%58) hastanın kontrol altında olduğu ve 21 (%42) hastanın kontrol altında olmadığı saptandı. Kontrol altında olan grupta AKT ortalama $22,24 \pm 1,55$, kontrol altında olmayan grupta ise $15,52 \pm 3,38$ olarak saptandı. Kontrol altında olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, eğitim durumu, aile öyküsü, VKİ ve sigara öyküsü açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,005$). Bu değerler Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX. AKT Değerlerine Göre Kontrol Altında Olan ve Olmayan Astım Hastalarının Demografik Özellikleri

	Kontrol Altında n=29	Kontrol Altında Değil n=21	p Değeri
Yaş (yıl) (ortalama ± SD)	46,17±16,12	42,95±12,13	0,445
Cinsiyet n (%)			0,166
Kadın	25 (86,20)	14 (66,66)	
Erkek	4 (13,79)	7 (33,33)	
Eğitim durumu n (%)			0,836
Okuryazar değil	3 (10,34)	1 (4,76)	
İlkokul	12 (41,37)	10 (47,61)	
Ortaokul	2 (6,89)	1 (4,76)	
Lise	3 (10,34)	2 (9,52)	
Üniversite	9 (31,03)	7 (33,33)	
Yaşadığı yer n (%)			0,066
Kent	24 (82,75)	21 (100)	
Kırsal	5 (17,24)	0	
Astım aile öyküsü			0,434
Var	3 (10,34)	4 (19,04)	
Yok	26 (89,65)	17 (80,95)	
VKİ (ortalama ± SD)	29,44±5,77	28±6,45	0,409
Sigara öyküsü			0,069
Aktif sigara içicisi	3 (10,34)	6 (28,57)	
Hiç sigara içmemiş	24 (82,75)	11 (52,38)	
Daha önce kullanmış bırakmış	2 (6,89)	4 (19,04)	
Sigara kullanım miktarı (ortanca %25-75)	10 (4-37)	10 (9,5-21,25)	0,585
AKT	22,24±1,55	15,52±3,38	<0,001

Astım tanılı hasta grubunda kontrol altında bulunan ve bulunmayan hastaların solunum fonksiyon test parametreleri incelendiğinde her iki grupta benzer olarak bulundu. Her iki grup arasındaki solunum fonksiyon test parametreleri Tablo X’de sunuldu.

Tablo X. Astım Kontrol Altında Olan ve Olmayan Gruplarda Solunum Fonksiyon Testi Değerleri

	Kontrol Altında n=29	Kontrol Altında Değil n=21	p Değeri
FVC (L) (ortalama ± SD)	3,11±0,80	3,56±0,84	0,060
FVC (% pred) (ortanca %25-75)	102 (94-113,5)	97 (85,5-106,5)	0,279
FEV1 (L) (ortalama ± SD)	2,39±0,53	2,59±0,66	0,253
FEV1 (% pred) (ortalama ± SD)	89,09±19,74	80,61±22,50	0,165
FEV1/FVC (ortalama ± SD)	77,37±8,96	72,61±7,31	0,052

GINA Astım Grubuna Göre Değerlendirme

Çalışmaya alınan 50 astımlı olgunun 49 (%98)’u tedavi alırken 1 (%2) tanesi tedavisiz izlenmekteydi. Olgularımızın 46 (%92)’si İKS tedavisi alırken 4 (%8)’ü İKS tedavisi almamaktaydı. Bu 4 hastadan 3’ü sadece montelukast sodyum kullanıyordu.

Astım hastaları GINA 2019'a göre sınıflandırıldığında 6 (%12)'si hafif, 36 (%72)'si orta ve 8 (%16)'i ağır astım grubundaydı. Bu gruplar demografik olarak incelendi. Hafif astım grubunda yaş ortalaması $39,83 \pm 15,38$, orta astım grubunda $44,77 \pm 15,61$, ağır astım grubunda $48,75 \pm 7,22$ olarak saptandı ve anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,534$). Hafif astım grubunda 5 (%83,33) hasta kadın, 1 (%16,67) hasta erkekti. Orta astım grubunda 28 (%77,77) hasta kadın, 8 (%22,23) hasta erkekti. Ağır astım grubunda 6 (%75) hasta kadın, 2 (%25) hasta erkekti. Bu 3 grup arasında cinsiyette anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,720$). Bu grupların eğitim durumu, yaşadığı yer, aile öyküsü, VKİ ve sigara öyküsü açısından benzer olduğu görüldü ($p=0,754$, $p=0,371$, $p=0,830$, $p=0,743$, $p=0,658$, $p=0,491$). AKT değerlendirilmesi yapıldığında ise hafif astım grubunda ortalama $22 \pm 1,89$, orta astım grubunda $20,41 \pm 2,97$, ağır astım grubunda $13 \pm 4,03$ olarak saptandı. İstatistiki olarak ağır astım olgularında AKT değeri orta ve hafif astım olgularına göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$). Bu değerler Tablo XI'de verildi.

Tablo XI. GINA 2019 Astım Sınıflamasına Göre Demografik Bulgular

	Hafif Astım n=6	Orta Astım n=36	Ağır Astım n=8	p Değeri
Yaş (yıl) (ortalama \pm SD)	39,83 \pm 15,38	44,77 \pm 15,61	48,75 \pm 7,22	0,534
Cinsiyet n (%)				
Kadın	5 (83,33)	28 (77,77)	6 (75)	0,720
Erkek	1 (16,67)	8 (22,23)	2 (25)	
Eğitim durumu n (%)				
Okuryazar değil	1 (16,67)	2 (5,55)	1 (12,50)	0,754
İlkokul	3 (50)	16 (44,44)	3 (37,50)	
Ortaokul	0 (0)	2 (5,55)	1 (12,50)	
Lise	0 (0)	5 (13,88)	0 (0)	
Üniversite	2 (33,33)	11 (30,55)	3 (37,50)	
Yaşadığı yer n (%)				
Kent	5 (83,33)	32 (88,88)	8 (100)	0,371
Kırsal	1 (16,67)	4 (11,12)	0 (0)	
Aile öyküsü				
Var	1 (16,67)	5 (13,88)	1 (12,50)	0,830
Yok	5 (83,33)	31 (86,11)	7 (87,50)	
VKİ (ortalama \pm SD)	27,5 \pm 5,2	29,25 \pm 6,26	28 \pm 6,11	0,743
Sigara öyküsü n (%)				
Aktif sigara içicisi	1 (16,67)	5 (13,88)	3 (37,50)	0,658
Hiç sigara içmemiş	4 (66,66)	27 (75)	4 (50)	
Daha önce kullanmış bırakmış	1 (16,67)	4 (11,12)	1 (12,50)	
Sigara kullanım miktarı (paket yıl) (ortanca %25-75)	21 (5-27)	10 (6-12,5)	22,5 (12,5-25)	0,491
AKT	22 \pm 1,89	20,41 \pm 2,97	13 \pm 4,03	<0.001*

Astım gruplarında solunum fonksiyon test parametreleri değerlendirildiğinde 3 grup arasında benzer bulundu. Bu değerler Tablo XII'de verilmiştir.

Tablo XII. GINA 2019 Astım Sınıflamasına Göre Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri

	Hafif astım n=6	Orta Astım n=36	Ağır Astım n=8	p Değeri
FVC (L) (ortalama ± SD)	3,43±0,91	3,28±0,87	3,27±0,70	0,925
FVC (% pred) (ortanca %25-75)	99,5 (92-110)	102 (94-109,75)	92,5 (72,75-114)	0,527
FEV1 (L) (ortalama ± SD)	2,55±0,35	2,49±0,64	2,36±0,53	0,821
FEV1 (% pred) (ortalama ± SD)	85,83±20,31	87,38±20,50	76,87±25,09	0,454
FEV1/FVC (ortalama ± SD)	76,16±12,17	76,02±8,2	71,87±6,85	0,460

Biyobelirteçler

Bakılan biyobelirteçlerden endocan, ICAM 1, ECP, IL 8, periostin ve eozinofil düzeyleri astım hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,043$). Astım ve kontrol gruplarına ait biyobelirteçler Tablo XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII. Astım ve Kontrol Gruplarına Ait Biyobelirteçler

	Astım n=50	Kontrol n=39	p Değeri
Endocan	775,08±262,22	108,19±51,11	<0.001
ICAM1	631,19±237,87	190,89±61,44	<0.001
ECP	1511,66±261,91	249,09±61,44	<0.001
IL8	506,45±262,15	85,50±29,55	<0.001
Periostin (ortanca %25-75)	3,78 (2,85-4,46)	0,87 (0,65-1,35)	<0.001
Eozinofil (ortanca %25-75)	200 (107,5-325)	150 (110-230)	0,043

Astım tanısı mevcut olan ve VKİ'ne göre gruplandırılmış olgularımızın biyobelirteçlerinin sonuçları incelendiğinde benzer olduğu görüldü ($p=0,081$, $p=0,586$, $p=0,581$, $p=0,947$, $p=0,836$, $p=0,355$). Bu sonuçlar Tablo XIV'de verilmiştir.

Tablo XIV. Astım Olgularında VKİ'ne Göre Biyobelirteçler

	Astım VKİ<30 n=29	Astım VKİ≥30 n=21	p Değeri
Endocan	830,16±254,71	699,01±259,14	0,081
ICAM1	647,79±248,56	610,14±226,43	0,586
ECP	1529,28±322,82	1487,33±145,23	0,581
IL8	504,32±253,85	509,39±279,54	0,947
Periostin	3,73 (3,14-4,37)	3,83 (2,43-4,61)	0,836
Eozinofil	220 (130-365)	170 (100-305)	0,355

Astım tanılı hastalar AKT değerlerine göre incelendiğinde iki gruba ayrılmıştı. Kontrol altında olan ve olmayan astım grubu olarak iki grup altında incelendi. Bu iki gruptaki biyobelirteçler değerlendirildi. İki grupta biyobelirteçler birbiriyle benzer

orandaydı (p=0,173, p=0,472, p=0,271, p=0,939, p=0,293, p=0,087). Sonuçlar Tablo XV’de verilmiştir.

Tablo XV. AKT Değerine Göre Kontrol Altında Olan ve Olmayan Grupta Biyobelirteçler

	Kontrol Altında n=29	Kontrol Altında Değil n=21	p Değeri
Endocan	818,36±268,47	715,30±247,15	0,173
ICAM1	608,98±262,35	663,74±201,09	0,472
ECP	1476,68±326,39	1559,97±121,20	0,271
IL8	508,92±293,72	503,04±218,12	0,939
Periostin	3,73 (2,87-4,35)	4,1 (2,8-4,88)	0,293
Eozinofil	190 (90-280)	230 (160-430)	0,087

GINA 2019 kılavuzuna göre astım gruplarına göre biyobelirteçler incelendi. 3 grupta da benzerdi (p=0,063, p=0,780, p=0,368, p=0,671, p=0,313, p=0,230). Sonuçlar Tablo XVI’de verildi.

Tablo XVI. GINA 2019 Astım Sınıflamasına Göre Biyobelirteçler

	Hafif Astım n=6	Orta Astım n=36	Ağır Astım n=8	p Değeri
Endocan	992,432±123,73	761,64±270,22	672,52±227,67	0,063
ICAM1	640,3±184,72	642,87±262,13	576,75±154,83	0,780
ECP	1645,85±283,40	1484,06±277,67	1535,25±131,57	0,368
IL8	517,6,±321,2	488,14±259,25	580,5±251,41	0,671
Periostin (ortanca %25-75)	4,47 (3,58-6,08)	3,78 (2,69-4,39)	3,34 (2,75-4,66)	0,313
Eozinofil (ortanca %25-75)	285 (200-430)	185 (85-280)	260 (172,5-950)	0,230

Endotel disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçlerden birisi olan endocan düzeyinin yaş, VKİ, sigara yükü, AKT ve solunum fonksiyon testi parametleri ile korelasyon göstermediği belirlendi. Endocan, bakılan diğer biyobelirteçlerden ECP, IL 8, periostin ve eozinofil düzeyi ile de korelasyon göstermediği bulundu.

Endotel disfonksiyonunun diğer bir göstergesi olan ICAM 1 düzeyi de endocan ile benzer şekilde yaş, VKİ, sigara yükü, AKT ve solunum fonksiyon testi parametreleri ile korelasyon göstermediği görüldü. ICAM 1 bakılan diğer biyobelirteçlerden ECP ile orta düzeyde pozitif yönde korelasyon gösteriyordu (r=0,457, p=0,001). ICAM 1 düzeyi IL 8, periostin ve eozinofil düzeyleri ile korelasyon göstermediği tespit edildi. Bu sonuçlar Tablo XVII’de verildi.

Tablo XVII. Endocam ve ICAM 1'in Demografik, Solunum Fonksiyon Testi Parametleri ve Diğer Biyobelirteçlerle Korelasyonu

	Endocan (%)		ICAM 1	
	r	p	r	p
Yaş	0,000	0,999	-0,296	0,426
VKİ	-0,254	0,075	-0,086	0,552
Sigara (paket yılı)	-0,176	0,529	-0,284	0,385
AKT	0,265	0,063	-0,017	0,904
FVC (L)	-0,031	0,833	0,183	0,205
FVC (%)	0,139	0,336	0,094	0,518
FEV1 (L)	0,106	0,463	0,172	0,233
FEV1 (%)	0,210	0,143	-0,057	0,693
FEV1/FVC	0,253	0,077	-0,044	0,760
ECP	-0,074	0,609	0,457*	0,001
IL 8	-0,146	0,313	0,021	0,887
Periostin	-0,142	0,326	0,196	0,172
Eozinofil	-0,054	0,711	-0,172	0,232

5. TARTIŞMA

Astım hastalarında endotel disfonksiyonu değerlendirdiğimiz çalışmamızda olguların yaşları, cinsiyetleri, eğitim durumları, yaşadığı yerleri, aile öyküleri, VKİ ve sigara öyküleri incelendiğinde astım ve kontrol grubunda homojen şekilde dağılmış olduğu görüldü. Bu homojen dağılım ile değerlendirilen biyobelirteçlerin anlamlılığı artmaktadır.

Erişkin yaş grubunda astım, kadın cinsiyette daha sık görülmüştür (1). Bu duruma uygun olarak bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin daha fazla olduğu görüldü. Astım grubundaki gibi kontrol grubunda da kadın cinsiyetin fazla olması çalışmanın anlamlılığını arttırmaktadır.

Obezitenin akciğer mekaniği üzerinden solunum fonksiyonlarını etkilediği özellikle FEV1 düşüklüğüne neden olduğu düşünülmektedir (16). Bizim çalışmamızda da astım grubunda obez ($VKİ \geq 30$) ve obez olmayan ($VKİ < 30$) hastalar değerlendirildiğinde obez olan hasta grubunda FEV1 (L) ve FVC (L) değerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

Sigara astım varlığı olmaksızın endotel disfonksiyonuna neden olabilir (86). Bu nedenle bakılan biyobelirteçlerde yanlış sonuca neden olabilir. Bizim çalışmamızda astım ve kontrol grubunda sigara kullanım oranlarının benzer olması nedeniyle sonuçların doğruluğu daha güvenilirdir.

Endotel disfonksiyonuna neden olabilecek kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, DM, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, malignite vb (86) hastalıkları olan olgular çalışmamıza alınmadığı için elde edilen sonuçların güvenilirliğini arttırmaktadır.

Çalışmamızın eksikliği olarak olgu sayısının azlığı sayılabilir. Bu konuda daha fazla çalışma gerekmektedir.

Astım kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Endotel disfonksiyonu ve kronik havayolu hastalığının ilişkisinin gösterilmesi zordur. Serumda bugüne kadar gösterilmiş olan iltihap belirteçlerini havayolu damar sistemine atfetmemek gerekir. Astım, submukozal vasküler alandaki artış, duvarlarındaki damarlanmada artış ve intimal kalınlaşma ile karakterizedir (143). Salınan mediatörler ile remodeling, mikrovasküler inflamasyon ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış gerçekleşir. ICAM-1 ve LFA-1'in havayolu inflamasyonunda önemli rol oynadığı

gösterilmiştir (93, 106, 107). Endocan LFA-1 ile etkileşimi ve VEGF varlığında upregüle olduğu gösterilmiştir (144). Solunum yolları hastalıklarında da LFA-1'in inflamasyonda önemli olduğu gösterilmiştir (107). Bu nedenle endocan solunum yolu hastalıklarında etkili olabilir. Ancak solunum yollarında endocan ile yapılan çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle çalışmamızda endotel disfonksiyonu belirlemede endocan ve ICAM-1 düzeyleri ve beraberinde farklı astım fenotiplerinde önemli belirteçler olan ECP, periostin, IL8 ve eozinofil düzeyleri ve bu belirteçlerin birbirleri ile olan korelasyonları değerlendirildi.

Endocan, akciğer alveolar duvarlarındaki endotel hücreleri tarafından eksprese edilen dermatan sülfat proteoglikandır. Hava yolu obstrüksiyonu ile ilerleyen hastalıkların patofizyolojisinde etkilidir. Enflamasyon sırasında, havayollarındaki eozinofiller aktive olmakta histamin gibi inflamatuvar mediatörler, enzimler ve degranülasyona uğrayan toksik proteinler salınmaktadır. Bunların bronşlarda düz kas hücreleri ile temasa geçmesinden sonra mikrovasküler permeabilite artmakta ve mukus sekresyonu başlamaktadır (144).

Pıhtılı ve ark. yaptığı stabil KOAH hastalarının serum endocan düzeyinin incelendiği bir çalışmada KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür (145). Astım patogeneziindeki rolü, pediatrik yaş grubunda çalışmıştır. Endocan seviyesindeki artış hastalık şiddetine ve akciğer fonksiyonlarındaki kayba bağlı olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmalar pediatrik grup dışında sınırlı kalmıştır (146). Endocanın astımda patofizyolojisindeki yerini araştıran çalışma sayısının az olması nedeniyle çalışmamız değerlidir.

ICAM-1, immunglobulin süperalesine ait bir transmembran glikoprotein yapısında reseptördür. ICAM-1 molekülünü en çok endotel hücreleri, epitel hücreleri, lökositler ve nötrofiller majör olarak eksprese etmektedirler. Astımda enflamasyonla birlikte ICAM-1 molekülünün arttığı bildirilmiştir (106, 147). Rhinovirüs enfeksiyonu (RV) soğuk algınlığının majör nedeni olup, bronşial astımda akut ataklar ile ilişkilidir. RV enfeksiyonu IL-1, IL-6 ve IL-8 sitokinlerini de içeren birçok sitokin düzeylerinde, havayolu epitel hücrelerinden musin ve reaktif oksijen türlerinin artışları ve havayolunun akut atakları ile karakterizedir. Bu mekanizmalar ise astım ataklarının gelişmesi ile ilgili olabilmektedir. Majör RV tipinde ICAM-1 reseptör olarak davrandığından, astımlı hastalarda havayolu epitel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunda artış yaşandığı öne sürülmekte olup bu tür hastaların RV enfeksiyonlarına karşı daha hassas olduğu rapor edilmektedir (147).

Astım hastalarında endotel disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçlerden endocan ve ICAM 1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durum astım hastalarında endotel disfonksiyonun olduğunu düşündürmektedir. Endocan ve ICAM 1'in astımda endotel disfonksiyonu gösterebilecek belirteçler olduğunu göstermektedir.

Endocan ve ICAM 1 astım hastaları arasında obez olan ve olmayanlar arasında farklılık göstermiyordu. Bu durum obeziteden bağımsız olarak astımda endotel disfonksiyonu olduğunu düşündürmektedir.

Tsilogianni ve ark. yaptığı astım şiddetine göre endocanın serum ve balgam örneğinde değerlendirildiği bir çalışmada astım şiddetine göre endocan düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (148). Bizim çalışmamızda da astım olgularında kontrol altında olan ve olmayan hastalarda ve hafif, orta ve ağır hastalar arasında endocan düzeyi benzer bulundu. Bu durum hastalığın ağırlığından ve kontrol altında olup olmamasından bağımsız olarak astım hastalarında endotel disfonksiyon olduğunu düşündürmektedir. Bakılan endocan düzeylerinin endotel disfonksiyonu gösterilebildiği ancak hastalığın ağırlığı veya kontrol altında olup olmadığı hakkında yol gösterici olmadığı düşünüldü.

ECP eozinofilik bir granül proteindir ve inflamasyon ve infeksiyon sırasında salgılanmaktadır. Çalışmalarda ECP'nin alerjik reaksiyonlar ve enfeksiyonda önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, ECP'nin sitotoksik etkileri de bulunmaktadır. Bu durumda havayolu epitel hücreleri hasar görmekte ve sızıntı yapmakta böylece mast hücreleri histamin salgılamaktadır. Bunun sonucunda hava yolunda duyarlılık artmakta ve tıkanma oluşmaktadır. Açık olan kısımda, spesifik eozinofilik bir belirleyici olan serum ECP düzeyleri aktivasyon durumunu yansıtmaktadır (yüksek ECP yüksek eozinofilik aktivite demektir). Birçok kanıt serum ECP düzeylerinin astım ataklarının şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. Serum ECP düzeylerinin astımın teşhisi ve tedavisinde önemli bir klinik değer olduğu gösterilmiştir (149). Eozinofillerin aktivasyonunu yansıtmaması nedeniyle eozinofilik astım da yüksek saptanır (150). Chang Keun Kim ve ark. yaptığı akut ve stabil dönem astımlı çocuklarda ECP karşılaştırılmış olup akut astım grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (151). Bu markerın serumda yüksek olması astımda klinik ciddiyet ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda astım grubunda kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın astım şiddet grubuna göre anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda endotel disfonksiyonu gösteren biyobelirteçlerden olan ICAM 1 ile ECP arasında pozitif yönde korelasyon vardı. ECP eozinofilik astımlı hastalarda yüksek olan bir biyobelirteç olup mevcut bulgular eozinofilik astımlı hastalarda endotel disfonksiyonun daha fazla olduğu düşünülebilir.

Allerjenler ile reaktif duruma geçen Th2 (T helper type-2) hücreleri ve proinflamatuvar sitokinlerin allerjik astımda inflamatuvar yanıtın başlamasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. IL-8 molekülünün primer fonksiyonu, T hücrelerinde ve NK (natürel killer) IFN- γ (interferon-gamma) molekülünü indüklemektir. Sıçan allerjik astım modelinde IL-18'in allerjiye duyarlılığı, serum IgE düzeylerini, Th2 sitokinleri ve havayolunda eozinofillerin artışı tetiklediği rapor edilmiştir (152). Klinik çalışmalarda ise, IL-18, IL-10 ve IL-13 düzeylerinin allerjik rinitli hastalarda nasal allerjenlerin provakosyanından sonra nasal mukozada arttığı saptanmıştır (152). Çalışmamızda da astım grubunda kontrol grubuna göre IL8 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Astım hastalarında kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda endocan ve ICAM 1 düzeyleri ile IL 8 arasında korelasyon saptanmadı. IL 8 nötrofilik astımda yüksek bulunan bir biyobelirteç olup bu durumda nötrofilik astımda endotel disfonksiyonun nötrofilik olmayan astımlı hastalarla benzer olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Periostin hücre dışı bir matris proteindir. Orijinal olarak osteoblastlardan izole edilmiş olup, hücrelerin adhezyonunu ve fibroblastların ve epitel hücrelerinin yayılımını teşvik etmektedir (113). Periostin molekülünün sağlıklı kontrollere kıyasla astımlı hastalarda havayolu epitelinde arttığı ve inhale kortikosteroid verilmesinden sonra düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir (153). Periostin, IL-13'ün stimülasyonu ile havayolu epitel hücrelerinden salınmakta olup, akciğer fibroblastlarında IL-4 ve IL13 yoluyla inhibe olmaktadır. Sekrete olan periostinin akciğer fibroblastlarında tip I kollajen üretimini indüklediği ve böylece astımda havayolu epitelinin remodellingi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (153, 154).Yüksek serum periostin düzeylerinin saptandığı astımlı hastalarda, düşük serum periostin düzeylerine sahip olan hastalar ile kıyaslandığında anti-IL-13 antikollarının tedavide kullanılmasının etkili olmadığı gösterilmiş olup, astımda olduğu gibi eozinofilik havayolları inflamasyonunda periostinin IL-13'e yanıt vermediği öne sürülmüştür (153). Son biyoinformatik görüşler periostinin astımın tedavisinde bir biyobelirleyici olabileceği yönündedir.Bununla birlikte, serumda periostin düzeylerinin

ölçülmesinin havayolunda inflamasyonun saptanmasının tartışmalı ve astımlı hastalarda havayolu hastalığının şekillenmesini (remodelling) ve yönetilmesindeki etkisinin ise faydasız olduğu öne sürülmekte olup, etkileri henüz bilinmemektedir ve hava akımı kısıtlamasında artışa neden olduğuna dair yeterli veri yoktur (153). Kanemitsu Y. ve ark. yaptığı çalışmada serum periostin seviyesi yıllık FEV düşüşü ile ilişkilendirilmiştir (155).

Çalışmamız da astım grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak periostin yüksek bulundu. Bu durum periostinin astım patogenezinde önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Astım şiddet gruplandırmasında ise periostin gruplar arasında benzer olduğu görüldü. Bu durum periostin seviyesi ile astım şiddet grubuna karar verilemeyeceğini düşündürmektedir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyacımız vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Astım ataklar şeklinde gelen nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarlagelişen, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen, sistemik bir hastalıktır. Astımda farklı derecelerde endotel hasarı ve mikrovasküler inflamasyon da vardır. Astımda endotel disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmamızda serumda endocan, ICAM1, ECM, IL8, periostin ve eozinofil düzeyleri değerlendirildi. Mevcut veriler hastaların sosyo-demografik bilgileri ile değerlendirildi. 50 astım olgusu ve 39 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Gruplar cinsiyet, yaş, eğitim durumu, yaşama alanı, aile öyküsü, VKİ ve sigara kullanımı yönünden değerlendirildiğinde benzerdi, istatistiki farklılık saptanmadı. Astım tanısı mevcut olan hastalar VKİ'ne göre obez ve obez olmayan hastalar olarak gruplandırıldı. Obez hastalar obez olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha büyük yaş grubuna sahipti. Ancak cinsiyet, eğitim durumu, yaşama alanı, aile öyküsü ve sigara kullanımı yönünden benzerdi. Olguların solunum fonksiyon testi parametreleri incelendiğinde astım grubunda kontrol grubuna kıyasla FEV1 (L, %pred) ve FEV1/FVC oranı anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Astım tanılı obez hastaların, obez olmayan hastalarla solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında FEV1 (L) ve FVC (L) değerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Astım grubundaki hastalar AKT ile değerlendirildiğinde kontrol altında olan grup ile olmayan grup arasında cinsiyet, yaş, eğitim durumu, yaşama alanı, aile öyküsü, VKİ, sigara kullanımı ve solunum fonksiyon testi parametreleri yönünden anlamlı farklılık görülmedi. GINA 2019 kılavuzuna göre 6 (%12) hasta hafif astım, 36 (%72) hasta orta astım, 8 (%16) hasta ağır astım olarak sonuçlandı. Bu 3 grup olguda cinsiyet, yaş, eğitim durumu, yaşama alanı, aile öyküsü, VKİ, sigara kullanımı ve solunum fonksiyon testi parametreleri yönünden anlamlı farklılık görülmedi. AKT ile değerlendirilen olgularda AKT skoruağır astımlı grupta hafif ve orta astımlı olgulara kıyasla anlamlı olarak düşük izlendi. Astım grubunda kontrol grubuna kıyasla endocan, ICAM1, ECP, IL8, periostin değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Astımlı obez olan ve olmayan hastalar arasında biyobelirteçler arasında anlamlı farklılık görülmedi. Kontrol altında olan ve olmayan astımlı hasta gruplarında ve GINA astım sınıflaması gruplarında da anlamlı farklılık izlenmedi. Endotel disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçlerden endocan ve ICAM 1 düzeylerinin yaş, VKİ, sigara yükü, AKT, solunum fonksiyon testi parametreleri ile korelasyon göstermediği belirlendi. Endocan ile bakılan diğer biyobelirteçlerden ECP, IL 8, periostin ve eozinofil

düzeyi ile de korelasyon göstermediği görüldü. ICAM 1 ile ECP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görüldü. Diğer biyobelirteçler ile korelasyon görülmedi.

Sonuç olarak endocan ve ICAM 1 düzeyi astım grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, astım ağırlık sınıflamasındaki gruplar arasında ve kontrol altında olan ve olmayan gruplar arasında ise benzer bulundu. Bu durum astım hastalarında endocan ve ICAM1'in hastalığın ağırlığından ve kontrol altında olup olmamasından bağımsız olarak endotel disfonksiyonun göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. ICAM-1 ve ECP arasında pozitif korelasyon olması eozinofilik astım hastalarında endotel disfonksiyonun daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



ÖZET

STABİL ASTIMLI OLGULARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ASTIM KONTROLÜNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Stabil astım hastalarında endotel disfonksiyonu gösteren endocan ve ICAM 1 düzeyini belirlemek ve bunların astım kontrolüyle ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal metod: Çalışmaya Mayıs 2018 – Kasım 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takip edilmekte olup çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil edilme kriterlerine uyan (18 yaş üzerinde, astım tanısı alan, bilinen kardiyovasküler hastalığı, nörolojik hastalığı, diabetes mellitus hastalığı, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, malignite vb ek hastalığı olmayan hastalar)stabil astım olguları ve kontrol grubu alındı. Olguların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, yaşama alanı, aile öyküsü, VKİ ve sigara öyküsü gibi demografik verileri ve solunum fonksiyon testi sonuçları kaydedildi. Astım hastaları GINA 2019 sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Astım grubuna astım kontrol testi yapıldı. Olguların endocan, ICAM1, ECM, IL8, periostin ve eozinofil düzeyleri biyokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: 50 astım, 39 kontrol grubu olgusu incelendi. Gruplar arasında sosyo-demografik olarak farklılık saptanmadı. Astım grubunda FEV1 (L, %pred), FEV1/FVC değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Obez astımlı olgularda FVC (L) ve FEV1 (L)değeri obez olmayan astımlı olgulara kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu. Endocan, ICAM 1, ECM, IL8, periostin ve eozinofil değerleri astım grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ancak astım ağırlık sınıflamasındaki gruplararası ve kontrol altında olan ve olmayan gruplar arasında benzer bulundu. Endotel disfonksiyon belirteçlerinden ICAM-1 ile ECP arasında pozitif korelasyon vardı, diğer belirteçler arasında korelasyon görülmedi.

Sonuç: Bu çalışmada astım hastalarında endocan ve ICAM1'in hastalığın ağırlığından ve kontrol altında olup olmamasından bağımsız olarak endotel disfonksiyonun göstergesi olabileceği gösterildi. ICAM-1 düzeyi ile ECP arasında pozitif yönde korelasyon olması eozinofilik astım hastalarında endotel disfonksiyonun daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Astım fenotiplerine göre endotel disfonksiyonun değerlendirildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Astım, Endotel Disfonksiyonu, Endocan, ICAM

ABSTRACT

THE EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STABLE ASMATHIC PATIENTS AND DETERMINATION OF ITS EFFECT IN ASTHMA CONTROL

Aim: To show the levels of Endocan and ICAM in Stable Asmathic patients and to show their relationship with Asthma Control.

Material and methods: The study is followed at Adnan Menderes University Hospital Chest Diseases Polyclinic between May 2018 and November 2018 and accepts to participate in the study and meets the inclusion criteria (over 18 years old, diagnosed with asthma, known cardiovascular disease, neurological disease, diabetes mellitus disease, kidney disease, Patients with liver disease, malignancy, etc. without additional disease) stable asthma cases and control group were taken. Demographic data such as age, gender, educational background, habitat, family history, BMI and smoking history and pulmonary function test results were recorded. Asthma patients were classified as mild, moderate and severe according to the GINA 2019 classification. Asthma control test was performed on the asthma group. Endocan, ICAM1, ECM, IL8, periostin and eosinophil levels of the patients were examined biochemically

Results: 50 asthma and 39 control group cases were examined. There was no socio-demographic difference between the groups. FEV1 (L,% pred) and FEV1 / FVC values were significantly lower in the asthma group. FVC (L) and FEV1 (L) values were significantly lower in obese asthmatic patients compared to non-obese asthmatic patients. Endocan, ICAM 1, ECM, IL8, periostin and eosinophil values were significantly higher in the asthma group compared to the control group, but were similar between the groups in the asthma weight classification and between the controlled and uncontrolled groups. There was a positive correlation between endothelial dysfunction markers and ICAM-1. There was no correlation between other markers.

Conclusion: In this study, it was shown that endocan and ICAM1 may be indicative of endothelial dysfunction in asthma patients regardless of the severity of the disease and whether it is under control. The positive correlation between ICAM-1 level and ECP suggests that endothelial dysfunction may be higher in patients with eosinophilic asthma. Further studies are needed in which endothelial dysfunction is evaluated according to asthma phenotypes.

Keywords: Asthma, Endothelial Dysfunction, Endocan, ICAM

KAYNAKLAR

1. This document should be cited as:global initiative for asthma management and prevention, 2019.Available from:www.ginasthma.org
2. Kechagia M, Papassotiriou I, Gourgoulisanis KI. Endocan and the respiratory system: a review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:3179-87.
3. Steyers CM, 3rd, Miller FJ, Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences*. 2014;15 (7):11324-49.
4. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182 (11):1344-51.
5. Brieva J, Wanner A. Adrenergic airway vascular smooth muscle responsiveness in healthy and asthmatic subjects. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2001;90 (2):665-9.
6. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2004;10 (1):44-50.
7. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181 (4):315-23.
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012;18 (5):716.
9. Tarraf H, Aydin O, Mungan D, Albader M, Mahboub B, Doble A, et al. Prevalence of asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: results of the SNAPSHOT program. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18 (1):68.
10. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59 (5):469-78.
11. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *The European respiratory journal*. 2009;33 (4):724-33.

12. Kurumu TSBHS. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ünal B, Ergör G Anıl Matbaa Ltd Şti Ankara. 2013.
13. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *Bmj*. 2014;349:g5517.
14. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104 (6):1139-46.
15. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, Tokol N, Tahan F, Civelek E, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy*. 2005;60 (12):1485-92.
16. Derneği TT, Tanı A, Rehberi T. güncelleme. *Turkish Thoracic Journal*. 2016.
17. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *International forum of allergy & rhinology*. 2015;5 Suppl 1:S11-6.
18. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116 (2):274-8.
19. Sahiner UM, Semic-Jusufagic A, Curtin JA, Birben E, Belgrave D, Sackesen C, et al. Polymorphisms of endotoxin pathway and endotoxin exposure: in vitro IgE synthesis and replication in a birth cohort. *Allergy*. 2014;69 (12):1648-58.
20. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364 (9444):1505-12.
21. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117 (3):522-43.
22. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj*. 1989;299 (6710):1259-60.
23. DURU S, KURT EB. Astım, çevre ve epigenetik. *Tuberk Toraks*. 2014;62 (2):165-9.
24. Ho S-M. Environmental epigenetics of asthma: an update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126 (3):453-65.
25. Erkoçoğlu M, Kaya A, Özcan C, Akan A, Vezir E, Azkur D, et al. The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. *International archives of allergy and immunology*. 2013;162 (2):156-62.

26. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy, asthma & immunology research*. 2012;4 (2):98-103.
27. Guler N, Kincerler E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114 (2):254-9.
28. Kilic H, Oguzulgen I, Bakir F, Turktas H. 6 Asthma in Obese Women: Outcomes and Factors Involved. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2011;21 (4):290.
29. Nelson H. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms *J Allergy Clin Immunol* 105 (6 Pt 2): S628–S632. Find this article online. 2000.
30. Mungan D, Celik G, Sin B, Bavbek S, Demirel Y, Misirligil Z. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy*. 1998;53 (9):870-3.
31. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergologia et immunopathologia*. 2005;33 (1):15-9.
32. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills T. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151 (5):1388-92.
33. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *New England Journal of Medicine*. 1997;336 (19):1356-63.
34. Üzel A, Çapan N, Canbakan S, Yurdakul AS, Dursun B. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respiratory medicine*. 2005;99 (8):1032-7.
35. Celikel S, Isik SR, Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Risk factors for asthma and other allergic diseases in seasonal rhinitis. *Journal of Asthma*. 2008;45 (8):710-4.

36. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161 (5):1501-7.
37. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2 (2):132-8.
38. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet*. 1999;354 (9178):541-5.
39. Shaheen S, Barker D, Heyes C, Shiell A, Aaby P, Hall A, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *The Lancet*. 1996;347 (9018):1792-6.
40. Çımrın AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. *Toraks Dergisi*. 2000;1 (1):87-9.
41. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2002;44 (6):585-90.
42. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher M. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159 (2):403-10.
43. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168 (11):1308-11.
44. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum sistemi ve hastalıkları*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2010.
45. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115 (6):1109-17.
46. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatric allergy and immunology*. 2004;15 (6):531-8.

47. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, Bonini M, Charles D, Reeves T, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. *Allergy*. 2016;71(4):433-42.
48. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. *Clinically oriented anatomy*: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
49. Isaacs RS, Sykes JM. Anatomy and physiology of the upper airway. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2002;20(4):733-45, v.
50. Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development—alveolar formation and growth. *Neonatology*. 2006;89(4):313-22.
51. Tyler WS. Comparative subgross anatomy of lungs: Pleuras, interlobular septa, and distal airways. *American Review of Respiratory Disease*. 1983;128(2P2):S32-S6.
52. Sreenivasulu K, Anilkumar P, Gaiqwad MR. Morphological anatomy of accessory fissures in lungs. *Indian J Tuberc*. 2012;59(1):28-31.
53. Ugalde P, de Jesus Camargo J, Deslauriers J. Lobes, fissures, and bronchopulmonary segments. *Thoracic surgery clinics*. 2007;17(4):587-99.
54. Minnich DJ, Mathisen DJ. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. *Thoracic surgery clinics*. 2007;17(4):571-85.
55. Fréchette É, Deslauriers J, editors. *Surgical anatomy of the bronchial tree and pulmonary artery*. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*; 2006: Elsevier.
56. Ross MH, Pawlina W. *Histology a text and atlas 6th edition*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011.
57. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2006.
58. Junqueira LCU, Carneiro J. *Basic histology: text & atlas*: McGraw-Hill Professional; 2005.
59. Rhodin JA. Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa. *American Review of Respiratory Disease*. 1966;93(3P2):1-15.
60. Fraser RS. *Histology and gross anatomy of the respiratory tract. Physiologic basis of respiratory disease*. 2005:1-14.

61. Bayrakdar A. Rat akciğerlerindeki endokrin hücrelerin postnatal periyotta immunohistokimyasal çalışmalar ile incelenmesi/Immunohistochemical investigation of lung endocrine cells in rat during the postnatal period. 2006.
62. Cutz E, Chan W, Wong V, Conen P. Ultrastructure and fluorescence histochemistry of endocrine (APUD-type) cells in tracheal mucosa of human and various animal species. *Cell and tissue research*. 1975;158 (4):425-37.
63. Ebert RV, Terracio MJ. The bronchiolar epithelium in cigarette smokers: observations with the scanning electron microscope. *American Review of Respiratory Disease*. 1975;111 (1):4-11.
64. Spicer S, Schulte B, Chakrin L. Ultrastructural and histochemical observations of respiratory epithelium and gland. *Experimental lung research*. 1983;4 (2):137-56.
65. Widdicombe J, Pack R. The Clara cell. *European journal of respiratory diseases*. 1982;63 (3):202-20.
66. Massaro G, Singh G, Mason R, Plopper C, Malkinson A, Gail D. Biology of the Clara cell. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1994;266 (1):L101-L6.
67. Lambert MW. Accessory bronchiole-alveolar communications. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1955;70 (2):311-4.
68. Heath D, Smith P. The pulmonary endothelial cell. *Thorax*. 1979;34 (2):200-8.
69. Smith U, Ryan JW, Michie DD, Smith DS. Endothelial projections as revealed by scanning electron microscopy. *Science*. 1971;173 (4000):925-7.
70. Bartels H. The air-blood barrier in the human lung. *Cell and tissue research*. 1979;198 (2):269-85.
71. Kawakami M, Takizawa T. Distribution of pores within alveoli in the human lung. *Journal of Applied Physiology*. 1987;63 (5):1866-70.
72. Kendall MW, Eissmann E. Scanning electron microscopic examination of human pulmonary capillaries using a latex replication method. *The Anatomical Record*. 1980;196 (3):275-83.
73. Crouch EC, Moxley MA, Longmore W. Synthesis of collagenous proteins by pulmonary type II epithelial cells. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;135 (5):1118-23.

74. Pratt S. The ultrastructure of alveolar macrophages from human cigarette smokers and nonsmokers. *Lab Invest.* 1971;24:331-8.
75. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Sagai M, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *Journal of allergy and clinical immunology.* 1998;102 (5):771-82.
76. Holtzman M. Arachidonic acid metabolism in airway epithelial cells. *Annual review of physiology.* 1992;54 (1):303-29.
77. Bayram H. The effect of air pollutants on functional and biochemical changes in bronchial epithelial cells from atopic patients with mild asthma and non-atopic non-asthmatic volunteers: Queen Mary, University of London; 1998.
78. Özlü T, Metintaş M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları Temel başvuru kitabı. Cilt 2 İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2010; 1511. 2010;12.
79. Smith U, Ryan J. Substructural features of pulmonary endothelial cavaolae. *Tissue and Cell.* 1972;4 (1):49-54.
80. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2010.
81. Mariassy AT, Gazeroglu H, Wanner A. Morphometry of the subepithelial circulation in sheep airways. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:162-6.
82. Schneeberger E, editor Structural basis for some permeability properties of the air--blood barrier. *Federation proceedings;* 1978.
83. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory research.* 2017;18 (1):20.
84. Goldenberg NM, Kuebler WM. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. *Comprehensive Physiology.* 2011;5 (2):531-59.
85. GÜREL Eİ. Endotelin İşlevleri ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences.* 2009;21 (3):423-33.
86. Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Dergisi.* 2011 (3):152-7.

87. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins temel patoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
88. Wu M, KK, Thiagarajan M, P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annual review of medicine. 1996;47 (1):315-31.
89. Vandenbroucke E, Mehta D, Minshall R, Malik AB. Regulation of endothelial junctional permeability. Annals of the new York Academy of Sciences. 2008;1123 (1):134-45.
90. Arce FT, Whitlock JL, Birukova AA, Birukov KG, Arnsdorf MF, Lal R, et al. Regulation of the micromechanical properties of pulmonary endothelium by S1P and thrombin: role of cortactin. Biophysical journal. 2008;95 (2):886-94.
91. Garcia JG, Liu F, Verin AD, Birukova A, Dechert MA, Gerthoffer WT, et al. Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement. The Journal of clinical investigation. 2001;108 (5):689-701.
92. Brueckl C, Kaestle S, Kerem A, Habazettl H, Krombach F, Kuppe H, et al. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2006;34 (4):453-63.
93. Popper HH, Pailer S, Wurzinger G, Feldner H, Hesse C, Eber E. Expression of adhesion molecules in allergic lung diseases. Virchows Archiv. 2002;440 (2):172-80.
94. Gane J, Stockley R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD. Thorax. 2012;67 (6):553-61.
95. Aaron CP, Schwartz JE, Bielski SJ, Hoffman EA, Austin JH, Oelsner EC, et al. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: the MESA Lung Study. Respiratory medicine. 2015;109 (2):255-64.
96. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. The Journal of clinical investigation. 2013;123 (2):540-1.
97. Tang M, Fiscus LC. Important roles for L-selectin and ICAM-1 in the development of allergic airway inflammation in asthma. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2001;14 (3):203-10.
98. Hirata N, Kohrogi H, Iwagoe H, Goto E, Hamamoto J, Fujii K, et al. Allergen exposure induces the expression of endothelial adhesion molecules in passively sensitized human

- bronchus: time course and the role of cytokines. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1998;18 (1):12-20.
99. Gosset P, Tillie-Leblond I, Janin A, Marquette C-H, Copin M-C, Wallaert B, et al. Expression of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on bronchial biopsies from allergic and non-allergic asthmatic patients. *International archives of allergy and immunology*. 1995;106 (1):69-77.
100. Ohkawara Y, Yamauchi K, Maruyama N, Hoshi H, Ohno I, Honma M, et al. In situ expression of the cell adhesion molecules in bronchial tissues from asthmatics with air flow limitation: in vivo evidence of VCAM-1/VLA-4 interaction in selective eosinophil infiltration. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1995;12 (1):4-12.
101. Ying S, Robinson DS, Meng Q, Rottman J, Kennedy R, Ringler DJ, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *European journal of immunology*. 1997;27 (12):3507-16.
102. Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271 (34):20458-64.
103. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*. 2010;20 (11):1380-8.
104. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C-A, Vivès RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *International journal of cell biology*. 2013;2013.
105. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic-Peric I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37 (2-3):103-15.

106. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Bousquet J, Paul-Lacoste P, Michel F-B, et al. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;148:689-.
107. Jahnz-Rozyk K, Chciałowski A, Pirożyńska E, Rogalewska A. Expression of adhesion molecules LFA-1 (CD11a and ICAM-1 (CD54) on lymphocytes and chemokines IL-8 and MCP-1 concentrations in bronchoalveolar lavage of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2000;9 (52):649-52.
108. Nuzzo PV, Buzzatti G, Ricci F, Rubagotti A, Argellati F, Zinoli L, et al. Periostin: a novel prognostic and therapeutic target for genitourinary cancer? *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12 (5):301-11.
109. Nair P, Kraft M. Serum periostin as a marker of Th2-dependent eosinophilic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130 (3):655-6.
110. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, Kakehata S, Okubo K, Ikeda H, et al. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergology International*. 2012;61 (4):589-95.
111. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Ahyi A-NN, Tuana FMB, Ahlfeld SK, et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *The Journal of Immunology*. 2011;186 (8):4959-66.
112. Blanchard C, Mingler M, McBride M, Putnam P, Collins M, Chang G, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal immunology*. 2008;1 (4):289-96.
113. Bentley JK, Chen Q, Hong JY, Popova AP, Lei J, Moore BB, et al. Periostin is required for maximal airways inflammation and hyperresponsiveness in mice. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134 (6):1433-42.
114. Kou K, Okawa T, Yamaguchi Y, Ono J, Inoue Y, Kohno M, et al. Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2014;171 (2):283-91.
115. Li W, Gao P, Zhi Y, Xu W, Wu Y, Yin J, et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respiratory research*. 2015;16 (1):57.

116. Nocker RE, Schoonbrood DF, van de Graaf EA, Hack E, Lutter R, Jansen HM, et al. Interleukin-8 in airway inflammation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *International archives of allergy and immunology*. 1996;109 (2):183-91.
117. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *The Lancet*. 2008;372 (9643):1107-19.
118. Nockher W, Renz H. The role of neurotrophins in the pathogenesis of asthma and related diseases: allergy and asthma as prototypic neuro-immune diseases? *Clinical & Experimental Allergy*. 2002;32 (9):1266-8.
119. Reddel HK, Levy ML. The GINA asthma strategy report: what's new for primary care? *NPJ primary care respiratory medicine*. 2015;25 (1):1-4.
120. Oğuzülgen İ, Türkteş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi*. 2002;3 (3):232-5.
121. KOEPPNER V, Murdock K, Kooner S, Cockcroft D. Severe acute occupational asthma caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Annals of allergy*. 1985;55 (1):36-7.
122. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142 (4):832-6.
123. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *New England Journal of Medicine*. 1997;337 (20):1405-11.
124. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*. 2006;61 (5):518-26.
125. Ernst P, Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2012;18 (1):85-9.
126. Lee DK, Bates CE, Currie GP, Cowan LM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004;93 (3):253-8.

127. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170 (8):836-44.
128. Anderson GP. Current issues with β 2-adrenoceptor agonists. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2006;31 (2-3):119-30.
129. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*. 2000;55 (6):478-83.
130. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *The Lancet*. 1999;353 (9146):57-62.
131. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128 (2):308-14.
132. Ahn H, Lee Y. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7 (6):587-91.
133. Campbell I, Douglas J, Francis R, Prescott R, Reid D. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax*. 2004;59 (9):761-8.
134. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 (9).
135. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta 2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 (8).
136. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *New England Journal of Medicine*. 1996;334 (21):1380-8.
137. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Bengler J, Coats T, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg

- trial): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1 (4):293-300.
138. Pitsios C, Demoly P, Bilò M, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm G, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70 (8):897-909.
139. Türkteş H, Bavbek S, Celik G, Demir T, Gemiciođlu B, Günen H, et al. Treatment of severe asthma: expert opinion. *Tuberkuloz ve toraks*. 2014;62 (1):51-67.
140. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113 (1):59-65.
141. Reddel H, Jenkins C, Marks G, Ware S, Xuan W, Salome C, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *European respiratory journal*. 2000;16 (2):226-35.
142. Uysal MA, Mungan D, Yorgancioglu A, Yildiz F, Akgun M, Gemicioglu B, et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. *Quality of Life Research*. 2013;22 (7):1773-9.
143. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156 (1):229-33.
144. Kali A, Shetty KR. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian journal of pharmacology*. 2014;46 (6):579.
145. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E. serum endocan levels in patients with stable COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018;13:3367.
146. Abdel-Mohsen A, Allam E. Relationship between Serum Level of Endocan and Severity of Childhood Asthma. *The Egyptian journal of immunology*. 2018;25 (1):135-42.
147. Yamaya M, Nomura K, Arakawa K, Nishimura H, Lusamba Kalonji N, Kubo H, et al. Increased rhinovirus replication in nasal mucosa cells in allergic subjects is associated with increased ICAM-1 levels and endosomal acidification and is inhibited by L-carbocysteine. *Immunity, inflammation and disease*. 2016;4 (2):166-81.

148. Tsiologianni Z, Baker JR, Papaporfyriou A, Papaioannou AI, Papathanasiou E, Koulouris NG, et al. Sirtuin 1: Endocan and Sestrin 2 in Different Biological Samples in Patients with Asthma. Does Severity Make the Difference? *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9 (2):473.
149. Guo C-L, Sun X-M, Wang X-W, Guo Q. Serum eosinophil cationic protein is a useful marker for assessing the efficacy of inhaled corticosteroid therapy in children with bronchial asthma. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2017;242 (4):263-71.
150. Dodig S. Eosinophil cationic protein—current concepts and controversies. *Biochemia medica*. 2011;21 (2):111-21.
151. Kim C-K, Callaway Z, Fletcher R, Koh YY. Eosinophil-derived neurotoxin in childhood asthma: correlation with disease severity. *Journal of Asthma*. 2010;47 (5):568-73.
152. Wong C, Ho C, Ko F, Chan C, Ho A, Hui D, 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. *Clinical & Experimental Immunology*. 2001;125 (2):177-83.
153. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, Kashiwakuma D, Kagami S-i, Ohta S, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *Journal of Asthma*. 2019;56 (3):236-43.
154. Matsumoto H. Roles of Periostin in Asthma. *Periostin*: Springer; 2019. p. 145-59.
155. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132 (2):305-12. e3.

EKLER

Ek 1. Astım Kontrol Testi

1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?

Tamamen	1	Çoğunlukla	2	Bazen	3	Nadiren	4	Hiçbir zaman	5
---------	---	------------	---	-------	---	---------	---	--------------	---

2. Son 4 hafta süresince ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Günde bir kezden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-6 kez	3	Haftada 1-2 kez	4	Hiçbir zaman	5
------------------------	---	---------------	---	-----------------	---	-----------------	---	--------------	---

3. Son 4 hafta süresince astım şikayetleriniz kaç gece veya sabah sizi normal kalkış saatinden önce uyandırdı?

Haftada en az dört gece	1	Haftada 2-3 gece	2	Haftada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5
-------------------------	---	------------------	---	-----------------	---	------------------	---	--------------	---

4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?

Haftada en az dört gece	1	Haftada 2-3 gece	2	Haftada kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5
-------------------------	---	------------------	---	-------------	---	------------------	---	--------------	---

5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Hiç kontrol altında değil	1	Zayıf düzeyde	2	Bir dereceye kadar	3	İyi düzeyde	4	Tamamen kontrol altında	5
---------------------------	---	---------------	---	--------------------	---	-------------	---	-------------------------	---

Hasta toplam puanı: