



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ASTİM HASTALARINDA SERUM ENDOTOKSİN
DÜZEYİNİN ASTİM AğIRLIğI İLE İLİşKİSİ**

Dr. Özlem CANDAN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ASTİM HASTALARINDA SERUM ENDOTOKSİN
DÜZEYİNİN ASTİM AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Özlem CANDAN

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Füsun ERDENEN**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emeği olan, bilgisini ve tecrübesini büyük bir aşkla bizlere aktaran, iyi bir hekim olmanın yanı sıra nasıl hoşgörülü bir hekim olacağımı da öğrendiğim, bizlere her zaman bir anne şefkati ile yaklaşan, azmini, çalışkanlığını ve sabrını daima örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Füsun ERDENEN' e;

Bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, iyi birer hekim olmamızda büyük katkıları olan çok değerli hocalarım 1. Dahiliye Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na, 2. Dahiliye Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Hayri POLAT'a, 3. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA'ya, 5. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na, 6. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;

Asistanlığımın ilk yılında görev yaptığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki hocam Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a;

Hastanemize, eğitimimize ve bilimsel çalışmalarımızda olan katkılarından dolayı hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e;

Uzm. Dr. Semra DEMİR başta olmak üzere tüm uzman ve yandal uzmanı doktorlarımıza;

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım; Dr. Günışıl YALÇIN, Dr. Seda AYDIN, Dr. Damla YÜCEAKIN KÖKSALAN, Dr. Serhat KARDEŞLER, Dr. Duygu ŞAK, Dr. Mustafa BÜYÜKÜNLÜLER, Dr. Mehmet ÜNALDI, Dr. Serhat Uysal, Dr. Ece HAKAN ŞAHİN' e ve dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personel ve daha adlarını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma;

Her zaman olduğu gibi bu süreçte de tüm hoşgörüsüyle yanımda olan, hem mesai arkadaşım hem de hayat arkadaşım olan Dr. Selçuk CANDAN' a;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman bana ve hekimlik mesleğine verdikleri değeri hissettiren sevgili aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ASTİM.....	3
2.1.1. Tanım-Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Astım İçin Risk Faktörleri	5
2.1.3.1. Kişisel faktörler	5
2.1.3.2. Çevresel faktörler	6
2.1.4. Patogenez	8
2.1.4.1. Astım patolojisine genel yaklaşım	8
2.1.4.2. Fizyopatoloji	9
2.1.5. Astım Tanısı.....	9
2.1.5.1. Anamnez	10
2.1.5.2. Fizik muayene	10
2.1.5.3. PEF ölçümü.....	10
2.1.5.4. Solunum fonksiyon testleri	11
2.1.5.4. Alerjinin değerlendirilmesi	11
2.1.5.5. Hava yolu aşırı duyarlılığının ölçülmesi	12
2.1.5.6. İnflamatuvar belirteçler	12
2.1.5.7. Diğer tetkikler	13
2.1.6. Astım Tedavi ve İzlemi.....	13
2.1.6.1. Astımda kontrol kavramı	13

2.1.6.2 Astımda atak kavramı	15
2.1.6.3. Astım ağırlığı	15
2.1.6.4. Astım tedavisi	16
2.1.6.5. Astım tedavisinin izlemi	17
2.1.7. Hasta Eğitiminin Önemi	17
2.2. İNTESTİNAL MİKROBİYOTA	18
2.3. ENDOTOKSİN	21
2.3.1. Endotoksine Genel Bakış ve Tarihçe.....	21
2.3.2. Lipopolisakkaritin Yapısı	21
2.3.3. Metabolik Endotoksemi ve Astım	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

ABPA	: Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AH	: Antihistaminik
AKT	: Astım Kontrol Testi
BKI	: Beden Kitle İndeksi
CD14	: Cluster of Differentiation 14
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon
DM	: Diyabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FeNO	: Fractional Exhaled Nitric Oxide
FEV1	: Forced Expiratory Volume 1
FVC	: Forced Volume Vital Capacity
GINA	: Global Initiative For Asthma
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GÖR	: Gastroözofagial Reflü
HT	: Hipertansiyon
IG E	: Immunglobulin E
IRF-3	: İnterferon Regulatory Factor 3
İKS	: İnhale Kortikosteroid
KEBA	: Kısa Etkili β 2-Agonist
LAL	: Limulus Amebocyte Lysate
LBP	: Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LPS	: Lipopolisakkarid
LTK	: Lioteikoik Asit
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonisti
MAL	: Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88 Adapter-Like
MD-2	: Miyeloid Farklılaşma Faktörü-2
MEF 25-75	: Maximal expiratory flow 25-75
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFK-β	: Nükleer Faktör Kappa-β
NSAID	: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
PEF	: Peak Expiratory Flow
Pep G	: Peptidoglikan
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TIR	: Toll Like/Interlökin Reseptör
TLR	: Toll Like Reseptör
TRAM	: TRIF-Related Adapter Molecule
TRIF	: TIR-Domain-Containing Adapter-İnducing İnterferon-β
UEBA	: Uzun Etkili β2-Agonist

TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Astım değerlendirilmesi (1).....	14
Tablo 2. GINA semptomları kontrol kriterleri (1)	14
Tablo 3. Astımda atak riskini artıran durumlar (1)	15
Tablo 4. Astımda basamak tedavisi (1) + GINA 2015	17
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı	28
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 7. Astım hastalarının tanımlayıcı özellikleri I	29
Tablo 8. Astım hastalarının tanımlayıcı özellikleri II	30
Tablo 9. Astım hastalarının tanımlayıcı Özellikleri III.....	31
Tablo 10. Astım hastalarının tanımlayıcı Özellikleri IV.....	32
Tablo 11. Astım hastalarının klinik-laboratuvar özellikleri.....	33
Tablo 12. Astım şiddeti gruplarının cinsiyet dağılımı	34
Tablo 13. Astım şiddeti gruplarının yaş ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 14. Astım şiddeti gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 15. Astım şiddetiyle grupların klinik ve tedavi özelliklerinin ilişkisi.....	36
Tablo 16. Astım şiddeti gruplarının tedavi özelliklerinin dağılımı.....	37
Tablo 17. Astım şiddeti gruplarının klinik özelliklerinin dağılımı	39
Tablo 18. Astım şiddeti gruplarının SFT ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Astımda hava yollarında inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (1).....	9
Şekil 2. LPS emilimi, plazmada taşınması ve hedef dokulardaki etkileri (73).....	23



ÖZET

Amaç: Astım doğrudan ya da dolaylı uyaranlara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Kentleşmenin artması ile astım, atopi ve diğer alerjik hastalıklar artmıştır. Bu artışın nedeninin sadece akciğer kaynaklı olmadığı sistemik olduğu düşünülmektedir. Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Ülkemizde bu konuda önemli boyutta veri eksikliği vardır. Endotoksin lipopolisakkarit (LPS) yapıda olup gram negatif bakterilerin dış zarının ana bileşenidir. Akut ve kronik infeksiyonlarda rol alan bakterilerin virülans faktörlerinden biridir. İntestinal mikrobiyotada bulunan bakterilerden türeyen, biyolojik aktivitesinden endotoksin kısmının sorumlu olduğu LPS çeşitli nedenlerden dolayı bağırsaktan plazmaya daha çok emilir ve metabolik endotoksemiye neden olur. Doğal bağışıklık sisteminin Toll-like reseptörleri (TLR) endotoksin ile etkileşerek bağışıklığı ve inflamatuvar cevapları tetikler. Endotoksin bazı antikorların, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar medyatörlerin salgılanması ile karakterize olan bağışıklık sistemlerini harekete geçirir. Biz de bu çalışmamızda serum endotoksin düzeyinin astım ağırlığı ile ilişkisini saptamayı ve astım ile ilgili diğer demografik verileri ve laboratuvar parametrelerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 18 yaşından büyük çalışma için onamı alınmış, kooperasyonu ve oryantasyonu yeterli olan astım tanılı 67 hasta ve kronik hastalık öyküsü olmayan 15 sağlıklı gönüllü dahil edildi. 82 kişilik bu grubtan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve bu örneklerden uygun kit temin edildikten sonra endotoksin düzeyleri çalışıldı. Gebeler, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar, sigara içenler, diyabetes mellitus tanısı olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Yaş ortancaları 45(18-64) olan 52 kadın, 15 erkek toplam 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 33 tanesi hafif-orta astımlı gruba dahil iken 34 tanesi ağır astımlı gruba dahildi. Hafif-orta astımı olanların %81,8'i kadıinken, ağır astımı olanların %73,5'i kadındı. Astım şiddeti ile cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark saptanmadı. Hafif-orta astımlıların yaş ortalaması 36,42±10,72 iken, ağır

astımlıların yaş ortalaması $48,15 \pm 8,54$ 'tü. Ağır astımlıların yaş ortalaması hafif-orta astımlılara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Hasta grubunun fraksiyonel nitrik oksit (FeNO) ortancası 15(3-112) ppb (parts per billion) iken; kontrol grubunun 6(2-14) ppb idi. Hasta grubunun FeNO ortancası kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yine hafif-orta astım grubunun FeNO ortancası 9(3-37) ppb iken; ağır astım grubunun 17,5(6-112) ppb idi. Ağır astım grubunun FeNO ortancası hafif-orta astım grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,004$). Hasta grubunun endotoksin ortancası 14,78(3,59-304,55) EU/ml iken kontrol grubunun ortancası 15(4,01-74,06) EU/ml idi ve aralarında anlamlı fark saptanmadı. Hafif-orta astım grubunun endotoksin ortancası 15,21(3,69-304,55) EU/ml iken ağır astım grubunun ortancası 14,46(3,59-278,86) EU/ml idi ve aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda serum endotoksin düzeyinin astımla ve astım şiddeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Hasta sayısının kısıtlılığı, kullandıkları antiinflamatuvar ilaçlar, diyet değişkenliği, yakın zamanda kullanmış olabilecekleri antibiyotikler ve hiperlipidemi serum endotoksin düzeyini etkilemiş olabilir. Serum endotoksin düzeyinin astım hastalığındaki rolünün belirlenebilmesi için çok sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Astım, Endotoksin, Astım şiddeti, FeNO

ABSTRACT

Aim: Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation associated with airway hypersensitivity to direct or indirect stimuli. With the increase of urbanization, asthma, atopy and other allergic diseases have increased. It is thought to be that increase in asthma is not only dependent on the lung mediators but also there might be a systemic mediator effect. Asthma disease affects society not only economically but also socially. In our country, there is a significant lack of data on this issue. Endotoxin has a lipopolysaccharide (LPS) structure and is the main component of the outer membrane of gram negative bacteria. It is one of the virulence factors of bacteria involved in acute and chronic infections. LPS derived from bacteria found in intestinal microbiota, the endotoxin part of which is responsible for its biological activity is absorbed from the intestine to the plasma for various reasons and causes metabolic endotoxemia. Toll-like receptors of the natural immune system (TLR) interact with endotoxin to induce immune and inflammatory responses. Endotoxin activates the immune systems that are characterized by the secretion of certain antibodies, cytokines and other inflammatory mediators. In this study, we aimed to determine the relationship between serum endotoxin level and asthma severity and to evaluate other demographic data and laboratory parameters related to asthma.

Materials and Methods: The study included 67 patients with the diagnosis of asthma and 15 healthy volunteers without a history of chronic disease. Subjects in both groups were older than 18 years of age. All participants who had adequate cooperation and orientation gave informed consent for the study. Blood samples of the 82 patients were centrifuged and after obtaining the appropriate kit, endotoxin levels were studied from these samples. Pregnant women, patients with acute infection, acute vascular event, malignancy history, diabetes mellitus diagnosis, inadequate orientation, smokers were not included in the study.

Conclusion: A total of 67 patients (52 female, 15 male) with a median age of 45(18-64) were included in the study. Thirty-three of these patients were in the mild-to-moderate severity asthma group, while 34 were in the severe asthma group. While

81.8% of patients with mild to moderate asthma were women, 73.5% of those with severe asthma were women. There was no significant difference between the severity of asthma and gender distribution. The mean age of the mild-moderate asthmatics was 36.42 ± 10.72 and the mean age of severe asthma patients was 48.15 ± 8.54 . The mean age of severe asthmatics was significantly higher than that of mild to moderate asthmatics. The fractional exhaled nitric oxide (FeNO) median of the patient group was 15(3-112) ppb (parts per billion); whereas the control group was 6(2-14) ppb. The FeNO median of the patient group was significantly higher than the control group. The median FeNO of the mild to moderate severity asthma group was 9(3-37) ppb; and 17.5(6-112) ppb in the severe asthma group. The FeNO median of the severe asthma group was significantly higher than the mild-moderate asthma group ($p=0.004$). The median endotoxin of the patient group was 14.78(3.59-304.55) EU / ml whereas the median of the control group was 15(4.01-74.06) EU / ml and no significant difference was found between them. The median endotoxin median of the mild-moderate asthma group was 15.21(3.69-304.55) EU / ml, while the median severity of severe asthma group was 14.46(3.59-278.86) EU / ml and no significant difference between them was observed.

Result: Our study showed that serum endotoxin level is not related to asthma and asthma severity. The limited number of patients, the anti-inflammatory drugs used by the patients, their eating habits, antibiotics they may have recently used, and the hyperlipidemia may have affected the endotoxin level. In order to determine the role of serum endotoxin in asthma, comprehensive studies with larger number of patients are needed.

Key words: Asthma, Endotoxin, Asthma severity, FeNO

1.GİRİŞ

Astım doğrudan ya da dolaylı uyaranlara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1).

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir (1). Astım son yıllarda hem çocuklarda hem erişkinlerde yaygın hale gelmiştir (2). Kentleşmenin artması ile astım, atopi prevalansı ve diğer alerjik hastalıklar artmıştır. Bu artışın nedeninin sadece akciğer kaynaklı olmadığı sistemik olduğu düşünülmektedir (3). Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir. Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (4).

Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Bu nedenle astımın topluma maliyeti hesaplanırken sadece hastane ve tedavi giderleri değil, iş gücü kaybı (hasta ve hasta yakınlarının) ile astıma bağlı erken ölümler de göz önüne alınmalıdır. Ülkemizde bu konuda veri eksikliği vardır (4).

Endotoksin lipopolisakkarit (LPS) yapıda olup gram negatif bakterilerin dış zarının ana bileşenidir. Akut ve kronik infeksiyonlarda rol alan bakterilerin virülans faktörlerinden biridir (5). İntestinal mikrobiyotadan türeyen endotoksin bağırsak permeabilitesindeki artış sonucu plazmaya daha çok geçer (6). Doğal bağışıklık sisteminin Toll-like reseptörleri (TLR) endotoksin ile etkileşerek bağışıklığı ve inflamatuvar cevapları tetikler (7). Endotoksin, bazı antikorların, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar medyatörlerin salgılanması ile karakterize olan bağışıklık sistemlerini harekete geçirir (8).

Astımda görülen akut inflamatuvar değişikliklere odaklanılmasına rağmen çoğu hastada uzun yıllardır olan inflamasyon kronik bir durumdur. Astımdaki persistan inflamasyona katılan mekanizmalar yeteri kadar anlaşılammıştır. Kronik

inflamatuvar duruma eklenen akut inflamatuvar epizodlar astım atakla uyumludur. Çoğu inflamatuvar hücreler predominant anahtar hücre olmadan astıma karışırlar (3).

Literatür tarandığında yaşanan çevrede bulunan ve inhalasyonla vücuda alınan endotoksin düzeyi ile astım-astım ağırlığı arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. Örneğin bir çalışmada ev tozlarındaki endotoksin düzeyi ile astım arasındaki ilişkiye bakılmıştır ve endotoksin düzeyi ile astım arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür (9). Ancak serum endotoksin düzeyi ile astımın şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak bir çalışma olmadığı görülmüştür.

Biz bu çalışmamızda intestinal mikrobiyota ve endotoksin hakkında yol gösterici yeni bilgiler öğrenmeyi, serum endotoksin düzeyi ile astım ağırlığı arasındaki ilişkiyi saptamayı, ayrıca hastaların diğer biyokimyasal değerlerini, solunum fonksiyon testi parametrelerini, kliniğini ve demografik verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. Tanım-Tarihçe

Astım doğrudan ya da dolaylı uyarılara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi solunum yolu semptomları ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile birlikte tanımlanır. Semptomlarla birlikte hava akımı kısıtlılığı ve yoğunluğu da karakteristik olarak zaman içinde değişkenlik gösterir. Bu varyasyonlar genellikle alerji veya iritanlar, egzersiz, hava değişimi veya solunum infeksiyonları gibi çeşitli faktörlerle tetiklenir (1).

Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelterek haftalarca veya aylarca olmayabilir. Diğer yandan, hastalarda epizodik alevlenmeler görülebilir. Bu alevlenmeler hayatı tehdit edici olabilir ve hastalar ve toplum için önemli bir yük oluşturabilir. Kronik inflamasyon semptomlar olmadığında veya solunum fonksiyonları normal olduğunda da devam etse de tedavi ile düzelebilir (10). Şu ana kadar birçok astım tipi tanımlanmıştır (11,12). Bunlardan bazıları şöyledir:

- **Alerjik astım:** En kolay tanınan astım fenotipidir. Genellikle çocukluk çağında başlar. Hastaların büyük çoğunluğunda egzama, alerjik rinit veya ilaç alerjisi gibi alerjik hastalıklara yönelik geçmiş ve/veya aile öyküsü mevcuttur. Genellikle eozinofilik hava yolu inflamasyonu gösterir.
- **Non-alerjik astım:** Bazı yetişkinlerde alerji ile ilişkili olmayan astım vardır. Bu hastaların balgam hücre profili nötrofilik veya eozinofilik olabilir ya da sadece birkaç inflamatuvar hücre (hafif granülositik) içerebilir.

- **Geç başlangıçlı astım:** Bazı yetişkinler, özellikle kadınlar erişkin yaşta astım tanısı alırlar. Bu hastalar non-alerjik olma eğilimindedir.
- **Fiks hava akımı kısıtlılığı ile birlikte olan astım:** Uzun süreli astımı olan hastalarda hava yolu yeniden yapılanmasına bağlı olduğu düşünülen sabit bir hava akımı kısıtlılığı vardır.
- **Obeziteyle ilişkili astım:** Bazı obez astımlılarda daha belirgin solunum semptomları ve daha az belirgin eozinofilik hava yolu inflamasyonu vardır.

Astım Yunanca ‘‘kısa alınan nefes, sıkıntılı solunum’’ anlamına gelmektedir. Eski Mısır ve Yahudi yazıtlarında astımdan genişçe bahsedilmiştir. Hipokrat ve Galen astımın beyinden kaynaklanan bir hastalık olduğunu düşünmüşlerdir. Astımın ilk bilinen tanımı Kapadokyalı Aretaios tarafından yapılmıştır. 1674 yılında Willis astımın bronş darlığına bağlı olduğunu bildirmiştir. 1816 yılında Laennec stetoskop kullanarak astımın tanımına katkıda bulunmuş ve astımın sinir uyarılarına bağlı bronş darlığına bağlı olduğunu söylemiştir. 1905 yılında Ömme 1919 da Ramiez astımı alerjik olan ve olmayan diye iki gruba ayırmıştır.

İlaç tedavisinde ilk kullanılan atropindir. İlk kez 17. yüzyılda Hindistan’da kullanılmıştır. 1888’de Albecht Kossil teofilini üretmiştir. 1968’de salbutamol, 1970’te terbutalinin astım tedavisinde kullanılması tedavide bir devrim sayılır. 1972 yılında inhaler kortizonun astım tedavisine girmesiyle tedavi mümkün hale gelmiştir. Daha sonraki yıllarda bu ilaçların çeşitli türevleri üretilerek astım kontrol edilebilir bir hastalığa dönüştürülmüştür (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği, ayrıca yaklaşık 250 bin kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (14,15). Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur (15,16).

The International Society for Augmentative and Alternative Communication tarafından 56 ülkeyi kapsayan bir araştırmaya göre astım sıklığının en yüksek görüldüğü ülkeler İngiltere, Yeni Zelanda, Avustralya ve İrlanda Cumhuriyetidir. Görülme sıklığının en az olduğu ülkeler ise Doğu Avrupa Ülkeleri, Endonezya, Yunanistan, Çin, Tayvan ve Özbekistan'dır (17). Modern yaşam biçiminin benimsenmesi ve şehirleşmenin artmasıyla bu prevalansın giderek artacağı düşünülmektedir (14,18).

Ülkemizde ise 2003 Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması Hane Halkı Araştırmasına göre astım, ulusal düzey yaş grubu dağılımında 0-14 yaş grubu içerisinde erkeklerde %0,2 oranı ve 15-59 yaş grubu içerisinde astım %1,3 oranı ile ölüme neden olan hastalıklar içerisinde olup, ölüme neden olan ilk 20 hastalık içerisinde yer almaktadır (17,19).

Türkiye de astım prevalansının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi artış gösterdiği anlaşılmaktadır. Ülkemizde astım prevalansı batılı gelişmiş ülkelerden düşük, Doğu Avrupa ve Asya'daki birçok ülkeden ise daha yüksektir (17,20).

2.1.3. Astım İçin Risk Faktörleri

Astım gelişiminde, kişisel ve çevresel faktörler etkileşerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (1,16).

2.1.3.1. Kişisel faktörler

- **Genetik:** Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince kanıt bulunmakla birlikte ailesel birikim göstermesi, tek yumurta ikizlerinin ikisinde birden astım görülme oranının (konkordans) çift yumurta ikizlerinden daha fazla olması astımın genetik geçişli bir hastalık olduğunu destekleyen bulgulardır (1,21). Anne veya babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30' a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin astımlı olması durumunda ise bu risk %60-70' lere ulaşmaktadır (1,2,21).
- **Cinsiyet:** Erkek cinsiyet çocukluk yaş grubu için astım açısından risk oluşturur. Ergenlik döneminden önce astım erkek çocuklarda

kızlardan 2 kat fazla görülmektedir (1,20). Bu dönemden sonra aradaki fark kalkmaktadır. Yetişkin dönemde ise astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha fazla hale gelmektedir (22,23).

- **Obezite:** Çeşitli araştırmalarda beden-kitle indeksi yüksek olan kişilerde astımın daha fazla görüldüğü, astım gelişme riskinin obezlerde obez olmayanlara göre 2,7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (17,24).

2.1.3.2. Çevresel faktörler

- **Allerjenler:** Ev tozu akarları (iç ortam allerjenlerinden), hayvansal allerjenler (böcekler, kedi, köpek), mantarlar, polenler (dış ortam allerjeni) astım gelişimi açısından önem taşımaktadırlar. Kişinin duyarlı olduğu allerjenle karşılaşması astım semptomlarının ortaya çıkmasına ve semptomların kalıcı hale gelmesine neden olabilmektedir (1,25).
- **İnfeksiyonlar:** Astımın solunum sistemi infeksiyonları ile ilişkisi oldukça karmaşıktır ve çelişkili durumlar söz konusudur (1,25). Yaşamın erken döneminde geçirilen infeksiyonların atopi gelişimine karşı koruyucu ve astım riskini azaltıcı etkileri olduğu öne sürülmektedir (25,26). Kreşe giden veya kendisinden büyük okula giden kardeşi olan çocuklarda sonraki yıllarda alerjik hastalık ve astım gelişimi daha az olabilmektedir (26). Buna karşın çocukluk çağında geçirilen viral infeksiyonla astım gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu da düşünülmektedir. Ayrıca akut viral solunum sistemi infeksiyonları hem çocuk hem erişkin yaş grubunda astım semptomlarında artışa yol açmaktadır (26,27).
- **Hava kirliliği:** Astım gelişimi ile hava kirliliği arasındaki ilişki kesin değildir. Hava kirliliği olan bölgelerde yaşayan çocukların akciğer fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiş ancak astım gelişimine neden olduğu gösterilememiştir. Buna karşın hava kirliliğindeki artışın astım alevlenmesini artırdığı gösterilmiş ve bu durumun bireyin duyarlı olduğu özgül antijenlerin artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (1,28).

- **Sigara dumanına maruziyet:** Sigara içmek astım gelişimi için risk faktörüdür. Çocuklarda prenatal ve postnatal dönemde tütün dumanına maruziyet astım sıklığını belirgin olarak artırmaktadır (29). Anneleri sigara içen infantlarda hayatlarının ilk yılında hışıltılı solunum görülme olasılığı annesi sigara içmeyen infantlara göre 4 kat daha yüksektir (1,30). Astım hastalarında tütün maruziyeti akciğer fonksiyonunun azalmasını hızlandırır. Astımın şiddetini olumsuz yönde etkileyerek hastaların tedaviye cevabını azaltır. Bu da astımın kontrol altına alınma olasılığının azaltmasına neden olur (31).
- **Diyet:** Beslenme ile astım arasındaki ilişki net olarak belirlenememiştir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda inek sütü ve hazır mamalarla beslenen çocuklarda erken çocukluk dönemindeki hışıltılı solunum oranı anne sütü ile beslenenlere oranla daha yüksek saptanmıştır (1,32). Son zamanlarda yayınlanan sistemik bir derleme sonucunda vitamin C, D, E alımı, Akdeniz tipi beslenme ve meyve tüketimi ile astım gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (33). Fakat randomize kontrollü çalışmalar, astım gelişimini engellemek ve astım semptomlarını iyileştirmek için çocuk ve erişkinlerde ek antioksidan alımını şu an için destekler sonuçlara sahip değildir (33).
- **Mesleki ajanlar:** 300'den fazla maddenin mesleksel astımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu maddeler içinde immunojen olarak bilinen ve hava yolu yanıtını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar, ileri derecede reaktif küçük moleküller olan izosiyanatlar gibi moleküllerle IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır (34,35). Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar IgE aracılıklı ve hücreli olup hastalığın ortaya çıkması için maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zaman dilimi gerekmektedir (36). Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Çok yüksek dozlardaki iritan maruziyeti bazen

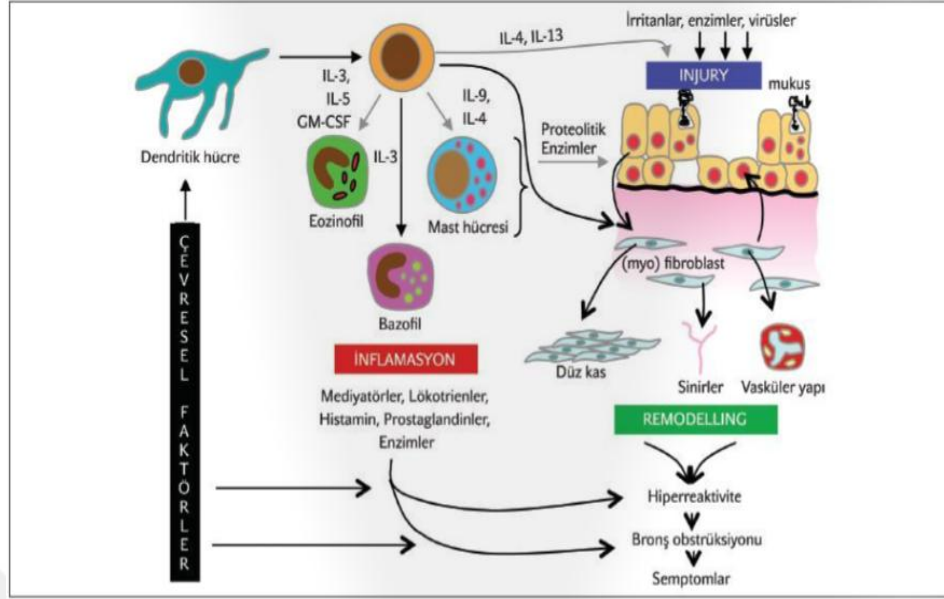
bazen astıma sebebiyet vermekte ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir (36).

2.1.4. Patogenez

2.1.4.1. Astım patolojisine genel yaklaşım

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörleri içerir (1-2). Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli dir. Astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir (37). İnflamasyonun fizyolojik etkileri ana bronşlarda en belirgindir. Astım büyük hava yolları ile birlikte daha çok küçük bronşları ve bronşiyolları de etkileyebilir (38). Hava yolu inflamasyonuna hava yolu düz kasları ve subepitelyal lamina retikularisin kalınlaşması, hava yolu duvarında matriks birikimi, mikrodamarlarda ve sinir ağlarında artış, artmış submukozal bezler ve mukoza metaplazisi eşlik eder (38). Tüm bu olayların sonucunda bronş lümeni daralır. Aynı zamanda, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda da artış olur (38,39). Bu inflamatuvar yanıt ve yapısal değişikliklerde birçok hücre ve mediyatörler rol almaktadır:

- **İnflamatuvar hücreler:** Esas olarak inflamasyonda etkili olan hücreler eozinofiller olmakla birlikte hava yolu inflamasyonunda mast hücreleri, dentritik hücreler, makrofajlar, natural killer T hücreleri, Th2 lenfositleri ve nötrofiller de rol oynar (1,38).
- **Hava yolu yapısal hücreleri:** İnflamatuvar hücreler dışında epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, myofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol oynayan hava yolu yapısal hücreleridir (3,39).
- **Mediyatörler:** Astımla ilişkili çok sayıda mediyatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 beta, TNF-alfa, GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13' ü içeren sitokinler, histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2' dir (1,38,40,41).



Şekil 1. Astımda hava yollarında inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (1)

2.1.4.2. Fiziopatoloji

Astım fiziopatolojisinde hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması mukus sekresyonu artışı ve mukus tıkaçları bu tıkanmaya sebebiyet verir (38).

Astım tanımının bileşenlerinde biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı, normalde zararsız olan bir uyarana karşı astımlı hastanın hava yollarının daralarak yanıt vermesidir. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizmasında, birkaç hipotez öne sürülmüş olmakla birlikte, astım mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (42,43).

2.1.5. Astım Tanısı

Astım tanısı anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testi ve diğer laboratuvar tetkikleri ile konulur (4).

2.1.5.1. Anamnez

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Nefes darlığı, hırıltı, öksürük, göğüste baskı hissi gibi semptomları varlığı ile tanı konulabilir. Bu semptomların zaman içinde ağırlığı ve sıklığı değişkendir. Bu semptomlar mevsimsel olarak değişkenlik gösterebileceği gibi gece sabaha karşı artabilir. Soğuk hava, infeksiyon, egzersiz ya da allerjenler tarafından tetiklenebilir (14,15).

2.1.5.2. Fizik muayene

Solunum sisteminin fizik muayenesinin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Eğer hasta semptomatik değilse fizik muayene bulgusu yoktur (14). Semptomatik olan hastada en sık rastlanan fizik muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Solunum sesi normal bulunan bazı astımlı hastalarda oskültasyon sırasında zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilir. Anamnez ve fizik muayene sırasında hemen her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür.

Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer fizik muayene bulguları gözlenir (1,7).

2.1.5.3. PEF ölçümü

PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astım tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir (1). Bununla birlikte spirometri ile FEV1 ölçümü, PEF ölçümünden daha güvenilirdir.

PEF metreler ucuz, taşınabilir ve hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Hastanın tedaviye uyumunu artırabilir. Bununla birlikte PEF değeri, ne çocuklarda ne de erişkinlerde diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV1 gibi) korele olmayabilir.

PEF ölçümü efora bağlı olduğundan ve cihazlar arasında değerler değişkenlik gösterebileceğinden yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (1,44). Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaçlar kullanılmadan önce yani PEF değerinin en

düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür (1). Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir. Günlük değişkenliğin erişkinlerde > %10, çocuklarda ise > %13 olması astım lehine kabul edilebilir (40,44).

2.1.5.4. Solunum fonksiyon testleri

Bu testler hava yolu darlığı derecesinin, reverzibilitesinin ve değişkenliğinin saptanmasına yardımcı olur. Solunum fonksiyon testlerinin normal olması tanıyı ekarte ettirmez (1). Solunum fonksiyon testleri normal ama astım ile uyumlu semptomları olan hastalarda hava yolu duyarlılığının ölçülmesi için provokasyon testlerine başvurulur (1,7).

Solunum fonksiyon testlerinde astım tanı kriterleri: (1)

- Tanısal süreç sırasında en az bir kez FEV1 düşüklüğü ve FEV1/FVC' de azalmanın tespit edilmesi (normalde erişkinlerde > 0,75-0,80)
- 200-400 mikrogram salbutamol veya eşdeğerinin uygulanmasının ardından 10-15 dakika sonra FEV1 de başlangıç değerine göre > %12 ve 200ml artış olması (> %15 ve > 400 ml ise tanı daha kesin)
- Solunum yolu infeksiyonu olmadan 4 hafta tedaviden sonra FEV1 değerinde bazale göre > % 12 ve > 200ml artış (veya PEF değerinde > %20 artış)
- FEV1' de bazale göre > %10 ve 200 ml düşüş
- Standart metakolin veya histamin dozları ile FEV1' de kontroller arasında > %12 ve > 200 ml değişkenlik

2.1.5.4. Alerjinin değerlendirilmesi

Astım ile alerjik hastalıklar arasında kuvvetli bir ilişki söz konusudur. Astımda alerjik değerlendirme yapılması; alerjik astım tanısı konulması, alerjiden korunma, alerjene spesifik immünoterapinin değerlendirilmesi ve ağır astımlı olgularda anti Ig-E tedaviye karar verilmesi açısından çok değerlidir (45).

Alerji düşünölen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir. Bu testin esas amacı atopik astımı olan hastaları saptamak ve hastanın bulunduğu ortamda kendisini etkileyen bir allerjen varsa ondan uzaklaşmasını sağlamaktır (46).

Spesifik IgE ölçümü, atopinin değeriendirilmesi için kullanılabilir fakat pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Ancak koopere olamayan, yaygın cilt hastalığı veya anaflaksi öyküsü olan hastalarda tercih edilebilir (1).

Serum total IgE ölçümünün ise kişisel bazda hiçbir değeri yoktur. Bununla birlikte optimal tedaviye rağmen astım kontrolünde problem yaşanan, ağır astım düşünölen ve anti-IgE tedaviye aday hastalarla allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) düşünölen olgularda total IgE ölçümü gerekir (45).

2.1.5.5. Hava yolu aşırı duyarlılığının ölçülmesi

Hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarının sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük miktarlardaki iritanlara karşı aşırı bronkokonstriktif cevap vermesidir. Astım düşünölen ancak solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda metakolin, histamin, adenozin, manitol veya egzersiz ile bronş provakasyonu astım tanısının konmasına yardımcı olabilir (44,47,48).

Test sonucu genellikle FEV1'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmaya neden olan konsantrasyon olarak ifade edilir. Test sırasında ortaya çıkabilecek sorunlar nedeniyle test eğitimli personeller tarafından yapılmalıdır ve FEV1 değeriinin beklenene göre < %70 olduğu durumda test mümkün olduğunca yapılmamalıdır (1). İnhale steroid kullanmayan bir kişide negatif bronş provokasyon testi astım tanısını ekarte ederken, pozitif sonuç hastanın kesinlikle astım olduğu anlamına gelmez (49).

2.1.5.6. İnflamatuvar belirteçler

Astım olgularında hava yolu inflamasyonunun değeriendirilebilmesi için spontan veya indüklenmiş balgamda total hücre sayıları, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler ve mediyatörler ölçülebilir (50,51).

2.1.5.7. Diğer tetkikler

Astım hastaları ilk muayeneye geldiklerinde diğer hastalıkları ekarte etmek için PA akciğer grafisi çekilir. Genelde normal olmakla birlikte bazen hiperinflasyon bulguları saptanabilir (52). Serum eozinofil yüksekliği astım tanısına özgün değildir, takiplerde rutin kullanımı önerilmez. Astım tanılı bir olguda $> \%10$ eozinofili varsa astımla birlikte seyreden eozinofilik akciğer hastalıkları araştırılmalıdır (45,52).

2.1.6. Astım Tedavi ve İzlemi

Her hastanın tedaviye başlanmadan önce ya da tedavi takibinde ayrıntılı olarak değerlendirilmeli. Astım kontrol düzeyi, tedavi uyumu, inhalasyon tekniği, komorbiditeler açısından irdelenmeli ve FEV1 değerleri kayıt altına alınmalıdır (1).

2.1.6.1. Astımda kontrol kavramı

Astım tedavisinde hedef astım kontrolünü sağlamaktır. Astım kontrolü semptomların kontrolünü ve gelecek risklerin (astım atağı, persistan hava akımı kısıtlılığı gelişmesi, ilaç etkileri gibi) önlenmesini kapsar. Gündüz ve gece semptomlarını sıklığı, aktivite kısıtlaması olup olmaması ve kurtarıcı ilaç kullanımı sıklığı semptom kontrol kriterleridir (1).

Semptom kontrolünün yeterli olmaması astım atak riskini artıran nedenler arasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Atakların artması acil servis ve hastane başvurularını artırmakla birlikte tedavi maliyetini, hastalığın prognozunu ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler (1,52). Tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri seyrek olarak ortaya çıkar, fakat inhale kortikosteroidler (İKS) yüksek dozlarda kullanılırsa sistemik yan etkilere sebep olabilir. İnhalasyon tekniğinin hatalı olması ise lokal yan etkilere neden olabilir (52,53). Tablo 2 de Global Initiative For Asthma (GINA) semptom kontrol kriterleri özetlenmiştir (1).

Astımın güncel kontrol durumu, atak risk faktörlerinin ve solunum fonksiyon testinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Kontrol temelli tedavi hastada “astım kontrol düzeyini belirlenmesi -buna göre tedavinin düzenlenmesi- tedaviye yanıtın izlemesi” ile giden kesintisiz aktif bir döngüdür (1,52).

Tablo 1. Astım değerlendirilmesi (1)

1) Astım kontrolünü değerlendir <ul style="list-style-type: none">• Son 4 haftadaki semptom kontrolünü değerlendir.• Ataklar, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri açısından riskleri belirle.• Tedaviye başlamadan önce ve tedaviyi izlerken solunum fonksiyonlarını ölç ve kaydet.
2) Tedavi durumunu değerlendir <ul style="list-style-type: none">• Hastanın halen almakta olduğu tedaviyi belgeledir.• İnhalasyon tekniğini gör, hasta uyumunu sağla, ilaç yan etkisi durumunu değerlendir.• Hastaya yazılı eylem planı ver.• Hastanın tedaviye bakışımı ve tedaviden beklentilerini öğren.
3) Komorbiditeleri değerlendir <ul style="list-style-type: none">• Rinit, sinüzit, rinosinüzit, gastroözefageal reflü, obezite, obstruktif uyku apnesi, depresyon, anksiyete gibi komorbiditeler hastanın semptomlarını artmasına, yaşam kalitesinin bozulmasına ve bazen kötü astım kontrolüne neden olabilir.

Tablo 2. GINA semptomları kontrol kriterleri (1)

SEMPTOM KONTROLÜ			SEMPTOM KONTROL DERECEŚİ		
Son 4 haftada olan semptomlar			Kontrol altında	Kısmi kontrol altında	Kontrolsüz
Gündüz semptomu haftada >2	Evet	Hayır	Evet yanıtı hiç yoksa	1-2 tane evet yanıtı varsa	3-4 tane evet yanıtı varsa
Gece astımla uyanma	Evet	Hayır			
Kurtarıcı ihtiyacı haftada >2	Evet	Hayır			
Astıma bağlı aktivite kısıtlılığı	Evet	Hayır			

2.1.6.2 Astımda atak kavramı

Astım tanılı hastada hızlı ve ilerleyici olarak astım semptomlarının ortaya çıkması veya bu semptomların artması ile solunum fonksiyon testinin bozulması durumudur (1,21). Astım hastasının ilerde astım atağı geçirme ihtimalinin olup olmadığına karar vermek ve gerekli önlemleri almak gerekir. Semptomların kontrol altına alınması atak sayısının azalmasını sağlar (52). Semptomlardan bağımsız olarak atak riskini artıran çok sayıda neden mevcuttur. Bunlardan bir veya birkaçının olduğu hastada astım atak riski artmıştır (1).

Tablo 3. Astımda atak riskini artıran durumlar (1)

- Yetersiz semptom kontrolü
- Bir önceki yıl atak öyküsünün olması
- Yüksek doz kortikosteroid ilaç kullanıyor olması (ayda>1 kutu)
- Yetersiz inhale steroid kullanımı (reçete edilmemiş olması, hasta uyumsuzluğu ve inhalasyon tekniğinin iyi olmaması)
- FEV1' in düşük olması (<%60)
- Sigara içimi
- Komorbiditeler (obezite, rinosinüzit vb)
- Psikososyal sorunlar
- Gebelik
- Kan veya balgam eozinofilisi
- Astım atağı nedeniyle entübasyon veya yoğun bakıma yatış öyküsü
- Son 1 yılda ≥ 1 ağır atak varlığı

2.1.6.3. Astım ağırlığı

Eskiden astım ağırlığı hastanın semptomlarının yoğunluğuna, solunum fonksiyonlarının derecesine, atak olup olmasına göre sınıflandırılıp tedaviye hastanı ağırlığına göre karar verilirdi. Artık astım ağırlığı retrospektif olarak semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır. En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında tutulan astım hastasında (1):

- Basamak 1-2 tedavisi ile (düşük doz inhale kortikosteroid, lökotrien antagonisti, sadece kortikosteroid ilaç) sağlanabiliyorsa ‘hafif astım’,

- Basamak 3 tedavisi ile (düşük doz inhale kortikosteroid + uzun etkili beta agonist) sağlanabiliyorsa ‘orta astım’,
- Basamak 4-5 tedavisi ile (orta-yüksek doz inhale kortikosteroid + uzun etkili beta agonist ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa ‘ağır astım’ denilmektedir.

Bazen hastanın ağır astım mı yoksa kontrol altına alınamamış astım mı olduğu net anlaşılamaz. Böyle hastaların çoğu ağır astım değil kontrol altına alınamamış astımdır. Tedaviye yanıt alınamayan bu grupta öncelikle astım tanısı kesinleştirilmelidir. Hasta uyumu sağlanıp hastanın ilaçlarını düzgün kullandığına emin olunmalıdır. Rinit, sinüzit, obezite, obstruktif uyku apne sendromu, gastroözefagial reflü (GÖR) gibi eşlik eden hastalıklar mevcutsa bu hastalıklar tedavi edilmeli; hasta tetikleyicilerden uzaklaştırılmalıdır (1,38).

2.1.6.4. Astım tedavisi

Tedavide amaç en iyi semptom ve günlük aktivite düzeyini sağlamakla birlikte astım atakları, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri gibi durumları azaltmaktır (1). Astım tedavisinde ilaçlar kabaca kontrol edici ilaçlar ve semptom giderici ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar kronik inflamasyonun kontrol altına alınmasını ve bronş düz kas kasılmasının düzeltilmesi hedeflenir. Bu grupta bulunan ilaçlar: inhale ve sistemik steroidler, lökotrien antagonistleri, uzun etkili beta 2 agonistler, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti-IgE gibi ilaçlardır. Semptom giderici ilaçlar ise hızlı etkili beta 2 agonistler, kısa etkili inhaler antikolinerjikler, oral kısa etkili beta 2 agonistler ve kısa etkili teofilindir. Bu ilaçlar bronkospazmı gidermek için kullanılır (1,38,52).

Tablo 4. Astımda basamak tedavisi (1) + GINA 2015

	1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak
İlk seçenek kontrol edici		Düşük doz İKS	Düşük doz İKS/UEBA	Orta/Yüksek doz İKS/UEBA	4. basamağa ek olarak anti-IgE gibi ajanlar
Diğer kontrol edici seçenekler	Düşük doz İKS	LTRA Düşük doz teofilin	Orta/Yüksek doz İKS veya düşük doz İKS + LTRA/+teofilin	Tiotropium ekle Yüksek doz İKS veya düşük doz İKS + LTRA/+teofilin	Tiotropium ekle Düşük doz oral steroid ekle
Kurtarıcı	Gerektiğinde KEBA		Gerektiğinde KEBA veya düşük doz İKS/formeterol kombinasyonu		

İKS: İnhal e kortikosteroid, KEBA: Kısa etkili beta agonist, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, UEBA: Uzun etkili beta agonisti

Basamak tedavisi astım kontrol düzeyine göre tedavinin ayarlandığı ve ideal tedavinin uygulanmasını amaçlayan bir algoritmadır (1). Eğer hasta kontrol altına alınamamışsa ilaç doz ve çeşidinin artırılması yoluna gidilir (basamak çıkmak). En az 2-3 aydır kontrol altında olan, iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması yoluna gidilir (basamak inmek) (1,46).

2.1.6.5. Astım tedavisinin izlemi

Astım tedavisinin izlemi oldukça önemlidir. Tedavi basamağı ne olursa olsun astım kontrol altına alındığında kontrolün devamlılığını sağlamak için hastanın yakın izlemi gerekmektedir. Kontrol sağlanan kadar 4 haftada bir, kontrol sağlandıktan sonra üç ayda bir hastanın değerlendirilmesi önerilir. Araya atak girmişse hasta daha erken görülür (2-4 hafta sonra) (1).

2.1.7. Hasta Eğitiminin Önemi

Etkin bir astım tedavisinin sağlanabilmesi için hasta ile tedaviyi yürüten sağlık çalışanı arasında iyi bir iletişimin sağlanması gerekir. Hasta eğitimi kişinin özgüven kazanmasını, gerekli becerileri kazanarak astım tedavisinde etkin rol oynamasını sağlar (5).

Astım eğitimi hastanın, ailesinin veya bakımından sorumlu olan kişilerin eğitimi ve hastayla karşılaşan sağlık personellerinin eğitimi olarak özetlenebilir.

Eğitimin amacı sağlık çalışanlarıyla astımlı hastanın kendisi veya ailesi arasında iyi bir işbirliği sağlamak böylece hastalığın tedavisine katılımları için onları gerekli bilgi ve becerilerle donatmaktır. İlk görüşmede astım konusunda szlı bilgilendirme yapmanın yanı sıra yazılı ve resimli bilgilerin verilmesi de bu amaç doğrultusunda oldukça önemlidir (1,22,24).

2.2. İNTESTİNAL MİKROBİYOTA

İnsanlar mikroorganizmaların yaklaşık 4 milyon yıldır varlığını sürdürdüğü bir biyosferde yaşamakta ve biyosferi etkilemektedir (53). Son zamanlarda mikrobiyom ve mikrobiyota terimleri oldukça sık kullanılmaktadır. İnsanlarla birlikte yaşayan mikroorganizmaların tamamına mikrobiyota, bu mikroorganizmaların genlerine ise mikrobiyom denmektedir (54). İnsan mikrobiyotasını çoğunluğu bakteriler olmak üzere virüsler, mantarlar ve diğer bazı ökaryotik mikroorganizmalar meydana getirir. İnsan florasındaki bakteri genomu insan genomundan 150 kat daha fazladır ve insan vücudunda insan hücre sayısından 10 kat daha fazla mikroorganizma mevcuttur. Bu demek oluyor ki insan, %10 insan ve %90 mikrobiyota hücrelerinden oluşan bir holobionttır (55,56).

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda mikrobiyota gözardı edilmiş bir organ gibi değerlendirilebilir. İntestinal mikrobiyota başta olmak üzere insan vücudundaki mikrobiyota, kişinin sağlık ve hastalık durumlarını, bağışıklık sistemi fonksiyonlarının normal gelişimini ve bağışıklıkta görev alan hücrelerin olgunlaşmasını etkiler. Bunu sindirilmemiş karbonhidratları absorbe ederek, fermantasyon yaparak ve diğer bazı karmaşık mekanizmalarla sinyaller oluşturarak gerçekleştirir (54).

İnsan mikrobiyotası başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. İnsanda bu mikrobiyota doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlar. Fetal dönemde intestinal sistemde mikrobiyota gelişmemiştir, steril olarak kabul edilir. Ancak son yıllarda intrauterin ortamda, mekonyum kolonizasyonunun etkisiyle olduğu düşünölen bakteri varlığı tespit edilmiştir. Bu durum annenin bağırsak mikrobiyotasından geçişle açıklanmaktadır ve infantın mikrobiyotasının doğum öncesi gelişimine katkıda bulunmaktadır (57).

İnfantın doğum şekli de intestinal mikrobiyotanın şekillenmesinde oldukça önemlidir. Vajinal doğumla dünyaya gelen yenidoğanda intestinal mikrobiyota vajinal mikroorganizmalara benzer şekilde oluşurken, sezeryan doğumda bebeğin intestinal sistem mikrobiyotasının bileşenleri deri mikroorganizmalarına benzer şekilde saptanmıştır (58).

Bir yaşından sonra intestinal mikrobiyota artık erişkin bir insanın intestinal mikrobiyotasına benzer duruma gelir. Erişkin dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95 ini Firmicutes ve Bacteroides'ler oluşturur. Ancak bu kompozisyon yaş, ırk, cinsiyet, beslenme gibi birçok faktöre göre değişiklikler gösterebilir (57,59).

İntestinal mikrobiyota; sindirim sistemi hastalıkları (peristaltizm, intestinal epitel gibi birçok kilit noktada etkisi mevcut) üzerine oldukça etkilidir. Bunun dışında inflamasyon, bağışıklık sistemi, beslenme ve endokrin sistem üzerine de etkileri mevcuttur (27-29). İntestinal mikrobiyotadaki değişiklikler alerji, atopi-astım, çölyak hastalığı, gastrik kanser, kolon kanseri, otizm, obezite, tip 2 diyabetes mellitus (dm), romatoid artrit, tip 1 dm, hipertasyon gibi birçok hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Örnek olarak konumuzla da ilişkili olarak *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Clostridium difficile* ve *Helicobacter pylori*'nin intestinal mikrobiyotadaki azalması ile alerjik hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır (62,63).

İntestinal mikrobiyota ile solunum yolu mikrobiyotası arasında ilişki olduğu ve bağırsak ile akciğer mukozasının tek bir aerodijestif sistem gibi çalıştığı düşünülmektedir. Hayatın ilk 6 ayında solunum yolu mikrobiyotası şekillenir ve bu durum ilerde gelişebilecek solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir (64).

İntestinal sistem mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların birçok sistemik ve mukozal bağışıklık sistemi fonksiyonlarında ayrıca metabolik olaylarda adeta bir organ gibi davrandığı anlaşılmıştır. Etkileri şu şekildedir: (62,63)

- **Bağışıklık sistemi üzerine etkileri:** Gram negatif bakteriler, peptidoglikanlar ve lipopolisakkaritler (LPS) üzerinden intestinal alkalin fosfataz ve sekretuar IgA üretimini artırarak bağışıklık sistemi gelişimine katkıda bulunurlar. Öte yandan *Bacteriodes fragilis*

polisakkarit A sayesinde, Bacterioides thetaiotaomicron ise Nükleer Faktör Kapa B (NFkB) inaktivasyonu ile hücrel bağışıklık, lenfoid organogenez ve mukozal bağışıklık sistemi üzerinde etkili olur. Bunların dışında Laktobasiller ve Escherichia coli ise hem mukozal bariyerin oluşumuna katkıda bulunurken, hem de dentritik hücrelerin immün toleransını artırarak başta inflamatuvar bağırsak hastalığında önemli rol oynayan immün toleransın oluşmasını sağlar.

- **Gastrointestinal sistem epitelinin üzerine etkileri:** İntestinal mikrobiyota bağırsak epitel hücrelerine glikoz girişini artırarak epitelin beslenmesinde önemli rol oynar, bununla birlikte bağırsak peristaltizminin maturasyonuna da katkıda bulunur. Ek olarak bu maturasyon sürecine Bifidobacterium infantis anjiyogenezi indükleyerek destek verir.
- **Hormonal sistem üzerine etkileri:** B. infantis hipotalamohipofizer aksın strese verdiği Corticotropin Releasing Hormon (CRH) ve Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) yanıtını normalize ederek vücudun strese verdiği yanıtı düzenle böylece insan davranışlarını etkileyebilir.
- **Ksenobiyotik ve ilaç metabolizması üzerine etkileri:** İntestinal mikrobiyota oksalat ekskresyonunu azaltarak ve linoleik asitin konjugasyonunu sağlayarak etkilerini gösterir.
- **Beslenme üzerine etkileri:** İntestinal mikrobiyota kısa zincirli yağ asitlerinin metabolizmasında ve linoleik asitin konjugasyonunda görev alır, yağ asitlerinin sindiriminde önemli rol oynamaktadır (62,63).

Günümüzde yapılan bazı çalışmalar, yüksek yağlı diyet alımıyla gram negatif bakterilerin intestinal mikrobiyotadaki kolonizasyonunun artışının ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum mevcut mikrobiyotayı değiştirerek metabolik endotoksemiye tetikler böylece inflamatuvar hastalıkları uyabilir (65).

2.3. ENDOTOKSİN

2.3.1. Endotoksine Genel Bakış ve Tarihçe

Son zamanlarda endotoksin terimi hücre ilişkili bakteriyel toksin anlamında kullanılmaktadır. Endotoksini ekzotoksinden ayıran temel karakteristik özelliği bakteriyel hücreler tarafından sekrete edilmesidir (66). Endotoksin ve lipopolisakkarit (LPS) terimleri pratik kullanımda ve literatürde sıklıkla eş anlamlı olarak kabul edilir. Bazı çalışmalar bakteriyel endotoksinlerin bazılarının gram pozitif hücre duvarına bağlı lipoteikoik asit (LTA) ve peptidoglikan (Pep G)' dan orijin aldıklarını bildirir de aslında bakteriyel endotoksinlerin büyük çoğunluğu gram negatif hücre duvarına bağlı LPS'den orijin almıştır (66,67).

1800' lü yılların sonunda Richard Pfeiffer tarafından ilk kez gram negatif bakterilerin enfeksiyöz etkilerinden endotoksinin sorumlu öne sürülmüştür. Endotoksini önce A. Boivin ve L. Messrobeanu, sonrasında W.T. Morgan ve W.T. Goebel 1935 yılında ilk kez izole etmiş, bununla birlikte endotoksin yapısının bakteriyel hücre dışı membranın makromolekülleri olan polisakkarid, lipid ve protein komplekslerinden oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bu bulgulardan yaklaşık 20 yıl sonra 1952'de O. Westphal ve arkadaşları endotoksinin protein içermeyen LPS yapıda olduğunu bildirmişlerdir. Sonra bu LPS'nin birbirine kovalent bağ ile bağlı lipid ve karbonhidrattan oluştuğu, daha sonra ise lipid kısmını yani lipid A'yı ayrıştırılarak bu yapının endotoksin için gerekli temel yapı olduğu gösterilmiştir (68).

2.3.2. Lipopolisakkaritin Yapısı

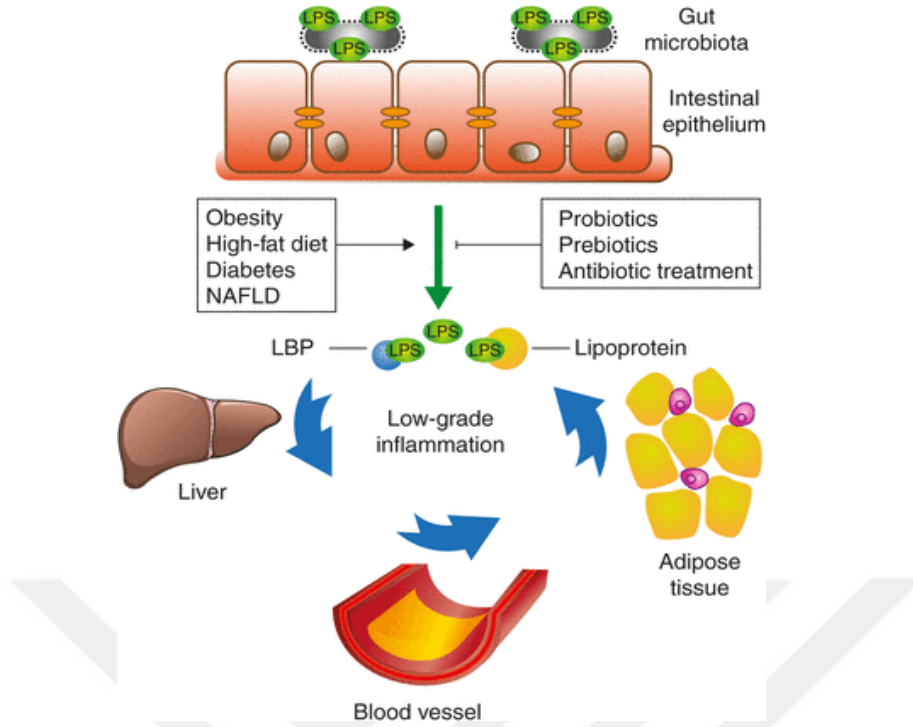
LPS gram negatif bakterilerin hücre duvarının dış membranının dış yüzeyinde bulunan bir glikolipittir (69). Lipopolisakkarid, tipik olarak lipid A olarak bilinen bir hidrofobik alan (veya endotoksin), sabit bir oligosakkarit ve bir distal polisakkarit (buna O-antijeni de denir) içerir (70). Endotoksinlerin 200.000 ila 1.000.000 Da arasında değişen bir molekül ağırlığı mevcuttur ve 100° C dereceye kadar termostabil kalabilirler. Bahsettiğimiz üzere endotoksin ve LPS terim olarak birbiri yerine kullanılabilir ancak endotoksin terimi ile daha çok biyolojik aktiviteyi vurgularken, LPS terimi ise molekülün kimyasal yapı ve bileşimini ifade eder (71).

Bağırsak epiteli LPS emilimini engelleyen etkili bir bariyerdir bazı kronik solunum sistemi hastalıkları, obezite, diyabetes mellitus, yüksek yağlı diyet ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gibi patolojiler bağırsak geçirgenliğini artırarak LPS' in plazma seviyesinde artışa neden olurlar. Probiyotikler, prebiyotikler ve uygun antibiyotik tedavisi LPS emilimini ve plazma seviyelerini azaltabilir (72).

Fizyolojik koşullarda bağırsak epiteli, LPS translokasyonunu önlemek için bariyer görevi görür ancak bazı endojen ve ekzojen faktörler bu koruyucu fonksiyonu değiştirir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda pulmoner sistem inflamasyonu ile intestinal sistem inflamasyonu arasında ilişki olduğu ve her ikisinin de kronik akciğer hastalıklarının ilerlemesine neden oldukları gösterilmiştir (73).

LPS emiliminde iki mekanizma söz konusudur. Bunlardan biri epitelyal hücrelerde şilomikron oluşumunun LPS emilimini artırdığı yönündedir. Diğer mekanizma ise enterositlerin TLR-4' ü kullanarak LPS emilimini artırmasıdır (74). Ayrıca flora bakterilerinin konak epitel hücrelerinde, bariyer fonksiyonunda görev alan bazı genleri etkilediği düşünülmektedir. Örnek olarak bazı hayvan deneyleri yüksek yağlı diyetin intestinal mikrobiyotayı etkilediğini, zonula okludens-1 ve oklizin genlerini azaltarak bariyer fonksiyonunu bozduğunu göstermiştir (75,76).

LPS hücre duvarından salındıktan sonra kanda lipoprotein ve LPS bağlayıcı protein (LBP) ile taşınır. Karaciğer, yağ dokusu, endotel gibi dokularda subklinik inflamasyona neden olur (77). (Şekil-1)



Şekil 2. LPS emilimi, plazmada taşınması ve hedef dokulardaki etkileri (73)

Solunum yolları 40 tipten fazla hücre içerir ve bunlar arasında çok çeşitli ve geniş bir bağlantı söz konusudur (78).

Endotoksin (LPS) içeren partiküllerin inhale edilmesiyle primer hücresel cevabı başlatan ana hücreler alveolar makrofajlar, lenfositler ve solunum yolu epitel hücreleridir (79,80). LPS sıklıkla çözünebilir CD14, myeloid farklılaşma faktörü-2 (MD-2) veya LBP gibi yapılar aracılığıyla bu hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanırlar (CD14, TLR4, IL-1R). Bunun sonucunda sinyal iletim yolları aktive olur (81). Burada toll benzeri/interlökin-1 reseptörü (TIR), Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88 (MyD88) ve 'MyD88 Adapter Like' (MAL) moleküllerinin etkileşimi ve $I_{\kappa}\beta\alpha$ kinaz (IKK) kompleksinin aktivasyonu sonucunda 26S proteozomda bulunan $NF-\kappa\beta$ inhibitörü $I_{\kappa}\beta\alpha$ parçalanır. $I_{\kappa}\beta\alpha$ sitoplazmik konsantrasyonlarının azalması ile $NF-\kappa\beta$ sitoplazmadan nükleusa girerek, $\kappa\beta$ genlerini aktive eder. Bu genler proinflamatuvar sitokinlerin, inflamatuvar ve immün yanıtın diğer medyatörlerinin oluşumunda görev alır (82,83).

TRL-4 için asıl ligand gram negatif bakterilerde bulunan LPS'dir. LPS ile TRL-4 arasındaki etkileşim LPS bağlayıcı protein (LBP), CD14 ve myeloid

farklılaşma faktörü-2 (MD-2) olarak adlandırılan bir molekülün oluşturduğu komplekste meydana gelir (78). Yapılan çalışmalarda optimal molekül tanıma için bu moleküllerin her biriyle LPS'nin ardışık etkileşimlerinin gerekli olduğu ileri sürülmüştür (84,85). LPS, önce LBP tarafından opsonize edilir ve daha sonra CD14 molekülüne aktarılır. Bu LPS-CD14 kompleksi ayrıca TLR-4'e bağlı hücre uyarımı üreten bir LPS-MD-2 kompleksi oluşturabilmek için MD-2 tarafından tanınmaktadır. MD-2 LPS'yi CD14'ten TLR-4'e aktarmada gereklidir. MD-2 ayrıca LPS'nin biyolojik etkilerinin çoğundan sorumlu olan lipid A yapısını ayırt etmede de önemli rol oynamaktadır (84).

TLR-4 ilişkili bir başka alternatif yol daha vardır. Bu yolda Toll/IL-1 reseptör (TIR) birimi, diğer TIR ilişkili yapı proteinlerinden olan IFN-B (TRIF) ve TRIF ilişkili adaptör molekülü (TRAM) indüksiyonda rol oynar ve bu da interferon düzenleyici faktör-3 (IRF-3) dimerizasyonuna ve aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak interferon-gama gibi IRF-3 bağımlı genlerin transkripsiyonu gerçekleşir (82,86).

Sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde LPS'ye rastlanılmaktadır. Bu durum LPS'nin devamlı olarak az miktarda bağırsaktan emildiğini göstermektedir (87). İntestinal bakterilerin kolonizasyonundaki artış ve intestinal mikrobiyotanın değişimi sonucu LPS kan dolaşımına daha çok miktarda geçer ve metabolik endotoksemi diye adlandırılan kronik düşük dereceli inflamasyona yol açar (88).

Bazı çalışmalar intestinal mikrobiyotadaki anormal değişikliklerin alerjik hastalıklar ve astımla ilişkili olduğunu göstermiştir (89). Bu doğrultuda intestinal mikrobiyotada üretilen endotoksinin başlattığı etkileşimler sonucu oluşan bu metabolik endotoksemi tablosunun astım ve astım ağırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.3.3. Metabolik Endotoksemi ve Astım

İntestinal mikrobiyota ve kronik solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalar sonucunda intestinal mikrobiyotadaki anormal değişikliklerle alerjik hastalıklar ve astım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar mikroorganizmalara erken

maruziyet ile astım sıklığı arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu net olarak göstermiştir. Bu durum hijyen hipotezinde de bahsedilmektedir (90). Bununla birlikte antibiyotik kullanımının artması, gelişmiş ülkelerdeki diyet alışkanlıkları intestinal mikrobiyota bileşenlerinde değişikliklere neden olarak bronşiyal astım için yüksek bir risk faktörü olmaktadır (91,92). İntestinal mikrobiyotada Bacteroidetes, Lactobacilli ve Bifidobacteria gibi flora elemanlarının azalması ile astım arasında ilişki olduğu saptanmıştır (93). Son çalışmalarda, astım hastalarındaki havayolu mikrobiyotasına ve bu mikrobiyotanın içeriğine odaklanılmıştır. Bu çalışmalarda bronşiyal hiperreaktivitesi olan astım hastalarının hava yolu mikrobiyotasındaki biyolojik çeşitliliğin sağlıklı kişilere göre daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (94).

Prebiyotik ve/veya probiyotik kullanımı intestinal mikrobiyota bileşenlerinde değişikliğe neden olur. Ayrıca akciğere ulaşan bakterilerin ürün veya metabolitlerinde artışa neden olarak hava yolunun mikrobiyal bileşenlerini direk olarak etkileyebilir. Bu mekanizma teorik olarak mikrobiyotanın yeniden yapılanmasında görev alır ve kronik hastalıklar üzerinde tedavi edici bir etki sağlar (95). Probiyotik tedavi akciğerlerdeki immün cevabı düzenler. İntestinal mikrobiyotadaki özel bir uyarı hava yollarında regülatuar T hücre cevabını artırır. Bu mekanizma probiyotiklerin pulmoner inflamasyondaki potansiyel rollerini açıklamaktadır (95).

Bazı probiyotiklerin astım semptomlarını ve bazı alerjik semptomları baskıladığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin Bifidobacterium breve içeren hidrolize edilmiş bir mama ve galakto/frukto-oligosakkarit karışımı (prebiyotik) kullanımı infantlarda astım benzeri semptomları baskılamıştır (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 15.04.2018 - 15.06.2018 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji ve Genel Dahiliye polikliniklerinde izlenen, kayıtlı, daha önceden başka tahlilleri yapılmış ya da ilk kez başvuran, 18 yaşından büyük, çalışma için onamı alınmış, kooperasyonu ve oryantasyonu yeterli olan, DM tanısı olmayan, sigara içmeyen astım tanılı 67 hasta ve kronik hastalık öyküsü olmayan 15 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 5 cc kan alınıp süratle oda ısısında 3000 devirde santrifüj edildi. Serum örnekleri çalışılincaya kadar hastanemiz biyokimya laboratuvarında -80 derecede muhafaza edildi.

Çalışmamıza 18 yaşından büyük, çalışma için onamı bulunan, çalışmaya gönüllü olan, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli astım tanısı olan hastalar ve kronik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Gebe, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 20.03.2018 tarih ve 43 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, lökosit, nötrofil, eozinofil, total IgE düzeyleri, alerjik etkenleri saptamaya yönelik yapılmış olan testlerin sonuçları, solunum fonksiyon testi (SFT) sonuçları, fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) değerleri Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi. Astım tanısını aldığı yaş, semptomların şiddeti, kullanılan ilaçlar ve alerji öyküleri hasta ve yakınının verdiği anamnez doğrultusunda değerlendirmeye alındı.

SFT parametrelerinden FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF 25-75 değerlerine istatistiksel analizde yer verildi. Yine hastaların PEF metre ile ölçtüğü PEF değerleri çalışmamızda kullanılan parametreler arasında yer aldı. Astım kontrol testi (AKT) puanlaması 25 puan üzerinden hastanın son 4 haftadaki gece-gündüz semptomları, bu semptomların sıklığı, rahatlatıcı ilaç kullanımı ve hayat kalitesi sorgulanarak yapıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı. Hastanemiz Biyokimya

Laboratuvarında muhafaza edilen serum örnekleri ile uygun kit temin edildiğinde endotoksin düzeyi çalışıldı. Numuneler yarışmalı enzim bağlı immün ölçüm yöntemi ile çalışıldı (abbexa, Cambridge, CB+0EY, UK). Endotoksine spesifik antikor bağlı 96 kuyucuğa numuneler pipetlendi. Biotin bağlı endotoksin ile bağlı olmayan arasında yarışmalı bağlanma gerçekleşti. Bağlanmayanlar yıkandı. Avidin ile bağlı horseradish peroksidaz eklendi. İnkübasyondan sonra substrat eklendi. Oluşan renk 450 nm de mikropalak okuyucu tarafından fotometrik olarak okundu.

Endotoksin düzeyini belirtmede kullanılan birimimiz EU/ml' dir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin değerlendirilmesi ve analizi SPSS 21.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. Analizlerde gruplar arası farkın değerlendirilmesinde kategorik değişkenler arasında ki-kare testi, ki kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher Exact testi kullanıldı. Sayısal veriler için normal dağılım sınanmasında Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması normal dağılım koşulları sağlanıyorsa bağımsız gruplar t testi; normal dağılım koşullarının sağlanamadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

Özellik	Hasta		Kontrol		Toplam		p*
	Sayı (n)	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Erkek	15	22,4	7	46,7	22	26,8	0,103*
Kadın	52	77,6	8	53,3	60	73,2	
Toplam	67	100	15	100	82	100	

*Fisher Exact testi

Astım grubundakilerin %77,6'sı kadınken; kontrol grubunda kadın oranı %53,3'tü. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark görülmemektedir (p=0,103).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Gruplar	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max	p*
Yaş (yıl)	Hasta	67	42,37	11,27	45,00	18,00	64,00	0,560
	Kontrol	15	44,87	8,75	46,00	30,00	66,00	
FeNO (ppb)	Hasta	67	19,48	19,72	15,00	3,00	112,00	<0,001
	Kontrol	15	6,67	3,62	6,00	2,00	14,00	
Endotoksin (EU/ml)	Hasta	67	52,82	77,44	14,78	3,59	304,55	0,940
	Kontrol	14	22,61	19,34	15,00	4,01	74,06	

*: Mann-Whitney U Testi uygulandı.

Hastaların yaş ortancası 45(18-64) iken kontrol grubunun yaş ortancası 46(30-66) idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortancaları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,560).

Hasta grubunun fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) ortancası 15(3-112) ppb (parts per billion) iken; kontrol grubunun FeNO ortancası 6(2-14) ppb idi. Hasta grubunun FeNO ortancası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p≤0,001).

Hasta grubunun endotoksin ortancası 14,78(3,59-304,55) EU/ml iken kontrol grubunun ortancası 15(4,01-74,06) EU/ml idi ve aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 7. Astım hastalarının tanımlayıcı özellikleri I

Özellik	Sayı (n)	%
Cinsiyet		
Kadın	52	77,6
Erkek	15	22,4
Astım Şiddeti		
Hafif-orta	33	49,3
Ağır	34	50,7
Astım tanısı		
Eski	56	83,6
Yeni	11	16,4
Düzenli tedavi alımı		
Var	57	85,1
Yok	10	14,9
Mevcut tedaviye rağmen salbutamol kullanımı		
Yok	34	50,7
Var	33	49,3
Güncel tedavisinde İKS + UEBA		
Hayır	25	37,3
Evet	42	62,7
Güncel tedavisinde ek olarak montelukast		
Hayır	49	73,1
Evet	18	26,9
Güncel tedavisinde ek olarak montelukast + AH		
Hayır	32	47,8
Evet	35	52,2

İKS: İnhal kortikosteroid, UEBA: Uzun etkili beta agonisti, AH: Antihistaminik

Astım hastaların %77,6'sı kadındı ve %50,7'sinin ağır astımı vardı. %49,3'ü lüzum halinde salbutamol kullanıyordu. %62,7'si ise güncel tedavisinde IKS + UEBA almaktaydı. %26,9'u güncel tedavisinde ek olarak montelukast alırken, %52,2'si montelukast + antihistaminik (AH) almaktaydı.

Tablo 8. Astım hastalarının tanımlayıcı özellikleri II

Özellik	Sayı(n)	%
Eşlik eden rinit ve/veya sinüzit		
Yok	7	10,4
Var	60	89,6
Eşlik eden nasal polipozis		
Yok	66	98,5
Var	1	1,5
Eşlik eden konjonktivit		
Yok	55	82,1
Var	12	17,9
Eşlik eden atopik dermatit		
Yok	65	97,0
Var	2	3,0
Kronik ürtiker		
Yok	62	92,5
Var	5	7,5
İlaç alerjisi varlığı		
Yok	62	92,5
Var	5	7,5

Hastaların %89,6'sında rinit ve/veya sinüzit, %1,5'inde nasal polipozis, %17,9'unda konjonktivit, %3'üne atopik dermatit, %7,5'inde ise kronik ürtiker eşlik etmekteydi. %5'inde ilaç alerjisi görülmekteydi. Bu verilere hastalardan alınan anamnezler sonucu ulaşılmıştır.

Tablo 9. Astım hastalarının tanımlayıcı Özellikleri III

Özellik	Sayı (n)	%
Venom alerjisi		
Yok	67	100,0
Var	0	0
Besin alerjisi		
Yok	67	100,0
Var	0	0
Ek hastalık varlığı		
Yok	60	89,6
Var	7	10,4
Ek hastalık		
Hashimato	3	42,8
Hipertansiyon	3	42,8
Peptik ülser	1	14,4
Ek ilaç kullanımı		
Yok	60	89,6
Var	7	10,4
Ailede astım		
Yok	44	65,7
Var	23	34,3

Astım hastalarının hiçbirinde bilinen ve/veya kanıtlanmış venom alerjisi ve besin alerjisi yoktu. %10,4'ünde ek hastalık bulunmaktaydı. Ek hastalık bulunanların 3'ünde hashimoto, 3'ünde hipertansiyon (HT), 1'inde peptik ülser vardı.

Astım hastalarının %10,4'ü ek ilaç kullanmaktaydı (HT, Hashimoto gibi hastalıkları nedeniyle).

Astım hastalarının %34,3'ünde ailede astım öyküsü vardı.

Tablo 10. Astım hastalarının tanımlayıcı Özellikleri IV

Özellik	Sayı (n)	%
Ailede saman nezlesi		
Yok	41	61,2
Var	26	38,8
Atopi		
Yok	6	9,0
Var	61	91,0
Akar alerjisi		
Negatif	7	10,4
Pozitif	60	89,6
Polen alerjisi		
Negatif	34	50,7
Pozitif	33	49,3
Küf alerjisi		
Negatif	59	88,1
Pozitif	8	11,9
Diğer alerjenler		
Kedi	1	50
Köpek	1	50

Astım hastalarının %38,8'inin ailede saman nezlesi öyküsü vardı. %91'inde atopi mevcuttu. %89,6'sında ev tozu akarı alerjisi, %49,3'ünde polen alerjisi, %11,9'unda küf alerjisi vardı.

Hastaların ikisinde diğer etkenlere karşı da alerji mevcuttu ve bunların birisi köpek diğeri kedi alerjisiydi.

Tablo 11. Astım hastalarının klinik-laboratuvar özellikleri

Özellik	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
Yaş (yıl)	67	42,37	11,27	45	18	64
Endotoksin (EU/ml)	67	52,82	77,44	14,78	3,59	304,55
Astım semptom başlangıç yaşı	67	27,67	9,38	28	9	50
Astım tanı yaşı	67	30,07	9,93	30	9	51
Omalizumab dozu (mg/ay)	34	630,88	381,59	525	150	1200
Astım kontrol testi (AKT)	67	22,15	4,70	24	8	25
FEV1 (litre)	61	2,70	0,65	2,57	1,35	4,44
FVC (litre)	61	3,19	0,75	3,05	2,03	5,13
FEV1/FVC	61	87,23	10,88	82	63	113
MEF 25-75 (litre/saniye)	61	3,48	0,99	3,53	1,06	6,7
PEF (litre)	61	5,30	1,68	5,57	1,35	8,84
Reversibilite (mililitre)	60	252,50	62,18	220	180	490
Eozinofil ($1/mm^3$)	50	326,40	323,05	250	30	2000
Nötrofil ($1/mm^3$)	50	4167,00	1388,28	3850	2100	8600
Lökosit ($1/mm^3$)	50	7632,20	1778,49	7550	4600	13400
Total IgE (IU/ml)	51	480,87	495,72	303,59	10	2481,9

FEV1: Forced expiratory volume 1, FVC: Forced volume vital capacity

Tabloda astım hastaların klinik özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 12. Astım şiddeti gruplarının cinsiyet dağılımı

Özellik	Astım şiddeti				Toplam		p*
	Hafif-Orta		Ağır		n	%	
Cinsiyet	n	%	n	%	n	%	p*
Erkek	6	18,2	9	26,5	15	22,4	
Kadın	27	81,8	25	73,5	52	77,6	0,416
Toplam	33	100	34	100	67	100	

* Pearson Ki-Kare

Hafif-orta astımı olanların %81,8'i kadıncı; ağır astımı olanların %73,5'i kadıncı. Astım şiddeti ile cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,416).

Tablo 13. Astım şiddeti gruplarının yaş ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Gruplar	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max	p*
Yaş	Hafif-Orta	33	36,42	10,72	35	18	57	<0,001
	Ağır	34	48,15	8,54	48	27	64	
Astım semptom başlangıç yaşı	Hafif-Orta	33	28,33	10,21	30	10	47	0,573
	Ağır	34	27,03	8,60	26,5	9	50	
Astım tanı Yaşı	Hafif-Orta	33	31,03	10,11	31	10	50	0,442
	Ağır	34	29,15	9,81	27,5	9	51	

*: Bağımsız gruplar t testi uygulandı.

Hafif-orta astımlıların yaş ortalaması $36,42 \pm 10,72$ iken; ağır astımlıların yaş ortalaması $48,15 \pm 8,54$ 'tü. Ağır astımlıların yaş ortalaması hafif-orta astımlılara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p \leq 0,001$).

Hafif-orta astımlıların semptom başlangıç yaşı $28,33 \pm 10,21$; tanı yaşı ortalaması $31,03 \pm 10,11$ iken; ağır astımlıların semptom başlangıç yaşı $27,03 \pm 8,6$; tanı yaşı ortalamaları $29,15 \pm 9,81$ 'di. Hafif-orta astımlılarla ağır astımlılar arasında semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşları açısından anlamlı fark görülmedi.

Tablo 14. Astım şiddeti gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Gruplar	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max	p*
FeNO (ppb)	Hafif-Orta	33	13,48	10,12	9,00	3,00	37,00	
	Ağır	34	25,29	24,66	17,50	6,00	112,00	0,004
Endotoksin (EU/ml)	Hafif-Orta	33	65,16	87,72	15,21	3,69	304,55	
	Ağır	34	40,84	65,05	14,46	3,59	278,86	0,551

*: Mann-Whitney U Testi uygulandı.

Hafif-orta astım grubunun FeNO ortancası 9(3-37) ppb iken; ağır astım grubunun 17,5(6-112) ppb idi. Ağır astım grubunun FeNO ortancası hafif-orta astım grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,004$).

Hafif-orta astım grubunun endotoksin ortancası 15,21(3,69-304,55) EU/ml iken ağır astım grubunun ortancası 14,46(3,59-278,86) EU/ml idi ve aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Astım şiddetiyle grupların klinik ve tedavi özelliklerinin ilişkisi

Özellik	Astım Şiddeti				p değeri
	Hafif-Orta		Ağır		
	n	%	n	%	
Astım tanısı					
Eski	22	66,7	34	100	<0,001
Yeni	11	33,3	0	0	
Düzenli tedavi alımı					
Var	23	69,7	34	100	0,001
Yok	10	30,3	0	0	
Güncel tedavisine ek olarak lüzum hali salbutamol kullanımı					
Yok	19	57,6	15	44,1	0,271
Var	14	42,4	19	55,9	
Güncel tedavisinde İKS kullanımı					
Hayır	17	51,5	14	41,2	0,396
Evet	16	48,5	20	58,8	
Güncel tedavisinde İKS + UEBA					
Hayır	20	60,6	5	14,7	<0,001
Evet	13	39,4	29	85,3	
Güncel tedavisine ek olarak montelukast					
Yok	30	90,9	19	55,9	
Var	3	9,1	15	44,1	0,001

Ki kare testi uygulandı. *Fisher Exact testi

İKS: İn hale kortikosteroid, UEBA: Uzun etkili beta agonist

Hafif-orta astımı olanların %33,3' ü yeni tanı iken ağır astımlıların tamamı eskiden tanı almıştı. Hafif-orta astımlılarda ağır astımlılara göre yeni tanı oranı daha fazlaydı ($p \leq 0,001$).

Hafif-orta astımı olanların %30,3' ünde gündelik düzenli tedavi alımı yoktu. Ağır astımlıların gündelik düzenli tedavi alım oranı hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$).

Hafif-orta astımı olanların %48,5'i güncel tedavisinde İKS alırken ağır astımlıların %58,8'i güncel tedavisinde İKS kullanmaktaydı. Güncel tedavide İKS kullanımını açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Hafif-orta astımı olanların %39,4'ü güncel tedavide İKS+UEBA alırken ağır astımlıların %85,3'ü güncel tedavide İKS+UEBA almaktaydı. Ağır astımlıların güncel tedavide İKS+UEBA alma yüzdesi hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak yüksekti.

Hafif-orta astımı olanların %9,1'i güncel tedavisine ek olarak montelukast alırken ağır astımlıların %44,1'i güncel tedavisine ek olarak montelukast almaktaydı. Ağır astımlıların güncel tedaviye ek olarak montelukast kullanma yüzdesi hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 16. Astım şiddeti gruplarının tedavi özelliklerinin dağılımı

Özellik	Astım Şiddeti				P değeri
	Hafif-Orta		Ağır		
	n	%	n	%	
Güncel tedavisinde omalizumab					
Hayır	33	100	0	0	<0,001*
Evet	0	0	34	100	
Güncel tedavisinde sistemik steroid					
Hayır	33	100	33	97,1	1*
Evet	0	0	1	2,9	
Güncel tedavide immunoterapi					
Hayır	31	93,9	34	100	0,239*
Evet	2	6,1	0	0	
Güncel tedavisinde teofilin					
Hayır	33	100	31	91,2	0,239*
Evet	0	0	3	8,8	
Güncel tedavisinde ipratropium					
Hayır	33	100	29	85,3	0,053*
Evet	0	0	5	14,7	

Ki kare testi uygulandı. *Fisher Exact testi

Hafif-orta astımlıların hiçbiri güncel tedavide omalizumab kullanmazken; ağır astımlıların tamamı omalizumab kullanmaktaydı ve aralarında anlamlı fark vardı.

Hafif-orta astımlıların hiçbiri güncel tedavisinde sistemik steroid, teofilin, ipratropium gibi tedavileri düzenli olarak kullanmamaktaydı. Ağır astımlıların ise %2,9'u sistemik steroid, %8,8'i teofilin, %14,7'si ipratropium kullanmaktaydı. Ancak iki astım grubu arasında sistemik steroid, teofilin, ipratropium kullanım oranları arasındaki fark anlamlı değildi.

Hafif-orta astımlıların %6,1'i güncel tedavi olarak immünoterapi alırken; ağır astımlıların hiçbiri almamaktaydı. İmmünoterapi alma için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bizim çalışmamızda hafif-orta astım grubu omalizumab almamaktaydı. Ağır astımlılar ise aylık ortalama $630,9 \pm 381,6$ mg omalizumab kullanmaktaydı. Omalizumab kullanım süre ortalaması ise $51,4 \pm 25,12$ ay idi.

Hafif-orta astımı olanların güncel salbutamol dozu ortalaması $183,64$ mcg/gün iken; ağır astımlıların $577,06$ mcg/gün idi ve aralarındaki fark anlamlıydı.

Hafif-orta astımlıların %87,9'una rinit ve/veya sinüzit, %3'üne nasal polipozis, %24,2'sine konjonktivit, %6,1'ine kronik ürtiker, %12,1'ine ilaç alerjisi eşlik etmekteydi. Hafif-orta astımlılarda dermatit, venom alerjisi, besin alerjisi ise görülmemiştir. Ağır astımlıların ise %91,2'sine rinit ve/veya sinüzit, %11,8'ine konjonktivit, %5,9'una dermatit, %8,8'ine kronik ürtiker, %2,9'una ilaç alerjisi eşlik etmekteydi. Ağır astımlılarda nasal polipozis, venom alerjisi ve besin alerjisi ise görülmemekteydi. Eşlik eden hastalıklar yönünden iki astım grubu arasında hiçbir değişken için anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17. Astım şiddeti gruplarının klinik özelliklerinin dağılımı

Özellik	Astım Şiddeti				p değeri
	Hafif-Orta		Ağır		
	n	%	n	%	
Ek hastalık varlığı					
Yok	33	100	27	79,4	<0,011*
Var	0	0	7	20,6	
Ek ilaç kullanımı					
Yok	33	100	27	79,4	<0,011*
Var	0	0	7	20,6	
Ailede astım					
Yok	28	84,8	16	47,1	<0,001
Var	5	15,2	18	52,9	
Ailede saman nezlesi					
Yok	20	60,6	21	61,8	0,922
Var	13	39,4	13	38,2	
Atopi					
Yok	6	18,2	0	0	<0,011*
Var	27	81,8	34	100	
Akar alerjisi					
Yok	7	21,2	0	0	<0,005*
Var	28	78,8	34	100	
Polen alerjisi					
Yok	17	51,5	17	50	0,901
Var	16	48,5	17	50	
Küf alerjisi					
Yok	30	90,9	29	85,3	0,709*
Var	3	9,1	5	14,7	

*Fisher exact testi

Hafif-orta astımlıların hiçbirinde ek hastalık ve ilaç kullanımı yokken; ağır astımlıların %20,6'sında ek hastalık ve ek ilaç kullanımı vardı. Ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre ek hastalık ve ilaç kullanımı (HT, hashimato gibi hastalıkları için) anlamlı olarak daha fazla görülmekteydi.

Hafif-orta astımlıların %15,2'sinin ailesinde astım öyküsü varken; ağır astımlıların %52,9'unun ailesinde astım öyküsü mevcuttu. Ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre aile öyküsü daha fazlaydı.

Hafif-orta ve ağır astımlılar arasında ailede saman nezlesi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hafif-orta astımlıların %81,8'inde atopi varken; ağır astımlıların tamamında atopi vardı. Atopi ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre daha fazla görülmekteydi.

Hafif-orta astımlıların %78,8'inde, ağır astımlıların ise tamamında ev tozu akarı alerjisi vardı. Aralarındaki fark anlamlıydı.

Hafif-orta astımlıların %48,5'inde polen alerjisi varken; ağır astımlıların %50'sinde polen alerjisi vardı. Ancak iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

Hafif-orta astımlıların %9,1'inde küf alerjisi varken; ağır astımlıların ise %14,7'sinde mevcuttu. Ancak iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

Tablo 18. Astım şiddeti gruplarının SFT ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Gruplar	n	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max	P
AKT	Hafif-Orta	33	24,33	1,49	25,00	20,00	25,00	<0,001**
	Ağır	34	20,03	5,71	23	8	25	
FEV1 (litre)	Hafif-Orta	30	2,77	0,66	2,73	1,35	4,44	0,425*
	Ağır	31	2,64	0,63	2,49	1,65	4,29	
FVC (litre)	Hafif-Orta	30	3,25	0,75	3,22	2,12	5,11	0,427**
	Ağır	31	3,12	0,77	2,94	2,03	5,13	
FEV1/FVC	Hafif-Orta	30	94,67	11,26	97,50	63	113	<0,001*
	Ağır	31	80,03	2,28	79,98	75	87	
MEF25/75 (litre/saniye)	Hafif-Orta	30	3,53	1,03	3,37	2,03	6,70	0,693*
	Ağır	31	3,43	0,98	3,66	1,06	4,78	
PEF (litre)	Hafif-Orta	30	5,56	1,42	5,62	2,55	8,84	0,238*
	Ağır	31	5,05	1,89	5,2	1,35	8,74	
Reversibilite (ml)	Hafif-Orta	30	259	74,94	220	200	490	0,877**
	Ağır	30	246	46,51	225	180	350	
Eozinofil (1/mm³)	Hafif-Orta	19	319,5	221,4	260	60	900	0,418**
	Ağır	31	330,65	375,49	200	30	2000	
Nötrofil (1/mm³)	Hafif-Orta	19	3309,5	578,2	3280	2100	4800	<0,001**
	Ağır	31	4692,58	1482	4500	2570	8600	
Lökosit (1/mm³)	Hafif-Orta	19	6574,2	1060,2	6700	4600	9000	0,001**
	Ağır	31	8280,7	1829,9	8300	4600	13400	
Total IgE (IU/ml)	Hafif-Orta	19	302,1	431,2	176	10	1800	0,003**
	Ağır	32	587	507,1	451,95	75,89	2481,9	

*: Bağımsız gruplar t testi uygulandı. **:Mann-Whitney U Testi uygulandı.

AKT: Astım kontrol testi, FEV1: Forced expiratory volume 1, FVC: Forced volume vital capacity,

MEF25/75: Maximal expiratory flow

Hafif-orta astım grubunun AKT ortancası 25(20-25) iken ağır astımlıların 23(8-25) idi. Hafif-orta astımlıların AKT'si ağır astımlılara göre anlamlı olarak yüksekti.

Hafif-orta astımlıların FEV1 ortalaması 2,77±0,66 litre iken ağır astımlıların 2,64±0,63 litre idi. FEV1 değeri için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hafif-orta astım grubunun FVC ortancası 3,22(2,12-5,11) litre iken ağır astımlıların 2,94(2,03-5,13) litre idi. İki grup arasında FVC için anlamlı fark saptanmadı.

Hafif-orta astımlıların FEV1/FVC ortalaması %94,67±11,26 iken ağır astımlıların %80,0±02,28 idi. Hafif-orta astımlıların FEV1/FVC değeri anlamlı olarak daha yüksekti.

Hafif-orta astımlıların MEF25-75 ortalaması 3,53±1,03 litre/saniye iken ağır astımlıların 3,43±0,98 litre/saniye idi. MEF25-75 değeri için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hafif-orta astımlıların PEF ortalaması 5,56±1,42 litre iken ağır astımlıların 5,05±1,89 litre idi. PEF değeri için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hafif-orta astım grubunun reversibilite ortancası 220(200-490) ml iken ağır astımlıların 225(180-350) ml idi. İki grup arasında reversibilite açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hafif-orta astım grubunun eozinofil ortancası 260(60-900) / mm^3 iken ağır astımlıların 200(30-2000) / mm^3 idi. İki grup arasında eozinofil değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hafif-orta astım grubunun nötrofil ortancası 3280(2100-4800) / mm^3 iken ağır astımlıların 4500(2570-8600) / mm^3 idi. Nötrofil değerleri ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Hafif-orta astım grubunun lökosit ortancası 6700(4600-9000) / mm^3 iken ağır astımlıların 8300(4600-13400) / mm^3 idi. Lökosit değerleri ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Hafif-orta astım grubunun total IgE ortancası 176(10-1800) IU/ml iken ağır astımlıların 451,95(75,89-2481,9) IU/ml idi. Total IgE değerleri ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

5. TARTIŞMA

Hafif-orta astımlı olguları birlikte bir grup, ağır astımlı olguları ise diğeri bir grup olarak aldığımız astım tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında yaptığımız çalışmada astım tanılı hastalarla sağlıklı gönüllülerin serum endotoksin seviyeleri arasında anlamlı fark görülmedi. Astım tanılı popülasyonda hafif-orta astımlı grup ile ağır astımlı grubu karşılaştırdığımızda bu hastaların da serum endotoksin seviyeleri arasında anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamızdaki başlıca bulgular;

1. Astım tanılı grubun serum endotoksin seviyeleri ile sağlıklı kontrol grubunun serum endotoksin seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu.
2. Hafif-orta astımlı grubun serum endotoksin seviyeleri ile ağır astımlı grubun serum endotoksin seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu.
3. Astım ağırlığına uygun basamak tedavisinin yanında lüzum hali yani kurtarıcı ilaç olarak salbutamol kullananların oranı %49,3 idi (Tablo 7).
4. Hasta grubunun FeNO ortancası 15(3-112) ppb iken; kontrol grubunun 6(2-14) ppb idi. Hasta grubunun FeNO ortancası kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yine hafif-orta astım grubunun FeNO ortancası 9(3-37) ppb iken; ağır astım grubunun 17,5(6-112) ppb idi. Ağır astım grubunun FeNO ortancası hafif-orta astım grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,004$).
5. Hafif-orta astım grubunun AKT ortancası 25(20-25) iken ağır astımlıların 23(8-25) idi. Hafif-orta astımlıların AKT'si ağır astımlılara göre anlamlı olarak yüksekti. Tüm astım grubunun AKT ortalaması ise 22,15 idi.
6. Hafif-orta astım grubunun nötrofil ortancası 3280(2100-4800) / mm^3 iken ağır astımlıların 4500(2570-8600) / mm^3 idi. Nötrofil değerleri ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

7. Hafif-orta astım grubunun total IgE ortancası 176(10-1800) IU/ml iken ağır astımlıların 451,95(75,89-2481,9) IU/ml idi. Total IgE değerleri ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
8. Hafif-orta astımlıların %78,8'inde, ağır astımlıların ise tamamında toz allerjisi vardı. Aralarındaki fark anlamlıydı.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak aldığımız sağlıklı bireylerde endotoksin seviyesi ortancası 15(4,01-74,05) EU/ml olarak saptandı. Litaratür ile karşılaştırıldığında endotoksin ölçüm yöntemi olarak Limulus Amebocyte Lysate (LAL) gibi farklı yöntemlerin kullanıldığı ve sağlıklı gruplarda farklı değerlerin ortaya çıktığı görüldü. Biz serum endotoksin seviyesini değerlendirmek için ELISA yöntemini kullandık. Litaratür ve bizim çalışmamızdaki normal bireylerin endotoksin seviyelerinin farklı oluşu kullanılan yöntemlerin farklı olmasından, etnik grup farkından, beslenme alışkanlıklarının farklı oluşundan ya da yakın zamanda kullanmış oldukları antibiyotiklerden kaynaklanabilir (69,97,98).

Çok sayıda çalışma intestinal mikrobiyatanın, atopik olan bireyle atopik olmayan birey arasında veya gelişmiş ülkelerde yaşayan bireylerle gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bireyler arasında değişkenlik gösterdiğini saptamıştır (99,100). Bjorksten B ve arkadaşlarının İsveç ve Estonya' daki alerjik çocuklar arasında yaptığı çalışmada İsveç'te alerjik hastalık insidansının yüksek, Estonya'da ise düşük olduğu gösterilmiştir. Her iki ülkede atopik çocukların gastrointestinal mikrobiyota bileşenleri benzerken, bu bileşenlerin atopik olmayan çocuklarda farklı olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada gayta örnekleme yapıldığında atopinin artmış aerobik mikroorganizma ve azalmış anaerob mikroorganizma seviyeleriyle ilişkili olduğu görülmüştür (99). Literatürde intestinal mikrobiyota içeriği ile alerjik hastalıklar ve astım ilişkisini irdeleyen birçok çalışma mevcutken, serum endotoksin düzeyi ile astım ilişkisini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. İntestinal mikrobiyotadaki değişimlerin serum endotoksini aracılığıyla sistemik etkiler gösterebileceği, yine solunum sistemini de serum endotoksini aracılığıyla etkileyebileceği düşüncesi bizim çalışmamızın başlangıç noktasını oluşturmuştur.

Rafael Tojo ve arkadaşları intestinal mikrobiyota bileşenlerinde meydana gelen değişikliklerin inflamatuvar barsak hastalıkları, kolorektal kanser, irritabl barsak sendromu gibi bazı gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilişkili olduğu gibi alerji, astım, kistik fibrozis gibi solunum sistemi hastalıkları ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (101). İntestinal mikrobiyotada bulunan bakterilerden türeyen, biyolojik aktivitesinden endotoksin kısmının sorumlu olduğu LPS inflamasyon ve mikrobiyota değişimi ile birlikte bağırsaktan plazmaya daha çok emilerek metabolik endotoksemiye neden olur (95). Biz çalışmamızda bu bulgulardan yola çıkarak serum endotoksin düzeyi ile astım ağırlığı arasında bağlantı olabileceğini düşündük. Ancak çalışmamızda serum endotoksin düzeyi ile astım ağırlığı arasında ilişki saptanmadı. Bunun nedeni, çalışmamıza katılan tüm astım hastalarının astım ağırlığına uygun basamak tedavisinde İKS gibi antiinflamatuvar tedavileri alıyor olması, astım kontrol düzeyinin gruplar içerisinde değişkenlik göstermesi olabilir. Bu hasta gruplarının astım tedavilerinin bir süre kesilip ardından daha büyük hasta gruplarıyla yapılan değerlendirme bulguların güvenilirliğini arttırabilir ve bizi daha anlamlı sonuçlara ulaştırabilirdi. Ancak etik kaygılar nedeniyle böyle bir uygulama yapılmamıştır.

Noverr MC ve arkadaşları alerjik hastalıklar için 'mikroflora hipotezi' ni ortaya atmıştır. Bu hipoteze göre gelişmiş ülkelerde aşırı antibiyotik kullanımı ve beslenme değişikliği gibi nedenler gastrointestinal sistem mikrobiyotasında bozulmaya neden olur. Bu durum mukozadaki immünolojik tolerans mekanizmalarının etkilenmesine ve böylece alerjik hava yolu hastalıklarının sıklığının artmasına neden olmaktadır. Aynı çalışma mikroorganizmalara erken maruziyet ile astım sıklığı arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu net olarak göstermiştir (89). Bizim çalışmamızda hastaların beslenme alışkanlıkları sorgulanmadı. Yine çalışmamıza aktif infeksiyonu olan antibiyotik kullanan hastaları dahil etmedik; ancak hastaların yakın dönemdeki antibiyotik kullanımları intestinal mikrobiyotayı dolayısıyla serum endotoksin seviyesini etkilemiş olabilir.

Andrew H. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çevresel endotoksinin astım ve alerji üzerindeki paradoks etkisini aydınlatmayı amaçlanmışlardır. Çalışma sonucunda özellikle iş yerlerindeki endotoksin maruziyetinin astım şiddetini ve atopik enflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (102). Bununla birlikte, bazı çalışmalar

endotoksinin etkisinin yalnızca olumsuz olduğu paradigmasına aykırıdır. Charlotte Braun-Fahrlander ve arkadaşları çocukların yataklarından elde ettikleri toz numunelerindeki endotoksin seviyelerinin, saman nezlesi, atopik astım ve atopik sensitizasyon ile ters orantılı olduğunu saptamıştır (103). Bu çalışmalarda kullanılan endotoksin düzeyi vücut dışı materyallerden elde edilen eksojen endotoksin düzeyidir. Bizim çalışmamızda serum endotoksin düzeyi kullanılmıştır. Daha geniş kitlelerle, daha kapsamlı olarak serum endotoksin düzeyi kullanarak yapılan çalışmalar bu paradoksu aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Sanayileşmiş ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri infeksiyöz yükün azalmasına neden olmuştur ve bu durum “hijyen hipotezi” ne göre alerjik ve otoimmün hastalıkların insidansının artması ile ilişkilendirilmiştir. Hipotez ilk olarak 1958 doğumlu 17.000'den fazla İngiliz çocuğunu takip ederken saman nezlesi ile yaşça büyük kardeşlerin sayısı arasında ters bir korelasyon gözlemleyen Strachan tarafından önerilmiştir. “Hijyen hipotezi” ne göre, batı ülkelerinde ve yakın zamanda gelişme gösteren ülkelerde infeksiyon insidansının azalması, hem otoimmün hem de alerjik hastalıkların görülme sıklığının artmasına neden olmuştur (104). Bu çalışmanın aksine Michel O. ve arkadaşları astım ve hava yolu hiperreaktivitesinin gelişmesine yol açan çeşitli çevresel faktörleri tanımlamak için yaptıkları çalışmada havadaki endotoksinin, mevcut astımı şiddetlendirdiğini ve muhtemelen yeni astım gelişimini tetiklediğini göstermişlerdir. Her ne kadar astım alerjik duyarlılık ile tetiklenen ve eozinofilik inflamasyon içeren atopik bir hastalık olarak kabul edilse de, birçok vakada alerjik olmayan maruz kalmaların astım semptomlarına neden olabileceği ve nötrofilik inflamasyon gibi inflamatuvar mekanizmaların da astım patogenezinde belirgin bir rol oynayabileceği düşüncesini desteklemiştir (105). Yine Sally E. Wenzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hafif astımlılar, kontrol grubu ve ağır astımlılar değerlendirildiğinde nötrofil miktarının ağır astımlılarda diğer gruplara oranla daha fazla olduğu görülmüştür (106). Bizim çalışmamızda da literatürlerle paralel olarak nötrofil değerleri ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Du Q. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astımlı hastalarda sentetik TLR-7 agonisti olan Imiquimod' un solunum yolu remodelingi üzerine etkisi araştırılmış ve

solunum yolu enflamasyonunu ve solunum yolu aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (107). Ancak Monika Werner ve arkadaşlarının gram negatif bakterilerden türetilen, endotoksinlerin tanınması için temel reseptör olan TLR 4 reseptörleriyle yaptığı çalışmada her ne kadar çevresel endotoksinler astım için önemli tetikleyiciler olsa da endotoksine karşı gelişen cevap çeşitliliğinin TLR 4 gen ekspresyonundaki farklılıklar nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. G299/I399 polimorfizmi endotoksine karşı gelişen cevaplardaki farklılıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak fonksiyonel ilişki hala açıklığa kavuşturulamamıştır (108). Bu çalışmalara bakıldığında çevresel endotoksinin astım, alerjik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar üzerine olan etkileri hala netleşmemiştir. Bunun nedeni endotoksinin hava yolları üzerine olan etkilerini çeşitli faktörlerin belirlemesi olabilir. Bizim çalışmamızda serum endotoksin düzeyi ile astım ve astım şiddeti arasında ilişki bulunamamasının sebebi çeşitli gen polimorfizmleri veya hastaların maruz kaldığı çevresel endotoksin miktarı olabilir.

Stephen P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre astım iyi bilinen, patogenezi iyi aydınlatılmış bir hastalıktır. Ancak önerilen tedavi rehberlerine bağlı kalınmasına rağmen astımı kontrol altında olmayan, özellikle ağır astımı olan birçok hasta sık alevlenme ve astımla ilişkili ölüm riski taşımaktadır (109). Bizim çalışmamızda hafif-orta astımlıların AKT'si ağır astımlılara göre anlamlı olarak yüksekti ancak genel olarak tüm astımlılar değerlendirildiğinde AKT ortalaması $22,15 \pm 4,70$ olarak saptandı. Yani genel olarak bakıldığında hastalar kısmi kontrol altındaydı. Astım şiddeti ve kontrolü farklı terimlerdir ve ağır astımlı hastalar iyi kontrol edilebilirken, hafif astımlılar kötü kontrol edilebilir. Astım kontrol düzeyi hastaların doğrudan yaşam kalitesini etkiler, bu nedenle doktorların tedavi değişimi gerekip gerekmediğine karar verebilmeleri için öncelikle astım kontrol derecesini belirlemeleri gerekmektedir.

Raed A. Dweik ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucu sürekli alerjene maruz kalmanın, daha yüksek FeNO seviyeleri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. FeNO'nun eozinofilik hava yolu inflamasyonu tanısında, astımlı hastalarda hava yolu inflamasyonunun izlemesinde ve solunum yolu inflamasyonu olup kronik solunum yolu semptomları olan kişilerin steroidde yanıt verme olasılığının

belirlemede kullanılmasını önermişlerdir (110). Astımlı hastalarda havayolu inflamasyonunun belirlenmesinde altın standart olarak kullanılan bronkoskopi eşliğinde bronkoalveolar lavaj ve bronş biyopsisi invaziv yöntemlerdir. Bu nedenle özellikle çocuklarda kullanımları kısıtlıdır. Ferraro V ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FeNO ölçümünün havayolu inflamasyonunun derecesini belirleyen noninvaziv umut verici bir biyobelirteç olduğunu göstermişlerdir (111). Bizim çalışmamızda hasta grubunun FeNO ortancası kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yine ağır astım grubunun FeNO ortancası hafif-orta astım grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Biz de bu çalışmamızın sonucunda FeNO' nun astım hastalarının tanısında, takibinde ve tedavisinde kullanılabilecek noninvaziv kullanışlı bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Richard H. Stanford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre önerilen tedavi rehberlerine uygun basamak tedavilerini almalarına rağmen birçok hastanın astımı kontrol altında değildi. Kontrolsüz astım prevalansı erişkinlerde % 58 idi. Çalışmada; son zamanlarda soğuk algınlığı, grip veya sinüs infeksiyonu öyküsü, düşük sosyokültürel seviye, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (BKİ) > 30 kg/m² olması ve gastroözofageal semptomların varlığı gibi faktörlerin astım kontrolünü olumsuz yönde etkilemiş olabileceği söylenmiştir (112). Bizim çalışmamızda astım ağırlığına uygun basamak tedavisinin yanında lüzum hali yani kurtarıcı ilaç olarak salbutamol kullananların oranı %49,3 idi. Hastalarımızın AKT değerleri yanında bu oran da bize kontrolsüz astım prevalansının yüksek olduğunu gösterdi. Richard H. Stanford ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen faktörler (sigara kullananlar çalışmamıza dahil edilmediğinden sigara kullanımı hariç) bizim hastalarımızda da astım kontrolünü olumsuz yönde etkilemiş olabilir.

Larry Borish MD ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli ve tedavisi zor astımı olan hastalarda serum total IgE seviyeleri yüksek saptandı. Ek olarak genç hastalarda total IgE seviyesi ile astım şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da total IgE seviyeleri ağır astımlılarda hafif-orta astımlılara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Mantar duyarlılığı olan astımlı olgularda hastalık şiddetinin daha ağır olduğu bildirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda hafif-orta astımlılarla ağır astımlılar

arasında küf alerjisi açısından anlamlı farklılık görülmedi. Ancak hafif-orta astımlıların %78,8'inde, ağır astımlıların ise tamamında ev tozu akarı allerjisi vardı ve aralarındaki fark anlamlıydı. Biz mantar duyarlılığı olan astımlı olgulara ek olarak ev tozu akarı alerjisi olan astımlı olgularda da hastalık şiddetinin daha ağır olabileceğini düşünmekteyiz.

Ulaştığımız tüm bu verilere ek olarak çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttu. Bunlar içinde hasta sayısının kısıtlı oluşu, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamaması, serum endotoksin seviyelerine bir kez bakılabilmesi, astım tedavisi için antiinflamatuvar özelliği olan ilaçların kullanımı, çalışmamıza aldığımız ağır astımlıların tamamının omalizumab tedavisi altında olması, diyet değişkenliği ve hiperlipidemi gibi serum endotoksin düzeyini etkileyebilecek parametrelerin göz önüne alınamamış olması sayılabilir. Ayrıca her ne kadar aktif infeksiyonu olup antibiyotik kullananları çalışmamıza dahil etmesek de yakın zamanda atak veya infeksiyon gelişimi gibi durumlarda olası antibiyotik kullanımı değerlendirilememiştir, bu durum elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmamızda sağlıklı gönüllüler ve astım grubunda yapılan değerlendirmelerde serum endotoksin düzeyinin astım ve astım şiddetiyle ilişkisi saptanmamıştır. Literatürde çevresel endotoksin ile astım ilişkisini irdeleyen birçok çalışma vardır, ancak serum endotoksin seviyesi ile astım ilişkisini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın gelecek çalışmalar için literatüre değişik bir bakış açısı kazandırabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Astım doğrudan ya da dolaylı uyaranlara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Birçok çalışmada astımın intestinal mikrobiyotadaki değişikliklerden etkilendiği gösterilmiştir. Biz de intestinal mikrobiyota kaynaklı serum endotoksin düzeyinin astım ve astım şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündük. Ancak bu çalışmamızda serum endotoksin düzeyi ile astım ve astım şiddeti arasında ilişki olmadığını gördük. Literatürde serum endotoksin düzeyi ile astım ilişkisini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürdeki çalışmalar daha çok çevresel inhale endotoksin miktarı ile astım ilişkisini ya da intestinal mikrobiyota ile astım ilişkisini saptamaya yöneliktir ve endotoksinle astım arasındaki ilişki henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Biz bu çalışmamızla gelecek çalışmalara değişik bir bakış açısı kazandırabileceğimizi düşünmekteyiz. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile dizayn edilmiş, inhale endotoksin miktarının, serum endotoksin düzeyinin, intestinal mikrobiyotanın ve endotoksin reseptör gen polimorfizmlerinin birlikte değerlendirilebileceği daha kapsamlı çalışmalar yapılarak endotoksinin astım ve astım şiddetindeki rolünün daha net olarak ortaya koyulabileceğini düşünmekteyiz. Astım ve endotoksin ilişkisinin aydınlatılması durumunda astım tedavisi için değişik bir strateji geliştirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2015). Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf .
2. Massoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
3. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:231-237.
4. Yıldız F, Karakoç G, Hamutcu RE, Yardım N, Ekinci B, Yorgancıoğlu A. Türkiye’de astım ve KOAH farkındalığının değerlendirilmesi (GARD Türkiye Projesi-Kronik Hava Yolları Hastalıkları Ulusal Kontrol Programı). *Tuberk Toraks* 2013;61:175-82.
5. Kallio KA, Buhlin K, Jauhiainen M, Keva R, et al. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. *Innate Immun*. 2008 Aug;14(4):247-53.
6. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.
7. Gomes JM, Costa JA, Alfenas RC. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017 Mar;68:133-144.
8. Pappo I, Becovier H, Berry EM, Freund HR. Polymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in the rat. *J Surg Res*. 1991 Aug;51(2):106-12.
9. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 2: 123. Published online 2012 Sep 27. doi: [10.3389/fcimb.2012.00123](https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00123) PMID: [23061053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23061053/)
10. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
11. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
12. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.

13. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care. Med* 2010;181:315-23.
14. 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):469-478.
15. Beasley R. The Global Burden of Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
16. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13-to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6):579-585.
17. Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap. Ed: Metintaş M, Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, 2010.
18. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009, 64:476.
19. T.C.Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Rapor, Aralık 2004 Kitap. Ed: Metintaş M, Ankara, Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, 2004.
20. Mutlu B, Balcı S. Çocuklarda Astım: Risk Faktörleri, Klinik Özellikler ve Korunma. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2010, 9:79-86.
21. Çelik EG. Astım Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Demirel SY. ed. Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi:10. Astım Tanı ve Tedavi. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 9–37.
22. Çavuşoğlu H. Çocuk Sağlığı Hemşireliği. I.Cilt, 4. Baskı. Ankara, Bizim Büro Basımevi Tesisleri, 2004: 72-86.
23. Horner S, Surratt D, Smith S. The impact of asthma risk factors on home management of childhood asthma. *Journal of Pediatric Nursing*, 2002, 17:45-53.
24. Talay F, Kurt B. Astımlı hastalarda obezite ile demografik özellikler, hastalık şiddeti ve atopi arasındaki ilişki. *Solunum*, 2008,10:163-167.
25. Özkan S, Öztürk C. Ev ortamında astımı tetikleyen çevresel faktörler ve bu faktörlerin kontrol altına alınmasında hemşirenin rolü. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 2006, 22: 267-279.

26. Solak ZA. Astım ve atopi gelişiminde hijyen hipotezi. *Toraks Dergisi*, 2003, 4: 269-278.
27. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111:1008-1016.
28. Akpınar, M., Çimrin, A.H., Elçi, Ö.Ç. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2002, 44: 585-590.
29. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(Suppl1):S11-6.
30. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
31. Aytemur ZA, Başoğlu ÖZ, Önal A. Düzenli izlenen astım olgularında aktif – pasif sigara içme durumunun astım atakları ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. *Türk Toraks Dergisi*, 2009, 10: 178-182.
32. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, 115: 1109-17.
33. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews EAACI Diet, Lifestyle and Asthma Task Force. *Allergy* 2015 Oct 27. doi: 10.1111/all.12800.
34. Çimrin AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000; 1:87-89.
35. Akpınar-Elçi M, Çimrin AH, Elçi OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002; 44:585-90.
36. Sastre J, Vandenas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:364-73.
37. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-45.
38. Karaatmaca B, Şekerel BE. Astım. In: Şekerel BE (ed). *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji*. İstanbul: Ada Basın Yayın 2015: 411-439.
39. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004; 16:702-8.

40. Sin B, Misirligil Z, Demirel YS, Gurbuz L, Bavbek S, Acican T. Increased chemotactic responses of neutrophils in intrinsic and mixed asthmatic patients. *Allergol Immunopathol* 1994; 22:204-8.
41. Türктаş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, Memiş L, Erbaş D. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *J Asthma* 2003; 4:425-30.
42. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(Suppl 3):S417-S22.
43. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123(Suppl 3): S356-S62.
44. The National Asthma Council Australia. *Asthma Management Handbook*. Revised and Updated 2006.
45. Çelik G. Astımda tanı. In: Çelik G. *Astım*. Ankara: Grafitürk Medya, 2012:37-56.
46. Kalyoncu F, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multi center study. *Allergy* 1995; 50:451-5.
47. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
48. Karaağaç G, Çelik N, Başlılar S, Yılmaz T. Astımda direkt ve indirekt uyaranlara yanıt farklılıkları. *Toraks Dergisi* 2003; 4:161-7.
49. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:94-138.
50. Karakurt Z, Ceyhan B, Karakurt S, Türker H. Induced sputum cell profile in mild to severe stable asthmatics and healthy adults. *Turkish Respir J* 2001; 2:22-7.
51. Yıldız F, Başıyigit İ, Boyacı H, Ilgazlı A, Özkara S. Comparison of induced sputum cell counts in COPD and asthma. *Turkish Respir J* 2003; 4:43-6.
52. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; Ek 1.
53. DeLong EF, Pace NR. Environmental diversity of bacteria and archaea. *Syst Biol* 2001; 50: 470-478.
54. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015; 113: 1-5.

55. Cénit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1981-1992.
56. Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013; 69: 75-86.
57. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon, F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013; 21: 167-173.
58. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota cross multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971-11975.
59. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9: 123.
60. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606-613.
61. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 6-16.
62. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270.
63. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients* 2015; 7: 6900-6923.
64. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 190, 2014.
65. Nymark M, Pussinen PJ, Tuomainen AM, Forsblom C, Groop PH, Lehto M; FinnDiane Study Group Serum lipopolysaccharide activity is associated with the progression of kidney disease in finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1689-93.
66. Schimke, J., J. Mathison, J. Morgiewicz, and R. J. Ulevitch. 1998. Anti-CD14 mAb treatment provides therapeutic benefit after in vivo exposure to endotoxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:13875.
67. Nuijens, J. H., J. J. Abbink, Y. T. Wachtfogel, R. W. Colman, A. J. Eerenberg, D. Dors, A. J. Kamp, R. J. Strack van Shijndel, L. G. Thijs, and C. E. Hack. 1992. Plasma elastase a 1-antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J. Lab. Clin. Med.* 119:159.

68. Hitchcock PJ, Leive L, Mäkelä PH, Rietschel ET, Strittmatter W, Morrison DC. Lipopolysaccharide nomenclature--past, present, and future. *J Bacteriol.* 1986 Jun;166(3):699-705.
69. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Feb; 34(2):392-7.
70. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem.* 2002; 71: 635-700.
71. Hurley JC. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Apr;8(2):268-92.
72. Neves AL, Coelho J, Couto L, Leite-Moreira A, Roncon-Albuquerque R Jr. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. *J Mol Endocrinol.* 2013 Sep 11;51(2):R51-64.
73. Lynch SV, Goldfarb KC, Wild YK, Kong W, De Lisle RC, Brodie EL. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice exhibit aberrant gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2013; 4:41–47.
74. Erridge C, Attina T, Spickett CM & Webb DJ A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1286–1292.
75. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W & Eckhardt E Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of Lipid Research* 2009; 50:90–97.
76. Hooper LV & Gordon JI Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115–1118.
77. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007;33: 25–35
78. Klaasen CD, editor. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th ed: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001.
79. Thorn J, Rylander R. Inflammatory response after inhalation of bacterial endotoxin assessed by the induced sputum technique. *Thorax* 1998;53(12):1047-52.
80. Rylander R. Symptoms and mechanisms--inflammation of the lung. *Am J Ind Med* 1994;25(1):19-23.
81. Wiese A, Brandenburg K, Ulmer AJ, Seydel U, Muller-Loennies S. The dual role of lipopolysaccharide as effector and target molecule. *Biol Chem* 1999;380(7-8):767-84.

82. Kundakçı A, Pirat A. Toll benzeri reseptörler. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2012; 10:63-73
83. Baeuerle PA, Baltimore D. I kappa B: a specific inhibitor of the NF-kappa B transcription factor. *Science* 1988;242:540-6.
84. Muroi M, Tanamoto K. Structural regions of MD-2 that determine the agonist-antagonist activity of lipid IVa. *J Biol Chem.* 2006 Mar 3;281(9):5484-91.
85. Gioannini TL, Teghanemt A, Zhang D, Coussens NP, Dockstader W, Ramaswamy S, Weiss JP. Isolation of an endotoxin-MD-2 complex that produces Toll-like receptor 4-dependent cell activation at picomolar concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Mar 23;101(12):4186-91.
86. Fitzgerald KA, Rowe DC, Barnes BJ, Caffrey DR, Visintin A, Latz E, et al. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF-kappaB involves the toll adapters TRAM and TRIF. *J Exp Med* 2003;198:1043-55.
87. Goto T, Edén S, Nordenstam G, Sundh V, Svanborg-Edén C, Mattsby-Baltzer I. Endotoxin levels in sera of elderly individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1: 684–8.
88. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, Shao W, Kahouli I, Prakash S. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol.* 2013 Apr;23(4):518-26.
89. Noverr MC, Huffnagle GB. The ‘microflora hypothesis’ of allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35:1511–1520.
90. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001; 30:43–47.
91. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001;358:1129–1133.
92. Omland Ø, Hjort C, Pedersen OF, Miller MR, Sigsgaard T. New-onset asthma and the effect of environment and occupation among farming and nonfarming rural subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:761–765.
93. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in *Bifidobacterium* flora composition in allergic and healthy infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:144–145.

94. Gollwitzer ES, Marsland BJ. Microbiota abnormalities in inflammatory airway diseases - Potential for therapy. *Pharmacol Ther.* 2014; 141:32–39.
95. Forsythe P. Probiotics and lung diseases. *Chest.* 2011;139:901–908.
96. Van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevius Smitt J, Nauta AJ, Knippels LM, Ben Amor K, Sprickelman AB. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2011; 66:170–177.
97. Hawkesworth S, Moore SE, Fulford AJ, Barclay GR, Darboe AA, Mark H, Nyan OA, Prentice AM Evidence for metabolic endotoxemia in obese and diabetic Gambian women. *Nutr Diabetes.* 2013 Aug 26;3:e83.
98. Aravindhan V, Mohan V, Arunkumar N, Sandhya S, Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *PLoS One.* 2015 Sep 14;10(9):e0137618.
99. Guggenbichler JP, Kofler J, Allerberger F. The influence of third-generation cephalosporins on the aerobic intestinal flora. *Infection* 1985; 13(Suppl 1):S137–139.
100. Wjst M, Hoelscher B, Frye C et al. Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur J Med Res* 2001; 6(6):263–271.
101. Rafael Tojo, Adolfo Suarez, Marta G Clemente, et al. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 7; 20(41): 15163-15176
102. Andrew H. Liu, MD Denver, Colo, et al. Endotoxin exposure in allergy and asthma: Reconciling a paradox. - *Journal of Allergy and Clinical Immunology* March 2002 Volume 109, Issue 3, Pages.379-392.
103. Charlotte Braun-Fahrlander, M.D., Josef Ridler, M.D., et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. September 19, 2002. *N Engl J Med* 2002; 347:869-877.
104. D. P. Strachan. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989 Nov 18; 299(6710): 1259-1260.
105. Michel, O, Ginanni, R, Duchateau, J, Vertongen, F, Le Bon, B, and Sergysels, R. Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy.* 1991; 21: 441–448.
106. Sally E. Wenzel, Lawrence B. Schwartz, Esther L. Langmack, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *All AJRCCM ISSUES*, Vol. 160, No. 3 / Sep 01, 1999.

107. Qiang Du, Lin-Fu Zhou, Zhen Chen, et al. Imiquimod, a Toll-like receptor 7 ligand, inhibits airway remodelling in a murine model of chronic asthma. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.05027.x>
108. Monika Werner, Rebekka Topp, Katrin Wimmer, et al. *TLR4* gene variants modify endotoxin effects on asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* August 2003 Volume 112, Issue 2, Pages.323-330.
109. Stephen P. Peters, Gary Ferguson, Yamo Deniz, et al. Uncontrolled asthma: A review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respiratory Medicine*. July 2006 Volume 100, Issue 7, Pages.1139-1151.
110. Raed A. Dweik, Peter B. Boggs, Serpil C. Erzurum, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *All AJRCCM ISSUES*, Vol. 184, No. 5 / Sep 01, 2011.
111. Ferraro V^{#1}, Carraro S^{#1}, Bozzetto S¹, Zanconato S¹, Baraldi E¹. Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Res Pract*. 2018 Aug 7;4:9. doi: 10.1186/s40733-018-0045-6. eCollection 2018.
112. Stanford RH¹, Gilsenan AW, Ziemiecki R, Zhou X, Lincourt WR, Ortega H. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS). *J Asthma*. 2010 Apr;47(3):257-62. doi: 10.3109/02770900903584019.
113. Larry Borish MD, Bradley Chipps MD, Yamo Deniz, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. September 2005 Volume 95, Issue 3, Pages.247-253.
114. Gülfem E. ÇELİK. Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi. Sayfa:173; 2004.