

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
PEDIATRİK ALLERJİ BİLİM DALI

**BRONŞİAL ASTMALI HASTALARDA  
SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİ**

86523

UZMANLIK TEZİ  
DR. NEVİN UZUNER

T 86523

TEZ YÖNETİCİSİ  
DOÇ. DR. ÖZKAN KARAMAN  
1999, İZMİR

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>1. Teşekkür</b>	<b>2</b>
<b>2. Tablo Listesi</b>	<b>3</b>
<b>3. Kısaltmalar</b>	<b>4</b>
<b>4. Özet</b>	<b>5</b>
<b>5. İngilizce Özet</b>	<b>8</b>
<b>6. Giriş ve Amaç</b>	<b>10</b>
<b>7. Genel Bilgiler</b>	<b>12</b>
<b>8. Gereç ve Yöntem</b>	<b>41</b>
<b>9. Bulgular</b>	<b>45</b>
<b>10. Tartışma</b>	<b>50</b>
<b>11. Sonuç</b>	<b>62</b>
<b>12. Kaynaklar</b>	<b>64</b>

## TEŐEKKÖR

Yan dal uzmanlığı eğitimim süresince deneyim ve bilgilerini aktararak yetiŐmemde büyük emeği olan Doç. Dr. Özkan Karaman'a değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen Pediatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülersu İrken olmak üzere tüm Pediatri ailesine ve labaratuvar aşamasında katkı ve özverili yardımlarından dolayı Doç. Dr. Canan Çoker, Uzm. Dr. Mehmet Keskin ve kimyager Memduh Bülbül'e sonsuz saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Nevin UZUNER

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1:</b> Çocukluk Astmasında Ayırıcı Tanı	20
<b>Tablo 2:</b> Çocuklarda Akut Astma Atağının Ağırlık Derecesinin Belirlenmesi	22
<b>Tablo 3:</b> Acil Serviste ve Hastanede Akut astma tedavisinde İzlenecek Yol	24
<b>Tablo 4:</b> Beş Yaşından Büyük Çocuklarda Astma Ağırlık Derecesi	25
<b>Tablo 5:</b> Yaşa Göre Günlük Alınması Gereken Bakır, Mangan Flor, Krom ve Molibden Miktarlar	28
<b>Tablo 6:</b> Yaş ve Cinsiyete Göre Günlük Alınması Gereken Demir, Çinko, İyot ve Selenyum Miktarlar	29
<b>Tablo 7:</b> Serbest Radikaller ve Benzer Şekilde Etki Eden Metabolitleri	37
<b>Tablo 8;</b> Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri	45
<b>Tablo 9;</b> Grupların Cinslere göre Dağılımı	46
<b>Tablo 10;</b> Birinci Gruptaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Eser Element ve Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması	47
<b>Tablo 11;</b> Birinci (Tedavi Öncesi ) ve İkinci, Üçüncü Gruptaki Çocukların Eser Element ve Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
<b>Tablo 12;</b> Birinci (Tedavi Sonrası) ve İkinci, Üçüncü Gruptaki Çocukların Eser Element ve Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması	49

## KISALTMALAR

BAL	: Bronko alveolar lavaj
CAT	: Katalaz
Cu	: Bakır
FEV1	: Bir saniyede zorlu ekspiratuvar volüm
FEF25-75	: Zorlu vital kapasitenin %25ile %75'i arasındaki ortalama akım
FVC	: Zorlu vital kapasite
GÖR	: Gastro özefageal reflü
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
Mg	: Magnezyum
PEF	: Ekspiratuvar zirve akım hızı
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
RAST	: Radioallergosorbent test
Se	: Selenyum
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SOD	: Süperosit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
Zn	: Çinko

## ÖZET

### Bronşial astmalı hastalarda serum eser element düzeyleri

Dr. Nevin Uzuner

Hücrelerde ve dokularda yarattığı zarar verici etkilerinden dolayı serbest radikaller yüze yakın hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmuşlardır. En önemlilerinden biride bronşial astmadır.

Serbest radikallerin bu zedeleyici etkilerinden korunmak üzere organizmada bazı savunma sistemleri vardır. Bu savunma sistemleri (antioksidanlar) serbest radikal oluşumunu önleyerek , aktivitelerini azaltarak yada yok ederek etki gösterirler.

Antioksidan savunmadan sorumlu enzimlerin yapısında selenyum, çinko ve bakır gibi eser elementler bulunur. Bu elementlerin düzeylerinde düşme antioksidan aktivitede azalmaya neden olacaktır. Böylece astmanın patogenezinin sorumlu oksidan kuvvetler ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki hassas denge oksidan kuvvetler lehine bozulur.

Sonuçta bronşial astmalı hastaların havayollarında serbest radikal düzeyi artarak düz kas kontraktilesine ve mukus sekresyonunda artmaya ve daha da önemlisi hiperreaktiviteye neden olurlar.

Bronşial astmalı hastalarda akut atak sırasında, inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında ve asemptomatik dönemde eser elementlerden serum selenyum, çinko, bakır ve intrasellüler katyonlardan magnezyumun serum düzeylerini saptamak ve bu elementlerle astma arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklamak için yaptığımız bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı'nda bronşial astma nedeni ile izlenen 40 çocuk ile enürezis nokturna nedeni ile takip edilen kendisinde ve ailesinde allerjik hastalık öyküsü olmayan 19 çocuk üzerinde yapılmıştır.

Akut astma atağında gelen hastalara (tedavi öncesi) uygun atak tedavisi yapıldıktan sonra total doz 400 µg/gün olmak üzere Flutikazon Propionat tedavisi başlandı. Çocuklar bu tedaviye üç ay aralıksız devam ettiler (tedavi sonrası). Diğer grup ise asemptomatik astmalı hastalardan oluşmaktadır (2. grup). Kontrol grubu olarakta allerjik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı çocuklar seçilmiştir (3. grup).

Çalışmaya alınan çocukların ortalama yaşları 1. grupta  $8.93 \pm 2.08$  yıl, 2. grupta  $8.53 \pm 1.79$  yıl ve 3. grubun ise  $9.24 \pm 2.18$  yıl olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

Grupların ağırlıklarına bakıldığında ise 1. grupta  $29.23 \pm 8.11$  kg, 2. grupta  $28.08 \pm 8.07$  kg ve 3. grubun ise  $30.76 \pm 9.65$  kg bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Gruplardaki çocukların boyları değerlendirildiğinde ise 1. grupta  $131.36 \pm 10.59$  cm, 2. grupta  $128.94 \pm 13.42$  cm ve 3. grubun ise  $134.82 \pm 13.31$  cm bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında cinsiyet farkı olup olmadığı incelendiğinde de birinci gruptaki 22 çocuğun 13'ü (% 59) erkek 9'u (40.9) kız, ikinci grupta 18 çocuğun 10'u (% 55.6) erkek 8'i (% 44.4) kız ve üçüncü grupta ise 19 olgunun 10'u (% 52.6) erkek 9'u (% 47.4) kız olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet farkı saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tüm olgularda serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeylerine bakıldı. Ayrıca tüm çocuklara solunum fonksiyon testi yapıldı ve FVC, FEV1 değişkenleri değerlendirildi.

Akut atak sırasında ve inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında elde edilen bu parametreler birbirleriyle karşılaştırıldığında serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Atak sırasında belirgin düşük bulundu. Gruplar arasında bakır düzeylerinde farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Yapılan solunum fonksiyon testlerinin FVC ve FEV1 değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Atak sırasında belirgin düşüktü.

Akut astma atağında, hastalığın asemptomatik döneminde ve sağlıklı çocuklardan alınan serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ). Atak sırasında belirgin düşüktü. Fakat serum bakır düzeyleri arasında farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

Üç grup arasında FEV1 ve FVC değişkenlerinde de anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Üç aylık inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında, astmanın stabil döneminde ve sağlıklı çocuklardan elde edilen bu parametreler birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece serum selenyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası grupta anlamlı düşüktü.

Sonuç olarak çalışmamızda, akut astma atağı sırasında serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri düşük inhale kortikosteroid tedavisi (antiinflamatuar ve antioksidan etkiyi artırır) sonrasında ise yükselmiş bulunmuştur. Bu sonuçlar bize bronşial astmada

oksidan bir stresin var olduğunu serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeylerinin azalmasıyla antioksidan kapasitede azalma meydana geldiği buna bağlı olarak oksidan stresin daha da arttığı ve sonuçta havayollarında inflamasyon ve hiperreaktivitenin daha belirgin hale geldiğini gösterebilir.

Serbest oksijen radikallerine bağlı havayolu inflamasyonunun tedavisinde, selenyum, çinko ve magnezyumdan fakir bir diyetle beslenen bronşial astmalı hastalara bu elementlerden zengin diyet verilerek antioksidan savunma sistemlerinin aktivitesini arttırmak faydalı etki gösterebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Astma, serbest oksijen radikalleri, antioksidan savunma mekanizmaları, eser elementler.





## SUMMARY

### Serum trace element levels in patients with bronchial asthma

Dr. Nevin Uzunur

Free radicals have been proposed to be responsible from the pathogenesis of many diseases because of their harmful effects on the cells and tissues. One of the most important of these diseases is bronchial asthma .

There are some defence mechanisms in the organism to avoid the harmful effects of free radicals. These defense mechanisms (antioxidant) act through prevention of free radical formation, reduction of their activities or destruction of these radicals. The enzymes responsible from antioxidant defense have trace elements like selenium, zinc and copper within their structure. Decreased levels of these elements lead to a reduction in antioxidant activity. Thus, the fine balance between the oxidants responsible from the pathogenesis of asthma and antioxidant defence mechanisms is compromised. As a result, elevation of free radical levels in the airways of asthmatic patients leads to smooth muscle contraction, increased mucus secretion and most importantly hyperreactivity.

This study was conducted to determine serum levels of some trace elements (Se, Zn, Cu) and of an intracellular cation (Mg) in asthmatic patients during acute attacks, after inhaled corticosteroid therapy and during asymptomatic periods in order to evaluate the relation of these elements to different clinical phases of asthma.

The study and control cases included 40 asthmatic children being followed up in Department of Pediatric Allergy Dokuz Eylül University Medical Faculty, and 19 children presenting with enuresis nocturna and having no personal or family history of allergy.

Patients presenting with acute asthmatic attacks (group 1) were evaluated before the treatment (pretreatment) and after three months of Fluticasone Propionate (400 µg daily) therapy (posttreatment).

The other study group included asthmatic patients who were asymptomatic (group 2). Control group was the children presenting with enuresis with no history of allergic disease (group 3). The mean ages of the children were  $8.93 \pm 2.08$ ,  $8.53 \pm 1.79$ , and  $9.24 \pm 2.18$  years in the first, second and third groups respectively, and they were not different statistically with respect to age ( $p > 0.05$ ). The mean weights of the children were  $29.23 \pm 8.11$  kg in group 1,  $28.08 \pm 8.07$  kg in group 2 and  $30.76 \pm 9.65$  kg in group 3 and there was no significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ). All three groups were also not

different significantly with respect to heights of the children ( $131.36 \pm 10.59$  cm in group 1,  $128.94 \pm 13.42$  cm in group 2 and  $134.82 \pm 13.31$  cm in group 3,  $p > 0.05$ ). No significant sex difference was present among the groups [ 13 (59 %), 18 (55.6 %), and 8 (44.4 %) were male in the groups 1,2 and 3 respectively,  $p > 0.05$ ].

Serum selenium, zinc, copper and magnesium levels were measured in all cases. In addition, pulmonary function tests were performed and FVC and FEV1 were determined in all the children.

Serum selenium, zinc and magnesium levels during acute attacks and after inhaled corticosteroid therapy were significantly different in group 1, being lower during acute attacks ( $p < 0.05$ ). However, pre and posttreatment serum copper levels did not differ ( $p > 0.05$ ). FVC and FEV1 were also statistically different in the pre and posttreatment periods ( $p < 0.05$ ).

Although serum selenium, zinc and magnesium levels were significantly lower when group 1 (pretreatment) was compared with groups 2 and 3 ( $p < 0.05$ ), serum copper levels did not differ between the groups ( $p > 0.05$ ). FVC and FEV1 were also significantly different between the three groups ( $p < 0.05$ ).

When group 1 (posttreatment) was compared with groups 2 and 3 with respect to the previous parameters, only serum selenium levels were statistically different between the three groups ( $p < 0.05$ ).

Overall, serum selenium, zinc and magnesium levels were reduced during acute asthma attacks, while they were normal after inhaled corticosteroid therapy which has antiinflammatory and antioxidant effects.

In conclusion, these results show that, there is an oxidant stress in bronchial asthma, and antioxidant capacity decreases in parallel to a decrease in serum selenium, zinc and magnesium levels. This leads to a further increase in oxidant stress, and as a result, inflammation and hyperreactivity in the airways becomes more evident .

We speculate that, dietary deficiencies in selenium, zinc and magnesium should be avoided with proper supplementations in the management of airway inflammation due to free oxygen radicals in asthmatic patients to increase the effect of antioxidant defense system.

**Key words:** Asthma, free oxygen radicals, antioxidant defense mechanism, trace elements.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşial astma havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Patogenezinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda astmanın patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rol oynadığı gösterilmiştir (2).

Akciğerlerde oksijenden zengin ortamda oksidaz kuvvetler ve antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge vardır. Bu dengede oksidan kuvvetlerin lehine olan bozukluk solunum fonksiyon bozukluğu ve en son hücre ölümü ile sonuçlanacak bir olaylar zincirinin başlamasına neden olur. Bu mekanizma bir çok solunum yolu hastalığında rol oynar. Bunlardan biride bronşial astmadır.

Serbest oksijen radikalleri son yörüngelerinde ortaklanmamış bir elektron taşıyan ve bu nedenle biyolojik sistemlerde elektron kabul edici olarak fonksiyon gören oldukça reaktif moleküllerdir.

En önemli serbest radikal grubunu oksijen metabolitleri oluşturur. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşan süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2^-$ ), tek oksijen ( $O^-$ ) reaktif oksijen türevleridir.

Astmada artan oksijen radikalleri üretiminin direkt veya indirekt olarak bronkokonstrüksiyonu, mukus sekresyonunu, mikrovasküler sızıntıyı ve ödemi arttırdığı ve böylece astma alevlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Serbest radikallerin bu zedeleyici etkilerinden korunmak üzere organizmada bazı savunma mekanizmaları vardır. Bu savunma sistemleri (antioksidanlar) serbest radikal oluşumunu önlerler, oluşan radikalleri bağlayıp aktivitelerini azaltarak yada yok ederek etki gösterirler. En önemli endojen antioksidan sistemler, mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) sistemleridir. Bunların yanısıra hücre dışı sıvıda bulunan albumin, seruloplazmin, ferritin, hemoglobin gibi pek çok maddelerinde antioksidan özelliği vardır (3).

Serbest oksijen radikallerinin hasar verici etkilerini önleyen ve onları ortamdaki uzaklaştıran intrasellüler antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidazın yapısında selenyum, Cu-ZnSOD 'in yapısında da çinko ve bakır bulunur. Bu eser element düzeylerinin azalmasıyla antioksidan sistemlerin aktivitesinin azaldığı böylece havayolunda enflamasyon ve hiperreaktivitenin arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, bronşial astmalı hastalarda akut atak sırasında , inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında ve astmanın stabil döneminde eser elementlerden selenyum, çinko, bakır ve intrasellüler katyonlardan magnezyumun serum düzeylerini saptamak ve bronşial astma ile bu elementler arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklamak amaçlanmıştır.



## ÇOCUKLARDA BRONŞİAL ASTMA

Bronşial astma çocukluk döneminde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Okula devamsızlık nedeni olan hastalıkların başında gelir. Astma solunum yolunda değişik uyaranlara bağlı reversibl obstrüksiyonun yol açtığı öksürük, dispne, vizing, balgam çıkarma ve bazende siyanoz ile seyreden periyodik ve paroksizmal bir sendromdur. Bulguların hepsi bir arada görülmeyebilir. Solunum yolunun değişik uyaranlara aşırı duyarlı oluşu ve obstrüktif olayın tedavi ile veya spontan rahatlaması önemli özelliklerindedir (4).

Gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş endüstriyel toplumlar arasında astma prevalansı değişiklik gösterebilir. Ancak her iki toplumda da kırsal alanlarda ve erişkinlerde çocuklara oranla prevalans daha düşüktür.

Tüm dünya ülkelerinde 17 yaş altında ve genç erişkinde astma prevalansının arttığı gözlenmektedir. Son yayınlar çocukluk çağında prevalansın %1.4-%11.4 arasında değiştiğini göstermektedir (1).

Bronşial astma semptomları vakaların %20'sinde 1 yaştan önce, yarısından çoğunda (yaklaşık %60'ında) 5 yaştan önce, %10'nunda geç çocukluk döneminde başlar (5). Bu yaşlarda astma prevalansının erkek çocuklarda kızlardan yüksek olduğu (yaklaşık iki kat) gözlenmektedir. Bu oran adölesana doğru giderek küçülmekte, erişkinde ise bu oran tersine dönmektedir.

### Astma Gelişimini Etkileyen Faktörler

**1-Genetik Yatkınlık:** Astma multifaktöriyel-poligenik geçiş gösteren hastalıklar grubuna girer. Şimdiye kadar yapılan genetik araştırmalar astma ve atopinin gelişmesinde bazı genlerin rolü olduğunu göstermiştir. 11. Kromozomun q13 bölgesinde atopi geni, 5. kromozomun q31 bölgesinde sitokin gen kümesinin kodlandığı bildirilmiştir. Ailede astma olması, çocukta astma gelişimi için en kuvvetli risk faktörlerinden biridir. Anne ve babada atopik hastalık olması bebekte sadece atopik hastalık insidansını değil, hastalığın tipi ve başlangıç yaşını da etkiler. Örneğin ebeveynlerin her ikisinde de atopik hastalık varsa bebekte %42 oranında ilk 18 ayda hastalık ortaya çıkmaktadır. Hatta ikisinde de aynı hastalık varsa çocuklarda insidans %72 gibi çok yüksek oranda bulunmaktadır. Ailede astma öyküsü atopi ile birlikte ise çocukta astma riskinin üç-beş kat daha arttığı bilinmektedir. Risk monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha yüksektir (6).

**2-Atopi:** Atopi çevrede sık karşılaşılan polen, ev tozu akarı (mite), mantar sporları gibi aslında organizmaya zararı olmayan bazı antijenlere karşı IgE grubundan antikor sentezleme yeteneği demektir. Atopi astma gelişmesinde en kuvvetli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Atopik olmayanlarla karşılaştırıldığında , atopiklerde astma riskinin 10-20 kat artmış olduğu görülmektedir. İlk iki yılda atopi ile kronik yada rekürren vizing arasında pozitif ilişki gösterilemezken, okul çağındaki çocuklarda astma şiddeti ile duyarlılık saptanan inhalan allerjen sayısı arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (7).

Atopi ve bronşial hiperreaktivite astma gelişiminde en kuvvetli predispozan faktörler olmasına karşın tek başına yeterli değildir. Astma, rinit, konjonktivit, atopik dermatit gibi allerjik hastalıklarda fenotipin nasıl belirlendiği , hedef organların nasıl seçildiği, niçin atopik kişilerin bazılarında cilt bulguları ortaya çıkarken diğerlerinde solunum sistemi bulgularının ortaya çıktığı halen anlaşılamamıştır.

### **Atopi gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri**

**a-Genetik:**Atopik bünye genetik yatkınlığı olan kişilerin çevresel allerjenlerle karşılaşması ve bir çok nonspesifik adjuvan faktörlerin aracılığı ile gelişmektedir.

Daha önceki yıllarda sensitizasyonun doğumdan sonra başladığı zannediliyordu. Bugün için atopi ve muhtemelen astma fenotipinin de doğumdan önce intrauterin dönemde başlayabildiğine ait ip uçları elde edilmiştir.Ailelerinde atopi öyküsü olan bebeklerde, kord kanı IgE düzeylerinden bağımsız olarak , kord kanı mononükleer hücrelerinin daha az IFN $\gamma$  ürettikleri görülmüştür (8,9).

**b-Allerjenler ile temas:**Genetik yatkınlığı olan bebeklerde yaşamın ilk haftalarında çevresel allerjenlerle karşılaşma, sonradan atopik hastalık ortaya çıkmasında önemli rol oynayabilir.

Doğum ayı bu konuda verilen en iyi örnektir. Polen duyarlılığı için genetik yatkınlığı olan bir bebek, polenlerin atmosferde en yoğun olduğu mevsimde doğarsa, ilk haftalarda immun tolerans mekanizmalarının göreceli yetersizliği nedeniyle, yüksek oranda o allerjenleri tanıyan spesifik T memory lenfosit (hafıza hücreleri) klonları ortaya çıkmakta ve bunlar yaşam boyu devam etmektedir. Atopik bünyeli olmayan bebekler de çok düşük miktarda allerjen ile karşılaştıklarında IgE antikoru sentezlerler. Ancak onlarda immun tolerans mekanizmaları ile bu olay sınırlanmaktadır. Halbuki atopik bünyeli bebeklerin tekrarlayan antijen temaslarına tolerans geliştirebilmesi için antijen dozunun 1.000-10.000 kat daha fazla olması gerekmektedir. Az miktarda antijen teması tolerans yerine sensitizasyona neden olmaktadır.

**c-Anne sütü:**Anne sütü alan ve almayan çocuklarda atopi prevalansı arasında fark yoktur. Anne sütünün allerjik sensitizasyondan ziyade, viral enfeksiyonlardan korunmada önemli olduğu ileri sürülmektedir.Sütteki esansiyel yağ asitlerinin koruyucu önemi tam

anlaşılammıştır. Ancak anne sütü bebeğin immün sisteminin maturastonunu arttırarak immünoreglatuvar rol oynatabilir (10,11).

**d-Annenin gebelik ve laktasyon sırasındaki diyeti:**Bunun gerçek önemi günümüzde tam olarak bilinmiyorsa da , maternal beslenmenin yenidoğanın atopik durumunda belirleyici bir faktör olduğu düşünölmektedir. Gelişim periyodunun kritik dönemi sayılan erken intrauterin dönemde, annenin beslenme bozukluğu ile ilgili olarak fötal beslenmenin bozulması , doğacak çocukta metabolik, yapısal ve fizyolojik açıdan hayat boyu sürebilecek etkiler bırakır.

**e-Solunum yolu viral enfeksiyonları:** Erken dönemde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının astma gelişimine etkisi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar solunum yolu viral enfeksiyonlarının, allerjenlere karşı sensitizasyonu kolaylaştırdığını ileri sürmektedirler. Örneğin, RSV bronşioliti sırasında nazofarengal sekresyonlardaki RSV-IgE düzeyi hem ilk hastalığın şiddeti ile, hem de dört yaşına kadar tekrarlayan vizing sayısı ile korelasyon göstermektedir. RSV kapsidinde virölans ile ilgili iki protein (F ve G proteinleri) vardır. F proteini Th1, G proteini Th2 lenfositlerin aktivasyonuna neden olur. Sadece G proteininin allerjik inflamatuvar yanıt ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12-14).

**f-Çocukluk çağı viral enfeksiyonları:** Solunum yolları viral enfeksiyonları dışında geçirilen çocukluk çağı viral enfeksiyonları allerjiye karşı koruyucu olduğu görüşü son yıllarda giderek önem kazanmıştır. Özellikle az gelişmiş ölkelerde, astma ve atopi prevalansının gelişmiş ölkelerden daha düşük bulunması ve bundan az gelişmiş ölkelerde daha sık enfeksiyon geçirmenin sorumlu tutulması bu konuda tartışmaların başlamasına neden olmuştur. Bununla ilgili olarak Japonya'da yapılan bir araştırmada, pozitif tüberkülin reaktivitesi ve atopi arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada PPD pozitifliği en fazla olanların , en düşük IgE düzeyi ve atopi derecesine sahip olduğu görölmüştür (15 ).

Genetik yatkınlığı olan bir çocuk özellikle yaşamın ilk yılında hiç viral enfeksiyon geçirmezse denge Th2 fenotipine doğru kayabilir ve bu çocukta astma yada diğerk allerjik hastalıklar daha kolay ortaya çıkabilir. Bu gerçekten yola çıkarak , infantil dönemde geçirilen kabakulak, kızamık gibi bazı viral enfeksiyonların astma gelişimine karşı koruyucu rol oynadığı düşünölmeye başlanmıştır (16).

**g-Hava kirliliği:** Nitrojen dioksit, sülfür dioksit, karbon monoksit, ve ozon gibi maddelerin astmalı hastalarda semptomların ortaya çıkmasına ve hastaneye başvuru oranlarının artmasına yol açtıkları kesinleşmişse de astma ve atopi gelişmesindeki rolleri hala tartışmalıdır. Aynı ölkede trafik ve sanayinin neden olduğu hava kirliliğinin yoğun olduğu

bölgelerde astma ve atopi prevalansının daha yüksek bulunması, astmanın ortaya çıkmasında hava kirliliğinin önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

**3-Anatomik Gelişme:**Solunum yollarının çapı ve uzunluğu doğumdan sonra erişkin hayata kadar 2-3 kat artmaktadır. Normal intrauterin gelişmenin kritik dönemleri sırasında, doğumda yada ilk 2-3 yaşta ortaya çıkan pulmoner değişiklikler erken çocukluk astması için predispozan faktör olabilir.

**4-Prematürite:**Prematürlerde vizingle giden kronik akciğer hastalığı daha sık görülmekle birlikte atopi oranının zamanında doğan bebeklerden farklı olmadığı gösterilmiştir.

**5-Çok Düşük Doğum Ağırlığı:**Yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığının , erken dönemde ortaya çıkan epizodik alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı gelişen vizingte risk faktörü olduğunu göstermektedir.

**6-Cins ve Irk:** Puberteden önceki dönemlerde astma erkeklerde kızlardan iki kat daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni bronşların yapısal özellikleri ile açıklanabilmektedir. İlk 18 ayda toplam periferik solunum yolu çapının erkeklerde kızlardan daha düşük olması ve belki atopiye erkeklerde daha sık rastlanması önemli olabilir. Puberteye doğru cinsler arasındaki bu fark ortadan kalkar. 20 yaşından sonra ise astma prevalansı kadınlarda daha yüksek bulunur.

**7-Diyet:**Anne sütünün koruyuculuğu ile ilgili değişik görüşler vardır. Annenin süt, yumurta ve balık gibi gıdaları almaksızın bebeğini emzirmesi , çocukta atopik dermatit riskini azaltırken astma prevalansını etkilememektedir. Buna rağmen, ilk üç yaşta vizing insidansının azalmasında anne sütünün etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle nonatopik çocuklarda belirgin olan bu etkinin anne sütünün enfeksiyonlara karşı koruyucu olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

**8-Pasif Sigara İçiciliği:**Gebelikte içilen sigaranın özellikle son trimesterde annenin immün fonksiyonlarını baskıladığı, bebeğin solunum fonksiyonlarını azalttığı ve kord kanı IgE düzeylerini yükselttiği ortaya çıkmıştır.

Postnatal dönemde pasif içiciliğin , özellikle annenin içtiği sigaranın hem geçici vizing hemde astma için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (17).

**9-Coğrafi Bölge:**Tüm araştırmalar allerjik hastalık prevalansının gelişmiş ülkelerde, az gelişmiş ülkelere daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ülkeler içinde de kentlerde kırsal bölgelerden daha sık rastlanmaktadır. Batı tarzı yaşam biçimine geçmenin, yeni allerjenlerle karşılaşma olasılığını allerji prevalansını arttırdığı düşünülmektedir.



### **Astmayı Tetikleyen Faktörler**

Asemptomatik seyreden astmalı çocuklarda bir çok çevresel faktör semptomların artmasına ve akut ataklara neden olabilir. Hastada klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olan bu faktörlere “tetik çeken faktörler” denir( 18,19). Bunlar aşağıda özetlenmiştir.

**Allerjenler:** Çocuklarda allerjik astma daha sık görüldüğünden , ev içi ve ev dışı allerjenler en önemli tetikleyici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Polenler, ev tozu akarları (Dermatophagoides pteronyssinus ve farinae), hamam böceği (cockroach) , kedi ve köpek allerjenleri persistan, küf mantarı sporları (Cladiorium, Alternaria, Penicillium vb) da hem mevsimsel hemde yıl boyu semptomlara neden olur.

**Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları:** Çocuklarda akut atakların yaklaşık %80’ni viral solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkmaktadır. Vizingi tetikleyen viruslar yaşa göre değişmektedir. RSV, parainfluenza ve coronavirus küçük çocuklarda , influenza ve rinovirus ise daha büyük çocuklarda etkendir. Viral enfeksiyonlar sırasında bronş epitel hücre harabiyeti , C-liflerinin aktivasyonu , nötral endopeptidaz enzimi (NEP) kaybı, M2 reseptör sayısında azalma gibi nedenlerle solunum yollarında obstrüksiyon ve hiperreaktivite gelişir. Bakteriyel enfeksiyonlar astma semptomlarının artmasında çok önemli değildir.

**Egzersiz:** Astmalı çocukların %80-90’ında egzersiz sonrası semptomlar ortaya çıkar.

**Allerjik Rinit, Sinüzit:** Astmaya eşlik eden allerjik rinit ve sinüzit kontrol altına alındığı zaman astma klinik bulgularında düzeldiği görülmektedir.

**Gastroözefageal Reflu:** 8-19 yaş arasında orta ağır derecede astması olan çocukların %60’ında özefageal disfonksiyon görülmektedir. Bu oran astması olmayan gruba göre dört kat daha fazladır. Mekanizmada mide içeriğinin trakeabronşial ağaca mikroaspirasyonları ve buna bağlı öksürük ve/veya vizingin tetiklenmesi görüşü kabul görmektedir.

**İlaçlar:** Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvarlardır. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve beta blokörler bu grupta sayılır. Ancak çocukluk yaş grubunda astmanın ilaçlarla tetiklenmesi nadirdir.

**Emosyonel Faktörler:** Anksiyete, öfke, üzüntü heyecan gibi duygusal değişiklikler , vagal ve alfa adrenerjik sempatik aktivasyonun artmasına neden olarak refleks yolla astmayı tetikleyebilir.

## ÇOCUKLARDA BRONŞİAL ASTMA KLİNİĞİ

Atak sırasında obstrüksiyonun derecesi ile değişen bulgular vardır. Atağın şiddetine göre ortopne, dipne, takipne, yardımcı solunum kaslarının katılımı, siyanoz, bilinç bulanıklığı gibi fizik muayene bulguları saptanır. Dinlemekle ral ve ronküsler duyulur. Obstrüksiyon şiddetli ise vizing dışarıdan kulakla duyulur. Obstrüksiyonun çok şiddetli olduğu bazı hastalarda hava giriş-çıkışı tamamen durmuş, "sessiz akciğer" denilen tablo gelişmiş olabilir. Astmalı hasta ataklar dışında hekime başvurmuşsa fizik incelemesi tamamen normal olabilir. Ancak kronik astmalı çocuklarda göğüs ön-arka çapı artmış (fiçi göğüs) saptanabilir. Bu hastaların bazılarında istirahatte akciğerleri dinlemekle patolojik ses duyulmayabilir, fakat zorlu ekspirasyon yaptırmak ya da toraks duvarına dışarıdan bastırmakla hasta öksürmeye başlayabilir ve vizing duyulabilir. Aynı hastada birden fazla allerjik hastalığın birlikte görülme oranı yüksek olduğundan fizik incelemede diğer allerjik hastalıklara ait bulgular da araştırılmalıdır. Hafif şiddette de olsa karakteristik yerleşimlerde atopik dermatit lezyonlarının olup olmadığına bakılmalıdır, çünkü bu hastaların yarısında astma gelişmektedir. Su gibi burun akıntısı ve tıkanıklığı, burun üstünde 1/3 alt uçta transvers çizgi, göz altlarında mor rengli halkalar (allerjik shiner) olan, allerjik selam veren, fizik incelemede soluk nazal mukoza, tıkalı nazal pasajlar, bol seröz sekresyon, alt konka hipertrofisi ve post nazal akıntı saptanması allerjik riniti düşündürmelidir. Astmalı hastalarda genellikle çomak parmak gelişmez, eğer varsa öncelikle bronşektazi ve kistik fibrozis düşünülmelidir. Kullandıkları tedavi ile ilgili olmaksızın puberte gecikebilir.

## LABARATUVAR BULGULARI

Astma tanısı detaylı öykü, fizik inceleme ve destekleyici labaratuvar testleri ile konur. Labaratuvar testleri obstrüksiyonun şiddeti ve reversibilite özelliğini belirlemede ve komplikasyonları saptamada çok önemli yer tutmaktadır.

**Solunum Fonksiyon ve Provakasyon Testi (SFT):** Tanıdaki yeri çok önemlidir. Uyum sağlaması açısından ancak 6 yaşından büyük çocuklarda spirometrik testler yapılabilmektedir (20-22). Hava yolu obstrüksiyonu saptanan bir çocukta, bronkodilatör ilaç inhalasyonundan 10-15 dakika sonra FEV1'de %12 ve daha fazla bir artmanın olması astma için çok önemli bir kriterdir. Buna reversibilite denir. Bu hastalarda bronşial hiperreaktivite varlığını araştırmak tanıda yardımcı olabilir. Bronş provakasyon testi metakolin ve histaminle yapılabileceği gibi, çocuklarda egzersiz ile provakasyon daha spesifiktir. Ancak astma tanısının büyük oranda öykü ve solunum fonksiyon testleri ile konulduğu, provakasyon testlerinin zorluklarından

dolayı tanıda güçlük çekilen hastaların tanısında kullanılan önemli bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

**Akciğer grafisi:** Astma olduğu bilinen bir hastada komplikasyon şüphesi olmadıkça film çekmeye gerek olmadığı bilinmektedir. Ancak hastanın ateşi yüksekse , lokalize ral ronküs duyuluyorsa , pnömotoraks şüphesi varsa solunum sayısı dakikada 60'ın , kardiyak nabızda 160'ın üzerinde ise film istemek gerekir. Grafi tamamen normal olacağı gibi, bronş obstrüksiyonunun şiddetine göre havalanma fazlalığı saptanabilir. Ayrıca bronşlardaki mukus tıkaçlarına bağlı segmental atelektaziler, inflamasyona bağlı peribronşial kalınlaşmalar da görülebilir.

**Sinus grafisi:** Persistan rinit, nokturnal öksürük, allerjik şiner ve baş ağrısı olan hastalar ile, astması kontrol edilemeyen çocuklarda paranazal sinus grafileri, gerekirse bilgisayarlı tomografi çekilmelidir.

**Eozinofil sayımı:** Kanda eozinofil sayımı adrenal fonksiyonlar, ilaç kullanımı ve enfeksiyonlardan etkilendiği için güvenilirliği sınırlıdır. Ancak balgam incelemesinde bükülmüş iplik tarzında Curshman spiralleri görülür. Beklemiş balgamda Charcol-Leyden kristallerine saptanır. Bunların saptanması tanıda çok önemlidir.

**Total IgE düzeyi:** Yüksek düzeyler allerjik astma tanısı koydurmadığı gibi, düşük düzeyler tanıyı ekarte ettirmez.

**Deri testleri ve Radioallergosorbent test (RAST):** Uygun teknik ve taze standardize antijenlerle yapılmış deri testleri antijen spesifik IgE tayinin de çok duyarlı bir yöntemdir. Beş yaşından küçük çocuklarda deri testlerinin güvenilirliği tartışmalıdır. Daha büyük astmalı çocukların %75-80'inde deri testlerinde duyarlılık saptanabilir (23,24). Bunun için epidermal deri testleri kullanılmaktadır. İntradermal testlerin sensitivitesi epidermal testlerden daha yüksek olmasına rağmen spesifiteleri daha düşüktür. Epidermal deri testlerinde standardize edilmiş ve çok potent allerjen ekstreteleri kullanılmaya başlandığından beri, intradermal test yapmaya gerek olmadığı bildirilmektedir. Ancak dermografizmi olan hastalarda yapılması gerekli olabilir. Aynı amaçla RAST ile kanda spesifik IgE düzeyleri saptanabilir. Bir çok ilaç (ör; antihistaminikler) deri testi sonuçlarını etkilerken , RAST ilaçlardan etkilenmez (25).

**Diğer testler:** Bronkoalveolar lavaj sıvısının incelenmesi inflamasyonun takibinde çok önemlidir. Bronş mukozasından lümene dökülen inflamatuvar hücrelerin sayısının, bu hücrelerinin aktivasyonunu gösteren sitokinlerin ve mediatörlerin yoğunluğunun artması enflamasyonu yansıtır. Özellikle eozinofiller ve aktive olmuş EG2(+) hücrelerin sayısı, ECP

düzeyi ve Th2 kaynaklı IL4-IL5 gibi sitokinlerin yoğunluğu, yada bunların mRNA düzeyi inflamasyonu gösteren önemli bulgulardır.

IgA,G,M ve IgG subgrup düzeylerinin tayini sık enfeksiyon geçiren çocuklarda immun yetmezlik sendromlarını elimine etmek için gereklidir. Ayırıcı tanıda kullanılan diğer testler arasında ter testi, özefagus pH monitorizasyonu, baryumlu yutma grafileri, nazal mukozadan silier biyopsi ve bronkoskopi sayılabilir.

## AYIRICI TANI

Bir çocukta yaşı ne olursa olsun 3 veya daha fazla vizing epizodu aksi kanıtlanıncaya kadar astma olarak kabul edilir. Belirli faktörlerle tetiklenen epizodik hastalık öyküsü, antiastma ilaçlarla semptomların düzelmesi tanıyı destekler. Tüm astmatik çocukların vizing ile gelmeyeceği unutulmamalıdır. Bu nedenle infant, küçük ve büyük çocuklarda öksürük ve vizing nedeni olabilen diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır (26).

Astmalı çocukların tekrarlayan her atakta pnömoni tanısı aldığı görülmektedir. Pnömoniden ayırıcı tanıda , astmada yüksek ateş olmadığı, çok ağır olmayan ataklarda halsizlik , iştahsızlık ve genel düşkünlük hali gibi sistemik semptomlar bulunmadığı hatırlanmalıdır. Akciğer grafisinde peribronşial kalınlaşmalar ve atelektazi astma lehine , alveolar infiltrasyon pnömoni lehine kabul edilmelidir.

Özellikle bir yaşından sonra ortaya çıkan vizing, kronik otit, sinüzit gibi sık tekrarlayan , yada persistan seyirli üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik etmesi immun yetmezlik ve silier disfonksiyonu düşündürmelidir. Birlikte bulunan gelişme geriliği ve malabsorbsiyon da kistik fibrozisi akla getirmelidir (27). Alfa-1 antitripsin eksikliğinde pulmoner semptomlar geç yaşlarda ortaya çıkmaya başlar. Bu hastalarda astma görülme sıklığı artmıştır.

İnfantlarda erken dönemde başlayan vizing, bronşa bası yapan bir vasküler halka, trakeoözefageal fistül, yada trakeobronkomalazi gibi konjenital anomaliyi akla getirmelidir. Bu durumlarda vizing gün boyu duyulur, daralmış bölgede mukosilier klerensin azalması nedeniyle vizinge öksürük de eşlik edebilir. Yemeklerden sonra çıkan, yada genellikle noktürnal özellikte olan vizing, kusmaları olmayan bebeklerde bile gastroözefageal refluyu düşündürmelidir. Konjenital kalp hastalığı olan infantlarda , konjestif kalp yetmezliğine eşlik eden refleks bronkokonstrüksiyon ve peribronşial ödem nedeniyle öksürük ve vizing duyulabileceği unutulmamalıdır. Bronkopulmoner displazi veya boğmaca , kızamık , klamidya, RSV, adenovirus gibi solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı bronşial hiperreaktivite gelişebilir.

Bu enfeksiyonlar nadiren bronşiolitis obliterans ve irreversibl küçük hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır.

Vizingli her çocukta, vizing başlama zamanı ne kadar eski olursa olsun, uygun öykü yokluğunda bile yabancı cisim akla gelmelidir. Mediastinal kitleler de (lenfoma, nöroblastom, bronş adenomları vb) her yaşta kronik öksürük ve vizinge neden olarak astmayı taklit edebilir. (Tablo 1) .

Büyük çocuklarda iki ayrı fonksiyonel hastalık astma ile karışabilir. İlki psikojenik öksürüktür. Burada öksürük peş peşe , çok şiddetli havlar tarzda, metalik yada patlayıcı tarzda olup , hastanın normal aktivitesini sürdürmesini engelleyebilir. Diğer hastalık vokal kord disfonksiyonudur. Bu kişilerde bronşial hiperreaktivite yoktur. Semptomları nedeniyle sekonder kazanç sağlamaktadırlar. Gereksiz yere devamlı oral steroid kullanmak zorunda kalmaktadırlar.

**Tablo 1: Çocukluk Astmasında Ayırıcı Tanı**

<b>İNFAnt</b>	<b>OYUN ÇOCUĞU</b>	<b>BÜYÜK ÇOCUK</b>
Gastro Özefageal Reflü Bronkopulmoner Displazi Kronik Solunum Yolu Enfeksiyonları Kistik Fibrozis Konjenital Anomaliler Vasküler halka Trakeoözefageal fistül Trakeobronkomalazi Bronş kisti İmmun Yetmezlik Silier Diskinezi Sendromu Konjenital Kalp Hastalığı	Yabancı Cisim Aspirasyonu Kistik Fibrozis İmmün Yetmezlik Silier disknezi Tümörler Nöroblastom	Kistik Fibrozis İmmun Yetmezlik Silier Disknezi Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Tümörler Lenfoma Nöroblastom Ganglionörom Teratom Bronşial Adenom Psikojenik Öksürük Vokal Kord Disfonksiyonu

## KORUNMA

IgE aracılığı ile gelişen hastalıkların fenotipi, genetik ve bir çok çevresel faktörlerin etkisi ile belirlenmektedir. Bu nedenle uzun yıllar koruyucu önlemler ile allerjik hastalıkların ortaya çıkması engellenmeye çalışılmaktadır. Günümüzde de hedef çocuklarda allerjik hastalık gelişiminde rolü olan intrauterin ve postnatal olası risk faktörlerini saptayıp, bunların eliminasyonu ile hastalığın gelişmesini önlemeye yönelmiştir (28,29). Bunlar üç ayrı katagoride uygulanabilir.

**Primer Koruma;** Hastalığın hiç ortaya çıkmamasını amaçlar . Ancak bu konuda bilgilerimiz çok sınırlıdır. Genetik mühendisliğindeki ilerlemelerle gelecekte primer koruma sağlanabileceği düşünülmektedir.

**Sekonder Koruma;** Atopik bünye için genetik olarak kodlanmış infantlarda semptomlar çıkmadan önce hastalığı saptama ve kür sağlama amaçlanır. Sensitizasyon bazı çevre koşulları altında daha kolay geliştiğinden, yüksek riskli infantların hemen perinatal dönemde saptanabilmeleri ve doğumdan sonraki allerjen eliminasyonu önem kazanmaktadır.

İnfanlarda diyet düzenlenmesi ile allerjik hastalıkların önlenebileceği konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Anne sütünün allerjik hastalıkların gelişimini azaltıcı, yada önleyici etkisi hakkında farklı sonuçlar bildirilmektedir. Buna rağmen riskli infantlarda en az 4-6 ay yoğun bir şekilde anne sütü verilmesi önerilmektedir (30,31). Genetik yatkınlığı olan bebeklerde , solid gıdalarla beslenmeye altı aydan önce başlanması atopik dermatit gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Allerjen eliminasyonunun astma semptomları ve bronşial hiperreaktivitede azalmaya neden olduğu bilinmektedir.

**Tersiyer Korunma;** Hastalık geliştikten sonra alınması gereken önlemleri içerir. Ev tozu akar duyarlılığı olan hastaların yüksek rakımlı yerler gibi akar içermeyen bir çevreye gitmelerinin, bronşial hiperreaktiviteyi azalttığı ve hastalığın kontrol altına girmesini sağladığı gösterilmiştir (32-34). Aynı amaçla ;

- \*Evde buhar yapmayarak, ev içinde çamaşır kurutmuyarak nem oranının %50'nin altına düşürülmesi
- \*Odaları sık sık havalandırarak ventilasyonun sağlanması
- \*Yün yatak ve yastık kullanılmaması
- \*Yatak odalarından halıların kaldırılması
- \*Tüylü oyuncakların kaldırılması
- \*Yatak, şilte ve yastıkların vinil veya plastik kılıflarla kaplanması

\*Yatak odalarında az sayıda eşya bulundurulması

gibi önlemler akar konsantrasyonunu azaltacaktır.

Diğer önemli allerjen kaynağı kedi, köpek ve kuş gibi evde beslenen hayvanlardır. Bunların sekresyonları, tüy ve epitel döküntüleri antijenik yapıdadır. Kedinin evden uzaklaştırılması ile antijenitesinin kaybolması için altı ay gibi bir süre gerekir (35,36).

Tersiyer korumada en önemli yeri, nonspesifik iritanlardan olan sigara eliminasyonu oluşturur. Evde hiç sigara içilmemesi gerektiği ebeveynlere kesinlikle anlatılmalıdır (37,38).

Günümüzde hangi koruma programının en uygun olduğu , ne zaman başlanması gerektiği gibi sorunlar halen yanıt beklemektedir.

### AKUT ATAK TEDAVİSİ

İlk basamak sağlık hizmeti ekibi , acil servislere başvuru nedenleri arasında en üst sraya yerleşen astma ataklarını, doğru tedavi edecek bilgilere sahip olmak durumundadır (39,40). Bunun için gerekli her türlü ilaç ve araçlar ülkemizde mevcuttur.

Vizing ve/veya öksürük atakları ile başvuran her hastada öncelikle atağın şiddeti belirlenmelidir (Tablo 2 ). Bunun için öykü ve fizik inceleme genellikle yeterli olabilir. Ancak hem atak şiddetini belirlemek, hem de tedaviye yanıtı değerlendirmek için klinik bulguların yanı sıra peak flow metre ile izlemek yararlı olacaktır.

**Tablo 2:Çocuklarda Akut Astma Atağının Ağırlık Derecesinin Belirlenmesi**

Bulgu/Semptom	Hafif	Orta	Ağır
Solumun Hızı	Normal-<1SD	Normal-<2SD	Normal-2SD
Bilinç	Normal,Huzursuz olabilir.	Açık ve Huzursuz	İleriderecede huzursuz ve konfüzyon
Dispne	Yok, hafif (yalnızca egzersiz anında)	Konuşurken, İnfantda beslenme güçlüğü	İstirahat anında bile. İnfant beslenemez.
Pulsus Paradoksus	<10 mmHg	10-20 mmHg	20-40 mmHg
Yardımcı Solumun Kaslarının Katılımı	Retraksiyon yok veya yalnızca interkostal çekilme	İnterkostal ve suprasternal çekilme	İnterkostal, Suprasternal çekilme ve burun kanadı solumunu
Renk	İyi	Soluk	Soluk veya siyanotik
Oskültasyon	Eksp.sonu vizing	İnsp ve Eksp vizing	İnsp ve Eksp. Vizing veya sessiz göğüs
Oksijen Saturasyonu	>% 95	% 91-95	< %91
PaCO2	< 42	< 42	>42
FEV1 veya PEFR	>Beklenenin % 80'i	Beklenenin % 50-80	< Beklenenin % 50'si

Konsensus raporundaki önerilere göre acil serviste ve hastanede akut astma tedavisinde izlenecek yol Tablo 3'te gösterilmiştir .

Acil servisteki izlemeden sonra eve gönderilecek veya hastaneden taburcu edilmesine karar verilen hastalarda bronkodilatatör tedaviye semptomlar geçene kadar, oral steroid tedavisine ise günde bir yada ikiye bölünmüş dozlarda 3-10 gün süre ile devam etmeleri önerilir. Steroidin PEFR'nin %70'in üzerine çıkmadan kesilmemesine ve 10 günlük tedavinin steroidin azaltarak kesilmesini gerektirmediğine inanılmaktadır. Eve gönderilen hastalarda kronik astma tedavisi gözden geçirilmeli , hastaya bu atağın neden ileri geldiği belirtilerek nasıl korunması gerektiği anlatılmaldır.

### **KRONİK ASTMA TEDAVİSİ**

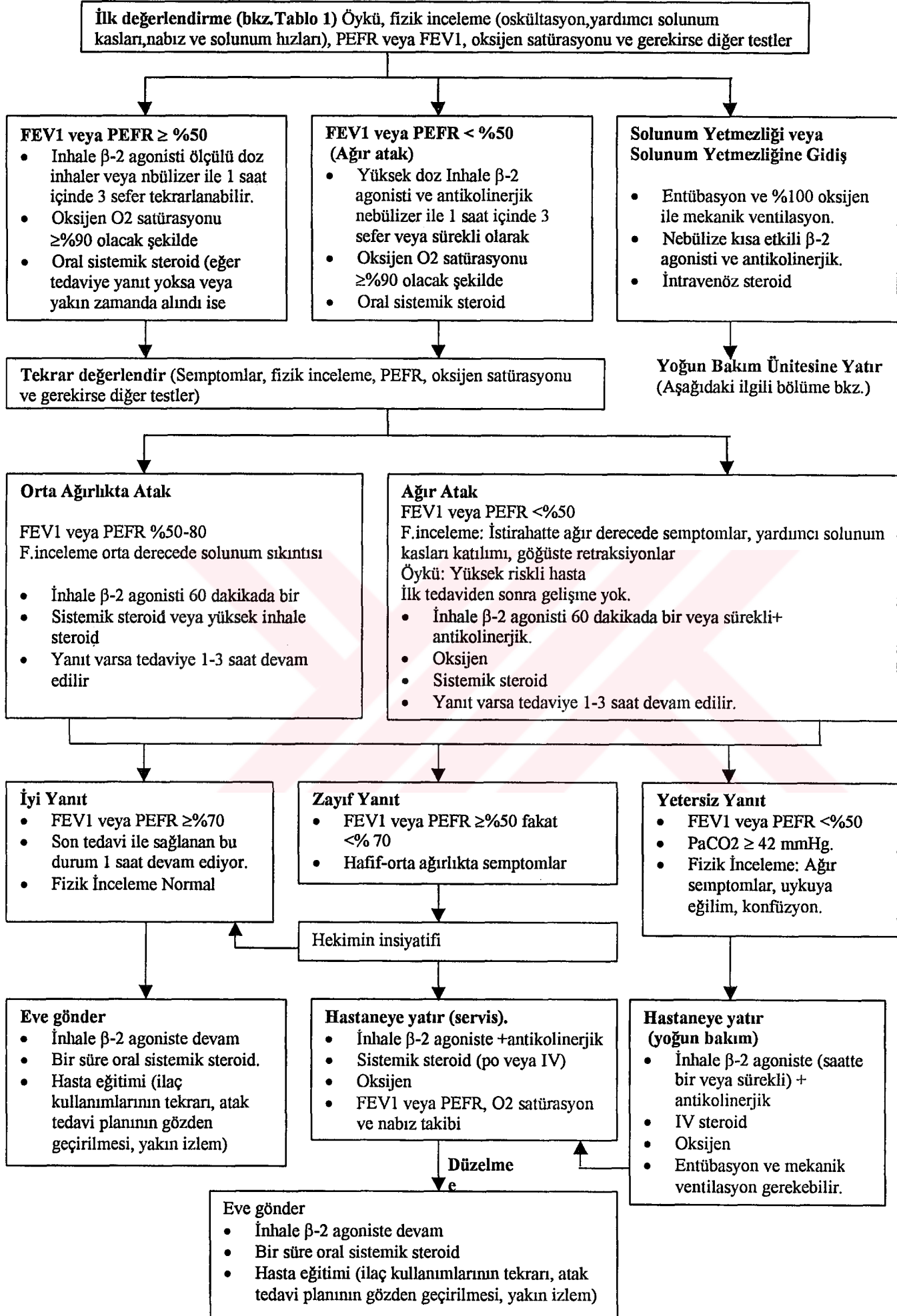
Kronik persistan astmalı bir çocuğun tedavisindeki amaç, bronş aşırı duyarlılığını atakların ortaya çıkmayacağı bir düzeye indirip, solunum fonksiyonlarını normale döndürerek yaşam kalitesini yükseltmek ve astmalı çocuğu bronşlarında kalıcı yapısal değişiklikler olmadan erişkin yaşama ulaştırmaktır.

Astma, ağırlığı hastadan hastaya değişen ve aynı hastada zaman içinde değişiklikler gösterebilen kronik bir hastalıktır. Bu nedenle tedavide temel kural hastalığın ağırlığına göre ilaç, doz ve çeşidini ayarlamaktır. Hasta semptomlar ve PEF ölçümleri ile izlenir. Bunlarda oluşabilecek değişikliklere göre tedavi yeniden düzenlenir. Bu şekilde astmanın ağırlığına göre tedavinin ayarlanması yöntemine 'basamak tedavisi' denir. Burada amaç en az ilaç kullanılarak en etkin tedaviyi sağlamaktır (41).

Çevre kontrolü de sağlandıktan sonra uzun süreli profilaktik tedavi planını yapmak için hastalığın şiddeti belirlenir ve hastalığın şiddetine göre basamak tedavisine başlanır (Tablo 4).



Tablo 3: Acil Serviste ve Hastanede Akut Astma Tedavisinde İzlenecek Yol



**Tablo 4: Beş Yaşından Büyük Çocuklarda Astma Ağırlık Derecesi**

	<b>Semptomlar</b>	<b>Gece Semptomları</b>	<b>FEV1, PEF Değişkenliği</b>	<b>Günlük PEF Değişkenliği</b>
<b>Ağır Astma</b> 4. Basamak	-Sürekli semptomu var -Fizik aktivitesi sınırlı -Sık atak geçiriyor	Hergün	< % 60	> % 30
<b>Orta Derece Persistan</b> 3. Basamak	-Hergün semptomu var -Hergün bronkodilatör kullanıyor -Haftada > 2 atak	< Haftada 1	% 60-80	> % 30
<b>Hafif Persistan</b> 2. Basamak	-Semptomlar >haftada 2, fakat <Günde 1	>Ayda 2	> % 60	% 20-30
<b>Hafif İntermittan</b> 1. Basamak	-Semptomlar <Haftada 2 -Atak sırasında semptom yok vePEF normal -Ataklar kısa süreli (birkaç saat, birkaç gün)	< Ayda 2	Normal (> %80)	< % 20

**Hafif İntermittan (Epizodik) astma:1.Basamak tedavi**

Bu gruptaki hastalar genellikle viral enfeksiyonlar yada duyarlı oldukları allerjen ile (kedi, köpek veya polen gibi) karşılaştıkları sürelerde yakınmaları olan hastalardır. Düzenli profilaktik tedavi verilmesine gerek yoktur. Sadece ataklar tedavi edilir Ancak bir hafta içinde ikiden fazla bronkodilatör gereksinimi olursa profilaksi başlanmalıdır.

**Hafif Persistan astma: 2. Basamak Tedavi**

Bu hastalarda semptomlar haftada birden fazla günde birden azdır ve nokturnal yakınmalar çok nadir olarak görülür. Bu hastalara düzenli profilaktik tedavi başlanmalıdır. Bunun için kromalin, nedokromalin veya düşük doz (200-500 µgr/gün) inhale steroid kullanılır. Bu durumda çocuklarda en çok tercih edilen ilaç genellikle kromalindir. Ancak düşük doz inhale kortikosteroidlerin güvenilir olduğunun gösterilmesi ile bu ilaçları ilk planda tercih eden hekimlerin sayısı giderek artmaktadır. Eğer kromalin yada nedokromalin ile tedaviye başlanmış ve 4-6 hafta içinde olumlu sonuç alınmamış ise inhale steroid denenmelidir. Düşük doz inhale steroid ile düzelmeyen çocuklarda steroid dozu 800 µgr/gün kadar arttırılabilir yada tedaviye uzun etki süreli bir bronkodilatatör eklenir. Ayrıca Lökotrien antagonisti ilaçların (Montelukast, Zafirlukast veya Zileuton) denenebileceği belirtilmektedir.

### **Orta Derecede Şiddetli Persistan Astma: 3. Basamak Tedavi**

Semptomlar bu hastalarda hergün mevcuttur. Nokturnal yakınmalar haftada birden fazladır. Her gün düzenli olarak 800-2000 µgr/gün inhale kortikosteroidin kullanması gerekmektedir. Yüksek doz steroidin yan etkilerinden sakınmak için ölçülü doz inhalerlerin aracı tüp yardımı ile kullanımı ve inhalasyon sonrası ağzın çalkalanması önerilir. Özellikle nokturnal yakınmaların kontrolü için uzun etkili bronkodilatatör tedaviye eklenebilir. Küçük çocuklarda ise tedaviyi ev tipi bir nebulizer ile günde iki defa 1000 mikrogramı aşmayan dozlarda kortikosteroid ile veya yüz maskeli bir aracı tüp yardımı ile inhale kortikosteroidlerin basınçlı ölçülü doz inhaler formları ile yapmak mümkündür. Küçük çocuklarda inhale uzun etkili beta iki agonistlerin güvenilirliği yeterince kanıtlanmadığından gerektiğinde yavaş salınan bir teofilin

denenmelidir. Günlük yüksek doz inhale kortikosteroid kullanan hasta izlemlerinin (çocuklarda >500 mikrogram) mutlaka konunun uzmanı bir hekim tarafından yapılması gerekir..

### **Ağır Astma: 4. Basamak Tedavi**

Bir önceki basamakta kullanılan tedaviye ek olarak oral kortikosteroidler günaşırı yada günde tek doz olacak şekilde tedaviye eklenir. Bu hastaların adrenal yetmezlik yönünden yakın izlemi gerekir.

Ataklar sırasında tetikleyen faktör ne olursa olsun hastaya akut atak tedavisi bölümünde sözedilen tedavi planı uygulanmalıdır. İnhaler steroid profilaksisi altındaki bir hastada semptomlar arttığında, hemen kısa etkili beta-2 agonist başlanıp , inhaler steroid dozu arttırılarak hasta yakından takip edilir. Daha sonra düzelen hastaya beta-2 agonisti gerektiğinde kullanması önerilerek, inhaler steroid tekrar başlangıçta kullandığı doza düşürülür.

İlk kez hekime başvuran hastada tedaviye hastanın bulgularına en uygun olan basamaktan başlanır. Başlangıçta o basamak için geçerli maksimum bir tedavi başlanıp hastalık en kısa zamanda kontrol altına alınır. Eğer hastalık 3 ay süre ile kontrol altında ise , bir basamak aşağı inilir. Kontrol sağlanamamış , yada kontrol altındaki hasta kötüleşmiş ise bir basamak yukarı çıkılır.

Çocuklarda inhalasyon tedavisi mutlaka spacer ile uygulanmalı, inhalasyondan sonra çocuğun ağzını çalkalaması öğretilmelidir. 3 yaşından küçük çocuklarda maskeli aerochamber , daha büyük çocuklarda maskesiz aerochamber (volumatik yada nebuhaler) kullanılmalıdır. Yedi yaşından büyük çocuklara kuru toz inhaler verilebilir.

**Spesifik İmmünoterapi:**Bronşial astmada immünoterapinin etkisini plasebo ile karşılaştıran araştırmalarda , immünoterapinin semptom skorlarını hem başlangıca , hem de plaseboya göre önemli oranda düzelttiği bildirilmektedir (42,43). Ancak solunum fonksiyon testleri ve nonspesifik bronşial hiperreaktivite üzerindeki etkileri araştırıldığında önemli düzelmeye sağlamadığı görülmektedir (44,45). İmmünoterapiye çocuklarda erişkinlerden daha iyi yanıt alındığı , allerjik rinitte astmadan daha başarılı olduğu ve çok sayıda allerjen duyarlılığı olan kişilerde iyi sonuç alınmadığı rapor edilmektedir.

Günümüzde kabul edilen immünoterapi uygulama endikasyonlarından en önemlileri ;

\*Az sayıda allerjene karşı duyarlılığın olması

\*Elimine edilemeyen allerjenlerle immünoterapi yapılması (Ör; Ev tozu akarları, polenler )

\*Astmanın hafif-orta şiddette olması (FEV1 veya PEF>%20)

\*Hastalığın ilaç tedavisine yanıt vermemesi, yada ilaçların tolere edilememesidir.

Günümüzde astmanın inflamatuvar bir hastalık olduğu, inflamasyon ve kalıcı yapısal değişikliklerin her dönemde mevcut olmasına rağmen yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, astmada antiinflamatuvar tedavilere öncelik verilmesi gerektiği ve erken dönemde başlanan bu tür tedavinin mukozadaki kalıcı yapısal değişiklikleri önleyebileceği anlaşılmıştır ( 46,47).

Spesifik immünoterapiye değişik ülkelerde farklı yaklaşıldığı görülmektedir. Günümüzde uygulanımı İngiltere ve İskandinav ülkelerinde çok nadirken, ABD ve Fransa'da daha yaygındır. Ancak hemen herkesin kabul ettiği görüş, astma yerine arı allerjisi, allerjik rinit veya rinokonjonktivit de tercih edilmesi gereken bir tedavi şekli olduğudur.

Spesifik immünoterapinin etkisi doza bağlıdır. Düşük dozlar etkisiz, en yüksek tolere edilebilen dozlar idealdir. Ancak bu durumda da sistemik reaksiyon riski artmakta , hastalarda anaflaktik reaksiyonlar şeklinde ölüme kadar varabilen yan etkiler çıkabilmektedir. Bu nedenle optimal idame doz ile tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir. İmmünoterapi uygulanacaksa potent ve standardize ekstraktların kullanılması şarttır.

Bugün için bronşial astmada tam kür sağlayan bir tedavi şekli yoktur. Hem immünoterapi, hemde ilaçlar kesildikten 5-8 yıl sonra semptomlar tekrarlayabilmektedir. Ancak immünoterapi çok uzun süren tedavi şekli olduğu için, özellikle çocukluk yaş grubunda görülen spontan remisyonlar hasta ve doktorlar tarafından yanlış olarak bu tedavinin etkisi diye değerlendirilebilmektedir.

## ESER ELEMENTLER

Fizyolojik fonksiyonlarına göre eser elementler dört ana gruba ayrılır.

1-Esansiyel eser elementler; belirli miktarlarda hergün alınmalıdır. Bu elementler normal büyüme, gelişme için gerekli olup spesifik biyolojik rollere sahiptir. Çinko, iyot selenyum ve demir bu grupta sayılabilir.

2-İnsan metabolizması üzerinde esansiyel role sahip olmasına rağmen alınması gereken günlük dozu saptanamamış olan eser elementlerdir . Bu grubu geçiş metalleri olan bakır, mangenez, krom, kobalt , molibden ve florür oluşturmaktadır.

3-Doku veya biyolojik sıvılarda çok az miktarlarda bulunup bu miktarlarda esansiyelmi yoksa zararlı olup olmadığı bilinmeyen eser elementlerdir. Bu grupta nikel, lityum, silikon ve vanadium sayılabilir.

4-İnsanlarda bilinen biyolojik fonksiyonu olmayıp , eğer az miktarlarda bulunursa patolojik değişikliklere yolaçabilecek eser elementlerdir. Bu toksik elementler arasında Alimunyum, kadmiyum, civa, kurşun ve arsenik sayılabilir.

**Tablo 5: Yaşa Göre Günlük Alınması Gereken Bakır, Mangan, Flor, Krom ve Molibden Miktarlar**

	Yaş (yıl)	Bakır (mg)	Mangan (mg)	Flor (mg)	Krom (mg)	Molibden (mg)
İnfants	0-0.5	0.4-0.6	0.3-0.6	0.1-0.5	10-40	15-30
	0.5-1	0.6-0.7	0.6-1.0	0.2-1.0	20-60	20-40
Çocuk ve Adolesan	1-3	0.7-1.0	1.0-1.5	0.5-1.5	20-80	25-50
	4-6	1.0-1.5	1.5-2.0	1.0-2.5	30-120	30-75
	7-10	1.0-2.0	2.0-3.0	1.5-2.5	50-200	50-150
	11+	1.5-2.5	2.0-5.0	1.5-2.5	50-200	75-250
Adült		1.5-3.0	2.0-5.0	1.5-4.0	50-200	75-250

**Tablo 6: Yaş ve Cinsiyete Göre Günlük Alınması Gereken Demir, Çinko, İyot ve Selenyum Miktarlar**

	Yaş	Ağırlık kg	Boy cm	Demir (mg)	Çinko (mg)	İyot (µg)	Selenyum (µg)
İnfant	0.1-0.5	6	60	6	5	40	10
	0.5-1.0	9	71	10	5	50	15
Çocuk	1-3	13	90	10	10	70	20
	4-6	20	112	10	10	90	20
	7-10	28	132	10	10	120	30
Erkek	11-14	45	157	12	15	150	40
	15-18	66	176	12	15	150	50
	19-24	72	177	10	15	150	70
	25-50	79	176	10	15	150	70
	51+	77	173	10	15	150	70
Kadın	11-14	46	157	15	12	150	45
	15-18	55	163	15	12	150	50
	19-24	58	164	15	12	150	55
	25-50	63	163	15	12	150	55
	51+	65	160	10	12	150	55
Gebelik				30	15	175	65
Laktasyon	1'ci 6 ay			15	19	200	75
	2'ci 6 ay			15	16	200	75

## BAKIR

Metalloenzimlerin yapısında yer alan bakırın , insan metabolizmasında biyokatalizör olarak pek çok işlevi vardır. Bilinen bakır metalloenzimlerinin başlıcaları sitokrom C oksidaz, dopamin B hidroksilaz, urat oksidaz, süperoksit dismutaz, tirozinaz, lizil oksidaz, amin oksidaz ve askorbik asit oksidazdır. Bakırın demir emilimi ve hemoglobin sentezi için gerekli olduğu bilinmektedir. Depo şeklinde ferro (Fe<sup>++</sup>) iyonlarının, plazmada transferine bağlanabilmesi için ferrik (Fe<sup>+++</sup>) şekle geçmesi gerekmektedir. Bakır taşıyan koproproteinlerden seruloplazminin bu oksidasyonu sağlayan ferroksidaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bakır içeren enzim sistemleri büyüme, üreme, hematopoez, kemik sentezi, myelinizasyon, bağ dokusu sentezi ve keratinizasyon işlevleri için gereklidir.

Oral yolla alınan bakır, mide ve barsakların üst kısmından emilir. Ortalama emilim oranı % 40 (%30-60) dır. Bakırın bir kısmı aktif transportla , diğer bir kısmı ise hücre içinde proteinlere gevşek şekilde bağlanarak barsağın seröz yüzünden içeri taşınır. Ca, Zn, Cd, Mo, askorbik asit ve fitik asit bakır emilimini azaltır, taze bitkiler ve aminoasitler ise artırır. Aminoasitler ile kompleks yapan diyetdeki bakırın %50'si absorbe olur. Plazmada bakırın %95'i  $\alpha_2$  globulin, seruloplazmin ve ferrokسيداز aktivitesine sahip oksidaz ile bağlanır. Bakır plazmada albumine zayıf bağlanarak da taşınır.

Bakırın başlıca ekskresyon yolu safra iledir. Günlük atılımın %80'i bu yolla gerçekleşmektedir. Yalnızca iyon şeklinde veya aminoasitlere bağlı olan bakır idrarla atılabilmektedir.

Erişkin bir insan vücudunda 100-120 mg bakır bulunur. En yüksek konsantrasyon karaciğer, beyin, kalp ve böbrektedir. En düşük değerler ise endokrin salgı bezleri, kaslar ve kemiklerdedir.

Bakır eksikliğinde hipokrom mikrositer anemi ve nötropeni olur. Ayrıca klinik olarak solukluk, deri ve saçlarda rengin açılması, seboreik dermatite benzer değişiklikler, büyüme geriliği, hipotoni , venlerin genişlemesi , psiko-motor gerilik ve görme bozuklukları saptanır. Süt çocuklarında apne nöbetleri bildirilmiştir. Dalak ve karaciğer büyümüştür. Bakır eksikliği preterm bebeklerde , malabsorbsiyon sendromlarında, uzun süre sütle beslenenlerde ve total parantral beslenme uygulanan hastalarda görülebilir.

Sütçocukları ve küçük çocuklarda günlük bakır gereksinimi en az 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , erişkinlerde ise 2-3 mg/gün kadardır(Tablo 5).

Yüksek karbonhidrat içeren diyet subklinik bakır eksikliğine yol açmaktadır (48). Sınırdaki bakır eksikliği kalp hastalığı, kemik ve eklem osteoartriti ve osteoporozla ilişkilidir. Bakır eksikliği insanlarda hiperkolesterolemi ve azalmış antioksidan koruma ile sonuçlanır (49). Menkes sendromu ve Wilson hastalığı nütrisyonel bakır eksikliğinin sözkonusu olmadığı kalıtsal bakır metabolizması bozukluklarıdır.

X bağlı geçiş gösteren ve infantlarda görülen Menkes Kink Hair Sendromunda, bakırın gastrointestinal sistemden absorpsiyonu bozulmuştur. Serebellar veya serebral dejenerasyonla beraber bakır eksikliği mevcuttur . Bakır metabolizmasının otozomal resesif geçiş gösteren Wilson hastalığında ise bakır karaciğer, beyin, kornea ve böbreklerde birikir. Seruloplazmin düzeyi azalmış olup seruloplazmine bağlı olmayan bakır düzeyi artar . İntravenöz bağlayıcı ajanla dokudaki bakır birikimi azalır ve atılır. Yakın dönemde bulunan daha etkili ve daha az yan etkili tedavi, çinko asetatın oral alımı ile bakır absorpsiyonunun inhibisyonudur .

Sınırdaki bakır eksikliğini , özellikle erişkinde biyokimyasal olarak saptamak güçtür. Milne; lökositlerdeki azalmış sitokrom oksidaz aktivitesi veya eritrositlerde azalmış superoksit dismutaz aktivitesinin metabolik olarak aktif bakır düzeyinin azaldığını gösteren en güvenilir yöntem olduğunu ifade etmiştir (50).

Plazma bakır düzeyi vücuttaki bakır düzeyini yansıtmamaktadır. TPN , kortikosteroid ve ACTH ile uzun süreli tedavide plazma bakır düzeyi azalır. Oral kontraseptifler hamilelik, enfeksiyöz veya enflamatuvar durumlar serum bakır düzeyini artırır.

**Besin kaynakları;**Besinlerin çoğu bakır ihtiva etmektedir. Bakırdan zengin besinler karaciğer,böbrek, yumurta beyazı, kabuklu deniz hayvanı ve diğer besinlerdir (bakla, bezelye, fasulye türünden sebzeler).

**Tayin Yöntem;** Alev atomik absorpsiyon ve spektrofotometri ile serum veya plazmada ölçülür. Grafit alevsiz fırın atomik absorpsiyon ve spektrofotometri ile de idrarda ölçülür (51).

**Referans Değerleri;**Serum ve plazma değerleri yaş ile değişir. Erişkin kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (Tablo 5). Bakırın çoğu safra ile atılır. İdrar düzeyi genelde 40 µg/G'den azdır.

## SELENYUM

Selenyum oksidasyon ve redüksiyon mekanizmalarında katalizör olan enzimlerin yapısında bulunur. Glutasyon Peroksidaz enziminin aktif kısmıdır. Selenyumun biyokimyası tam olarak ifade edilemede, bitkilerde selenyum selenometionin hayvanlarda ise selenosistein formundadır. Dört selenyum atomu kovalent olarak, glutation peroksidaz enzimidaki sistein residüsüne bağlıdır. Glutasyon peroksidaz vitamin E ile sinerjistik çalışır, güçlü antioksidan özelliğe sahiptir. Glutasyon peroksidaz dokuların sitoplazma ve mitokondrisinde bulunur. Eritrosit ,trombosit ve plazmada da bulunur. Tip 1 iodyronin deiodinaz, molekül başına bir selenyum atomu ihtiva eden ikinci bir enzimdir. Bu selenyum metalloenzimi T4'ün T3'e dönüşümünde rol alır (52). Selenyum besin zincirine bitkilerle girer. Dünyanın farklı bölgelerinde, selenyum miktarı değişkenlik gösterdiğinden, bazı yerlerde selenyum azlığı görülürken bazı bölgelerde bitkilerden fazla miktarda selenyum alınır. Fakat selenyumun besinlerde hangi formda bulunduğu bilinmemektedir.

Selenyum eksikliğini gösteren tek bir gösterge olmasada, plazma selenyumu yakın dönemde selenyumun alındığını gösterir. Total parenteral beslenme alan hastalarda eritrosit ve trombosit glutasyon peroksidaz aktivitesi selenyum ilavesi ile artar (53). İdrar selenyumu alım ile değişir. Çok yüksek miktarlarda alındığında selenyumun gaz formu solunumla atılır.



Selenyum statusünü belirlemede sülfür veya selenyum ihtiva eden proteinlerden zengin olan tırnak ve saçlar değerlendirilir.

Selenyum alımı günlük gereken miktarın altında olduğunda plazma selenyum düzeyi düşük saptanır. Fazla alım ise klinik semptomlara yol açar. Deneysel olarak selenyumun civa, kadmiyum ve gümüş toksisitesine karşı koruyucu etki göstermesi, bu elementin koruyucu etkisini gösterir. Keşan'da selenyum eksikliği saptanmıştır. Çünkü oradaki topraklarda selenyum oranı düşüktür. Keşan hastalığı sıklıkla çocuklarda ve genç bayanlarda kardiyomiyopati ile seyretmekte ve selenyum tedavisine yanıt vermektedir (54). Fakat bu duruma yol açan tek nedenin selenyum eksikliği olmadığı düşünülmektedir. Virus yada farklı bir ajanın sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Yeni Zelanda, Finlandiya ve İsveç gibi düşük selenyum saptanan bölgelerde düşük selenyumun ölümcül etkileri görülmemiştir. Çinde düşük selenyum alımı ile ilgili diğer bir hastalıkta Kashin -Bek hastalığı olup adölesan ve preadölesanda kıkırdak harabiyeti ve osteoartrite yol açmaktadır. Uzun süre total parenteral beslenme alan hastalara eğer selenyum ilavesi yapılmazsa selenyum eksikliği gelişebilir. Kardiyomiyopati ile ilişkili pek çok ölüm bildirilmiştir. Sütçocuklarının ani ölümlerinde de (suden infat death) selenyum eksikliğinin rolü olduğu bildirilmiştir.

**İhtiyaç;**Günlük gereken miktar infantta 10 µg iken erişkinde 75 µg'dır. Alınan selenyumun %35-85'i barsaktan emilir. Atılımı ise %90'ı idrarla %10'u feçesle olur. Vücutta testis, böbrek, surrenal,dalak, karaciğer ve kalp dokusunda bulunur.

**Besin kaynakları;** Sadakat, deniz ürünleri, hububat ve tahıllar, süt ürünleri, meyva ve sebzelerdir.

**Toksisite;**Fazla alımı akut toksisiteye yol açar. Semptomlar metalik tat, sarımsak kokusu, mukozal irritasyon, gastroenterit, tırnak, saç ve dişlerde kırmızılıktır. Fazla miktarda selenyumun uzun süre alımı karsinojeniktir. Oral selenyum bileşiklerinin kanseri önlemek için kullanılmasına çalışılmaktadır. Selenametil selasitein'in sodyum selenite göre daha yüksek antitümor aktivitesi göstermektedir.

**Tayin Yöntemi;**Zeeman grafit fırın atomik absorpsiyon analizi ile matrix modifier olarak nikel nitrit veya indirgenmiş pollodium kullanılır (55).

**Referans değerleri;** Topraktaki selenyum miktarına göre değişir.Ortalama serum düzeyi erkek: 1.10 µmol/L, bayan:1.2 µmol/L 'dir.

## ÇİNKO

Yaklaşık 200'den fazla metalloenzimin komponentidir. Memelilerde saptanan çinko metalloenzimlerinin en önemlileri karbonik anhidraz, karboksipeptidaz A ve B, alkali fosfataz, laktik, malik ve glutamik dehidrogenaz, aldolaz, fosfolipaz, amilaz ve proteinazdır. Bu enzimler DNA, RNA polimeraz ve revers transkriptaz içeren nükleik asit ve protein sentezinde rol alırlar.

Çinko ve bakır metabolizmasının önemli düzenleyici fonksiyonunu gören metallothionin sentezi çinko tarafından indüklenir. Proteinler bakıra, çinkoya göre daha kuvvetli bağlanır ve gastrointestinal sistemden absorbe olamayan kompleks oluşturarak bakır absorpsiyonunu önler. Stres ve enfeksiyonda çinko karaciğer tarafından biriktirildiğinden metallothionein sentez indüksiyonu artar. Çinko intrasellüler katyon olup tüm vücut dokularında ve sıvılarında bulunur. Demirden sonra vücutta en çok bulunan eser elementtir. Total vücut çinkosu (2gr)'nun %50-60'ı kaslarda bulunur. Vücut çinko deposunun % 28'i kemiklerde, % 0.5'i kanda bulunur. Eritrositler kan çinkosunun %75-80'ini ihtiva eder. Plazmadaki çinkonun %18'i  $\alpha_2$  makroglobuline bağlı iken %80'i gevşek olarak albumine bağlı, %2'si transferrin, serulaplazmin yada histidin, sistein gibi aminoasidlere bağlıdır. Küçük bir kısmı serbesttir.

Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir. Çinko emilimi düşük molekül ağırlıklı çinko bağlayıcı ligant (ZBL) tarafından kolaylaştırılmaktadır. Çinko bağlayıcı ligantın tek bir madde olmayıp, polipeptid veya NNN- trimetil -1,2 etandiamin, prostaglandin E2, pikolinik asit ve sitrik asit gibi bileşikler şeklinde olabileceği ileri sürülmektedir. Çinko emilimini fitat, lifli besinler, fosfat, kalsiyum, oksalat, bakır, inorganik demir, kalay, toprak ve kil azaltır. Protein, kazein, laktaz, şarap, D vitamini, D-penisilamin, gibi maddeler artırır.

Çinko metabolizmasında rol oynayan başlıca organ karaciğerdir. Vücuda gerek oral gerek parenteral yoldan giren çinko başlıca feçes ile atılır. (%70). İdrar ve ter yolu ile de bir miktar çinko kaybı olur. İdrar ile günde 0.3-0.5 mg çinko atılır. Sıcak iklimlerde yaşayan kişilerde ter ile çinko kaybı önemli olabilir.

Büyümenin hızlı olduğu dönemlerde, gebe kadınlarda, preterm bebeklerde, alkolik sirozda, malabsorpsiyon sendromlarında ve uzun süren parenteral beslenme uygulananlarda çinko eksikliği görülebilir.

Çinko eksikliği ilk kez İran ve Mısır'da Prozac tarafından tanımlanmıştır (56,57). Erkek adölesanlarda gelişme geriliği ve hipogonadizm yaptığı görülmüştür. Hayvanlardaki deneysel çinko eksikliğinde fetal anomaliler, bozulmuş embriyogenez ve beyin gelişimi

saptanmıştır. İnsanlarda özellikle büyüyen çocuklarda akut çinko eksikliği , ekstremiteler veya orifisler çevresinde deri lezyonları, diare, irritabilite, saçların dökülmesi, büyüme geriliği ve enfeksiyonlara eğilimin artması ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtım gösteren ve gastrointestinal sistemden çinko absorpsiyonunun bozukluğu ile gelişen antite Mayrohan ve Bornen tarafından tanımlanmıştır (58). Sickle cell anemi, bazı kanserlerde, yanık, stres, travma ve enfeksiyonlarda plazma çinko düzeyi düşer.

Çinko eksikliğinde, immunolojik fonksiyonlarda bozulma görülür. Antijen uyarısına humoral yanıt azalır. Timus, lenf bezleri ve dalak hipoplaziktir.

Günlük çinko gereksinimi yaşamın ilk altı ayında 3 mg, 6-12 ay arası 5mg 'dir. 1-10 yaş arasında günde 10 mg, erişkinde ise 15 mg'dir.

Çinko provakasyonu sonrası, idrarda çinko atılımı çinko düzeyi hakkında bilgi verir. Stabil çinko izotopları kullanımı ile premenopozal kadınlarda çinkonun plazmadan daha hızlı yakalandığı ve bu kadınlarda çinkonun eksik olduğu gösterilmiştir. Serum ferritin ve çinko düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. Serum çinko ile demir düzeyi arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. Sınırdaki çinko eksikliği sıktır ve bir sağlık problemi olarak kabul edilmelidir (59).

**İhtiyaç;** Günlük doz Tablo 6'da belirtilmiştir.

**Besin kaynakları;** Deniz ürünleri (en çok istiridye), et,süt ve yumurtadır. Sebzeler bir miktar çinko ihtiva etsede , lif ve fitatların yüksek oranda bulunması çinkonun biyoyararlanımını düşürmektedir.

**Toksisite;**Çinko ile kaplı kaplarda saklanan besinlerden yüksek miktarda alındığı zaman epigastrik ağrı, diare ve kusma görülür. 25 mg çinko ilavesi bakır absorpsiyonunu azaltır.

**Tayin Yöntemi;**Alev atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemi ile serum, plazma ve idrarda çinko düzeyi ölçülmektedir (60).

**Referans değerleri;** Serumda 700-1200 µg/L, 10.7-18.3 µmol/L, idrarda:300-500 µg/L, 4.58-7.64 µmol/L'dir.

## **MAGNEZYUM**

Magnezyum büyük kısmı intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur. Miktarlarının büyüklüğü bakımından intrasellüler katyonlar içinde potasyumdan sonra ikinci sırada ve tüm vücut düzeyinde dördüncü sırada yer alır. Magnezyum hücre içinde, ATP'nin hidrolizi ile enerji oluşturan bir çok ATPaz'ın (sodyum pompası, kalsiyum pompası ve mitokondride ATP

üretiminde rol oynayan proton pompası dahil ) kofaktörü işlevini yapar. Ayrıca DNA ve protein sentezine , glukozun fosforilasyonuna ve adenil siklaz etkinliğine katkıda bulunur (61).

Tohumlarda yeşil sebzelerde klorofil yapısında et, süt, deniz ürünleri gibi hayvansal besinlerde kompleksler şeklinde magnezyum bulunmaktadır. 0.20-0.35 g kadar olan günlük magnezyum gereksinmesi , dengeli beslenme ile kolayca sağlanmaktadır. Ağızdan alınan magnezyumun üçte biri midede serbest HCL etkisi ile çözünerek jejenum ve ileumdan emilir. Geri kalan magnezyum ise dışkı ile atılır. Vücudun ihtiyacı arttığında emilen magnezyum miktarı %70-80'e ulaşır. Magnezyumun ince barsaklardaki emilimi hem sekonder aktif transselüler hemde pasif paraselüler mekanizmalar ile gerçekleşir. Emilen magnezyumun çok büyük bir bölümü hücre içinde depolanır. Organizmadaki magnezyum deposunun içeriği magnezyum emilimini düzenlemektedir. Besinlerle organizmaya alınan magnezyumun yaklaşık % 10 kadarının idrar ve dışkı ile atıldığı izotopik çalışmalar ile gösterilmiştir.

Intrasellüler magnezyumun çok büyük bir bölümü hücre organellerine, metalloenzimlere ve fosfor bileşiklerine bağlıdır. Hücre içinde bağlı olmayan magnezyum miktarı ise düşük olup çeşitli doku hücrelerindeki konsantrasyonu 0.6-0.8 mg/dl (1.4-2.3 mEq/L) arsında değişmektedir. Serbest magnezyum bir çok enzim kofaktörü olarak görev yapmaktadır.

Magnezyumda tıpkı kalsiyum gibi anneden fetusa aktif olarak taşınır. Natal ve postnatal dönemdeki magnezyum düzeyleri erişkin düzeylerine benzer .

Erişkin bir erkeğin 24 saatte besinlerle aldığı magnezyum miktarı 300 mg kadardır. Bu miktar kadınlarda 200 mg/gün, süt çocuklarında 50-100 mg /gün ve büyük çocuklarda ise 100-200 mg/dL'dir.

Magnezyum metabolizması aldesteron tarafından düzenlenmektedir. Aldesteron intrasellüler sıvıda bulunan magnezyum ve potasyum minerallerinin organizmadan atılımını artırmaktadır(62).

Organizmada bulunan toplam 20-35 g magnezyumun % 70 kadarı fosfat tuzu şeklinde kemiklerde , % 30 kadarı ise yumuşak dokularda ve vücut sıvılarında yer almaktadır. Yumuşak dokuların belli başlı katyonları arasında yer alan magnezyum iskelet kaslarında 21 mg / 100g, sinir dokusunda oldukça fazla miktarda, eritrositlerde 6 mg / dl, kan plazmasında 2-3 mg / dl, beyin omurilik sıvısında ise 3 mg / dl bulunmaktadır. Plazmada magnezyumun yaklaşık 1/3 kadarı proteinlere bağlıdır. Serum normal magnezyum düzeyi 1.6-2.4 mEq/L arasında değişir.

Magnezyum fosfataz, fosforilaz, enolaz, fosfoglikomütaz gibi enzimlerin aktivatörü, ATPaz enzimlerinin ise inhibitörüdür. Magnezyum sinir sisteminin aşırı duyarlılığını

azaltmaktadır. Farelerde magnezyum eksikliği , aşırı duyarlılık sonucu konvülsiyonlara ve tetaniye; fazlalığı ise anestezi , narkoz ve istemli kaslarda felçlere neden olmaktadır. Alkolün magnezyum atılımını arttırması nedeniyle kronik alkolizm olgularında hiperparatiroidizmde, postoperatuvar hipokloremik asidozda ve çocuklarda görülen raşitizm olgularında hipomagnezemi gözlenmektedir. Böbrek yetersizliğine bağlı üremi görülen hastalarda gözlenen güçsüzlük duygusu ve uyuklamalar hipermagnezemi ile açıklanabilir (63).



## ASTMA VE ESER ELEMENTLER

Vücudumuzda herhangi bir yerde oluşan patolojik olaylar, temelde benzer şekilde fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Olayı başlatan temel esaslar belirlendikçe yeni tedavi yaklaşımları ile birlikte tedavide başarı oranı da yükselecektir. Patolojik olaylar genellikle basamaklar şeklinde gelişir. Tedavide ki amaçlardan biride bu basamakların durdurulmasıdır. İşte serbest oksijen radikalleri (SOR) veya serbest radikaller yada toksik oksijen metabolitleri böyle basamaklar halinde bir mekanizmayla oluşan ve sonuçta hücre ölümü , doku hasarı ve nekrozla sonuçlanan olaylar zinciri sonucu ortaya çıkar.

Stabil moleküllerin çoğunun dış yörüngesinde biri diğerine zıt yönde dönen elektron çiftleri vardır. Bu elektron çiftleri molekülü sabitleştirir. Dış yörüngelerinde en az bir adet çift olmayan elektron içeren atom veya moleküle serbest radikal denir (64). Tablo 7’de serbest radikaller ve benzer şekilde etki eden metabolitler özetlenmiştir.

**Tablo 7: Serbest Radikaller ve Benzer Şekilde Etki Eden Metabolitler**

---

### A-Oksijen Merkezli Serbest Radikaller

\*Moleküler oksijen  
Tripler  
Singlet

\*Süperoksit radikali  
\*Hidroksil radikali  
\*Alkoksi radikali  
\*Peroksi radikali

### B-Oksijen Merkezli Olmayan Serbest Radikaller

\*Karbon merkezli olanlar  
Lipit radikalleri  
Aloksi radikalleri

\*Kükürt merkezli olanlar  
Thilil

\*Hidrojen merkezli olanlar  
Hidrojen atomu

\*Demir merkezli olanlar  
Perferril radikal

### C-Radikal Olmayan Toksik Metabolitler

\*Ozon  
\*Hidroperoksitler  
Hidrojen peroksit  
Lipit peroksit

\*Hipokloroz asit  
\*Kloraminler

Bazal koşullarda tüm aerobik hücrelerde solunum, fagositoz, araşidonik asit metabolizması sırasında az miktarda SOR oluşmaktadır. Fakat normal bir organizmada antioksidan savunma mekanizmaları tarafından hızla ortadan kaldırılmaktadır. Oksidan stres altında, sellüler ve ekstrasellüler komponentleri hedef alan ve doku hasarına yol açan serbest oksijen radikallerine karşı vücudumuzda bilinen antioksidan savunma sistemleri şunlardır.

#### 1-Enzimatik antioksidan sistemler

#### 2-Nonenzimatik antioksidan sistemler

**1-Enzimatik antioksidan sistemler:**Serbest radikalleri ortamdan uzaklaştıran primer intrasellüler antioksidan savunma mekanizmalarıdır. SOD,CAT ve glutatyon redoks siklusu enzimleri, toksik oksijen ürünlerinden oluşacak hücrel hasarı sınırlandırmak üzere biraraya gelmiş, birbirini tamamlayan enzim sistemleridir.

**\*Süperoksit Dismutaz (SOD):**Bir metaloenzimdir. Kofaktör olarak metal iyonları içeren üç tipi vardır (Cu ve Zn , Mn ,Fe içeren).  $O_2^-$  'nin  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalizlemektedir. Tüm doku hücre ve hücre organellerinde bulunur.

**\*Katalaz(CAT):**Sitoplazmik bir hemaproteindir.  $H_2O_2$  radikalinin,  $2H_2O$  ve  $O_2$ 'e dönüşümünü sağlar.

**\*Glutatyon Redoks Siklusu Enzimleri:** Siklusta anahtar enzim glutatyon peroksidazdır. Yapısında 4 selenyum atomu bulunduran bir selanoproteindir.  $H_2O_2$ 'nin  $H_2O$  ve  $O_2$ 'e indirgenmesini sağlar.Membran lipid hidroperoksitlerini indirger.

**2-Nonenzimatik antioksidan sistemler:**Normal hücrelerde birçok endojen nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Bunların başlıcaları, alfa tokoferol (E vitamini), beta karoten ve askorbik asittir (C vitamini). Diğer antioksidanlar (ürat, sistein, seruloplazmin, transferrin, albumin) toksik olmayan metabolitleri ile direkt reaksiyona girerek daha stabil bileşik yaparlar. Transferrin molekülü, ferritin gibi demiri bağlayarak toksik sekonder ürünlerin salınımını engeller. Çinko ve seruloplazmin lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Akciğerlerdeki oksijenden zengin ortamda oksidan kuvvetler ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge vardır. Bu dengede oksidan kuvvetlerin lehine olan bir bozukluk solunum fonksiyon bozukluğu ve en son hücre ölümü ile sonuçlanacak bir olaylar zincirinin başlamasına neden olur. Bu mekanizma bir çok solunum yolu hastalığında rol oynar. Bunlardan biride bronşial astmadır. Oksidatif harabiyeti doğuran serbest oksijen radikalleri mitokondrial metabolik aktivite, oksidasyon reaksiyonları ve araşidonik asit metabolizması sonucu açığa çıkar. Astımda artan oksijen radikalleri üretiminin temel kaynağı

inflamatuvar hücrelerdir (65). Bu artan oksijen radikallerinin hücre düzeyindeki etkileri çok çeşitlidir ve bunlardan bazıları astma patogenezi ile yakından ilgilidir. Oksijen radikalleri artmış düz kas kontraktilesi ve artmış mukus sekresyonundan sorumlu tutulmuştur. Astmalı hastalarda gözlenen bronşial hiperreaktivite ile SOR arasındaki ilişki hem hayvan hemde insan modellerinde ortaya konmuştur. Daha yakın zamanda ise SOR'nin allerjik inflamasyonun başlangıcındaki anahtar olaylardan biri olan mast hücresi mediyatör salınımını arttırdığı öne sürülmüştür (66). Oksijen radikallerinin, direkt veya indirekt olarak bronkokonstrüksiyonu, mukus sekresyonunu, mikrovasküler sızıntıyı ve ödemi arttırdığı ve böylece astma alevlenmesinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (67).

Eser elementlerden selenyumun intrasellüler antioksidan savunma mekanizmasındaki etkileri, ilk olarak aspirin ve besin intoleransı görülen astımlı hastaların tam kan Glutasyon Peroksidaz enzim (GSH-Px) aktivitelerinin azaldığını gösteren, İsveçten yapılan bir çalışmadan sonra anlaşılmıştır (68). GPH-Px enzimi akciğeri serbest oksijen radikallerinin hasar verici etkilerine karşı koruyan antioksidan savunma mekanizmalarındandır. Bu enzim tetramerik, birbirinin aynısı dört adet subünitten oluşur ve herbiri bir adet selenyumu selenosistein şeklinde aktif bölgelerinde içerir. Selenyum bütün bu enzimlerin iç yapısında olduğu için bu eser elementin az alımı GSH-Px aktivitesini azaltacak ve antioksidan savunma mekanizmaları bozulacaktır.

Yapılan çalışmalarda, selenyum konsantrasyonunun düşmesine bağlı olarak GSH-Px aktivitesindeki azalmanın astmanın patagonezinde çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. GSH-Px aktivitesinin azalması hava yolundaki inflamatuvar olayı aktive eder. İmmunolojik yada nonimmunolojik stimülasyon ile PNL, makrofaj, monosit, eozinofil ve mast hücrelerinden oksijen radikalleri ortaya çıkar. Oksijen radikalleri plazma komponentleri ile reaksiyona girerek PNL'ler için kemotaktik maddeler oluşturarak ve kapiller duvar permeabilitesini arttırarak inflamatuvar cevabı daha da arttırırlar.

Vücudumuzda önemli intrasellüler antioksidan savunma sistemlerinden biriside süperoksit dismutaz enzimidir. Üç tipi vardır (bakır ve çinko içeren, Cu ZnSOD, Mangan içeren MnSOD, Fe içeren FeSOD).

Çinko ve bakır, pekçok metallo enzimde kofaktör olarak görev almasının yanısıra antioksidan olarak da bilinen temel besin maddeleridir.

Bu eser elementler biomembranların bütünlüğünün ve fonksiyonlarının devamında ve serbest radikal hasarına karşı korunmasında çok önemli rol oynarlar. Antioksidan savunma üzerine çinko ve bakırdan fakir beslenmenin pekçok olumsuz etkileri bildirilmiştir (69).



Serum bakır ve çinko düzeyinde azalma Cu ZnSOD aktivitesinde azalmaya neden olacak böylece serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan savunma sistemlerinde azalma meydana gelecek ve akciğer hasarı artacaktır (70).

Magnezyum, kronik hava yolu obstrüksiyonu ve astma gelişmesine karşı koruyucu etkileri olan pek çok biyolojik aktiviteye sahiptir.

Hayvan deneylerinde, T lenfositlerini stabilize ederek ve havayolu nitrik oksit ve prostasiklin üretimini artırarak havayolu reaktivitesini azalttığı gösterilmiştir (71,72).

Yapılan başka bir çalışmada ise diyetle yüksek miktarda magnezyum alımının akciğer fonksiyon testlerini düzelttiği, hiperreaktiviteyi ve wheezingi azalttığı saptanmıştır (73).

Günümüzde serbest radikaller, çeşitli sistemlere ait pekçok hastalığın ve bronşial astmanın etyopatogenezinde suçlanmaktadır. Bu hastalıkların, serbest radikal oluşumunu önleyen ajanlar ve oluşan serbest radikalleri ortadan kaldıran mevcut antioksidan sistemlerin elemanlarıyla özellikle de eser elementlerle sağaltılmalarına ait çalışmalar hızla sürdürülmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hasta Popülasyonu

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı'nda bronşial astma nedeni ile izlenen 40 hasta ve genel çocuk polikliniğine enürezis nokturna şikayetiyle başvuran 19 hasta alındı.

Hastaların bronşial astma tanısı öykü (viral enfeksiyon, eksersiz ve allerjen ile karşılaşma sonucu tekrarlayıcı özellikte wheezing ve/veya öksürük atakları ), aile öyküsü (anne, baba ve birinci derece akrabalarda astma, allerjik rinit ve egzema gibi allerjik hastalık öyküsü), fizik muayene (atak sırasında obstrüksiyonun derecesi ile değişen bulgular, dispne, ortopne, yardımcı solunum kaslarının katılması, dinlemekle akciğerlerde ral ve ronküslerin duyulması) ve labaratuvar bulguları ile konuldu.

Çalışmaya alınan tüm çocuklara solunum fonksiyon testi (Sensor medics V max 20 series, 2130 spirometer V6200 Autobox marka) yapıldı. Spirometrik testlere uyum açısından 6 yaş ve üzerindeki çocuklar çalışmaya alındı.

Hava yolu obstrüksiyonunu ölçmede daha çok çok zorlu ekspiratuvar akım parametreleri kullanılmaktadır. Bunların ölçümü spirometre denilen aletler ile yapılır. Bir spirometrik çalışmada, çok sayıda parametre ölçülebilirse de bunların tümünü kullanmak testin duyarlılığını gereğinden çok arttırdığından tercih edilmemektedir. FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 ( bir saniyede zorlu ekspiratuvar volüm), FEV1/FVC, PEF (ekspiratuvar zirve akım hızı) ve bazende FEF 25-75'in (zorlu vital kapasitenin %25 ile 75'i arasındaki ortalama akım) kullanılması yeterlidir. Bizde hastalarımızda bu parametrelere baktık. Bulunan ölçümleri "predicted (beklenen)"değerlerle karşılaştırarak yorum yaptık.

Bronkoobstrüksiyon saptadığımız hastalarda obstrüksiyonun bronkodilatatöre yanıtını araştırmak için hastalara 200 µgr salbutamol inhale ettirdikten 15-20 dakika sonra tekrar SFT yapıldı. Bronşial astmalı hastaların hepsinde bronkodilatatör sonrası FEV1 de %12 ve üstünde bir artış saptandı (reversibilite pozitif idi).

Atopiye araştırmak amacıyla bronşial astmalı tüm hastalara günlük yaşantısında sıkça karşılaştıkları allerjenlerle, epidermal deri testleri yapıldı. Deri testi için kullanılan allerjenler (Allergopharma prick testlerinden Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus, ot polenleri, ağaç polenleri, tahıllar yabancı otlar, tüyler, hayvan epitelleri, mantarlar, cacao, cocroach, lateks antijenleri ile yapıldı), pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak salin ile birlikte ön kolun volar yüzüne epikutanöz prick yöntemle uygulandı. Sonuçlar antijen uygulanmasından 15 dakika sonra Aas ve Belin kriterlerine göre

değerlendirildi (74). Buna göre histamin reaksiyonu (3+), histaminin iki katı büyüklüğündeki reaksiyon (4+), histaminin yarısı kadar olan reaksiyon (2+), negatif ve (2+) arası reaksiyon (1+) olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan astmalı hastaların hepsinde epidermal deri testlerinde bir yada birden fazla antijene karşı duyarlılık mevcuttu. Hastaların 31'inde akarlar (Dermatofagoides Pteronyssinus ve Dermatofagoides Farinae), 4'ünde akar ve cocroach, 5 tanesinde de ot ve ağaç polenlerine karşı duyarlılık saptandı. Akciğer ve waters grafisi, hemogram ve eozinofil gibi diğer tetkiklerde tanı aşamasında yapıldı.

Bronşial astma tanısı konan tüm hastalara (tümü eksentrik tip astma) profilaktik amaçla Kromalin yada Nedokromil Sodyum başlandı. Akarlara karşı duyarlılığı olan hastaların evlerine anti mite ilaç (akarasid) önerildi.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisi sistemik yada inhale steroid ve son iki hafta içinde asetil salisilik asit yada diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları kullanmıyordu.

Çalışma süresince astmalı hastaların gerektiğinde beta iki agonist almalarına izin verildi. Beta agonist alan hastalardan kan örnekleri son dozdan en az 12 saat sonra alındı.

Bu çalışmada üç farklı grupta serum eser element düzeyleri değerlendirildi.

**Birinci grup;** Akut astma atağıyla gelen hastalardan oluşmaktadır. Bu grupta toplam 22 hasta bulunmakta ve bunların 13'ü (%59) erkek, 9'u (%40.9) kızdır. Bu hastalar bronşial astma nedeniyle daha önceden allerji polikliniğinde izlenmektedir. Tanı aşamasında hastalara epidermal deri testleri yapılmış ve 22 hastanın 18'inde akarlar, 3'ünde akar ve cocroacha, 2'sinde de ot ve ağaç polenlerine karşı duyarlılık saptanmıştır. Hastaların tümü profilaktik tedavi (kromalin yada nedokromil sodyum) ve gerektiğinde de beta iki agonist almaktadır. Akut atakla gelen hastalarda hava yolu obstrüksiyonun derecesini saptamak amacıyla SFT yapıldı ve eser element düzeylerini saptamak için de özel bir tüpe (asitten geçirilmiş) 5 cc kadar periferik venöz kan alındı.

Akut astma atağında gelen bu hastalara uygun akut astma atak tedavisi yapıldıktan sonra hastalara günlük total doz 400 µgr (sabah 200 µgr , akşam 200 µgr) olmak üzere inhaler Flutikazon Propionat tedavisi başlandı (oral kandidiyazisi önlemek amacıyla ilacı aldıktan sonra ağızlarını çalkalamaları istendi). Bu tedaviyi volümatik denen aracı bir tüp ile birlikte kullanması öğretildi. Hastalar bu tedaviye aynı dozda toplam üç ay devam ettiler (allerji polikliniğinde her ay fizik muayene ve SFT 'lerinin takibi yapıldı ve gerektiğinde inhale kortikosteroid tedavisine ilaveten sadece beta iki agonist tedavisi verildi). Üç ayın sonunda inhale kortikosteroid tedavisi kesilerek hastalardan tedavi sonrası eser element düzeylerini saptamak için periferik venöz kan

örnekleri alındı. Böylece hastalarda akut atakla ilk geldiğinde (tedavi öncesi) ve üç ay inhale kortikosteroid kullandıktan sonra (tedavi sonrası) eser element düzeyleri tespit edildi.

**İkinci grup;**Bronşial astma nedeni ile allerji polikliniğinde izlenen 18 hastadan [10'u (% 55.6) erkek, 8'i (% 44.4) kız] oluşmaktadır.Daha önce yapılan epidermal deri testlerinde 13 hastada akarlar, bir hastada akar ve cocroacha, dört hastada da ot ve ağaç polenlerine karşı duyarlılık bulundu. Hastaların tümü proflaktik amaçla Kromalin yada Nedokromil Sodyum ve gerektiğinde de beta iki agonist tedavisi alan stabil astmalı çocuklardı. İn hale yada sistemik kortikosteroid ve asetil salisilik asit yada nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları almıyorlardı. Aylık poliklinik kontrolleri sırasında eser element tayini için periferik venöz kan örnekleri alındı.

**Üçüncü grup;**Genel çocuk polikliniğine enürezis nokturna nedeniyle başvuran kendisinde ve ailesinde allerjik hastalık öyküsü bulunmayan 19 çocukdan [10'u (% 52.6) erkek, 9'u (% 47.4) kız] meydana geliyordu. Bu çocuklarda enürezis nokturna etyolojisi araştırılmak için yapılan tetkikler sırasında alınan kanda (hastanın izni alınarak) eser element düzeyleri saptandı. Hepsine solunum fonksiyon testi yapıldı, fakat etik olmayacağı düşünülerek epidermal deri testi yapılmadı.

Eser elementlerin tayini için üç gruptan da alınan periferik venöz kan örnekleri serumlarına ayrıldı ve ayrılan serumlar çalışılncaya kadar -20°C'de saklandı.

### **Serum Eser Element Düzeylerinin Tayini**

Tüm gruplarda serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeylerine bakıldı.

**Serumda Selenyum (Se) Analizi;**serumda Se ölçümü, Hidrid Generatör Atomik Absorpsiyon (Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri tekniğinde, örnekte bulunan metal iyonları alevdeki indirgeyici gazlar ile nötral atomlarına dönüştürülür.“Graund state” atomlar oluşturulduktan sonra, analiz edilecek olan metale özgü dalga boyunda ışık üreten oyuk katod lambadan kaynaklanan elektromanyetik radyasyon alevden geçirilir. Bu radyasyonun bir kısmı alevdeki “graund state”atomlar tarafından absorbe edilmesi sonucunda oyuk katod lambadan gelen ışığın intensitesi azalır. Spektrofotometrik detektör, ışığın intensitesindeki azalmayı saptar. İntensitedeki bu azalma örneğimizde bulunan atomların konsantrasyonu ile doğru orantılıdır). Spektrometri (HG-AAS) ile, serum örneğinin tam digesyonu ve selenyumun selenite çevrilmesinin ardından yapıldı. (75,76 ).

0.8 ml serum , 2 ml HNO<sub>3</sub>/ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> karışımı (1.2/0.8) içinde 'hot plate' üzerinde 120 °C de 3-4 saat süre ile yaş yakma işlemine tabi tutuldu ve böylece organik matriksin tamamen sindirilmesi sağlandı. Yaş yakma işleminin gerçekleştirildiği beherler soğutulup üzerlerine 3'er ml HCL konarak 95 °C lik su banyosunda bir saat bekletildi. Bu işlem ile serumda bulunan +6 değerlikli Se'un +4 değerlikli Se'a indirgenmesi sağlandı. Bu aşamadan sonra 10 ml'lik balon jöjelere aktarılıp volüm 10 ml ye tamamlandı.

Aynı şekilde işlem gören standartlar ile kalibrasyon yapılp ölçüm AA680 model, Shimadzu marka Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre cihazında Hydride Vapor Generator (HVG-1) kullanılarak yapıldı.

Serum selenyum normal değerleri;46-143 µg/L'dir.

**Serumda çinko (Zn) ve bakır (Cu) analizi;**Zn ve Cu düzeyi ölçümleri de Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri ile gerçekleştirildi (77).

Serum çinko normal değerleri; 64-110 µg/dl'dir.Bakırın normal değerleri ise; 65-165 µg/dl'dir.

**Serumda Magnezyum (Mg) analizi;**Magnezyum tayini, kalmagit fotometrik yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (78). Kalmagit reaktifinin seruma eklenmesinin ardından renkli kalmagit -Mg kompleksi oluşur. Örneğin; 520 nm'deki spektral absorbansının magnezyum iodür kalibratörleri ile kıyaslanması sonucunda serum magnezyumu hesaplanır.

Serum magnezyumun normal değerleri;1.5-2.5/dl'dir.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Bütün değerler ortalama ± standart sapma ile verildi ve grupların veri analizi SPSS 6.0 istatistik programı ile yapıldı.

Üçlü grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis Waryans Analizi ile yapıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kruskal Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerde farklılığı oluşturan grubu bulmak için Mannx Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı ve p değeri 0.05 üç gruba bölünerek 0.016'nın altı anlamlı kabul edildi.

Birinci grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı ve p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Cinsiyeteler arasındaki fark da kikare testi ile analiz edildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bronşial astmalı hastalarda akut atak sırasında, inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında, hastalığın stabil döneminde ve sağlıklı çocuklarda eser element düzeylerini değerlendirdiğimiz bu çalışma, birinci grupta 22, ikinci grupta 18 ve üçüncü grupta da 19 olmak üzere toplam 59 çocuk üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan çocukların ortalama yaşları birinci grupta  $8.93 \pm 2.08$  (6-14) yıl, ikinci grupta  $8.53 \pm 1.79$  (6-12) yıl ve üçüncü grupta da  $9.24 \pm 2.18$  (6-14) yıl olarak bulundu.

Tüm gruplardaki çocukların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Olguların ortalama ağırlıklarına bakıldığında birinci grupta  $29.23 \pm 8.11$  (7-49) kg, ikinci grupta  $28.08 \pm 8.07$  (16-45) kg ve üçüncü grupta ise  $30.76 \pm 9.65$  (19-51) kg bulundu ve gruplardaki çocukların ağırlıklarında arasında farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Çalışmaya alınan çocukların boylarını değerlendirdiğimizde ise, birinci grupta  $131.36 \pm 10.59$  (112-161) cm, ikinci grupta  $128.94 \pm 13.42$  (105-152) cm ve üçüncü grupta da  $134.82 \pm 13.31$  (117-165) cm olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8; Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri**

	1. Grup	2. grup	3. Grup	p*
<b>Yaş (yıl)</b>	$8.93 \pm 2.08$ (6-14)	$8.56 \pm 1.79$ (6-12)	$9.24 \pm 2.18$ (6-14)	0.694
<b>Ağırlık (kg)</b>	$29.23 \pm 8.11$ (17-49)	$28.8 \pm 8.07$ (16-45)	$30.76 \pm 9.65$ (19-50)	0.777
<b>Boy (cm)</b>	$131.36 \pm 10.59$ (112-161)	$128.94 \pm 13.42$ (105-152)	$134.82 \pm 13.31$ (117-165)	0.553

\*Kruskal Wallis Varyans Analizi

Gruplar arasında cinsiyet farkı olup olmadığı incelendiğinde de birinci gruptaki 22 çocuğun 13'ü (% 59) erkek 9'u (40.9) kız, ikinci gruptaki 18 çocuğun 10'u (% 55.6) erkek 8'i (% 44.4) kız ve üçüncü grupta ise 19 olgunun 10'u (% 52.6) erkek 9'u (% 47.4) kız olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9; Grupların Cinslere göre Dağılımı**

	Erkek		Kız		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%*
<b>1. Grup</b>	13	59.1	9	40.9	22	37.3
<b>2. Grup</b>	10	55.6	8	44.4	18	30.5
<b>3. Grup</b>	10	52.6	9	47.4	19	32.2
<b>Toplam</b>	33	55.9	26	44.1	59	100.0

\*Kolon Yüzdesi  $X^2=0.17$  p:0.916 SD:2

Tüm gruplardaki olgularda serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeylerine bakıldı. Birinci grupta akut astma atağı sırasında ve üç ay süre ile aralıksız günlük total 400 µgr/gün Flutikazon Propionat tedavisi sonrası ölçülen serum eser element ve magnezyum düzeyleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası serum selenyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.006) (Tablo 10).

Akut astma atağı sırasında serum selenyum düzeyi düşük ve inhale kortikosteroid tedavisi sonrası anlamlı derecede yüksek bulundu.

Birinci grupta tedavi öncesi ve sonrası serum çinko seviyeleri arasında da anlamlı derecede farklılık gözlemlendi. (p:0.001). Akut atak sırasında anlamlı derecede düşük bulundu.

Fakat serum bakır düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi (p:0.08).

Serum magnezyum seviyeleri karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.001). Akut atak sırasında serum magnezyum değeri anlamlı derecede düşük bulundu.

Akut astma atağı sırasında ve inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında yapılan solunum fonksiyon testindeki FEV1 ve FVC değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0.0001). Bu parametreler akut atak sırasında belirgin düşüktü.

**Tablo 10; Birinci Gruptaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Eser Element ve Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>Tedavi Sonrası</b>	<b>p*</b>
<b>Selenyum (µgr/L)</b>	50.38 ± 15.18	55.99 ± 23.42	<b>p:0.006</b>
<b>Çinko (µgr/dl)</b>	89.26 ± 20.29	124.05 ± 40.35	<b>p:0.001</b>
<b>Bakır (µgr/dl)</b>	104.5 ± 23.49	99.91 ± 32.42	p:0.087
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	1.91 ± 0.45	2.70 ± 0.54	<b>p:0.001</b>
<b>FEV1 (%)</b>	62.68 ± 12.26	93.77 ± 8.02	<b>p:0.0001</b>
<b>FVC (%)</b>	58.95 ± 12.03	90.73 ± 6.38	<b>p:0.0001</b>

\*Wilcoxon Testi

Akut astma atağı sırasında (tedavi öncesi), bronşial astmanın stabil döneminde ve sağlıklı çocuklardan alınan serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri birbirleriyle Kruskal Wallis Varyans analizi ile karşılaştırıldığında, serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 10). Fakat serum bakır düzeyleri arasında farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 11).

Bu üç grup arasında (grup 1, 2, 3) FEV1 ve FVC değişkenlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0.05$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerde farklılığı bulmak için Manny Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Birinci gruptaki çocukların tedavi öncesi serum selenyum düzeyleri 2. ve 3. gruptaki olgulara göre anlamlı derecede düşüktü. Bu fark 1. Grup (tedavi öncesi) ile 3. grup arasında daha belirgindi. İkinci ve 3. gruptaki çocukların serum selenyum düzeyleri arasında ise fark gözlenmedi ( $p:0.0001$ ).

Serum çinko seviyelerinin ikili gruplar halinde karşılaştırılmasında ise sadece 1. Grup (tedavi öncesi) ile 3. grup arasında fark vardı ( $p:0.0058$ ). Akut atak sırasındaki çocukların serum çinko seviyeleri sağlıklı çocuklarınkine göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Akut astma atağındaki hastaların FEV1 ve FVC parametreleri diğer iki gruptan anlamlı derecede düşüktü ( $p:0.0001$ ).



**Tablo 11; Birinci (Tedavi Öncesi ) ve İkinci, Üçüncü Gruptaki Çocukların Eser Element ve Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	<b>1.Grup (Tedavi Öncesi)</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>p*</b>
<b>Selenyum (<math>\mu</math>gr/L)</b>	50.38 $\pm$ 15.18	70.09 $\pm$ 24.11	77.03 $\pm$ 14.52	<b>p:0.0004</b>
<b>Çinko (<math>\mu</math>gr/dl)</b>	89.26 $\pm$ 20.29	101.56 $\pm$ 30.05	121.21 $\pm$ 36.85	<b>p:0.020</b>
<b>Bakır (<math>\mu</math>gr/dl)</b>	104.5 $\pm$ 23.49	107.50 $\pm$ 22.39	109.26 $\pm$ 20.25	p:0.079
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	1.91 $\pm$ 0.45	2.76 $\pm$ 0.71	2.91 $\pm$ 0.80	<b>p:0.0001</b>
<b>FEV1 (%)</b>	62.68 $\pm$ 12.26	100.89 $\pm$ 9.65	92.95 $\pm$ 9.82	<b>p:0.0001</b>
<b>FVC (%)</b>	58.95 $\pm$ 12.03	93.17 $\pm$ 13.45	91.11 $\pm$ 8.34	<b>p:0.0001</b>

\*Kruskal Wallis Varyans Analizi

Birinci grupta üç ay inhale kortikosteroid tedavisi alan, ikinci (bronşial astmanın stabil döneminde) ve üçüncü (sağlıklı çocuklardan) gruptaki çocuklardan alınan serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri birbirleriyle Kruskal Wallis Varyans Analizi ile karşılaştırıldığında sadece serum selenyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.019) (Tablo12). Bu farkta 1. ve 3.gruptaki çocukların serum selenyum seden kaynaklanmaktadır (p:0.004). Birinci grupta tedavi sonrası saptanan serum selenyum düzeyleriviyelerin sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede düşük bulundu.

**Tablo 12; Birinci (Tedavi Sonrası) ve İkinci, Üçüncü Gruptaki Çocukların Eser Element ve Magnezyum Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	<b>1.Grup (Tedavi Sonrası)</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>p*</b>
<b>Selenyum (<math>\mu\text{gr/L}</math>)</b>	55.99 $\pm$ 23.42	70.09 $\pm$ 24.11	77.03 $\pm$ 14.52	<b>p:0.019</b>
<b>Çinko (<math>\mu\text{gr/dl}</math>)</b>	124.05 $\pm$ 40.35	101.56 $\pm$ 30.05	121.21 $\pm$ 36.85	p:0.169
<b>Bakır (<math>\mu\text{gr/dl}</math>)</b>	99.91 $\pm$ 32.42	107.50 $\pm$ 22.39	109.26 $\pm$ 20.25	p:0.088
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	2.70 $\pm$ 0.54	2.76 $\pm$ 0.71	2.91 $\pm$ 0.80	p:0.0772
<b>FEV1 (%)</b>	93.77 $\pm$ 8.02	100.89 $\pm$ 9.65	92.95 $\pm$ 9.82	p:0.061
<b>FVC (%)</b>	90.73 $\pm$ 6.38	93.17 $\pm$ 13.45	91.11 $\pm$ 8.34	p:0.807

\*Kruskal Wallis Varyans Analizi

## TARTIŞMA

Dünya üzerinde 3.5 milyar yıl önce çok az oksijen içeren atmosferde amino asid, nükleik asid gibi temel kimyasal maddelerden ilk yaşayan basit anaerob organizmalar ortaya çıkmıştır. İki buçuk milyar yıl önce fotosentez yeteneğine sahip organizmaların gelişimi ile atmosfere oksijen salınmaya başlanmıştır. Atmosferik oksijen düzeyi ve buna paralel olarak ozon tabakasının etkinliği artmış bu sayede dünya yüzeyine ulaşan radyasyon azalmış ve 500 milyon yıl önce daha karmaşık organizmaların evrimi sağlanmıştır. Giderek atmosferdeki oksijen yoğunluğu %21 düzeyine ulaşmıştır. Günümüzde aerob organizmalar bu yoğunlukta oksijeni tolere edebilirken , daha yüksek düzeyler dokularda ciddi hasarın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Gelişmiş organizmalar oksijeni metabolizma ve enerji üretimi için kullanırken, bir yandan da oksijen toksisitesinden korunmak için antioksidan savunma sistemlerini geliştirmişlerdir. Oksijen toksisitesinin oksijenin radikal türevlerine bağlı olduğu belirlenmiştir. 1968'de superoksit dismutaz enzimi bulunmuş ve oksijenin süperoksit radikali aracılığı ile toksisiteye neden olduğu kanıtlanmıştır (79). Bundan sonra serbest radikaller üzerinde çalışmalar hızlanmış ve günümüzün en popüler konularından biri olmuştur.

Serbest radikaller son yörüngelerinde ortaklanmamış bir elektron taşıyan ve bu nedenle biyolojik sistemlerde elektron kabul edici olarak fonksiyon gören oldukça reaktif moleküllerdir.

En önemli serbest radikal grubunu oksijen metabolitleri oluşturur. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşan süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2^-$ ), tek oksijen ( $O^-$ ) reaktif oksijen türevleridir. Bunun yanısıra karbon ve sülfür atomlarında serbest radikaller için merkez oluşturabilir. Diğer bir fizyolojik serbest radikal grubu ise nitrik oksit ve ondan türeyen nitrit ve nitratlardır. Serbest radikaller planlı olarak üretildiği takdirde faydalı fizyolojik görevler üstlenirken plansız ve aşırı miktarda oluştuğlarında hücrenin lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit ve DNA yapıları ile reaksiyona girerek zedelenmeye neden olabilirler.

Hücrelerde ve dokularda yarattığı zarar verici etkilerinden dolayı serbest radikaller yüze yakın hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında diabet, myokardın iskemik-reperfüzyon zedelenmesi, ateroskleroz, astma , prematüre retinopatisi, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, yaşlanma ve kanser sayılabilir.

Serbest radikallerin bu zedeleyici etkilerinden korunmak üzere organizmada bazı savunma mekanizmaları vardır.

Bu savunma sistemleri (antioksidanlar) serbest radikal oluşumunu önlemek, oluşan radikalleri bağlamak, aktivitelerini azaltmak veya onları yok etmek suretiyle işlev görürler. Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemde elektron transferinin verimliliğinin sağlanması ve elektron kaçağının önlenmesi antioksidan savunmanın ilk basamağını oluşturur. Peroksizomlarda , sitozolde ve mitokondride bulunan bazı enzimler serbest radikal temizleyicileridir. Bunlardan süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikalini, katalaz hidrojen peroksitleri ve glutatyon peroksidaz lipid peroksitleri bağlar. Glutatyon peroksidazın aktivitesinde selenyumun önemli rolü vardır. Bunun yanısıra hücre dışı sıvıda bulunan albümin, serüloplazmin, melatonin, ferritin, seruloplazmin ve hemoglobin gibi pek çok maddenin antioksidan özelliği vardır (3).

Son dekatta yapılmış birçok çalışmada pek çok akciğer hastalığında oksidanların indüklediği sellüler hasarın altta yattığı belirlenmiştir (80).

Normalde akciğerlerde oksijenden zengin bir ortam vardır. İşte bu ortamda oksidanların toksisitesi ve çok sayıdaki intrasellüler ve ekstrasellüler antioksidanların koruyucu etkileri arasında hassas bir denge vardır. Bu dengede bozukluk yani oksidanların artması veya antioksidanların azalması solunum fonksiyonlarında bozukluğa ve hücre ölümüne neden olur.

Bu mekanizma pek çok solunum yolu hastalığında rol oynar. Bunlardan biride bronşial astmadır.

Astmalı hastalarda hem periferik kandan hemde bronkoalveolar lavaj sıvısından elde edilen inflamatuvar hücrelerin (fraksiyonlara ayrılmadan) yüksek miktarda SOR sentezlediği gösterilmiş ve daha sonra bireysel hücre topluluklarının bu üretime katkıları incelenmiştir.

Eozinofillerin hem allerjik hemde allerjik olmayan astmada en baskın inflamatuvar hücre olduğu bilinmektedir. Ayrıca eozinofiller nötrofillerden dahi daha güçlü SOR sentezleme yeteneğine sahiptirler. Bronşial astmada eozinofillerin artmış SOR sentezlemeleri ve ortaya çıkan hücre harabiyetinin güçlü antioksidanlarla kısmen engellenmesi astmada eozinofillerin yarattığı harabiyetin bir kısmının SOR aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir (81).

Eozinofillerin aksine nötrofillerin kronik astmadaki rolleri tartışmalıdır. Akut astma atağında ise nötrofillerin önemli oldukları bilinmektedir. Nötrofillerin astmaya olan katkısında SOR ön plana çıkar. Bu hücrelerin allerjik inflamasyondaki potansiyel rolleri özellikle yüzeylerinde IgE bağlayan reseptörlerin gösterilmesinden sonra yeni bir boyut kazanmıştır (82).

Astmada anahtar hücre gruplarından biriside monosit makrofaj grubudur. Gerek alveolar makrofaj gerekse periferik kan monositlerinin astmalı hastalarda SOR sentez yetenekleri gösterilmiştir. Ayrıca bunun astma şiddeti ile bağlantılı olabileceği ve uygun tedavi ile azaldığı öne sürülmüştür.

SOR ve astma arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar yalnızca invitro ve exvivo çalışmalar ile sınırlı kalmamış invivo sistemlerde de bu konu irdelenmiştir. İnvivo sistemlerde SOR'un direkt ölçümü teknik olarak zor olduğu için SOR'un göstergesi olarak lipid peroksidasyon ürünleri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda da çoğunlukla astmada sistemik oksidan bir stresin var olduğunu , bu oksidan stres ile birlikte antioksidan kapasitede bir azalma meydana geldiğini ve ilginç olarak bu oksidan stresin hastalığın stabil asemptomatik dönemlerinde de devam ettiğini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (83).

Astma patogenezinde SOR'nin önemi daha iyi anlaşıldıktan sonra son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu, antioksidan savunma sistemleri ile eser elementlerden selenyum üzerine yoğunlaşmıştır.

Glutasyon peroksidaz enzimi, akciğeri serbest oksijen radikallerinin hasar verici etkilerine karşı koruyan önemli antioksidan savunma sistemlerindedir. GSH-Px hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksidaz redüksiyonunu glutasyon ile katalize eder. Bu enzim tetramerik, birbirinin aynısı dört adet subünitten oluşur ve herbiri bir adet selenyumu selenosistein şeklinde aktif bölgelerinde içerir. Selenyum bütün bu enzimlerin iç yapısında olduğu için bu eser elementin az alımı GSH-Px aktivitesini azaltacak ve antioksidan savunma mekanizmaları azalacaktır (84). O halde selenyum pulmoner antioksidan sistemlerinin önemli bir parçası olan glutasyon peroksidaz enziminin aktivitesi için çok önemlidir (85).

Stone ve arkadaşları ingiliz hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, semptomatik astmalı hastalar ile sağlıklı popülasyonun tam kan ve trombositlerinde selenyum konsantrasyonu ile GSH-Px aktivitesini incelemişler. Astımlı hastalarda plazma ve kanda selenyum konsantrasyonunu belirgin azalmış fakat trombositlerde değişmemiş bulmuşlar. Kan ve trombositlerde GSH-Px aktivitesi bakımından iki grup arasında fark bulmamışlardır (86).

Çalışmada düşük selenyum seviyelerinin GSH-Px enzim aktivitesinde azalmaya ve böylece antioksidan korunmada bozulmaya neden olarak astmadaki mukozal enflamasyonu arttırabileceği belirtilmiştir.

Glutasyon peroksidaz enziminin aktivitesinde selenyumun rolü sadece elementin fonksiyonuna bağlı değildir. Eritrositlerde total selenyumun sadece %10'u GSH-Px aktivitesi

ile ilişkili bulunmuş ve memeli dokularda en az 14 tane selenyum içeren farklı protein olduğu gösterilmiştir. Onların hepsinin metabolik rolleri tam olarak gösterilememiş olmasına rağmen selenyumun, fagositozun metabolik bir modülatörü olarak etki ettiği, B hücrelerinden immunglobulin sentezini ve T lenfosit aktivasyonunu arttırabileceği gösterilmiştir. Kısaca astmada olduğu bilinen tüm inflamatuvar ve immunolojik süreçlerde rol oynadığı bildirilmiştir (86,87).

Düşük selenyum düzeyi ile astma arasındaki ilişkiyi açıklamak için Yeni Zelanda'da da benzer çalışmalar yapılmıştır. Bu ülkede astma prevalansının çok yüksek ve halkın diyetle selenyum alımının çok düşük olduğu bilinmektedir. Çalışmada, astmalı hastalar ile kontrol grubu olarak seçilmiş sağlıklı populasyonda tam kan selenyum konsantrasyonu ile GSH-Px aktivitesi değerlendirilmiş. Astmalı hastalarda selenyum konsantrasyonu belirgin düşük ve İngiltere'den bildirilen çalışmanın aksine GSH-Px aktivitesinde azaldığını ve GSH-Px aktivitesi azalan hastalarda astma riskinin 6 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (88). Araştırmacılar iki çalışma arasındaki bu farklılığı, coğrafik bölgeler arasındaki diyetle alınan selenyumun çok farklı olmasına bağlamışlardır.

Pearson ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da, aspirin sensitivitesi olan astmalı hastaların trombositlerinde GSH-Px aktivitesini düşük bulmuşlar ve bu bulguya azalmış selenyum düzeyinin neden olduğunu belirtmişlerdir (89).

Yapılan çalışmalarda selenyum konsantrasyonunun düşmesine bağlı olarak GSH-Px aktivitesindeki azalmanın astmanın patogenezinde çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. GSH-Px aktivitesinin azalması hava yolundaki inflamatuvar olayı aktive eder. İmmunolojik yada nonimmunolojik stimülasyon ile PNL, makrofaj, monosit, eozinofil ve mast hücrelerinden oksijen radikalleri ortaya çıkar. Oksijen radikalleri plazma komponentleri ile de reaksiyona girerek PNL'ler için kemotaktik maddeler oluşturarak ve kapiller duvar permeabilitesini arttırarak inflamatuvar cevabı daha da arttırırlar.

Glutasyon peroksidaz enziminin diğer bir aktiviteside hidroperoksidazları glutasyon ile katalize ederek oksijen radikalleri tarafından hücre membranının oksidatif yıkımını engellemektir. Yine GSH-Px araşidonik asidin lipooksijenaz ve siklooksijenaz yollarıyla eikosanoid üretiminin regülasyonunu indirekt yolla etkiler.

Misso ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da, atopik ve nonatopik astmalı hastalarda ve nonastmatik populasyonda trombosit ve tam kan GSH-Px aktivitesi ile serum ve tam kan selenyum konsantrasyonları değerlendirilmiş ve atopik durum ile GSH-Px aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada atopik ve nonatopik astmatik grupta

trombosit GSH-Px aktivitesinde belirgin azalma ve trombosit GSH-Px aktivitesi düşük olanlarda da astma insidansında 4 kat artış saptanmıştır. Astımlılarda tam kan GSH-Px aktivitesinde nonastmatiklere oranla belirgin bir düşüş gözlenmemiştir. Fakat nonatopik olgulara oranla atopik olgularda hem trombosit hem de tam kan GSH-Px aktivitesi düşük bulunmuştur (84).

Atopi ile azalmış GSH-Px aktivitesi arasındaki ilişki şu şekilde açıklanmıştır. Atopik hastalarda dolaşan IgE seviyelerinin arttığı ve bunlarında trombosit ve alveolar makrofajlardan serbest oksijen radikallerinin üretimini arttırdığı belirtilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada da akut astma atağındaki hastalarda (hepsi atopik astmalı) serum selenyum seviyeleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0.01$ ). Bu bulgu Stone ve arkadaşlarının yaptığı ve yine Flatt ve arkadaşları tarafından Yeni Zelanda 'da yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi.

Calhoun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, semptomatik astmalı hastalarda alveolar makrofajlardan ve nötrofillerden süperoksit salınımının arttığı gösterilmiştir (90).

Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Astma atağındaki hastalardan elde edilen bronkoalveolar lavaj sıvısında alveolar makrofaj ve eozinofillerin , astmanın şiddeti ile korele olarak daha fazla serbest oksijen radikalleri ürettiği gösterilmiştir (91). Eğer akut astma atağı uygun şekilde tedavi edilmezse serbest oksijen radikallerinin üretiminin daha fazla arttığı ve glutatyon peroksidaz enziminin aktivitesinin daha da azaldığı ve böylece atağın şiddetinin arttığı belirtilmektedir.

Astmalı hastalarda daha önce yapılan üç çalışmada, İngiliz hastalarda trombosit GSH-Px aktivitesinin azaldığı, Yeni Zelanda'daki hastalarda tam kan GSH-Px aktivitesinin azaldığı ve yine İngiliz hastalarda hem kan hemde trombosit GSH-Px aktivitesinin azalmadığı bildirilmiştir. Çelişkili sonuçlar yüzünden yapılan bir İspanyol çalışmasında ise, adult astmalılarda trombosit GSH-Px aktivitesinin azalmadığı gösterilirken astmalı çocuklarda yapılan diğer bir çalışmada da eritrosit GSH-Px aktivitesinde azalma saptanmıştır (92,93).

Tüm bu çalışmalarda kullanılan hastalar benzer olmasına rağmen farklı sonuçları yorumlamak oldukça zordur. Araştırmacılar farklı sonuçların nedeninin değişik kan komponentleri kullanımına, farklı tekniklerin kullanılmasına, çalışmaya alınan grupların klinik durumlarına, GSH-Px aktivitesinin derecesine, yaş, seks ve selenyum alımındaki geografik değişikliklere bağlı olabileceğini belirtmişlerdir .

Yapılan çalışmaların bazılarında da astmada kullanılan bronkodilatatör ve antiinflamatuvar etkili ilaçların GSH-Px enzim aktivitesi ve selenyum düzeyleri üzerine etkisinden bahsedilmiştir.

Beta agonistlerin potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosforun plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğunu fakat bu azalmanın total vücut depolarının azalmasından ziyade artmış hücresel tutulum sonucu olduğu gösterilmiştir (86). Bu etkinin de ancak sistemik ve çok yüksek dozlarda meydana geldiği saptanmıştır.

Burgers ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada da, yüksek doz nebulize salbutamolün plazma selenyum ve GSH-Px aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda da astmalı hastalar gerektiğinde inhale ve nebulizatörle salbutamol kullandılar. Eser element düzeyleri son dozdan 12 saat sonra alındı.

Morikowa ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, astmada kullanılan ilaçların serbest oksijen radikalleri üzerine etkileri araştırılmış. Anti allerjik (antihistaminik) ilaçların mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını inhibe ettiği, düz kaslardaki spazmı bloke ettiği ve havayolu düz kasında da relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmada Azelastinin astmatik hastalardan elde edilen PNL 'den oksijen radikallerini doza bağlı olarak inhibe ettiği fakat ketotifenin çok yüksek dozlar dışında bu etkiyi göstermediği saptanmıştır (95).

Beta adrenerjik agonistlerin de nötrofil lizozomal enzim salınımı dahil bir çok lökosit immun fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (96). Yine aynı çalışmada isoproterolün doza bağlı olarak PNL'lerden salınan oksijen radikallerini inhibe ettiği salbutamolün ise ancak çok yüksek dozlarda bu etkiyi gösterdiği bildirilmiştir (96).

Astmada kullanılan ve en önemli ilaçlardan biri olan kortikosteroidlerin serbest oksijen radikalleri üzerine etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarında farklıdır.

Yapılan bir çalışmada prednizalonun 30 dk inkübasyon süresince oksijen radikallerini inhibe etmediği saptanmış. Daha sonra aynı çalışma deksametazon ve metilprednizalon ile yapılmış ve yine oksijen radikallerinin inhibe olmadığı saptanmıştır (95).

Merone ve arkadaşlarında, kortikosteroid tedavisi altındaki farklı hasta gruplarında serum selenyum seviyelerini değerlendirmişler. Metil prednizalon ile tedavi edilen hastalarda serum selenyum seviyelerini belirgin yüksek bulmuşlar. Nedeni tam bilinmemekle birlikte kortikosteroidlerin mineralokortikoid etkisi nedeniyle selenyumun ekskresyonundaki azalmaya bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (97).



Son yıllarda yapılan iki çalışmayla kortikosteroidlerin oksijen radikalleri üzerine etkisi daha iyi anlaşılmıştır. Rahman ve arkadaşları steroidlerin antiinflamatuvar etkileri nedeniyle nötrofillerden reaktif oksijen radikallerinin salınımını azalttığını ve karaciğerde de glutatyon sentezini stimüle ederek antioksidan etkiyi arttırdıklarını göstermişlerdir (98).

Diğer çalışmada ise Raeve ve arkadaşları kortikosteroidlerin astmatik hava yolu mukozasında oksidan üreten hücre sayısını ve makrofajların oksidan üretimini azalttıklarını bildirmişlerdir (70). Aynı çalışmada inhale kortikosteroid tedavisi ile de astmatik havayolunda oksidan seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da akut astma atağındaki hastalara uygun atak tedavisi yapıldıktan sonra 400 µgr/gün Flutikazon Propionate tedavisi başlandı. Üç ay süreyle bu tedaviyi aralıksız alan hastaların tedavi sonundaki serum selenyum düzeyleri tedavi öncesine göre belirgin yüksek saptandı. Bu sonuçlar Merone, Rahman ve Raeve tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi.

Bronşial astmanın patogeneğinde serbest oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizmalarının rolü daha iyi anlaşıldıktan sonra, son yıllarda yapılan çalışmalar antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini arttıran tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır.

Yapılan bir çalışmada taze meyve ve meyva suyu alımındaki azalmanın akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (99). Antioksidan olan vitamin C uygulamasının normal kişilerde nitrojen dioksit ve ozon inhalasyonu ile oluşan bronkokonstrüksiyonu önlediği, histamin ve metakolinle yapılan bronşial reaktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (100).

İngiltere’de son 25 yılda allerjik hastalıkların prevalansında belirgin artış saptanmıştır. Araştırmacılar sadece genetik değişikliğin bu artışı açıklayamayacağını, İngiltere’de bu dönem içinde evlerde yiyecek alımında bazı değişikliklerin olduğunu belirlemişlerdir. Taze sebze meyva, taze balık ve etteki antioksidan ve mineral kofaktörlerinin alımında belirgin düşme saptanmıştır. Tüm toplumdaki bu değişikliğin inhale allerjenlere karşı akciğerlerin karşı koyma gücünde azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (101).

Hasselmark ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, astmalı 24 hastayı rastgele iki gruba ayırmışlar. İlk guruba 14 hafta süreyle günlük 100 µgr Na selenit diğer gruba ise plasebo vermişler. Na selenit verilen grupta serum selenyum düzeyinde ve trombosit GSH-Px aktivitesinde artma ve

belirgin klinik düzelme saptamışlardır. Fakat akciğer fonksiyonları ve hava yolu cevabında iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

Selenyum nutrisyonu düzeldiğinde respiratuvar doku cevabının düzeldiği, selenyum düzeyinin ve GSH-Px aktivitesinin de yükseldiği ve oksidatif strese karşı rezistansın arttığı bildirilmiştir (102). Selenyum ilavesi yapılan grupta klinik düzelmelerin gözlenmesi, GSH-Px aktivitesinin artışı ile hücre antioksidan defans mekanizmalarının düzelmesine bağlı olabileceği söylenmiştir. Selenyum ilavesi ne kadar uzun süreli yapılırsa klinik düzelmelerin daha iyi olduğu, akciğer fonksiyonlarının ve bronşial hiperreaktivitenin daha belirgin düzeldiği gösterilmiştir. Selenyum diğer antioksidan ajanlarla birlikte verilirse düzelmelerin daha hızlı olduğu gözlenmiştir.

Oksidan stres altında sellüler ve ekstrasellüler komponentleri hedef alan ve doku hasarına yol açan serbest oksijen radikallerine karşı vücudumuzdaki önemli intrasellüler antioksidan savunma sistemlerinden biriside süperoksit dismutaz enzimidir (SOD). Bu enzim aerobik hücrelerde yaygın şekilde bulunur ve süperoksit radikalinin dismutasyonunu sağlayarak hücreyi korur. Süperoksit dismutaz fizyolojik pH'da süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene mutasyonunu spontan dismutasyondan 10.000 kez daha hızlı oranda katalizler 3 tipi vardır ( bakır ve çinko içeren Zn Cu SOD, mangan içeren MnSOD, demir içeren FeSOD).

Çinko ve bakır çok sayıda enzimde kofaktör olarak görev almasının yanısıra antioksidan olarakta bilinen temel besin maddeleridir. Aynı zamanda bakır ve çinko biomembranların bütünlüğünün ve fonksiyonlarının devamında ve serbest radikal hasarına karşı korunmasında da önemli rol oynar (103).

Serum çinko düzeyinin düşmesi ile akciğerlerde iki önemli değişikliğin meydana geldiği bildirilmektedir(104).1-Hücre membranında değişiklik olur (çinko eksikliğinde hücre membranının stabilitesi ve bütünlüğü bozulur, mastositlerden histamin lizozomlardan enzim salınımına yol açar ve böylece hücre membranının serbest radikallere karşı direnci bozulur).

2-Cu-ZnSOD antioksidan sisteminde yapısal değişiklikler meydana gelir (bu antioksidan enzim sisteminin yapısı ve aktivitesi bozulmakta bunu takiben Cu-ZnSOD sisteminin serbest radikalleri temizleme yeteneği azalmaktadır).

Serum bakır ve çinko düzeylerinde azalma Cu-Zn SOD aktivitesinde azalmaya neden olacak böylece serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan savunma sistemlerinde azalma meydana gelecek ve akciğer hasarı artacaktır.

Kadrabova ve arkadaşları 22 intrinsik astmalı hastada ve 33 sağlıklı kontrolde plazma bakır, çinko ve bakır/çinko oranına bakmışlar. Astmalı hastaların beşinde aspirin intoleransı

mevcutmuş, astmatik hastalarda plazma çinko düzeyi kontrol grubuna göre belirgin düşük, bakır / çinko oranı ise yüksek bulunmuştur (105).

El-Kholy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bronşial astmalı ve atopik dermatitli hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum seruloplazmin, hem serum hemde saçta çinko ve bakır düzeylerini değerlendirmişlerdir. Hem serum hemde saçta serum çinko değerleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur, bakır düzeyleri ise hem serumda hemde saçta kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Serum seruloplazmin seviyeleride allerjik hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda çinko eksikliğinin allerjik hastalarda eksaserbasyonlara neden olduğu bu nedenle bu hastalara çinko verilmesi gerektiği belirtilmiştir (106).

Raeve ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da astmada kronik hava yolu enflamasyonunda respiratuvar epitelin antioksidan cevabı araştırılmıştır. Majör intrasellüler antioksidanlar (Cu-ZnSOD , MnSOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz) astmatik kişilerin ve sağlıklı kontrollerin bronşial epitelyal hücrelerinde saptanmıştır. Katalaz ve glutatyon peroksidaz astmatiklerin ve kontrol grubunun bronşial epitelyumunda benzer bulunmuştur fakat süperoksit dismutaz aktivitesi inhale kortikosteroid almayan astmatiklerde, inhale kortikosteroid alan astmatiklere ve kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur. Araştırmacılar astmada SOD aktivitesindeki azalmanın inflamasyona bağlı olduğunu ve inhale kortikosteroid alan hastalarda inflamasyonun azalmasına bağlı SOD aktivitesini normal bulduklarını belirtmişlerdir (70).

Bizim yaptığımız çalışmada da akut astma atağı sırasında çinko düzeylerini diğer gruplara göre belirgin düşük bulduk. İn hale kortikosteroid tedavisi sonrasında, astmanın stabil döneminde ve sağlıklı kontrollerde normal sınırlar da bulduk. Bu sonuçlar yapılan çalışmalar ile benzerdir.

Bray ve arkadaşları da farelerin akciğer ve karaciğer mikrozoamlarında endojen serbest radikal üretiminde diyetdeki çinkonun etkisini araştırmışlardır. Çinkodan eksik diyetle beslenen hayvanlarda akciğer mikrozoamlarında serbest radikal konsantrasyonunda belirgin artma saptanmıştır. Araştırmacılar diyetdeki çinko eksikliğinin farelerin akciğer mikrozoamlarında endojen serbest radikal üretimini stimüle ettiğini bildirmişlerdir (107).

Çalışmamızda akut astma atağı sırasında, inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında ve astmanın stabil döneminde saptanan serum bakır düzeyleri normal sınırlarda idi sağlıklı kontrol grubu ile aralarında fark yoktu.

Magnezyumun büyük bir kısmı intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur. Magnezyum hücre içinde ATP'nin hidrolizi ile enerji oluşturan birçok ATP'azın kofaktörü olarak çalıştığı bilinmektedir. Ayrıca DNA ve protein sentezine , glukozun fosforilasyonuna ve adenil siklaz etkinliğine katkıda bulunur. Yukarıda da görüldüğü gibi pek çok enzimatik reaksiyonda rol oynayan magnezyumun astmadaki etkisi çok iyi bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir ve çalışmaların sonuçları da birbirinden oldukça farklıdır.

Magnezyum hava yolu hastalıklarında pek çok potansiyel etki gösterir, bunların en belirginini düz kas gevşetici etkisidir. Yapılan çalışmalarda vasküler düz kas gevşetici özelliğinin doza bağlı olduğu, Ca ile yarıştığı ve sarkoplazmik retikulumdan Ca salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. Magnezyumun havayolu düz kaslarına etkisi hakkında bilgilerimiz çok kısıtlı olmasına rağmen, kolinerjik nöromusküler transformasyonu engelleyerek, mast hücrelerini ve T lenfositlerini stabilize ederek ve nitrik oksit ve prostasiklin üretimini artırarak havayolu reaktivitesini azalttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (71,72).

Bir grup araştırmacı astmada magnezyum infüzyonunun etkisini incelemişler ve akut astma atağında minör rol oynadığını bulmuşlardır (108).

Shobeloff ve arkadaşları, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen akut astma atağı nedeniyle acil servise başvuran hastaları rastgele iki gruba ayırmışlar ve ilk gruba 1.2 gr iv magnezyum sülfat diğer gruba ise iv serum fizyolojik vermişler ve 45 dakika izlemişler. Magnezyum sülfat alan grupta diğer gruba göre PEFR belirgin düzelme saptamışlardır (109). Ayrıca magnezyum alan hastaların 19'undan 7 tanesi hastaneye yatarken diğer gruptan 19 hastanın 15'i hastaneye yatırılmıştır.

Noppen ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, akut astma atağı nedeniyle hastanede yatan 6 adult hastaya arka arkaya iki gün 3 gr Mg sülfat infüzyonu vermişler. Mg sülfat infüzyonunun hastalarda subjektif iyileşmeye ve FEV1'de düzelmeye birlikte belirgin bronkodilatasyona neden olduğunu bildirmişlerdir (110).

Tiffany ve arkadaşları ise astma atağı nedeniyle acil servise başvuran 48 hastayı çalışmalarına almışlar. Hastalar rastgele üç gruba ayrılmış ve ilk gruba 2 gr iv Mg sülfat tedavisini takiben her 4 saatte bir 2 gr Mg sülfat verilmiş, ikinci gruba da 2 gr Mg sülfat tedavisini takiben plasebo ve üçüncü gruba ise sadece plasebo verilmiş . İnfüzyonlar 260 dakika devam etmiş. Daha sonra yapılan pulmoner fonksiyon testinde (PEFR ve FEV1) üç grup arasında fark saptamamışlardır (111).

Astmalı hastalarda serum ve eritrosit Mg düzeyleri ölçülmüş. Magnezyum büyük ölçüde intrasellüler olduğundan eritrosit düzeyini ölçmenin serum düzeyini ölçmeden daha doğru fikir vereceği bildirilmiştir (112).

Folkner ve arkadaşları 1992 yılında yaptıkları araştırmada akut astma atağındaki hastalar ile non astmatik kontrol grubunda serum Mg düzeylerini karşılaştırmışlar ve her iki grupta da normal sınırlar içinde bulmuşlardır (113).

Mangat ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise akut astma atağıyla gelen hastalarda nebulize Mg sülfat ile salbutamolün etkinliği karşılaştırılmıştır. 33 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştır. Tedavinin başlangıcında iki gruba da 100 mg iv hidrokortizon verilmiş daha sonra bir gruba nebulize Mg sülfat diğer grubada nebulize salbutamol verilerek hastalar iki saat monitörize edilmiştir. Her iki grupta da PEF 'da belirgin artma olduğu gözlenmiş ve akut astma atağında nebulize Mg sülfatın belirgin bronkodilatatör etkisi olduğu , salbutamolden farklı olmadığı belirtilmiştir (114).

Dominguez ve arkadaşları da astmalı ve non astmatik allerjik rinitli hastalarda Mg seviyeleri ile bronşial hiperreaktivite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Mg seviyelerini hem intrasellüler hemde ekstrasellüler ölçmüşler, bronşial hiperreaktiviteye de metakolin provokasyon testiyle saptamışlardır. Astmalı grupta intrasellüler Mg düzeyini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda intrasellüler Mg'un bronşial hiperreaktivitenin saptanmasında önemli bir kriter olduğunu ve ikisi arasında önemli bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (115).

Hill ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, diyetle Mg alımındaki değişikliklerin akciğer fonksiyonları ve semptom skorları üzerine etkisi araştırılmıştır. 17 astmatik hastaya 3 hafta boyunca magnezyumdan düşük diyet verilmiş daha sonrada 3 hafta günde 400 mg Mg verilmiş ve her iki tedavinin sonunda semptom skorları ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmiştir. Tedavi sonunda yüksek Mg alımının semptom skorlarını önemli derecede düzelttiği fakat FEV1, PEF ve PD20'de anlamlı bir düzelmeye neden olmadığı saptanmıştır (116).

Bizim çalışmamızda da akut astma atağındaki hastaların serum Mg düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. İn hale kortikosteroid tedavisi sonrasında, stabil astmalı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum Mg düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçları bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi.

Bir çok hastalıkta oksijen radikallerinin etyopatogenezdeki rolü ve organ hasarına katkılarının anlaşılması araştırmacıların yeni tedavi yaklaşımlarına yönelmesine neden olmuştur.

Araştırmacılar, astmada oksidan stresin var olduğunu ve bu oksidan stres ile birlikte antioksidan kapasitede bir azalma meydana geldiğini bunun sonucunda da mukozal inflamasyonun ve hiperreaktivitenin arttığını gösterdikten sonra astmanın tedavisinde antioksidan defans sistemlerini arttırmayı hedefleyen yeni tedavi modelleri üzerinde çalışmaktadırlar.

Endojen oksiradikal temizleyici olarak sığır SOD'ının yenidoğanlarda bronkopulmoner displaziye önlediği gösterilmiştir. Yalnız sığır SOD'nın allerjik reaksiyon yaratma riski nedeniyle son zamanlarda bu enzim rekombinant DNA tekniği ile elde edilmiştir. Ancak bu endojen oksiradikal temizleyicilerin eksojen olarak uygulanmaları, bunların oksiradikal alanlarına ulaşmalarındaki yetersizliğe bağlı olarak etkinliklerini kısıtlamaktadır. şimdilerde bu endojen oksiradikal temizleyicilerin enzim indüksiyonu ile doğal konsantrasyonların artırılması ve serbest radikal oluşan alanlarda etkinliklerinin sağlanması en geçerli yol gibi gözükmemektedir (117).

Tedavide diyetle ilgili çalışmalarda da ana oksidanlar olan vitamin E, A, C , beta karoten gibi maddeleri ve özellikle selenyum, çinko, magnezyumdan zengin besinlerin alımını arttırarak intrasellüler antioksidan savunma mekanizmalarının aktivitesini arttırmak amaçlanmaktadır. Böylece serbest oksijen radikallerinin hem üretimi azalacak hemde bu radikallere karşı koruyucu etki artacaktır. Sonuçta astmalı hastalarda inflamasyon ve hiperreaktivite azalacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda, akut astma atağı sırasında serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri düşük inhale kortikosteroid tedavisi (antiinflamatuvar ve antioksidan etkiyi arttırır ) sonrasında ise normal düzeylere yükselmiş bulunmuştur. Bu sonuçlar bize bronşial astmada oksidan bir stresin var olduğunu serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeylerinin azalmasıyla antioksidan kapasitede azalma meydana geldiği buna bağlı olarak oksidan stresin daha da arttığı ve sonuçta havayollarında inflamasyon ve hiperreaktivitenin daha belirgin hale geldiğini gösterebilir.

Serbest oksijen radikallerine bağlı havayolu inflamasyonunun tedavisinde, bronşial astmalı hastalara selenyum, çinko ve magnezyumdan zengin bir diyet verilerek antioksidan savunma sistemlerinin aktivitesini arttırmak faydalı etki gösterebilir.

## SONUÇLAR

Bronşial astmalı hastalarda akut atak sırasında, inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında, hastalığın stabil döneminde ve allerjik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı çocuklarda eser elementlerden selenyum, bakır, çinko ile intrasellüler katyonlardan magnezyumun serum düzeyleri araştırıldı ve elde edilen sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Birinci grupta akut astma atağı sırasında serum selenyum düzeyi  $50.38 \pm 15.18$   $\mu\text{gr/L}$ , çinko düzeyi  $89.26 \pm 20.29$   $\mu\text{gr/L}$ , bakır düzeyi  $104.5 \pm 23.49$   $\mu\text{gr/L}$  ve magnezyum düzeyleri ise  $1.91 \pm 0.45$   $\text{mg/dl}$  bulundu.Yapılan solunum fonksiyon testinde de FEV1 %  $62.68 \pm 12.26$ , FVC % $58.95 \pm 12.03$  olarak saptandı. İn hale kortikosteroid tedavisi sonrasında serum selenyum düzeyi  $55.99 \pm 23.42$   $\mu\text{gr/L}$ , çinko  $124.05 \pm 40.35$   $\mu\text{gr/L}$ , bakır  $99.91 \pm 32.42$   $\mu\text{gr/L}$ , magnezyum  $2.70 \pm 0.54$   $\text{mg/dl}$ , FEV1 %  $93.77 \pm 8.02$  ve FVC  $90.73 \pm 6.38$  olarak tespit edildi.Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen bu değerler birbirleriyle karşılaştırıldığında, serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Bakır düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Astma atağında selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri belirgin düşük bulundu. FEV1ve FVC değişkenlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık gözlendi ( $p < 0.05$ ). Birinci grupta bu değişkenler belirgin düşüktü.

Birinci grupta tedavi öncesi serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri yukarıda belirtildi. İkinci gruptada (astmanın stabil döneminde) serum selenyumu  $70.09 \pm 24.11$   $\mu\text{gr/L}$ , çinko  $101.56 \pm 30.05$   $\mu\text{gr/L}$ , bakır $107.50 \pm 22.39$   $\mu\text{gr/L}$ , magnezyum  $2.76 \pm 0.71$   $\text{mg/dl}$ , FEV1 % $100.89 \pm 9.65$  ve FVC %  $93.17 \pm 13.45$  olarak saptandı.Üçüncü grupta ise (enürezis nokturnal çocuklar) serum selenyum düzeyi  $77.03 \pm 14.52$   $\mu\text{gr/L}$ , çinko düzeyi  $121.21 \pm 36.85$   $\mu\text{gr/L}$ , bakır düzeyi  $109.26 \pm 20.25$   $\mu\text{gr/L}$  ve magnezyum düzeyleri ise  $2.91 \pm 0.80$   $\text{mg/dl}$  bulundu.Yapılan solunum fonksiyon testinde de FEV1 % $92.95 \pm 9.82$ , FVC %  $91.11 \pm 8.34$  olarak saptandı.Elde edilen bu değerler üçerli gruplar halinde birbirleriyle karşılaştırıldığında selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Grupların bakır düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Birinci grubun selenyum, çinko ve magnezyum düzeyleri diğer gruplara göre belirgin düşük bulundu. Üç grup arasında FEV1 ve FVC değişkenlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ).Birinci grupta anlamlı düşüktü.

İnhale kortikosteroid tedavisi sonrasında, bronşial astmanın stabil döneminde ve sağlıklı çocuklardan elde edilen serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri (değerler

yukarıda verildi) birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece selenyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Birinci grupta anlamlı düşüktü. FEV1 ve FVC parametrelerinde de gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).





## KAYNAKLAR

- 1-Fraenkel DJ, Holgate ST. Etiology of asthma:Pathology and mediators. In: Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds). Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood (3 th edition). WB Saunders Company, Philedelphia, 1996; 443-72.
- 2-Jarjour NN, Calhoun WJ. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. J Lab Clin Med 1994;123:131-7.
- 3-Halliwell B. Free radicals, antioxidant and human disease. Curiosity, cause or consequence ? Lancet 1994;344:721-4.
- 4-Tinkelman D, Conner B. Diagnosis and management of asthma in the young child. J Asthma 1994;314:19-25.
- 5-Balfour-Lyn IM. Why do viruses make infants wheezy? Arch Dis Child 1996;74:251-9.
- 6-Howell WM. HLA genetics and allergic diseases. Thorax 1995;50:815-8.
- 7-Becklake M, Ernst P. Environmental factors in asthma. Lancet 1997;350(Supp-2):10-13.
- 8-Croner S, Kjellman NI. Development of atopic diseases in relation to family history and cord blood IgE levels. Pediatr Allergy Immunol 1990;1:14-20.
- 9-Kaufman HS, Frick OL. The development of allergy in infants of allergic patients: a prospective study concerning the role of heredity . Ann Allergy 1976;37:410-15.
- 10-Wright AI, Holberg CS, Martinez FD, Morgan WI, Taussig LM. Group Health Medical Associates. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. BMJ 1989;299:946-9.
- 11-Fishaut M, Murphy D, Neifert M, Mc Intosh K, Ogra PL. Bronchomammary axis in the immune response to respiratory syncytial virus. J Pediatr 1981;99:186-91.
- 12-Van Asperan PP, Kemp AS. The natural history of IgE sensitization and atopic disease in early childhood . Acta Paediatr Scand 1987;78:239-45.
- 13-Martinez FD. Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ. Asthma and wheezing during the first 6 years of life. N Eng J Med 1995;332:133-8.
- 14-Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britten J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood . Eur Respir J 1995;8:349-56.
- 15-Shirakawa T, Enomoto T, Shimaru S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disorders. Science 1997;275:77-9.
- 16-Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet 1996;347:1792-6.

- 17-Duff AI, Pomeranz ES, Gelber LE. Risk factors for acute wheezing in infants and children. Viruses, passive smoke and IgE antibody in inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-40.
- 18-Ellis EF. Asthma in infancy and childhood . In: Middleton E, Reed C, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy: Principles and Practice* (4 th edition). The CV Mosby Company, Missouri, 1993;1225-62.
- 19-Warner JO. Childhood asthma. In: Kay AB (ed) *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Science, London, 1997;1451-64.
- 20-National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology. U.S. department of Health and Human Services, NIH, NHLBI. February 1997.
- 21-Wenzel SE, Larsen GL. Assesment of lung function: Pulmonary function testing. In: Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds). *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood* (3 th edition). WB Saunders Company, Philedelphia, 1996; 157-73.
- 22-Sly PD, Robertson CF. A review of pulmonary function testing in children. *J Asthma* 1990; 27(3):137-41.
- 23-Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997;7:3-7.
- 24-Ownby DR. Tests for IgE antibody. In: Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds). *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood* (3 th edition). WB Saunders Company, Philedelphia, 1996; 144-57.
- 25-Lockey R, Lichtensteinl, Bloch K. The use of invitro tests for IgE antibody in the spesific diagnosis of IgE mediated disorders and in the formulation of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immonol* 1992;90:263-7.
- 26-Spector SL, Nicklas RA. Practise Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96 (Suppl):707-11.
- 27-Hilman BC, Lewiston NJ. Clinical manifestation of cystic fibrosis. In: Hilman BC (ed) *Pediatric Respiratory Disease*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1993;661-74.

- 28-Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW.** Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992;339:1493-7.
- 29-Hide D, Warner JA.** Prevention of allergy in the fetus and newborn. In; Kay AB (eds) *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Science, London, 1997; 1715-26.
- 30-Slusser W, Powers NG.** Breastfeeding update 1: Immunology nutrition and advocacy. *Pediatrics In Review* 1997;18 (4):111-9.
- 31-Cushing AH, Samet JM, Lambert WE, Skipper BJ, Hunt WC.** Breastfeeding reduces risk of respiratory illness in infants. *Am J Epidemiol* 1998;147 (9) : 863-70.
- 32-Ehnert B, Lau S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U.** Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:135-8.
- 33-Murray AB, Ferguson AC.** Dust free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy : A controiled trial. *Pediatrics* 1983;71:418-24.
- 34-McDonald LG, Tovey E.** The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:599-608.
- 35-Wood R, Chapman M, Atkinson NF, Eggleton PA.** The effect of removal on allergen content in household dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-5.
- 36-DeBlay F, Chapman MD, Platts-Mills TA.** Airborne cat allergen (Fel dI). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1334-9.
- 37-Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sebol A.** Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990;85:505-11.
- 38-Martinez FD, Cline M, Burrows B.** Increased incidence of asthma in children of smoking mothers . *Pediatrics* 1992;89:21-6.
- 39-Global initiative for asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention . NHLBI / WHO workshop report . National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication No:95-3659, May 1996.
- 40-The British Guidelines on asthma management 1995 review and position statement.** *Thorax* 1997;52:Supp I.

- 41-National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health . Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI / WHO Workshop Report . NIH pub no 95-3659. January 1995.
- 42-Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: Is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1-11.
- 43-Malling HJ. Hyposensitization and allergen avoidance: Better than drugs? In: Johansson SGO (ed). *Progress in allergy and clinical immunology*. Hogrefe and Huber Pub, Göttingen, 1995; 126-31.
- 44-Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma ? A meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
- 45-Adkinson FA, Eggleston PA, Eney D. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children . *N Engl J Med* 1997;336:324-31.
- 46-Leung KB. Effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium on histamine secretion from human lung mast cells. *Thorax* 1988;79:653-59.
- 47-Kerebijn KF, Van Essen- Zandvliet EE, Nerijens HJ. Effect of long term treatment with inhaled treatment with inhaled corticosteroids and beta agonists on bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:653-59.
- 48-Reiser S, Smith JC, Mertz W. Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. *Am J Clin Nutr* 1985;42:242-51.
- 49-Klevay LM, Inman L, Johnson LK. Increased cholesterol in plasma a young man during experimental copper depletion. *Metabolism* 1989;33:1112-8.
- 50-Milne DB, Johnson PE: Assesment of copper status: effect of age and gender on reference ranges in healthy adults. *Clin Chem* 1993;39:883-7.
- 51-Alcock NW. Copper. In: Pesce AJ, Kaplan LA (eds). *Methods in clinical chemistry*, Lovis, Mosby 1987; 431-47.
- 52-Lockitch G. Selenium clinical significance and analytical concepts. *Crit Rev Clinaca Sci* 1989;27:483-541.
- 53-Lane HW, Lotspeid CA, Moore CA. The effect of selenium supplementation on selenium status of patients receiving chronic total parenteral nutrition. *JPEN* 1987;11:117-20.

- 54-Keshan Disease Research Group:** Chin Med J 1979;92:477-82.
- 55-Jacobson BE, Lockitch G:** Direct determination of selenium in serum by graphite furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background correction and a reduced palladium modifier: age specific reference ranges. Clin Chem 1988;34:709-14.
- 56-Prasad AS.** Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. J Lab Clin Med 1973;1:537-49.
- 57-Prasad AS.** Discovery and importance of zinc in human nutrition. Fed Proc 1994;43:2829-34.
- 58-Moynahan EJ, Barnes PM.** Zinc deficiency and a synthetic diet for lactose intolerance. Lancet 1983;1:676-77.
- 59-Sandstead HH:** Zn deficiency a public health problem. Am J Dis Child 1991;145:853-9.
- 60-Smith JC, Butrimovitz GP, Purdy WC.** Direct measurement of zinc in plasma by atomic absorption spectroscopy. Clin Chem 1988;25:1487-91.
- 61-Ryan MF.** The role of magnesium in clinical biochemistry : an overview. Ann Clin Biochem 1991;28:19-26.
- 62-Walser M.** Magnesium metabolism. In: Reviews of physiology, Biochemistry and experimental pharmacology. New York, Springer-Verlag 1987;185-296.
- 63-Whang R.** Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. Ann Pharmacother 1994;28:220-4.
- 64-Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB.** Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 1991;161:488-92.
- 65-Postma DJ, Renkema TE, Noordhoek JA, Faber H, Sluiter HJ.** Association between nonspecific bronchial hyperreactivity and superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes in chronic airflow obstruction . Am Rev Respir Dis 1988;137:57-61.
- 66-Wolfreys K, Oliveira DBG.** Alterations in intracellular reactive oxygen species generation and redox potential modulate mast cell function. Eur J Immunol 1997;27:297-306.
- 67-Doelman CJ, Bast A.** Oxygen radicals in lung pathology. Free Radic Biol Med 1990;9:381-400.

- 68-Malmgren R, Unge G, Zetterstrom O, Theorell H, de Wahl K. Lowered glutathione peroxidase activity in asthmatic patients with food and aspirin intolerance. *Allergy* 1986;41:43-5.
- 69-Pucheu S, Coudray C, Tresallet N, Favier A, de-Leiris J. Effect of dietary antioxidant trace elements supply on cardiac tolerance to ischemia-reperfusion in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:2303-14.
- 70-Raeve HR, Thunnisen FJ, Kaneko FT, Guo FH, Lewis M. Decreased CuZn-SOD activity in asthmatic airway epithelium: correction by inhaled corticosteroid *in vivo*. *Am J Physiol* 1997;272:148-54.
- 71-Kemp PA, Gardiner SM, March JE, Bennett T, Rubin PC. Effects of NG-nitro-L-Arginine methyl ester on regional hemodynamic responses to MgSO<sub>4</sub> in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1994;111:325-31.
- 72-Nadler JL, Goodson S, Rude RK. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypertension* 1987;9:379-83.
- 73-Britton J, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994;344:357-62.
- 74-Aas K, Belin L. Standardization of diagnostic work in allergy. *Acta Allergologica* 1972;27:439-68.
- 75-Ferrer E, Alegria A, Barbera R, Farre R, Lagarda MJ. Whole blood selenium determination: Optimization of an ET-AAS method. In: Collery P, Bratter V, Negretti de Bratter L, Khassnova JC (eds). *Metal Ions in Biology and Medicine*, Etienne John Libbey Eurotext, Paris 1998; 23-7.
- 76-Mahalingam TR, Vijayalakshmi S, Prabhu RK. Studies on some trace and minor elements in blood. A survey of the Kalpakkam (India) population. Part I: Standardization of analytical methods using ICP-MS and AAS. *Biol Trace Elem Res* 1997;57(3):191-206.
- 77-Çoker C, Ersöz B, Habif S, Çetiner N, Gültekin Y. Elemental Analysis of serum by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy in Comparison to Atomic Absorption Spectroscopy. *Turk J Med Sci* 1996;26:553-7.
- 78-Abernethy MH, Fowler RT. Micellar improvement of calmagite compleximetric measurement of magnesium in plasma. *Clin Chem* 1982;28:520-6.

- 79-**Halliwell B. The radical view. *Odyssey* 1996;2:11-15.
- 80-**Meffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defence. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:531-54.
- 81-**Schauer U, Leinhaas C, Joger R, Rieger CHL. Enhanced superoxide generations by eosinophils from asthmatic children. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;96:317-21.
- 82-**Truong MJ, Gruart I, Kusnierz JP, Papin JP, Loiseau S. Human neutrophils express IgE binding proteins (Mac-z/ε bp) of the-S-type lectin family:role in IgE dependent activation. *J Exp Med.* 1993;1777:243-8.
- 83-**Vachier I, Chanez P, Le Doucer C, Damon M, Descomps B, Godard P. Enhancement of reactive oxygen species formation in stable and unstable asthmatic patients. *Eur Respir J* 1994;7:1585-92.
- 84-**Misso NLA, Powers KA, Gillon RL, Stewart GA, Thompson PJ. Reduced platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentrations in atopic asthmatic patients. *Clinical and Experimental Allergy* 1996;26:838-47.
- 85-**Beasley R, Thompson C, Pearce N. Selenium glutathione peroxidase and asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1991;21:157-9.
- 86-**Stone J, Hinks LJ, Beasley R, Holgate ST, Clayton BA. Reduced selenium status of patients with asthma. *Clin Sci* 1989;77:495-500.
- 87-**Combs GF, Combs SB. The role of selenium in nutrition. *Academic Press* 1986; 205 (63):401-11.
- 88-**Flatt A, Pearce N, Thompson CD, Sears MR, Robinson MF, Beasley R. Reduced selenium in asthmatic subjects in New Zealand. *Thorax* 1990;45:95-9.
- 89-**Pearson DJ, Suarez-Mendez VJ. Abnormal platelet hydrogen peroxide metabolism in aspirin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1990;20:157-63.
- 90-**Calhoun WJ, Salisburg SM, Bush RK, Busse WW. Increased superoxide release from alveolar macrophages in symptomatic asthma (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1987;135:A224.
- 91-**Sedgwick JB, Geiger KM, Busse WW. Superoxide generation by hypodense eosinophils from patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:120-6.
- 92-**Plaza V, Prat J, Rosella J. Invitro release of arachidonic acid metabolites, glutathione peroxidase, and oxygen free radicals from platelets of asthmatic patients with and without aspirin intolerance. *Thorax* 1995;50:490-6.

- 93-Powell CVE, Nash AA, Povers HJ, Primhak RA. Antioxidant status in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:34-8.
- 94-Burgess CD, Bremer P, Thomson CD. Nebulised beta (2)-adrenoceptor agonists do not affect plasma selenium or glutathione peroxidase activity in patients with asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:290-2.
- 95-Morikowa A, Kato M, Kimura H, Shimizu T, Nakano M. Effects of antiasthma drugs on superoxide anion generation from human polymorphonuclear leukocytes or hypoxanthine-xanthine oxidase system. *Int Arch Allergy App Immunol* 1991;96:128-33.
- 96-Weissman G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med* 1980;303:27-30.
- 97-Marano G, Fischioni P, Graziano C, Iannone M, Morisi G. Increased serum selenium levels in patients under corticosteroid treatment. *Pharmacology Toxicology* 1990;67:120-2.
- 98-Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-60.
- 99-Strachan DP, Cox BD, Erzinclioğlu W, Walter DE, Whichelow MJ. Ventilatory function and winter fresh fruit consumption in a random sample of British adults. *Thorax* 1991;46:624-9.
- 100-Mohsenin V, DuBois AB, Douglas JS. Effect of ascorbic acid on response to methacholine in asthmatic subject. *Am Res Respir Dis* 1993; 127:143-7.
- 101-Ministry of Agriculture Fisheries and food. Household food consumption and expenditure. Annual reports of the National Food Survey Committee. London:HMSO, 1961-90.
- 102-Hasselmark L, Malmgren R, Zetterström O, Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy* 1993;48:30-6.
- 103-Mink Y, Yihling L, Shansheng H, Dianhuang W, Shuqing G. Changes of the Cu and Zn contents in lung and liver in intestinal ischemic reperfusion and general ischemic reperfusion in rabbits. *Biol Trace Elem Res* 1993;39:41-7.
- 104-Mink Y, Ling YL, Huang SS, Gong SQ, Xu ZX. Changes in pulmonary Cu-Zn contents in superior mesenteric artery occlusion shock of rabbit. *Biol Trace Elem Res* 1991;29:281-8.



- 105-Kadrabova J, Mad'aric A, Podivinsky F, Gazdik F, Ginter F. Plasma zinc, copper and copper/zinc ratio in intrinsic asthma. J Trace Elem Med Biol 1996;10(1):50-3.**
- 106-el-Kholy MS, Gas Allah MA, el-Shimi S, el-Baz F, el-Tayeb H. Zinc and copper status in children with bronchial asthma and atopic dermatitis. J Egypt Public Health Assoc 1990;65(5):657-8.**
- 107-Bray TM, Kubow S, Bettger WJ. Effect of dietary zinc on endogenous free radicals production in rat lung microsomes. J Nutr 1986;116:1054-60.**
- 108-Spivey WH, Skobeloff EM, Levin RM. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. Ann Emerg Med 1990;19:1107-12.**
- 109-Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspor L. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. JAMA 1989;262:1210-13.**
- 110-Noppen M, Vanmaele L, Impens N, Schandeuyl W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. Chest 1990;97:373-6.**
- 111-Tiffany BR, Berk WA, Todd IK, White SR. Magnesium bolus or infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations. Chest 1993;104:831-4.**
- 112-Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. Arch Intern Med 1997;157:23-34.**
- 113-Falkner D, Glauser J, Allen M. Serum magnesium levels in asthmatic patients during acute exacerbations of asthma. Am J Emerg Med 1992;10:1-3.**
- 114-Mangat HS, D'Souze GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. Eur Respir J 1998;12(2):341-4.**
- 115-Dominquez LJ, Barbagallo M, Di Lorenzo G, Drago A, Scola S. Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma. Clin Sci 1998;95(2):137-42.**
- 116-Hill J, Micklewright A, Lewis S, Britton J. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. Eur Respir J 1997;10(10):2225-9.**
- 117-Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. Free Radic Biol Med 1993;15:77-96.**