

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**CRTH2 GEN POLİMORFİZMİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI ATOPIK  
ASTIMINDAKİ ROLÜ**

**DR. MEVLÜT SALIM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MUTLU YÜKSEK**

**ZONGULDAK, 2017**

**TEZ ONAY TUTANAĞI**

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2) Gen Polimorfizminin Çocukluk Çağı Atopik Astımındaki Rolü

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Mervit SALİM

Tez Savunma Tarihi : 02/01/2017

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Mutlu YÜKSEK

Doç.Dr. Mutlu YÜKSEK  
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Cumhur AYDEMİR

Yrd.Doç.Dr. Güneşli BOZDOĞAN

UYGUNDUR



## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını, engin bilgisini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danıőmanım Doç.Dr. Mutlu Yüksek'e, saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Cumhuri Aydemir, Doç.Dr.Gonca Handan Üstündağ, Doç.Dr. İ. Etem Piőkin, Yrd.Doç.Dr. Nazmiye Yüksek ve Yrd.Doç.Dr. Zühal Örnek'e tezime yardımlarından dolayı, ayrıca tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Sevim Karakaő'a, birlikte çalıőtıęım tüm asistanlara ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları çalıőanlarına, her konuda koőulsuz bir şekilde benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen eőim Armağan Salım'a teşekkür ederim.

Dr.Mevlüt SALIM

## ÖZET

**Mevlüt Salım, CRTH2 Gen Polimorfizminin Çocukluk Çağı Atopik Astımındaki Rolü, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2017.**

Atopik hastalıkların patogenezinde, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinler ve reseptörleri ile bunları salgılayan Th2 gibi hücreler büyük önem taşır. Bu sitokinlerin sekresyonunda “chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2” (CRTH2) gibi prostaglandin reseptörünün ekspresyonu kritik öneme sahiptir. Ayrıca son dönemde geliştirilmekte olan CRTH2 antagonistleri (Setipiprant, AZD1981, QAW039) önümüzdeki yıllarda astım kontrolü ve akciğer fonksiyonlarının korunmasında önemli birer tedavi seçeneği oluşturacak gibi durmaktadır. Bu çalışmada ise Türk çocuklarındaki astım ile bu gibi alerjik hastalıklarda rol alan (G1544C, A1651G) CRTH2 gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelenmesi ve CRTH2 antagonistleriyle tedaviden yarar görme olasılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma ve kontrol grupları ortalama yaşları sırasıyla  $8\pm 3,5$  ve  $30\pm 6,9$  yıl olan 143 hasta (82 erkek/61 kız) ve 100 sağlıklı gönüllüden (36 erkek/64 kız) oluşmaktadır. Hasta grubundaki bireylerin CRTH2 G1544C gen polimorfizmi sonuçlarına bakıldığında; 48 (%33.6) hastanın C/G, 13 (%9.1) hastanın C/C, 82 (%57.3) hastanın ise G/G genotipinde olduğu saptanmıştır. Hasta grubu bireylerinin CRTH2 A1651G gen polimorfizmi frekanslarına bakıldığında ise 45 (%31.5) hastanın G/A, 6 (%4.2) hastanın G/G ve 92 (%64.3) hastanın ise A/A genotipinde olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu CRTH2 G1544C polimorfizmi için değerlendirildiğinde 44 (%44) olgunun C/G, 11 (%11) olgunun C/C ve 45 (%45) olgunun da G/G genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu bireylerin CRTH2 A1651G gen polimorfizmi sonuçlarına bakıldığında ise 26 (%26) olgunun G/A, 3 (%3) olgunun G/G ve 71 (%71) olgunun da A/A genotipinde olduğu saptanmıştır. Gruplar genotip frekansları, allel dağılımı, eşlik eden atopi, aile öyküsü ve bunlara ek olarak astım ağırlık derecesi ve astım kontrol düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak astımlı çocuk hastalar ile kontroller arasında CRTH2 gen polimorfizmi (G1544C, A1651G) açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar Türk çocuklarında CRTH2 gen polimorfizmlerinin alerjik astım patogenezinde güçlü bir etkisi olmadığını ve astıma yatkınlık açısından genetik bir risk faktörü taşımadığını düşündürmektedir. Ek olarak bu çalışma bize, son dönemde geliştirilen astım tedavisinde kullanılabileceği belirtilen CRTH2 antagonisti ilaçların Türk çocukları için uygun bir tedavi seçeneği olduğuna ilişkin güçlü bilimsel kanıtlar sunmadı. Ancak CRTH2 ve astım ilişkisinin daha iyi anlaşılması için sitokinlerinde dahil edildiği daha büyük gruplarla araştırma yapılması yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, Çocuk, CRTH2, Polimorfizm

## ABSTRACT

**Mevlüt Salm, The Role Of CRTH2 Gen Polymorphism In The Childhood Age Atopic Asthma, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, 2017**

Atopic disorders are characterized by an increase in the Th2 types cytokines like IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13 produced primarily by Th2 cells. Expression of the prostaglandin receptor, such as CRTH2 “Chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2”, is critical for the secretion of these cytokines. In addition, the recently development of CRTH2 antagonists (Setipirant, AZD1981, QAW039) are thought to be important therapeutic options for the control of asthma and maintenance of lung function in the future. In this study, we aim to figure out the relationship between asthma and CRTH2 gene (G1544C, A1651G) polymorphism in childhood asthma and inflammatory events and we also investigated to determine the possibility of using CRTH2 antagonists for treatment in Turkish children.

The study and control groups consisted of 143 patients (82 males/61 females) and 100 participants (36 males/64 females), with a mean age  $8 \pm 3.5$  and  $30 \pm 6.9$  years, respectively. When the results of CRTH2 G1544C gene polymorphism of the patients in the patient group are examined; 48 (%33.6) patients were heterozygous (C/G), 13 (%9.1) were homozygous (C/C) and 82 (%57.3) patients were normal (G/G) genotype. The results for CRTH2 A1651G gene polymorphism of the patient group are examined; 45 (%31.5) patients were heterozygous (G/A), 6 (%4.2) patients were homozygous (G/G) and 92 (%64.3) patients were normal (A/A) genotype. When the control group was evaluated for CRTH2 G1544C polymorphism, 44 (%44) cases were heterozygous (C/G), 11 (%11) were homozygous (C/C) and 45 (%45) cases were normal (G/G) genotype. The results of the CRTH2 A1651G gene polymorphism were examined in the control group, normal (A/A) genotype was detected in 71 (%71) cases, heterozygous (G/A) 26 (%26) and homozygous (G/G) was 3 (%3) cases. Individuals in both groups were compared, there were no statistically significant difference in gene polymorphism, allele distribution, atopy, family history as well as asthma weight and asthma control levels in both groups the difference was found to be statistically insignificant.

As a result, there was no statistical difference in CRTH2 gene polymorphism (G1544C, A1651G) between asthmatic children and controls. These results suggest that CRTH2 gene polymorphisms are not strong effect on the pathogenesis of allergic asthma and genetic risk factor susceptibility to asthma in Turkish children. In addition, the results of our study did not provide us with strong scientific evidence that CRTH2 antagonist drugs, which have been tried to be developed for asthma therapy, would not be a suitable treatment option for Turkish children. However, we consider, studies which are also included in cytokines are needed to better understand the relation between CRTH2 and asthma with larger groups.

**Key words:** asthma, children, CRTH2, polymorphism

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Astim Tanımı .....	2
2.2. Türkiye’de Ve Dünyada Astim Prevalansı .....	2
2.3. Astimin Patogenezi .....	4
2.3.1. Hava Yolu İnflamasyonunun Temel Özellikleri.....	5
2.3.1.1. Astimde Havayollarındaki İnflamatuvar Hücrelerin Özellikleri (4) .10	
2.3.1.2.Astım Patogenezinde Rol Oynayan Havayolu Yapısal Hücreleri (4) 11	
2.3.1.3.Astım Oluşumunda Rol Oynayan Ana Mediatorlerin Özellikleri (4) 11	
2.3.2. Havayolundaki Yapısal Değişiklikler (Remodelling) .....	12
2.3.3. Solunum Yollarının Aşırı Yanıtı .....	13
2.4. Etyoloji .....	14
2.4.1.Çevresel Faktörler.....	14
2.4.2.Konağa Ait Risk Faktörleri.....	15
2.4.2.1. Cinsiyet.....	15
2.4.2.2. Genetik.....	15
2.5.CRTH2 Geni Lokalizasyonu Ve Fonksiyonu.....	18
2.6. Astimde Klinik.....	20
2.7. Tanı .....	21
2.7.1. Öykü .....	21
2.7.2. Fizik Muayene .....	21
2.7.3. Laboratuvar Bulguları.....	22



2.8. Astimda Şiddet Sınıflaması .....	24
2.8.1. Astım Ağırlığı Ve Kontrol Kavramı .....	26
2.9. Tedavi .....	28
2.9.1. Hasta Eğitimi ve Alerjiden Kaçınma .....	30
2.9.2. Farmakoterapi .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	32
4. BULGULAR .....	38
4.1. Demografik Bilgiler .....	38
4.2. Anamnez Bulguları .....	38
4.3. Deri Prick Testi Verileri .....	38
4.4. Hastaların Astım Klinik Şiddetine Göre Sınıflaması .....	39
4.5. Hastaların Astım Kontrol Düzeyine Göre Sınıflaması .....	39
4.6. Hastaların Düzenli Kullandıkları İlaçlara Göre Sınıflaması .....	40
4.7. Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmleri Açısından Karşılaştırılması .....	40
4.8. Astım Hastalarında Ve Kontrol Grubunda CRTH2 Gen Polimorfizmlerinin Allelik Dağılımı .....	42
4.9. Her İki Gruptaki Bireylerin Cinsiyet Yönünden Gen Polimorfizmi Karşılaştırılması .....	42
4.10. Hasta Grubundaki Bireylerin Ailede Atopi Ve Eşlik Eden Alerjik Hastalık Yönünden Karşılaştırılması .....	43
4.11. Hasta Grubundaki Bireylerin Astım Şiddeti ve Kontrol Sınıflamasına Göre Gen Mutasyonu Yönünden Karşılaştırılması .....	44
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	51
7. KAYNAKLAR .....	52
8. EKLER .....	63
Ek 1: Etik Kurul Onayı .....	63

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa

Tablo 1: Türkiye’de Çocuklarda Yapılan Bölgesel Prevalans Çalışmaları ve Risk Faktörleri.....	3
Tablo 2: Astım Şiddet Sınıflaması (ilk başvuru sırasındaki değerlendirmeye göre) .	25
Tablo 3: Astımda Kontrol Sınıflaması.....	27
Tablo 4: Astımda Kontrol Sınıflaması.....	28
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu demografik özellikler.....	38
Tablo 6: Hastaların anamnez bulguları.....	38
Tablo 7: Hastaların deri testi verileri.....	39
Tablo 8: Hastaların astım klinik şiddetine göre dağılımı.....	39
Tablo 9: Hastaların astım kontrol düzeyine göre dağılımı.....	40
Tablo 10: Hastaların düzeni kullandıkları ilaçlara göre dağılımı.....	40
Tablo 11: Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmi (G1544C, A1651G) Karşılaştırılması.....	41
Tablo 12: Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmlerinin Allelik Yönünden Karşılaştırılması.....	42
Tablo 13: Her İki Gruptaki Bireylerin Cinsiyet Yönünden Gen Polimorfizmi (G1544C) Karşılaştırılması.....	42
Tablo 14: Her İki Gruptaki Bireylerin Cinsiyet Yönünden Gen Polimorfizmi (A1651G) Karşılaştırılması.....	43
Tablo 15: Hasta Grubundaki Bireylerin Ailede Atopi Ve Eşlik Eden Alerjik Hastalık Yönünden Gen Polimorfizmi (G1544C) Karşılaştırılması.....	43
Tablo 16: Hasta Grubundaki Bireylerin Ailede Atopi Ve Eşlik Eden Alerjik Hastalık Yönünden Gen Polimorfizmi (A1651G) Karşılaştırılması.....	44
Tablo 17: Hasta Grubundaki Bireylerin Astım Şiddeti ve Kontrol Sınıflamasına Göre Gen Polimorfizmi (G1544C) Karşılaştırılması.....	44
Tablo 18: Hasta Grubundaki Bireylerin Astım Şiddeti ve Kontrol Sınıflamasına Göre Gen Polimorfizmi (A1651G) Karşılaştırılması.....	45

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1: Eikozanoidlerin sentezi. ....	7
Şekil 2: Alerjik Astımdaki İnflamatuvar Yolakların Şematik Sunumu .....	10
Şekil 3: Astımda Hava Yolunun Yeniden Şekillenmesi (Remodelling) .....	13
Şekil 4: Astımlı Çocuklarda Kontrole Dayalı Tedavi Yaklaşımı .....	29
Şekil 5: 1544G/C (rs11571288) Polimorfizmi için GC genotipi.....	35
Şekil 6: 1544G/C (rs11571288) Polimorfizmi için GG genotipi.....	35
Şekil 7: 1544G/C (rs11571288) Polimorfizmi için CC genotipi.....	36
Şekil 8: 1651 A/G (rs545659) Polimorfizmi için GG genotipi .....	36
Şekil 9: 1651 A/G (rs545659) Polimorfizmi için GA genotipi .....	36
Şekil 10: 1651 A/G (rs545659) Polimorfizmi için AA genotipi .....	37

## SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Adenin
AD	: Atopik dermatit
AR	: Alerjik rinit
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
C	: Sitozin
Chr	: Kromozom
COX	: Siklooksijenaz
CRTH2	: Chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2
ddNTP	: Dideoksinükleozittrifosfatlar
DF	: Dermatophagoides farinae
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DP	: Dermatophagoides pteronyssinus
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
ECRHS	: European Community Respiratory Health Survey
EDN	: Eozinofil kökenli nörotoksin
EPO	: Eozinofilik peroksidaz
FEV1	: Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
G	: Guanin
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
HETE	: Hidroperoksieikozatetroik asit
ICAM-1	: İnterselüler adezyon kuvvet molekülü-1
Ig E	: İmmünglobulin E
IG	: İmmünglobulin
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
İKS	: İnhale kortikosteroid
LABA	: Uzun etkili $\beta$ 2 agonisti
LT	: Lökotrien
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonisti
MCP-3	: Monosit kemotaktik protein-3

MCP-4	: Monosit kemotaktik protein-4
MHC	: Major Histocompatibility Class
MMP	: Matriks metalloproteaz
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PEF	: Tepe akım hızı
PG	: Prostaglandin
PGD2	: Prostoglandin D2
RANTES	: Regulated on Activation, Expressed and Secreted--Aktivasyonla regüle olan, Normal T hücre tarafından eksprese ve sekrete edilen
RAST	: Serum Spesifik IgE
RSV	: Respiratuar sinsitiyal virüs
SNP	: Tek gen polimorfizmi (single nucleotide polimorfizm)
T	: Timin
Th	: T helper
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
TNF- $\beta$	: Tümör nekrozis faktör-beta
TXA2	: Tromboksan A2
VCAM-1	: Vasculer cell adhesion molecule-vasküler hücre adezyon molekülü-1

## 1. GİRİŞ

Astım tüm ülkelerde yaygın olarak görülen öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile karakterize, semptomların genellikle egzersiz, alerjenler, iritan maddeler, hava değişikliği ve viral enfeksiyonlarla tetiklendiği, şiddeti ve yoğunluğu zamanla değişkenlik gösteren kronik havayolu hastalığıdır. Astımın dünya çapında 300 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (4). Çocuklarda hastaneye en sık başvuru ve yatış nedenidir (5). Astım kliniği ve fenotipi değişken olup, yaş, cinsiyet, genetik zemin ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (16).

“Chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2” (CRTH2) geninin astım patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Th2 CD(+)4 lenfositler ve Th2 aracılığıyla salınan sitokinlerin başlattığı enflamasyonun PDG2 ve CRTH2’ye bağlı olduğu gösterilmiştir (101). Ayrıca CRTH2 ile alerjik astım arasında güçlü bir ilişki olduğunun ve bunun sebebinin CRTH2’nin artmış ekspresyonundan kaynaklı dolaşımdaki eozinofillerin ve Th2 sitokin üretiminin daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PDG2, CRTH2 vasıtasıyla eozinofiller, bazofiller ve tip 2 sitotoksik CD8+T lenfositlerde kemotaktik aktiviteyi indükler. Astımlı kişilerde antijen yüklemesini takiben bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) önemli ölçüde artmış PDG2 düzeyleri görülmüştür (74). Kötü kontrolü-ağır astımlı hastalarda PDG2-CRTH2 yolağının daha aktif olduğu, aynı zamanda BAL sıvısında PDG2’nin daha çok arttığı gösterilmiştir (103). CRTH2 genleri 11. kromozomun uzun kolunun 12-13. lokusunda (C1544G, A1651G) yer almaktadır (56,57,58).

Çalışmamızda kronik enflamatuar bir hastalık olan astım ve CRTH2 geni arasındaki ilişkiyi çocuk hastalarda değerlendirmeyi amaçladık. Daha önce Türkiye’de astımlı çocuk hastalarda böyle bir çalışmaya rastlamadık. CRTH2 gen polimorfizmi ve astım ağırlığına göre hasta popülasyonu belirleyerek, bu hastaların tedavilerinin planlamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Astım Tanımı

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T hücrelerinin başta olmak üzere birçok hücre ve hücresel elemanın rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir bozukluğudur (1). Bu kronik inflamasyon özellikle geceleri veya sabah erken saatlerde hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve tekrarlayan ataklara yol açan, “hava yolu aşırı duyarlılığı” tablosuna neden olur. Bu ataklar genellikle kendiliğinden veya tedavi ile geri döner (2). Astım çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir (3) Genetik yatkınlık, atopi ve yoğun alerjen maruziyeti astım için önemli risk faktörleridir (4).

### 2.2. Türkiye’de Ve Dünyada Astım Prevalansı

Astımın prevalansı ile ilgili veriler, ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir. Farklı toplumlardan çocuk ve yetişkinleri içeren çalışmalar sonucunda tüm dünyada prevalansının %1-18 arasında olduğu bulunmuştur (5). Astımın dünyada yaklaşık olarak 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık 3,5 milyon kişidir (4,6). Astım insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağı olmasına karşın, her yaşta ortaya çıkabilir. Hastaların %30’u 1 yaşında, %80-90’ı ilk 4-5 yaşta semptomatik hale gelmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adolesan dönemde remisyona girmektedir. Buna karşın ağır hastalığı olanlar erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı, ağır astım hastası olmaktadır (7).

Yetişkin araştırmalarında European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anketi kullanılmaktadır (6). Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisi araştırmalarında ise genel olarak International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneği’nin uyarlanan anketi ve Aberg anketi kullanılmaktadır (8).

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, çocuklarda astım sıklığının ortalama %2,8 - %14,5 arasında değiştiği gösterilmiştir (9,10). Ülkemizde şehirler ve bölgeler

arasında astım prevalansı önemli farklılıklar göstermektedir. Genellikle kıyı kesimleri, şehirler, büyük anakentler ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında astım daha sık izlenmektedir (6).

İzmir ilinde, 6-13 yaş arası çocuklarda Karaman ve arkadaşları (11) tarafından yapılan bir çalışmada, astım kümülatif prevalansı %4,9 olarak bulunmuştur. Aynı bölgede, yaklaşık on yıl sonra yapılan çalışmada ise 9-11 yaş arasındaki çocuklarda, tekrarlayan hırıltı oranı %15,9, doktor tanılı astım oranı ise %4,8 olarak bulunmuştur (12). Başka bir çalışmada ise, dokuz yıl içinde İstanbul'daki çocuklarda astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği gösterilmiştir (13). Zonguldak ilinde ise 6-16 yaş arası çocuklarda Tomaç ve arkadaşları tarafından ISAAC kriterlerine göre yapılan çalışmada, astım prevalansı %4,9 olarak bulunmuş. Yine aynı çalışma sonucunda birinci derece akrabalarındaki alerji, bronşit ve alerjik rinit tanısı, yaş ve erkek cinsiyet, astım öngörüsünde diğer faktörlerden daha önemli olduğu bildirilmiştir (14).

**Tablo 1: Türkiye’de Çocuklarda Yapılan Bölgesel Prevalans Çalışmaları ve Risk Faktörleri (6)**

ŞEHİR	YÖNTEM	YIL	PREVALANS	RİSK FAKTÖRLERİ
Ankara	Aberg	2002	Şimdiki %6,4	Süt ve et tüketimi
Adana	Isaac	1997	Şimdiki %12,6	Hayvan, toz, ailede atopi ve sık sinüzit
Afyon	Ecrhs	2000-2001	Küm %7,5	Sigara içimi
Bursa	Isaac	2006	Herhangi bir zamanda hışıltılı %27,5, şimdiki hışıltılı %14,8	2 aydan önce ek gıda başlama, prematürite, gebelikte annenin sigara içmesi, ev içi küf, alerjik egzema varlığı, anne veya kardeşlerde atopi öyküsü, krup veya sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmek
Diyarbakır	Isaac	2001	Küm%14,1	Ailede atopi
Edirne	Aberg	1997	Küm %16,4, şimdiki %5,6	Çeşitli
İstanbul	Isaac	1996-1997	Küm %17	
İzmir	Isaac	2006	Dr. tanısı %4,8, küm %13,7, şimdiki %7,2	Şehir/sahil
Samsun	Isaac	2006	Dr. tanısı %2,3	Şehir/sahil
Şanlıurfa	Isaac	2006	Dr. tanısı %1,9	Şehir, ailede atopi, ekonomik durum
Zonguldak	Isaac	2006	Dr. tanısı %4,9	Aile öyküsü, cins, alerjik rinit



### 2.3. Astımın Patogenezi

Astım çok sayıda inflamatuvar hücre ve mediatörün rol oynadığı ve birtakım karakteristik patofizyolojik değişikliklerin ortaya çıktığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (4). Astımda patolojinin başlıca özellikleri; hava yollarındaki mukus tıkaç oluşumu, epitel hücrelerinin dökülmesi, bazal membranın kalınlaşması, damarların olgunlaşması, anjiyogenez, enflamasyon hücresi infiltrasyonu ve düz kas hipertrofisi ile hiperplazisi gibi çeşitli değişikliklerin meydana gelmesidir (15).

Astım kliniği ve fenotipi değişken olup, yaş, cinsiyet, genetik zemin ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Günümüzde astım, çocukluk çağının önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır (16).

Patogenezinde temel olarak eozinofil ve mast hücrelerinin rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığı olan astım, heterojen bir hastalık olup farklı fenotipleri içermektedir. Daralmış havayollarında havayolu obstrüksiyonunun özgün olmayan bulgusu olan vizing, çocukluk çağı astımının temel klinik bulgusudur (16). Bununla birlikte birçok farklı durum da, çocukluk çağı boyunca, alt hava yollarında daralmaya neden olabilmektedir. Tüm bu faktörler astım patogenezi ve doğal seyri konusundaki düşünceleri karmaşık hale getirmektedir. Genetik eğilim ve çevresel faktörlerin birlikteliğinin astım gelişiminde etkili olduğu çok iyi bilinmektedir (16).

Fetal organ sistemleri arasında hem işlevsel hem de yapısal olarak en son olgunlaşan sistem akciğer sistemidir (18). Akciğer gelişiminin son evresi olan alveolar çoğalma, term dönemde başlar ve ilk 2-3 yaşa kadar devam eder. Akciğerler çocukluk çağı boyunca gelişir ve fonksiyon gelişimi de kabaca boy uzamasına paraleldir. Bu da lineer büyümenin devam ettiği adolesan dönemine kadar sürer (17,18). Bu gözlemlerin toplamına bakıldığında çocukluk çağı astım fenotipinin çocuklar arasında çeşitlilik gösterdiği, yaşa, cinsiyete, genetik faktörlere ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çocuk büyüdükçe aynı kişide farklılıklar olabilir (16).

Astımlı çocuk hastaların çoğu atopiktir, yani alerjene özel IgE yapımı vardır. Antijen spesifik IgE varlığı cilt testleri ile veya in vitro ELISA, RAST ile serumda gösterilebilir. Non-atopik astımlılarda hastalık şiddeti sıklıkla daha ağır seyreder.

Besin alerjisi ya da atopik dermatitli çocuklarda inhalasyonla alınan alerjenlere karşı duyarlılık gelişmeden hava yollarında inflamasyon geliştiği ve bu çocukların kliniğe tekrarlayan vizing ile geldiği bilinmektedir. Öte yandan non-atopik astımlılardan alınan bronş mukoza biyopsilerinde IgE mRNA gösterilmiştir (19).

Astım tek bir hastalık olmayıp, birçok klinik sendromla bağlantısı vardır. Özellikle çocukluk çağında olmak üzere astım fenotiplerinin klinik olarak belirlenmesi gerekmektedir. Gelişmiş astım sınıflaması çocukluk çağında vizing hastalıklarının etiolojisini ve doğal seyrini anlamamızı sağlayacaktır. Bu da spesifik alt gruplarda primer ve sekonder önlemin alınmasını ve astımda fenotipe spesifik tedavinin verilmesini sağlayacaktır (16).

### **2.3.1. Hava Yolu İnflamasyonunun Temel Özellikleri**

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup patogenezinde kompleks mekanizmalar rol oynamaktadır (20). Alerjenler vücuda üst ve alt solunum yolundan girerler. Hava yollarına giren bu alerjenler, epitel hücreleri arasında bol miktarda bulunan, kemik iliği kökenli dentritik hücreler tarafından fagosite edilip lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılara dönüştürülürler. Bu dönüşüm sonrasında küçük peptid yapılara dönüşen alerjenler, dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan “Major Histocompatibility (MHC) Class II” içindeki bölgesel lenf nodunda CD4+ lenfositlere sunulur (21,22).

Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı immün reaksiyonların gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba farklılaşır. Bunlar Th-1 (T helper-1) ve Th-2 (T helper-2) lenfositlerdir. Th-2 tipi CD4+T lenfositler, tüm alerjik hastalıklarda olduğu gibi astımda gelişen immün yanıtta da etkin ve anahtar rolü oynar (22).

Alerjik inflamasyonun temeli alerjene spesifik IgE oluşmasıdır. Th2 lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-13 aracılığıyla B lenfositlerden IgE sentezi gerçekleşir (23). Sentezlenen Ig E, yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan mast hücre ve bazofillere, düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofajlara bağlanır (24). Tekrar alerjen maruziyetinde, alerjen mast hücre üzerinde kendisi için hazır bekleyen IgE molekülüne bağlanarak mast hücrelerinin

köprüleşerek aktive olmasına ve mediatörlerin salınımına neden olur (25). Bu mediatörler erken evrede vazodilatasyon ve mikrovasküler kaçak dışında hava yolu kontraksiyonu oluşturur, duyuşal sinir liflerini ve mukus sekresyonunu stimüle eder (26,27,28). Böylece alerjik inflamasyonun ilk klinik bulgusu olan erken faz reaksiyonu gerçekleşmiş olur. 6-8 saat sonra asıl olarak hücreşel elemanların rol oynadığı geç faz yanıtı gözlenir.

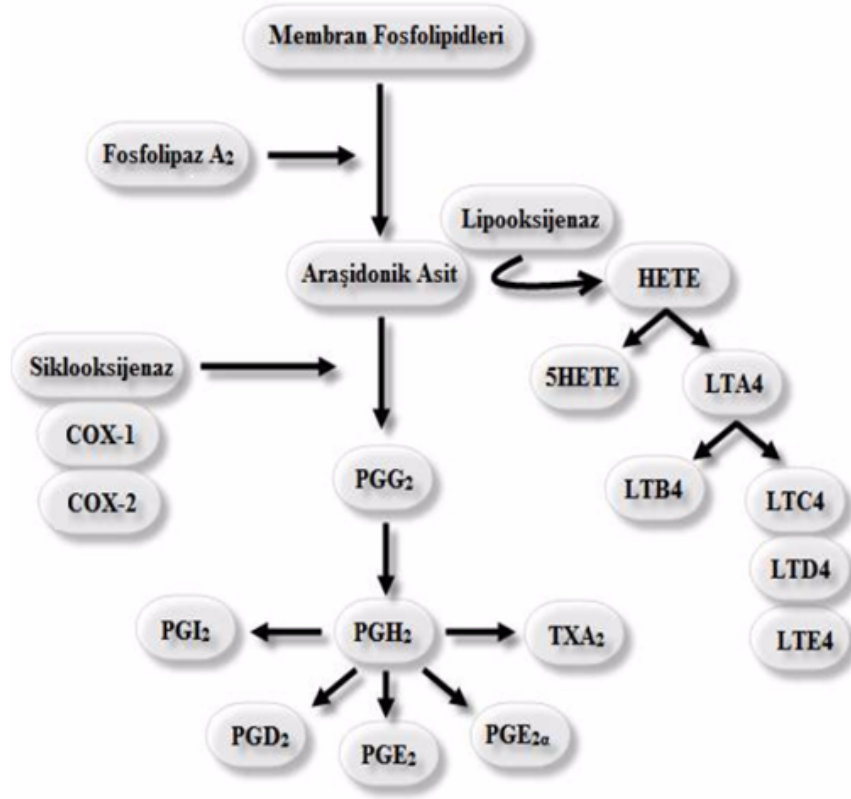
Astımda inflamasyon, geç evre reaksiyonu sonucunda ve pek çok hücrenin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar. Geç faz yanıtı başlıca eozinofiller olmak üzere lenfosit, bazofil, makrofaj ve nötrofillerin karmaşık etkileşimi ile ortaya çıkar (29). Astım asemptomatik olsa bile bu değişiklikler bulunabilir ve hastalığın klinik şiddeti ile yakından ilişkilidir.

Mast hücresi hem erken hem geç faz cevabında önemli rol oynar ve salgıladığı sitokin ve mediatörler ile eozinofilleri aktive eder (25). Aktive olmuş mukozal mast hücreleri bronkokonstriktör etkiler gösteren mediatörler (histamin, sisteinil lökotrienler, prostaglandin D<sub>2</sub>) salıverir. Bu hücreler yüksek afiniteli IgE reseptörleri vasıtasıyla alerjenler ve osmotik uyarılar (egzersize bağlı bronkokonstriksiyondan sorumludur) tarafından aktive edilir. Hava yolu düş kaslarında mast hücresi sayısının artması hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir (30).

Mast hücre kaynaklı mediatörler olarak bilinen histamin, bradikinin, lökotrienler (LT;LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), prostaglandinler (PGF<sub>2</sub>  $\alpha$ , PGD<sub>2</sub>, PGG<sub>2</sub>), tromboxan A<sub>2</sub> ve trombosit aktive edici faktör (PAF) bronkokonstriksiyona neden olur. Histamin; düş kas üzerine etki ederek (H<sub>1</sub> reseptörler üzerinden) ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olur. Ayrıca akson reflekslerini harekete geçirerek nöropeptid salınımını başlatır (31).

Prostaglandinler, araşidonik asidin siklooksijenaz enzimleri (COX-1, COX-2) ile lökotrienler ise yine araşidonik asidin lipooksijenaz (5-, 12- ve 15-lipooksijenazlar) enzimleri ile metabolize edilmesi sonucu oluşan lipit yapılı ürünlerdir (Şekil 2). Prostaglandinler; PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ve PGI<sub>2</sub>'yi içerir. Lökotrienler ise LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>'ü içermektedir. Prostaglandin ve lökotrienlerin dokuda çeşitli etkenlerden ileri gelen inflamasyon oluşumuna önemli katkıda bulunduğu düşünölmektedir (32).

**Şekil 1:** Eikozanoidlerin sentezi. Farklı uyarınlar (bradikinin, trombin, epinefrin) fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi aktive ederek hücre membranında bulunan fosfolipidlerden araşidonik asit oluşumuna neden olur. Araşidonik asit, siklooksijenaz yolu üzerinden prostaglandinler ve tromboksanlara dönüşürken, lipooksijenaz yolu üzerinden lökotrienlere dönüşür. PG, prostaglandin; LT, lökotrien; HETE, hidroperoksieikozatetroik asit; TXA<sub>2</sub>, tromboksan A<sub>2</sub> (33).



Prostaglandinler, damar permeabilitesini artırır, kızamıklık, ödem ve ağrı gibi belirtilere neden olur, akut inflame dokuda sentezleri artar, lökositlerin doku içine infiltrasyonuna neden olur; başka bir deyişle, lökotaktik etki yapar (özellikle PGE). İnflame dokudan salıverilen histamin, serotonin ve bradikinin gibi otakoidlerin etkilerini de potansiyelize ederler. İntravasküler trombus oluşmasının önlenmesinde prostaglandin tromboksan dengesinin önemi büyüktür.

Mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde, lokal olarak salıverilen PGE<sub>2</sub>'nin önemli katkısı vardır. Diyabetli insan ve sıçanlarda TXA<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> oluşumunun bozulduğu ve trombositlerde TXA<sub>2</sub> üretiminin artmasına karşı endotel hücrelerinde PGI<sub>2</sub> üretiminin azaldığı bulunmuştur. Menstruel siklusun luteal döneminde progesteronun etkisi altında olan endometriyumda PGE<sub>2</sub> α üretiminin arttığı

bulunmuş ve bu maddenin vazokonstriktör ve oksitosik etkileriyle endometriyumun atılmasına yol açarak menstrüel kanamayı sağladığı ileri sürülmüştür. Doğumdan önce 15 saat içinde kapanan ductus arteriosus nadiren bir anomali olarak açık kalır. Açık kalma, prematürelde uzun süre devam eder ve dolaşımı tehlikeye sokar. Bunun nedeni bu damar segmentinde prostaglandin etkinliğinin doğumdan sonra da sürdürülmesidir. Mide mukozasında lokal PGE oluşumunun, kimyasal (asidin yaptığı gibi) ve mekanik travmaya karşı dokunun korunmasında rol oynadığı sanılmaktadır (34).

Lökotrienlerden; LTC4 ve LTD4 hem damar hem de damar dışı düz kasları kasar. LTD4 en güçlü bronkokonstriktör ve kapiller permeabilite artırıcı etkinlik gösteren bileşiktir. Postkapiler venüllerden plazma sıvısının dokuya sızmasına ve ödeme neden olur. LTC4'ün etkisi daha düşüktür. LTD4 ortak etkiler yönünden in vitro ve in vivo koşullarda histaminden 100-10.000 kez daha güçlüdür. Lökotrienler ayrıca astımlı hastalarda bronkospazm ve bronş çeperinde iltihap oluşmasında rol oynarlar (32).

PGF2  $\alpha$ , PGD2, PGG2, TXA2 özellikle periferik havayollarında daralmaya neden olurken PGE2 ve PGI2 bronkodilatatör etkiye sahiptir. Histamin, PGE2, LTC4, LTD4, PAF ve bradikinin mediatörlerinin damar geçirgenliğini artırıcı özelliği de vardır.

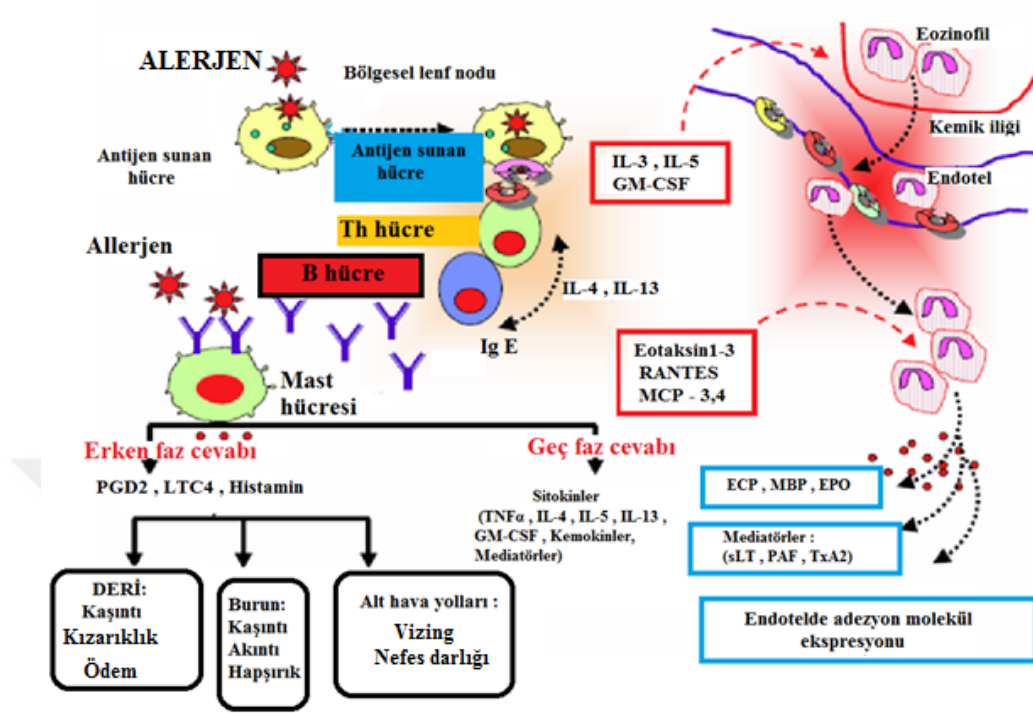
Bronş mikrodamar ağında, diğer damarlarda olduğu gibi sıvıyı damardan dışarı iten hidrostatik basınç ile kolloid osmotik basınç arası bir denge söz konusudur. İnflamatuvar olaylarda bu denge bozulmaktadır. Geçirgenlik artışı, alerjenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde gerçekleşir ve 30-60 dakika kadar sürer. Sadece mast hücre mediatörleri değil aynı zamanda nötrofil ve trombosit faktörleri, kompleman kaynaklı anafilatoksinler ve birçok nöropeptidin de damar geçirgenliğini artırıcı etkisi vardır (31). Ödem, hem mekanik olarak hava yolu daralması ve rezistans artışına, hem de hava yolu hiperreaktivitesine yol açar. Ayrıca ödem sonucu lümen içine akan sıvı perisilyer sıvı tabakasının artışına neden olarak mukosilyer temizlemeyi bozar. Lümendeki plazma kaynaklı proteinler, müsin ile birleşerek kompleks oluşturur, vizkosite artar ve mukus tıkaçları oluşur. Hava yoluna giden proteinler içinde kompleman peptidleri, fibrinojen ve kallikrein gibi proinflamatuvar maddeler bulunur. Bunlar mikrodamar ağı üzerine pozitif geri

besleme yaparak eksüdasyonu dolayısıyla lökosit infiltrasyonu ve inflamasyonu arttırmaları (31).

Mukus salgısına yol açan mediatörler LTD<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, 5-HETE, 15-HETE'dir. Mukus salgısını arttıran en potent mediatör LTC<sub>4</sub>'dür. PG'lerden PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> bu yönde eşit aktiviteye sahiptir ve hepsi histaminden daha güçlüdür. Ayrıca mast hücre kaynaklı kolinerjik ve alfa adrenerjik nörohormonların salgısı ile c-GMP yolunun uyarılması sonucu mukus glikoprotein salgısının arttığı bildirilmiştir. Diğer salgılatıcılar içinde ECP, makrofaj kaynaklı mukus salgılatıcı anafilatoksinler ve çeşitli nöropeptidler de yer almaktadır (31,35)

Makrofajlar da enflamatuvar yanıtı güçlendiren mediatörler ve sitokinler salıverir (36). Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve metalloproteinazları salgılayarak hava yolunun yeniden yapılanmasına katkıda bulunur (37). T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF (granülosit monosit koloni stimüle edici faktör), kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E-P selektin, ICAM-1 (interselüler adezyon kuvvet molekülü-1) ve VCAM-1 (vasculer cell adhesion molecule –vasküler hücre adezyon molekülü- 1) ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted-Aktivasyonla regüle olan, Normal T hücre tarafından eksprese ve sekrete edilen), MCP-3 (monosit kemotaktik protein-3), MCP-4 (monosit kemotaktik protein-4) gibi kemokinler ile sağlanır. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olan sisteinil lökotrienler, eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO), MCP, eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) ile olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Ayrıca matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteinazlarını (MMP) sentezler (29,37).

Şekil 2: Alerjik Astımdaki İnflamatuvar Yolakların Şematik Sunumu (38)



### 2.3.1.1. Astımda Havayollarındaki İnflamatuvar Hücrelerin Özellikleri (4)

**Mast hücreleri:** Aktive mukozal mast hücrelerinden çeşitli bronkokonstrüktör mediatörler salınır (histamin, sisteinil lökotrienler, prostaglandin (PGD2)). Bu hücreler yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığı ile alerjenler ve osmotik uyarılar (egzersizin tetiklediği bronkokonstrüksiyon) tarafından aktive edilir.

**T lenfositler:** Havayollarında artmış sayıda bulunurlar. İnterlökin (IL) 4, 5, 9, 13 gibi spesifik sitokinlerin salınımına neden olarak eozinofilik inflamasyonu kontrol eder ve B lenfositlerden IgE yapımına neden olurlar.

**Eozinofiller:** Havayollarında artmış sayıda bulunurlar. Bazik protein salınımına neden olarak havayolu epitel hücrelerinde hasarlanmaya yol açarlar. Büyüme faktörlerinin salınımı ve havayolu yeniden yapılanması ile ilişkilerinin olabilecekleri düşünülmektedir.

**Makrofajlar:** Havayollarında artmış sayıda bulunurlar, düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığı ile alerjenler tarafından aktive edilirler ve inflamatuvar cevapta rolü olan mediatörlerin ve sitokinlerin salınımına yol açarlar.

**Nötrofiller:** Ağır astımlı ve sigara içen astımlı hastaların havayolu ve balgamlarında artmış olarak bulunurlar.

**Dendritik hücreler:** Havayolu yüzeyinden alerjenleri seçerek regülatuar T hücreleri ile biraraya gelebileceği bölgesel lenf nodlarına göç ederler ve naif T hücrelerinden Th2 hücrelerinin oluşumunu stimüle ederler.

#### **2.3.1.2. Astım Patogenezinde Rol Oynayan Havayolu Yapısal Hücreleri (4)**

**Havayolu epitel hücreleri:** Kemokin, lipid mediatörler ve sitokinler gibi çeşitli inflamatuvar proteinlerin salınımına yol açar. Virüsler ve hava kirleticileri, epitel hücreleri ile etkileşim halindedir.

**Endotel hücreleri:** İnflamatuvar hücrelerin dolaşımından çıkıp havayolunda toplanmalarında rol oynar.

**Havayolu düz kas hücreleri:** Benzer inflamatuvar proteinlerin epitel hücrelerine salınımını sağlar.

**Fibroblast ve miyofibroblastlar:** Havayolu remodelinginde rol oynayan kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üretirler.

**Havayolu sinirleri:** Kolinerjik sinirler hava yolundaki refleks tetikleyiciler vasıtasıyla aktive olarak bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonuna sebep olabilirler. Nörotrofinler gibi inflamatuvar uyarılarla aktive olan duyuşal sinirler, refleks değişikliklere, öksürük ve göğüs sıkışması gibi semptomlara ve inflamatuvar nöropeptitlerin salınımına sebep olabilirler.

#### **2.3.1.3. Astım Oluşumunda Rol Oynayan Ana Mediatörlerin Özellikleri (4)**

**Sitokinler:** Astımdaki inflamatuvar yanıtı ve ağırlığını belirlemede ana rol oynarlar. Astımda önemli rol oynayan sitokinler; inflamatuvar yanıtı arttıran IL-1 $\beta$ , Tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  ve havayolundaki eozinofil yaşamını arttıran granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'dür. Th2 kökenli sitokinler; eozinofil farklılaşması ve yaşamı için gerekli olan IL-5, Th2 hücre farklılaşması için önemli olan IL-4 ve IgE yapımı için gerekli olan IL-13'tür.



**Kemokinler:** İnflamatuvar hücrelerin havayoluna taşınmasında görev alırlar ve başlıca havayolu epitel hücreleri tarafından sekrete edilirler. Eotaksin, eozinofiller için rölatif olarak seçicidir.

**Histamin:** Histamin mast hücrelerinden salınır. Bronkokonstrüksiyonun ortaya çıkmasına ve inflamatuvar yanıt oluşumuna ve sürmesine katkıda bulunur.

**Nitrik oksit:** Havayolu epitel hücrelerindeki nitrik oksit sentazın aktivasyonu ile oluşan potent bir vazodilatördür.

**Prostaglandin D2:** Başlıca mast hücrelerinden köken alan bir bronkokonstrüktördür ve havayoluna Th2 hücre göçünde rol oynar.

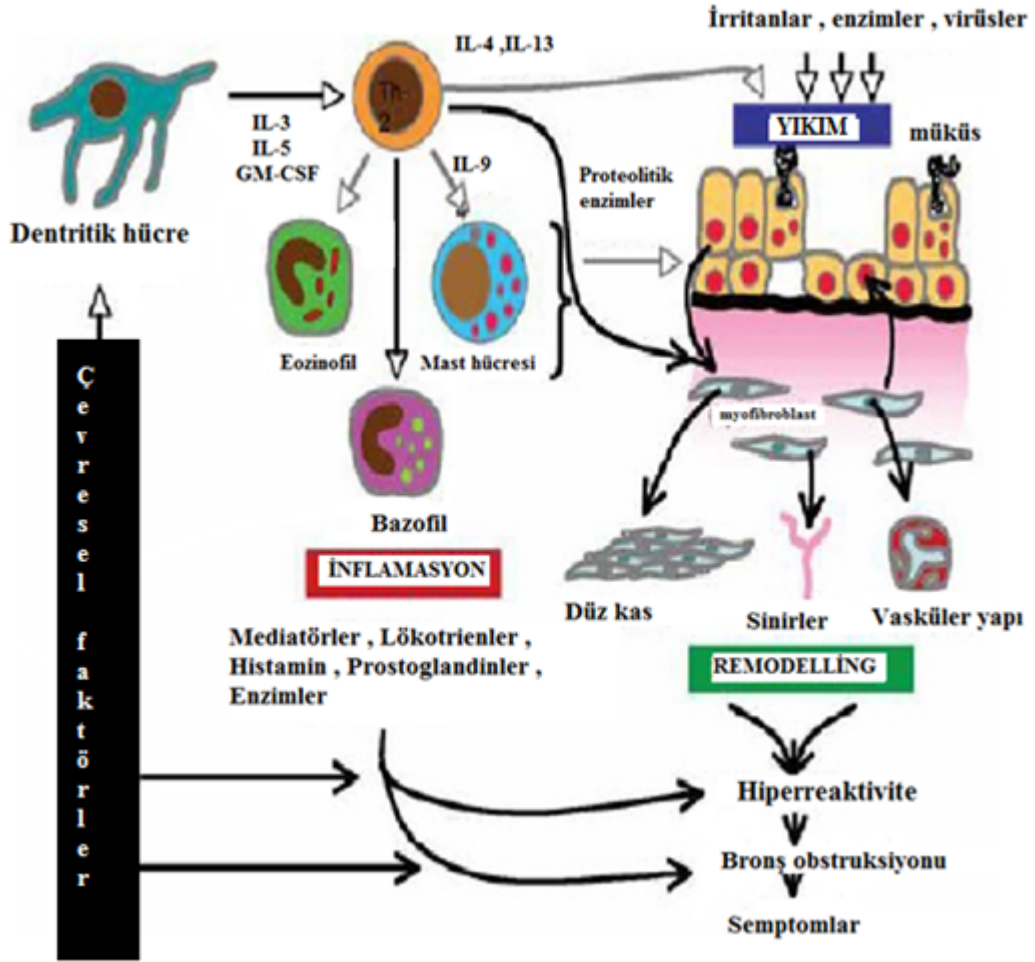
**Sisteinil lökotrienler:** Mast hücreleri ve eozinofillerden köken alan potent bronkokonstrüktör ve proinflamatuvar mediatörlerdir.

### **2.3.2. Havayolundaki Yapısal Değişiklikler (Remodelling)**

Astımlı bazı hastalarda havayolu akımı kısıtlılığı kısmen geri dönüşümlü olabilir. Kalıcı yapısal değişiklikler oluştuğunda ise akciğer fonksiyonlarında ilerleyici kayıp gelişir (19) ve bu durum güncel tedavi seçenekleriyle önlenememekte ve tam olarak geri döndürülememektedir. Havayolu remodelinginde birçok yapısal hücre aktive olur, bunu izleyerek gelişen kalıcı değişiklikler sonucu havayolu obstrüksiyonu ile aşırı duyarlılığı artar ve hastalar tedaviye yeterli yanıt vermez (39,40). Bu yapısal değişiklikler; bazal membranlarda kalınlaşma, kollajen liflerin ve proteoglikanların bazal membran altında toplanması ile oluşan subepitelyal fibrozis, büyüme faktörleri gibi çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımı sonucu meydana gelen havayolu düz kas hücre hipertrofi ve hiperplazisi, kan damarlarının proliferasyonu ve dilatasyonu, goblet hücreleri ve submukozal bezlerin artışına bağlı olarak meydana gelen müköz bezlerin hiperplazi ve hipersekresyonunu içerir (4).

Astım patofizyolojisinde iki temel unsur; kronik inflamasyon ve hava yolunun yeniden yapılanması birbirine paralel ve birbirlerini güçlendirerek ilerler (41). Sonuçta; hava yolu aşırı duyarlılığı olan astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı enflamatuvar sürecin başlaması ile hava yollarında daralmanın meydana gelmesi astım semptom ve fizyolojik değişikliklerini başlatmış olur.

Şekil 3: Astımda Hava Yolunun Yeniden Şekillenmesi (Remodelling) (42,43)



### 2.3.3. Solunum Yollarının Aşırı Yanıtı

Astımın temel özelliklerinden birisi de havayollarının inhalasyon ile alınan ajanlara, egzersize, hızlı soluk alıp vermeye (hiperventilasyon), soğuk havaya veya iritanlara aşırı reaksiyon vermesidir. Hava yollarının aşırı reaksiyon vermesinde gen polimorfizminin, solunum yollarının yapısının, yaş, reaksiyonun hangi saatlerde olduğunun (gece daha çok olmak üzere) katkısı vardır. Solunum yolu aşırı cevabının bebeklik veya erken çocukluk döneminde gösterilmesi ileride gelişecek klinik astım için risk faktörü olabilir. Pozitif bronş provakasyon testi (örn: metakolin testi) solunum yollarının aşırı cevabını göstermede tanısaldır (44,45).

## 2.4. Etiyoloji

Etiyolojik faktörler, hastalığın gelişmesine yol açan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir, ancak bazı faktörler her ikisine de neden olabilir. Bunlardan birincisi konak faktörlerini, ikincisi ise çevresel faktörleri kapsar (4). Bununla birlikte astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını sağlayan risk faktörlerinin mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleriyle etkileşim içindedir. Örneğin astıma yatkınlık, genlerin hem diğer genlerle hem de çevresel faktörlerle olası etkileşimi sonucunda belirlenir. Ayrıca bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve yaşamın ilk yıllarında enfeksiyon ile karşılaşmanın zamanlaması genetik yatkınlığı olan bireylerde astım gelişimi açısından önemli belirleyicilerdir (46).

### 2.4.1.Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler astımla ilişkili olabilir. Astımı tetikleyen ve havayolları hiperreaktivitesine neden olan etkenler aşağıda sıralanmıştır (47,48).

1. **Alerjenler:** Ev tozu akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamam böceği, küf mantarları ve polenler.
2. **Solunum yolu enfeksiyonları** (RSV, Metapneumovirus, Rhinovirus, Parainfluenza virus, İnfluenza virus, Adenovirus, Mycoplasma pneumonia, Chlamidya pneumonia)
3. **Beslenme:** Sindirim yoluyla alınan yumurta, süt, balık, hububat, çikolata ve kuru yemişler astım krizine neden olabilir. Besin alerjisi en sık süt çocukluğu döneminde rastlanır ve en önemli alerjik gıdalardan birisi inek sütüdür. Yine aspirin, tartarazin ve benzeri renklendiriciler, adrenerjik antagonistler, indometazin, naproksen, zomepirak sodyum, ibuprofen, mefenamik asit gibi farmakolojik uyaranlar da astıma neden olabilir.
4. **Sigara dumanı:** Pasif/aktif içicilik
5. **Hava sıcaklığı, nem değişimi ve kirlilik**
6. **Mesleksel duyarlılaştırıcılar**
7. **İlaç** (aspirin gibi)
8. **Stres**

9. **Hiperventilasyon**
10. **Evde beslenen hayvan,**
11. **İrritanlar** (soğuk hava, kirli hava, aktif yada pasif sigara içiciliği)
12. **Anksiyete, depresyon, sosyal izolasyon,**
13. **Rinit, sinüzit, gastro-özofajial reflü** gibi ko-morbid hastalıklar.

## **2.4.2. Konağa Ait Risk Faktörleri**

### **2.4.2.1. Cinsiyet**

Erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörüdür. Astım prevalansı, 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık 2 kat yüksektir (4,49). Çocuklar büyüdükçe cinsiyetler arasındaki farklılık azalır ve erişkinlik çağında astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (4). Bundan başka cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir (50).

### **2.4.2.2. Genetik**

Astım toplumda genel olarak %5-10 oranında görülür fakat anne-babadan birisinin astımlı olması bu oranı %20-30'a, her ikisinin de astımlı olması ise %60-70 gibi yüksek oranlara çıkarmaktadır (51). Farklı toplumlarda astımın ortaya çıkışında farklı genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Astım kalıtımı tek genlerin geçişi ile tanımlanan Mendel yasalarına uymayan, çeşitli genlerin etkileşimleri nedeniyle genetik heterojenite gösteren karmaşık bir hastalıktır (52). Farklı bölge ve ülkelerde yapılan çalışmalarda astım ve alerjik hastalıkların ortaya çıkmasında ailede atopi öyküsünün olmasının en önemli etken olduğu görülmektedir (53). Astım genlerinin büyük çoğunluğu astım patogeneze katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla bunun için astım ve fenotipleri ile ilişkili olabilecek 19 kromozom belirlenmiştir. Ancak birçok araştırma grubunun üzerinde birleştiği en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q12-13, 12q24-12,13q14-12 ve 16p olmaktadır (46,54,55). On birinci kromozomun uzun kolunun 12-13. lokusunun

astım ve atopi ile birlikteliği bildirilmiştir. Bu lokusta CRTH2'yi kodlayan gen de yer almaktadır (56,57,58).

Astım patogeneğinde vücuda alınan antijen (alerjen), CD4 T lenfositlere sunulur. CD4 T lenfositler, IL-12, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) veya tümör nekrozis faktör-beta (TNF- $\beta$ ) aracılığıyla Th1 yönünde; IL-4 aracılığıyla Th2 yönünde diferansiye olur. Th2 yönünde diferansiye olan hücreden IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve GM-CSF salınmaktadır. Bu sitokinler alerjik inflamasyonda önemli rol oynayan mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitel hücresi gibi birçok hücreyi aktive ederek inflamatuvar süreci başlatır. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi, B hücresine dönüşerek IgE sentezlemektedir. Ig E, mast hücresine bağlanarak mast hücresindeki mediatörlerin degranüle olmasına yol açar. Mast hücrelerinden salınan mediatörlerin bir kısmı önceden sentezlenmiş ve granüllerde depo edilmiş, hazır mediatörler (histamin, bradikinin, triptaz, kimaz) diğer bir kısmı ise membran fosfolipitlerinin yıkılmasıyla yapımı uyarılan, yani yeni yapılan mediatörlerdir (lökotrien ve prostaglandinler). Bu mediatörler bronş düz kasında kasılmaya ve damar geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Geç fazda eozinofillerin de salınmasıyla vasküler geçirgenlikte artma, düz kas kontraksiyonu, düz kas hipertrofisi, mukus bezlerde hipertrofi gözlenir. Sonuç olarak akut ve kronik yapısal değişikliklere neden olur (59).

Prostanoidler ve lökotrienler iki farklı metabolik yol ve enzimatik aktivite ile araşidonik asitten oluşur. Prostanoid (prostaglandinler (PG) ve tromboksan A2 (TxA2)) sentezi siklooksigenaz (COX) yolu ile oluşurken, lökotrienler 5-lipooksigenaz (5-LO) enziminin başlattığı metabolik süreç ile sentezlenir (Şekil 1). Prostaglandinler PGD2, PGE2, PGF2 $\alpha$  ve PGI2'yi içerir. Lökotrienler ise LTC4, LTD4, LTE4'ü içermektedir. Lökotrienler ve histamin ani hava yolu düz kas kasılmasına ve ödeme yol açar. Lökotrienlerden; LTC4 ve LTD4 hem damar hem de damar dışı düz kasları kasar. LTD4 en güçlü bronkokonstriktör ve kapiller permeabiliteyi artırıcı etkinlik gösteren bileşiktir. Postkapiller venüllerden plazma sıvısının dokuya sızmasına ve ödeme neden olur. LTC4 ise daha az etkilidir. LTD4 ortak etkiler yönünden in vitro ve in vivo koşullarda histaminden 100-10.000 kez daha güçlüdür (32).

Prostaglandinlerin (PG) başlıca fizyolojik ve patolojik etkileri sistemlere göre aşağıda sıralanmıştır (41).

**Kardiyovasküler sistem:** PGE'ler ve PGI<sub>2</sub> güçlü vazodilatör etkinlik gösterirler.

**Üreme sistemi:** Üreme sisteminin çeşitli kısımlarında bol miktarda prostaglandin oluşur. PGF<sub>2</sub>α'nın üreme sistemi ile ilgili diğer bir endokrin etkisi, döllenme ve nidasyon olmayan durumlarda corpus luteum'un gerilemesine (luteolizise) neden olmasıdır.

**Gastrointestinal kanal:** PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) mide asit salgısını güçlü bir şekilde inhibe ederler. PGE'lerin ve PGI<sub>2</sub>'nin ilk olarak midede gözlenen ve sonra diğer dokularda da saptanan diğer bir etkisi sitoprotektif (hücre-koruyucu) etkidir. Sitoprotektif etki; mukus salgısının artması, mukozal HCO<sub>3</sub> salgısının artması, mukozadan geçen kan akımının arttırılması gibi temel etkilere dayanır.

**Bronşlar:** Akciğerlerde damar yatağında oluşan esas prostanoid prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), bronşlarda oluşan ise prostaglandinlerdir. PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> bronş düz kaslarını gevşetirler ve bronkodilatasyon yaparlar. PGF<sub>2</sub>α ise bronkokonstriksiyon yapar.

**Damarlar:** PGE<sub>1</sub> ve PGD<sub>2</sub> trombositlerin agregasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ederler. Tromboz oluşumunun kontrol altında tutulmasında prostasiklin/tromboksan A<sub>2</sub> oranı önemli rol oynar.

**Böbrekler ve idrar oluşumu:** PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> ve PGD<sub>2</sub> böbrekte güçlü vazodilatör etki yaparlar ve kan akımının kortikal nefronlardan jukstaglomerüler nefronlara redistribüsyonuna neden olurlar.

**Periferik sinir sistemi:** PGE'ler, PGD<sub>2</sub> ve daha ufak ölçüde olmak üzere PGI<sub>2</sub> sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederler, nöroefektör kavşaklarda kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini ise genellikle artırırlar.

Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) astmatik havayollarında alerjenle temas sonrası mast hücrelerinden salgılanmaktadır. Ayrıca, fibroblastlar, bronş düz kas hücreleri ve hava yolu epitel hücrelerinin PGD<sub>2</sub> ürettiği bilinmekte ve akciğer inflamasyonuna öncelik ettiği düşünülmektedir. Duyarlı kişilerde PGD<sub>2</sub> üretimini bir alerjen varlığının tetiklediği iyi bilinmektedir.

PGD2 etkilerini iki ayrı reseptör üzerinden göstermektedir, D prostanoid (DP)1 ve DP2/CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2). CRTH2 alerjik yanıtın önemli bir komponentidir, Th2 sitokinlerinin ekspresyonuna, eozinofil, bazofil ve Th2 hücre kemotaksisine neden olur. Bazofillerde CD11b ve CD203 upregulasyonu ve IgE aracılı degranülasyonu tetikler, ayrıca eozinofil kemotaksis ve degranülasyonuna da yol açar (56,57,58).

Moleküler genetik alanındaki teknolojinin gelişmesiyle astımda kişisel risk faktörleri daha iyi belirlenmektedir. Astım ve atopi ile ilgili genlerin ve polimorfizmlerin saptanması, erken tanı konulması, risk altındaki bireylere yönelik korunma stratejilerinin geliştirilmesi ve tedaviye verilen yanıtlar arasındaki bireysel farklılıkların belirlenmesi gibi oldukça önemli gelişmelere yol açacaktır. Hatta bu polimorfizmlerin saptanması yeni ilaçların geliştirilmesine de öncülük edebilir (60).

## **2.5. CRTH2 Geni Lokalizasyonu Ve Fonksiyonu**

Astım gibi alerjik hastalıkların etiyolojisinde IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinleri eksprese eden Th2 hücreleri çok önemli rol oynamaktadır. Salgılanan tüm bu sitokinler alerjik inflamasyona yol açmaktadır. IL-4 Th2 diferansiasyonunu, IL-4, IL-13 ile birlikte IgE izotip dönüşümünü, IL-5 de eozinofil yapımı ve yaşam süresinin uzamasını sağlamaktadır. Alerjenle karşılaşma sonrası mast hücreleri üzerindeki IgE moleküllerinin köprüleşmesi sonucunda bu hücreler aktive olarak ortama Th2 sitokinleri, prostaglandinler ve lökotrienleri salgılamaktadır. Prostaglandinler (PG'ler), siklooksijenaz(COX) ve prostaglandin sentaz enzimleri ile araşidonik asit (AA) sıralı metabolizması tarafından üretilen lipid kaynaklı araçlardır. PG'ler membranda bulunan fosfolipaz A2'den derive olur ve PGD2, PGE2, PGF2 $\alpha$  ve PGI2'yi içerir (61).

Araşidonik asit metaboliti olan prostaglandin D2 (PGD2), alerjene maruz kalındığında spesifik IgE ile aktifleştirilmiş mast hücreleri tarafından hızla salındığı bilinen bir lipid aracıdır. PGD2 ayrıca Th2 hücreler, dendritik hücreler (DC), langerhans hücreleri ve keratinositler gibi diğer immün sistem hücreleri tarafından da salınır (62). Astımlı çocuklarda, alerjenlerle karşılaşma sonrası dakikalar içinde bronkoalveolar lavaj sıvısında büyük miktarda PGD2 tespit edilir (63). PGD2, astımlı

havayolunda lokal etkiler dışında lökositlerin aktive olmasında rol oynayabilir ve bu da lökositlerin neden olduğu geç allerjik yanıtta katkıda bulunabilir (63).

PGD2 antijenle karşılaşma sonrası havayollarına salınır ve proinflamatuvar etki olarak lokal vazodilatasyonun indüksiyonu (ödem oluşumu), eozinofillerin ve Th2 hücrelerin aktivasyonu, Th2 sitokin sentezinin indüksiyonu ve bronkokonstriksiyona neden olur (64).

Prostaglandinler potent enflamatuvar mediatörlerdir ve bu mediatörlerin etkisi Rq-proteinine kenetlenmiş reseptörler ile oluşmaktadır. Prostaglandinlerin 2 reseptörü vardır: DP1, diğer PG'ler için reseptörlerini % 20-30 oranında paylaşır, diğer reseptör ise Th2 hücrelerinden sentezlenen, CRTH2 olarak da bilinen DP2'dir. DP1 hava yolu epitel hücrelerinde, DP2 (CRTH2) ise Th2 lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve bazofiller üzerinde eksprese edilir (65). CRTH2, DP1 ve diğer PG reseptörlerine oranla daha yüksek kemoatraktandır. Hem CRTH2 (DP2) hem de DP1 PGD2'ye aynı yüksek afinite ile bağlanır (61).

DP1 reseptörü eksik farelerde, Th2 aracılığı ile oluşan hava yolu enflamasyonu ve hava yolunun aşırı duyarlılığı azalmıştır (66). DP1, hava yolu epitelyal hücreleri üzerinde eksprese edilir ve astım ve rinit gibi allerjik hastalıklarda kendi reseptörü üzerinden mukus salgılanmasına aracılık eder. CRTH2 Th2 lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve bazofiller üzerinde eksprese edilir ve bu hücrelerin in vitro ortamda PGD2 tarafından kemotaksisine aracılık eder (65,67). CRTH2 Th2 hücrelerinin apoptozunu önlemek ve sitokinlerinin salgılama kapasitesini artırarak Th2 yanıtları güçlendirir (62,68,69). CRTH2 ayrıca, eozinofillerin kemik iliğinden salgılanmasını, apoptozlarının önlenmesini, eozinofil kemokinezini ve degranülasyonunun artmasını sağlayarak eozinofil fonksiyonunu güçlendirir (70,71).

CRTH2 ekspresyonu allerjik astımlı hastalarının T hücreleri ve eozinofillerinde yüksek bulunur ve allerjik burun mukozasında lenfosit birikimi olur (72,73). CRTH2'deki genetik varyasyonlar farklı etnik gruplarda allerjik astım ile ilişkili bulunmuştur (57,58). CRTH2 aktivasyonu allerjik astım fare modelinde allerjik inflamasyonu artırmaktadır (74). Bu modelde CRTH2 antagonizmasının hava yolu inflamasyonu ve hiperreaktiviteyi düzelttiği gözlenmiştir (75,76). Bununla birlikte, aynı model kullanılarak yapılan bir çalışmada, CRTH2<sup>-/-</sup> farelerde de allerjen



kaynaklı solunum yolu eozinofilisinin varlığı gösterilmiştir (77) ve başka bir çalışmada da, eozinofili olan solunum yollarında in vitro olarak daha fazla IL-5 ve IL-13 saptanmıştır (78). Bu çalışmalar ışığında, CRTH2'nin astımdaki kesin rolü henüz çözülememiştir.

Günümüze kadar CRTH2 bölgesindeki polimorfizmlerin astım için risk oluşturduğu Çin, Afro-Amerikan ve Alman toplumlarıyla yapılan çalışmalarda ortaya konabilmiştir. Tanımlanan polimorfizmlerden 1544G>C ve 1651G>A Afro-Amerikalılarda ve Çinlilerde, +1431G>C ve +1538 A>G ise Alman çocuklarında siktir (56,57,58).

## **2.6. Astımda Klinik**

Astıma özel genetik ya da laboratuvar testleri bulunmadığından tanı koyarken klinik değerlendirme ve öykü son derece önemlidir. Semptomlar; zorlu nefes alma, hışıltı, göğüste sıkışıklık hissi ve öksürüktür. Kuru öksürük ve/veya hışıltı en sık görülen semptomdur. Solunumsal semptomların geceleri kötüleşmesi astım için karakteristik bir özelliktir. Bronş provokasyon testi uygulananların yaklaşık üçte birinde tek semptomun kronik öksürük olduğu bildirilmiştir (79). Her olguda astım tanısını desteklemek için belirtilerin tekrarlayıcı ya da kalıcı olup olmadığını anlamak gerekir. Tetikleyici faktörlerin varlığını araştırmak büyük önem taşımaktadır. Böyle faktörlerin varlığı aynı zamanda hava yolu aşırı duyarlılığını destekler. Son olarak astımda çocuğa bronkodilatör ya da antiinflamatuvar bir ilaç verildiğinde belirtilerin azalması ya da yok olması beklenir (80).

Öksürük, havayolu irritasyonuna yanıt olarak oluşan bir savunma mekanizmasıdır. Astımda ise öksürük, iltihaplı havayolu mukozasının aşırı duyarlılığını yansıtmaktadır. Öksürük, astımlı çocuklarda en sık görülen ancak nonspesifik bir belirtidir (49). Bu nedenle, diğer tanıların olasılığını azaltmak için öksürüğün kronik ya da tekrarlayıcı mı olduğu sorgulanmalıdır (80). Bronkodilatör ve kortikosteroid tedavilerine cevap vermeyen durumlarda astım tanısı yeniden gözden geçirilmeli ve astım semptomlarına neden olan diğer tanılar da düşünülmelidir (47).

## 2.7. Tanı

### 2.7.1. Öykü

Astım tanısı ve klinik değerlendirmesinde öykü önemlidir. Semptomlar; nefes darlığı, vizing, göğüste baskı hissi ve öksürüktür. Bronş provokasyon testi uygulananların yaklaşık üçte birinde tek semptomun kronik öksürük olduğu bildirilmiştir (81,82). Üç haftadan uzun süren öksürüklerde ayırıcı tanıda astım da akla gelmelidir. Öksürük genelde non-produktif ve kuru vasıflıdır. Hasta, koyu kıvamlı, yapışkan, az miktarda balgam çıkarınca rahatlar. Dispne astmatik olguların yaklaşık %15'inde tek semptomdur (82). Solunum sıkıntısı belirtileri burun kanadı solunumu, suprasternal, interkostal ve substernal retraksiyonlardır. Hafif ve orta atakta hasta yatmak istemez, çocuk hastalar ise oyun oynamak, hareket etmek istemez ve sedanter bir tavır alır. Orta ve ağır ataklarda hışıltı duyulabilir (81). Ağır ataklarda soğukluk, solukluk, uykuya eğilim ve siyanoz olabilir. Özellikle küçük çocuklarda karın kasları ve diyafragmanın aşırı kullanımına bağlı karaciğer ve dalak ele gelebilir (83).

### 2.7.2. Fizik Muayene

Solunum sistem muayenesi eğer hasta astım atağında değilse tamamen normal olarak bulunabilir. Fizik muayenenin normal olması tanıyı dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu bronkokonstrüksiyonun göstergesi olan hışıltı ve ronküslerdir. Derin inspirasyon ardından öksürük gelişmesi, bronş reaktivitesinin dolaylı göstergesidir. Astımdan şüphelenilen hastaların fizik muayenesinde siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal, suprasternal, subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatle incelenmeleri gerekir (1). Ayrıca atopi bulgularının varlığı da araştırılmalıdır (48). Zorlu ekspiryum, atopik egzema, kuru cilt, gözaltında siyah çizgi, konjonktival irritasyon, nazal mukozada persistan ödem, nazal akıntı, alerjik selam, nazal köprüde alerjik kırışıklık varlığı tanıda önemlidir (45). Risk faktörlerinin varlığı; diğer alerjik durumlar (alerjik rinit, alerjik konjonktivit, atopik

dermatit, yiyecek alerjisi), ailede astım olması ve/veya soğuk algınlığının olmaması astım tanısını destekler (47).

### 2.7.3. Laboratuvar Bulguları

Astımdan şüphelenilen bir hastanın laboratuvar değerlendirmesinde, yaşı uygunsa solunum fonksiyon testi ilk değerlendirilecek olan testtir. Akciğer grafisi, kan sayımı ve alerji testleri de dahil olmak üzere diğer laboratuvar çalışmaları seçilmiş hastalarda yararlıdır ancak bu testler astım tanısını ne tek başına koyar ne de dışlar (84).

**-Akciğer Grafisi:** Hafif astımlı hastalarda genellikle normal bulgular vardır. Ağır astımda peribronşiyal kalınlaşma, hava hapsi, atelektazi bulguları saptanabilir. Astımın ayırıcı tanısına giren hastalıkların tanınmasında ya da astım komplikasyonlarının saptanmasında (pnömotoraks ve atelektazi gibi) önemlidir (80).

**-Kan Tablosu:** Tam kan sayımı enfeksiyonu ekarte etmek amacıyla istenir. Bir çocukta eozinofili varlığı atopi varlığını destekler. Eozinofili astım için karakteristik değildir. Sağlıklı çocuklarda 0-450/mm<sup>3</sup> olan eozinofil sayısı birçok pulmoner hastalıkta ve parazitozlarda artmış saptanabilir (85).

**-Atopi ve deri testi:** Hastalığa neden olan alerjenler en basit olarak deri testleri ile tayin edilebilir. Testin amacı hastada belli alerjenlere karşı oluşmuş antikorların bulunup bulunmadığını ortaya koymaktır. Pozitif deri testi kullanılan alerjene karşı spesifik IgE antikorlarının varlığını gösterir (47).

**-Serum Spesifik IgE (RAST):** Deri testi ile aynı amaca yöneliktir. Serumdaki alerjene özgü IgE antikorlarının ölçümü bir alternatiftir ve deri delme testinin olmadığına atopi tanısı koymada güvenli bir yoldur. Özellikle deri delme testi kullanıldığında yan etki riski taşıyan alerjenler için (örn. besin alerjenleri, böcek zehirleri ve penisilinler) ve prick deri testine uyum sağlamayan küçük yaş grubu için kullanışlı testlerdir (86).

**-Solunum fonksiyon testi:** Akciğer fonksiyonunun ölçülmesi ve anormalliklerin geri dönüşlü olduğunun gösterilmesi tanıyı destekler.

Spirometri, hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemdir. Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve tepe akım hızı (PEF) değerleri önemli parametrelerdir ve yaş, cinsiyet, boya göre beklenen değerler belirlenmiştir.

Geri dönüşlülük terimi (reverzibilite), hızlı etkili bir bronkodilatörün inhale edilmesinden sonra dakikalar içinde FEV1 ya da PEF'de %12 ve 200 ml'lik artış ya da inhale glukokortikosteroidlerle tedavi başlatıldıktan sonraki günler ya da haftalar içinde görülen düzelme için kullanılmaktadır. Değişkenlik terimi ile akciğer fonksiyonlarında ve semptomlarda zaman içinde meydana gelen düzelme ya da kötüleşmeler kastedilmektedir. Değişkenlik varlığı, astım tanısının vazgeçilmez bir parçasıdır ve astım kontrolüyle ilgili değerlendirmenin bir bölümünü oluşturur (87).

Hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranı yararlı olmaktadır. FEV1/FVC oranı normalde 0.80'den büyüktür. Bu değerlerin altındaki değerler, hava akımı kısıtlanmasına işaret eder. Tepe akım hızı (PEF) ölçümü, bir tepe akım hızı ölçer (PEF-metre) 25 kullanılarak gerçekleştirilir. Astımın tanısında ve izlenmesinde önem taşır. Farklı PEF-metreler ile yapılan ölçümlerde değişik değerler elde edilebileceğinden ve beklenen değer aralıkları çok geniş olduğundan, PEF ölçümünde tercihen hastanın kendi PEF-metresi kullanılmalı ve önceden ölçülen en iyi değerler ile karşılaştırılmalıdır (88). Önceki en iyi değer, hasta asemptomatik durumdayken ya da tam tedavi uygulanmaktayken elde edilen değerdir ve tedavide yapılan değişikliklerin izlenmesi esnasında bir referans noktası oluşturur.

**-Bronş provakasyon testleri:** Solunum fonksiyon testi sonuçları normal sınırlar içinde olup, astım öyküsü veren hastalarda bronş hiperreaktivitesini göstermek amacı ile yapılmaktadır. Bu test sırasında metakolin, hipertonic salin ya da histamin gibi havayollarını daraltan ajanlar kullanılmaktadır (44,79,89)

**-Egzersiz Tolerans Testi:** Havayolu duyarlılığını ölçmede kullanılan bir başka testtir. Trademill egzersiz testinden ya da 6-8 dk'lık bir koşudan sonra, göğüste

tıkanıklık hissedilen, öksürük refleksi başlayan büyük çocuklarda FEV1 ya da tepe akım hızında %15'lik bir düşüş, ya da FEF 25-75 değerinde %30'luk bir azalma egzersize bağlı astımı düşündürür (48).

**-İmmunoglobulinler:** Tekrarlayan ve kronik infeksiyonu olan çocuklarda immün yetersizlik sendromlarını ekarte edebilmek için serum immünoglobulin (Ig) G, M ve A düzeyleri ölçülmelidir. Total serum IgE düzeyleri de atopik kişilerde yüksek bulunabilir. Ancak astım hastalığında yüksek IgE düzeyleri tanı koydurmadığı gibi, düşük düzeyler de hastalığı dışlamaz. IgE alerjik olayların dışında özellikle paraziter hastalıklarda, hiper IgE sendromunda, bronkopulmoner aspergillozda, bazı mantar ve viral infeksiyonlarda, neoplazilerde yüksek bulunabilir (90).

**-Üst Gastrointestinal Sistemin Baryum ile Görüntülenmesi:** Reflü veya aspirasyona neden olabilen özofagus mide anomalilerinin gösterilmesinde ve mediastinal yapıların havayollarına basısının gösterilmesinde önemlidir (91).

**-Ter Testi:** Kronik akciğer semptomları olan her çocukta 'kistik fibrosis' hastalığını ekarte edebilmek için ter testi yapmak gerekir.

Kısacası astım için spesifik tanısal bir yöntem yoktur. Tekrar eden hışıltı ve öksürük atakları ile şüphelenilir. Sıklıkla tanı uzun süreli takip, diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve bronkodilatör ve/veya kortikosteroid tedaviye yanıtın gözlenmesi ile konulur (45,47). Astım tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını birleştirilerek mümkün olabilir.

## **2.8. Astimda Şiddet Sınıflaması**

Uluslararası astım tanı ve tedavi rehberlerinde astım şiddeti; klinik özellikler, solunum fonksiyonları, hastanın kullanmakta olduğu tedavi göz önünde bulundurularak intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak dört gruba ayrılmıştır (Tablo 2)(4). Bu sınıflama hastanın başlangıç tedavisini planlarken yararlı olmaktadır. Ancak, ciddi belirtileri ve hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle

başlangıçta ağır persistan olarak sınıflanan bir hasta uygun tedavi sonunda orta persistan basamağına ulaşabilmektedir. Ayrıca, hastanın astım şiddeti aylar ya da yıllar içinde de değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenlerle yeniden gözden geçirilen Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nde astımlı hastaların periyodik olarak izlenmesi sırasında tedavi değişiklikleri yapılırken astım kontrolünün değerlendirilmesi önerilmiştir (4).

**Tablo 2: Astım Şiddet Sınıflaması (ilk başvuru sırasındaki değerlendirmeye göre) (4)**

Astım şiddeti bileşenleri	Astım şiddeti			
	İntermitan	Hafif Persistan	Orta Persistan	Ağır Persistan
<b>Gündüz semptomları</b>	≤ 2 gün/hafta	>2 gün/hafta ama her gün değil	Her gün	Tüm gün boyunca
<b>Gece Uyanmaları</b>				
0-4 yaş	0	1-2 kez/ay	3-4 kez/ay	1 kez/hafta
>5 yaş	≤ 2 kez/ay	3-4 kez/ay	>1 kez/hafta ama her gece değil	Sık,7 kez/hafta
<b>Semptomlar için hızlı etkili β2agonist ihtiyacı</b>	≤2 gün/hafta	>2 gün/hafta ancak he gün değil ve herhangi bir gün günde bir kezden fazla değil	Her gün	Günde birkaç kez
<b>Aktivite kısıtlaması</b>	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
<b>Sistemik kortikosteroid gerektiren ataklar</b>				
0-4 yaş	0-1/yıl	6 ay içinde sistemik kortikosteroid gerektiren ≥2 alevlenme veya bir günden fazla süren ≥4 vizing atağı/yıl ve persistan astım için risk faktörleri		
>5 yaş	0-1/yıl	≥ 2/yıl		
<b>Akciğer fonksiyonu</b>				
FEV1 ,(beklenen değer %)	Ataklar arasında normal FEV1			
≥ 5 yaş	Beklenen değer >%80	Beklenen değer ≥ %80	Beklenen değer %60-%80	Beklenen değer <%60
<b>FEV1/FVC oranı</b>				
5-11 yaş	>%85	>%80	%75-80	<%75
≥ 12 yaş	Normal	Normal	%5 azalmış	>%5 azalmış

### 2.8.1. Astım Ağırlığı Ve Kontrol Kavramı

Astımda kontrol kavramı, hastalığın önlenmesi olarak algılanabilir. Astım remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalıktır. Bu yüzden remisyon dönemlerinde hasta kontrol altındaymış gibi düşünülebilir. Bu yüzden kontrolün klinik metotlarla ölçülmesi önemlidir. Güncellenen astım rehberlerinde ağırlık veya hastalık şiddeti kavramlarının yerine 'kontrol' kavramı gelmiştir (4). Kontrol hedeflenirken hava yolu inflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomların düzelmesi beklenmelidir. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon test değerlerindeki düşmeler, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarları ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece gündüz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir (92).

Hangi basamakta olursa olsun bir kez astım kontrol altına alınınca sürekliliğini sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. Daha önce astımda hastalığın ağırlığına göre 'Basamak Tedavisi' uygulanmaktaydı. Bu yaklaşımla hastaların büyük çoğunluğunun kontrol altında olmadığı ve uygun ilaç kullanmadığı görüldü. Ağırlığa bağlı tedavi yaklaşımının uygun olmadığı ve ağırlık kavramıyla ilgili önemli sorunlar olduğu düşünüldü. Ağırlık değerlendirmesiyle ilgili sorunlar aşağıdaki şekilde maddeler halinde özetlenebilir (93).

1. Ağırlık değişkendir, zaman içinde değişebilir.
2. Semptomlar her zaman ağırlıkla korele değildir.
3. Semptomlar ve fonksiyonlar arasındaki korelasyon zayıftır.
4. Ağırlık tedavi yanıtını öngörmede yetersizdir.
5. Ağırlık için kullanılan parametrelerin tedaviye yanıtı farklı sürelerde gelişmektedir.
6. Her ağırlık derecesinde kontrol sağlanabilir ancak kontrol sağlamak için gerekli doz değişir.

Bu nedenle hastayı o anki semptom ve fonksiyonlarıyla değerlendirmenin hastalığın değişken doğasına aykırı olduğu sonucuna varılmıştır. Çocuklarda astım kontrolü değerlendirilmesi Tablo 3’de özetlenmiştir.

Amaç her ağırlık derecesinde kontrolün sağlanması ve sürdürülmesidir, ancak hastalığın ağırlığına bağlı olarak kontrolün sağlanması için gereken ilaç dozu değişecektir (94,95).

**Tablo 3: Astımda Kontrol Sınıflaması (4)**

Kontrol bileşenleri	Astım kontrol sınıflaması		
	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol altında değil
<b>Gündüz semptomları</b>	≤ 2 gün/hafta ancak günde birden fazla değil	>2 gün/hafta veya ≤ 2 gün/hafta	Gün boyunca
<b>Gece uyanmaları</b>			
• 0-4 yaş	≤ 1 kez/ay	>1 kez/ay	≥1 kez/hafta
• 5-11 yaş	≤ 1 kez/ay	≥2 kez/ay	≥2 kez/hafta
• ≥12 yaş	≤ 2 kez/ay	1-3 kez/hafta	≥4 kez/hafta
<b>Kısa etkili β2agonist ihtiyacı</b>	<2 gün/hafta	>2 gün/hafta	Günde birçok kez
<b>Aktivite kısıtlaması</b>	Yok	Biraz	İleri derecede
<b>Sistemik kortikosteroid gerektiren ataklar</b>			
• 0-4 yaş	0-1/yıl	2-3/yıl	>3/yıl
• >5 yaş	0-1/yıl	≥2/yıl	
<b>Akciğer fonksiyonu</b>			
• 5-11 yaş			
FEV1, % veya tepe akım hızı FEV1/FVC	Beklenen değer veya kişinin en iyi yapabildiği değer >%80	Beklenen değer %60-80 veya kişinin en iyi yapabildiği değer %75-80	Beklenen değer <%60 veya kişinin en iyi yapabildiği değer <%75
• ≥12 yaş			
FEV1, % veya tepe akım hızı	Beklenen değer veya kişinin en iyi yapabildiği değer >%80	Beklenen değer veya kişinin en iyi yapabildiği değer %60-80	Beklenen değer veya kişinin en iyi yapabildiği değer <%60



**Tablo 4: Astımda Kontrol Sınıflaması (6)**

Özellikler	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (birisinin olması yeterli)	Kontrol altında değil
Gün içi semptom	Yok (<2 kez/hafta)	Var (2 kez/hafta)	3≥ kısmi kontrollü astım özelliği
Aktivitede kısıtlanma	Yok	Var	
Gece semptomu/uyanma	Yok (<2 kez/hafta)	Var (2> kez/hafta)	
Kurtarıcı/Rahatlatıcı tedavi kullanımı	Yok (<2 kez/hafta)	2> kez/hafta	
Solunum fonksiyon testleri (PEF veya FEV1)***	Normal	<%80	
Alevlenme	Yok	≥1/yıl*	Haftada bir**
*Herhangi bir atak durumunda idame tedavi gözden geçirilmelidir			
**Herhangi bir haftada bir kez atak olursa o hafta için astım kontrol altında değildir			
***Solunum fonksiyon testleri beş yaş altında güvenilir değildir			

## 2.9. Tedavi

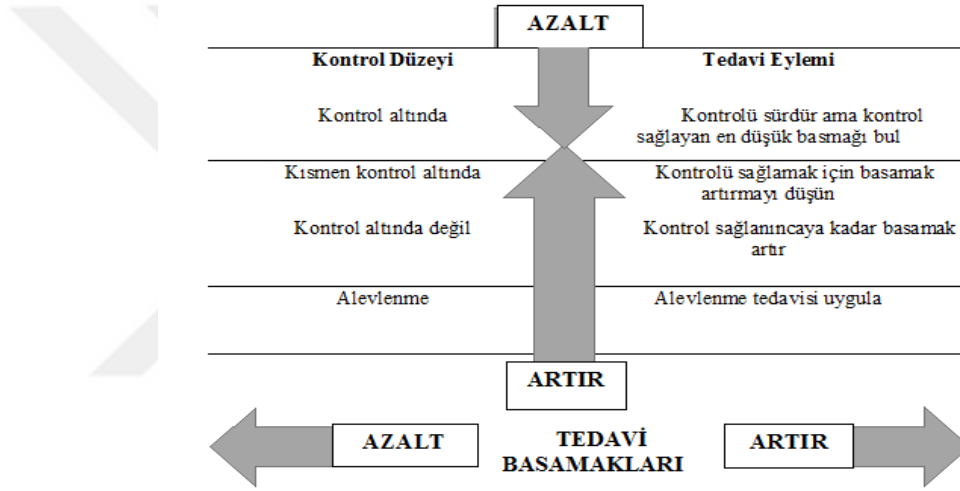
Astım tedavisinde hedeflenen, klinik kontrolü sağlamak ve hastaların normal yaşamlarını sürdürebilmesidir. İdeal bir astım tedavisinin amaçları;

- Klinik semptomları en aza indirmek,
- Atak sıklığını azaltmak,
- Beta-2 agonist gibi akut tedavide kullanılan ilaç gereksinimini azaltmak,
- Normal yaşam kalitesinin sağlamak,
- Akciğer fonksiyonlarını düzeltmek ve
- Uzun süre kullanılması gerekli olan ilaçlarla oluşabilecek yan etkilerin en az düzeyde olmasını sağlamaktır (4)

Daha önce tedavi almamış olgular astım şiddeti açısından değerlendirilmeli (Tablo 2, 3) ve tedavisi buna uygun başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan hastalar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalıdır. Kontrol altında olmayan bir hastada, kontrolü sağlamak amacıyla tedavi

ayarlanmadan önce hastanın tedaviye uyumu, inhaler tekniği doğru kullanıp kullanmadığı ve tetikleyici faktörler açısından değerlendirilmelidir. Tüm bunlar değerlendirildikten sonra kontrol sağlanamıyorsa kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı arttırılmalıdır (Şekil 4). Bu değerlendirmelerin hekim tarafından ve hastanın yaşı uygunsa, solunum fonksiyon testi ile yapılması önerilmektedir. Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır. Kronik astımdaki bu tedavi ‘basamak tedavisi’ olarak adlandırılır (4).

**Şekil 4: Astımlı Çocuklarda Kontrole Dayalı Tedavi Yaklaşımı (4)**



1.basamak	2.basamak	3.basamak*	4.basamak	5.basamak
Hasta eğitimi				
Çevresel kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili $\beta_2$ agonist				
<b>İlk seçenek kontrol edici tedavi</b>				
<b>KONTROL EDİCİ TEDAVİYE GEREK YOK</b>	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS+LABA	Orta-yüksek doz İKS +LABA	Yüksek doz iks + LABA +LTRA
	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	4.basamak tedavisine eklenebilecekler
	LTRA	Düşük doz İKS+LTRA veya Orta doz İKS veya Düşük doz İKS +teofilin	Orta-yüksek doz İKS + LTRA veya Orta-yüksek doz İKS + teofilin	Teofilin ve/veya oral steroid(en düşük doz) ve/veya Anti-IgE**
*3.basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.				
**12 yaş üstü ve uygun koşullar sağlandığında verilebilir.				
4-6 hafta içinde klinik düzelme görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin.				
İKS; İnhal kortikosteroid, LTRA; Lökotrien reseptör antagonisti, LABA; Uzun etkili $\beta_2$ agonisti				

### **2.9.1. Hasta Eğitimi ve Alerjenden Kaçınma**

Hasta, aile ve doktorun bir takım olarak uyum içerisinde hareket etmeleri astımın takip ve tedavisinde birçok problemi daha ortaya çıkmadan önleyecek, hastanın daha üretken ve fiziksel olarak aktif bir hayat sürmesini sağlayacaktır. Bu nedenle hasta ve ailenin eğitimi çok önemlidir. Hastalara ilaçları doğru bir şekilde kullanmaları, tetikleyici faktörlerin neler olduğu ve nasıl kaçınacakları, PEF cihazı ile hastalık durumlarını nasıl takip edecekleri, astımın kötüye gittiğini gösteren belirtileri nasıl tanıyacakları ve uygun tıbbi yardımı nasıl arayacakları öğretilmelidir.

Öncelikle ev ortamının düzeltilmesi gerekir. Ev tozuna neden olabilecek etkenlerin ortadan kaldırılması, ev tozu alerjisi olan çocuklardaki hastalık belirtilerini azaltacak veya önleyecektir. Bu açıdan hasta eğitimi önem kazanmaktadır. Akarların başlıca buldukları yerler yataklar, halılar, koltuk ve kumaşla kaplı olan mobilyalardır. Alerji yaptığı tespit edilmiş besinler tüketilmemelidir (96,97).

### **2.9.2. Farmakoterapi**

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar akut bronkospazmı düzelten rahatlatıcılar ve Uzun dönemde inflamasyonu kontrol altına alıp, astım atakları ve hastane yatışlarını azaltan kontrol edici ilaçlar olarak iki gruba ayrılmaktadır (4).

#### **Semptom giderici ilaçlar:**

Hızlı etkili inhale beta-2 agonistler

Sistemik kortikosteroidler

Antikolinergikler

Metilksantinler

Kısa etkili oral beta-2 agonistler

#### **Kontrol edici ilaçlar:**

İnhale kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler

Kromonlar

Metilksantinler

Uzun etkili inhale beta-2 agonistler

Uzun etkili oral beta-2 agonistler

Lökotrien reseptör antagonistleri

Anti-IgE tedavi



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Zonguldak ve çevre illerinden Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran, 2-16 yaş arası doktor tanımlı astım hastası çocuklar çalışma grubu olarak, 16-55 yaş arası alerjik yakınması ve ailede atopi hikayesi olmayan sağlıklı yetişkinler de kontrol grubu olarak alındı. Ailelere ve kontrol grubundaki yetişkinlere Helsinki Deklarasyonu uyarınca çalışma ile ilgili gerekli açıklamalar yapılarak aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 14/10/2015 tarihli ve 2015/08 sayılı kararıyla onaylandı. Çalışma, hastanemiz Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde 1 Kasım 2015 - 1 Kasım 2016 tarihleri arasında yapıldı.

Grup 1- (çalışma grubu): Astım tanımlı 143 çocuk (ISAAC kriterlerine göre astım tanısı konulan çocukların hepsinin ayrıntılı öykü, fizik muayeneleri ve tedavi düzenlemeleri yapılarak).

Grup 2- (kontrol grubu): Herhangi bir alerjik yakınması ve ailede atopi hikayesi olmayan 100 sağlam yetişkin.

1. Çalışmamıza Kasım 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran 2-16 yaşları arası toplam 143 çocuk alındı.
2. Astım dışı sistemik hastalığı olan, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı ve malnütrisyonu olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.
3. Kontrol grubundaki bireylerin atopik olmadığını desteklemek amacıyla deri prick testi uygulandı ve pozitif sonuç verenler çalışmaya dahil edilmedi.
4. Her iki gruptaki çocuk ve yetişkinlerden kan örneği alınıp DNA'ları izole edilerek -20°C dolapta saklandı.

#### **DNA İzolasyonu**

DNA izolasyonu Magrev® Whole Blood Genomic DNA Extraction Kiti kullanılarak yapılmıştır.

Protokol Şu Şekildedir:

1. Manyetik bloğu Magrev standından çıkartılır ve LB tüpleri Magrev standınınu st tutucusundaki kuyucuklara yerleŐtirilir.
2. 800 l Tampon 1 ve 20 l Proteinaz K LB tüplerine eklenir.
3. 400 l kan LB tüplerine aktarılır ve mikropipetle 10-15 kez karıŐtırılır.
4. 20 dakika oda ısısında beklenir.
5. Manyetik blok Magrev standına yerleŐtirilir ve 2 dakika beklenir.
6. Tüpteki sıvı pipetle dikkatlice çekilerek uzaklaŐtırılır.
7. Manyetik blok kaldırılır ve beadler 1000 l Tampon 2 eklenerek zdzrlr.
8. Manyetik blok Magrev standına yerleŐtirilir ve 1 dakika beklenir.
9. Tüpteki sıvı pipetle dikkatlice çekilerek uzaklaŐtırılır.
10. Manyetik blok kaldırılır ve beadler 1000 l Tampon 3 eklenerek zdzrlr.
11. Manyetik blok Magrev standına yerleŐtirilir ve 1 dakika beklenir.
12. Dikkatlice tüpteki sıvı uzaklaŐtırılır.
13. Manyetik blok kaldırılır ve manyetik beadler 500 l Tampon 3 eklenerek zdzrlr. Bu karışım Magrev standı alt tutucusundaki 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarılır.
14. Alt taraftaki manyetik kızak öne doğru çekilerek açılır ve 1 dakika beklenir.
15. Tüpteki sıvı pipetle dikkatlice çekilerek uzaklaŐtırılır.
16. Manyetik kızak ekiliyken manyetik beadlerin üzerine 1000 l Tampon 4 eklenir. Mikropipetle 2-3 kez karıŐtırılarak tüplerin içi yıkanır ve daha sonra buffer 4 uzaklaŐtırılır.
17. Manyetik kızak yerine itilir, tüplere 100 l Tampon 5 eklenerek beadler zdzrlr. Tüpler termal bloğa/termal karıŐtırıcıya yerleŐtirilir ve 10 dakika boyunca 95°C'de bekletilir.
18. Tüpler termal bloktan/termal karıŐtırıcıdan alınıp Magrev standının alt tutucusuna yerleŐtirilir ve manyetik kızak açılır. 1 dakika beklenir.
19. Manyetik kızak ekiliyken tüpteki sıvı mikropipetle dikkatlice, önceden numaralandırılmıŐ olan elüsyon tüplerine aktarılır.
20. Elde edilen DNA rneği -20°C'de saklanır.

5. Çalışma periferik kandan DNA izolasyonunu takiben DNA dizi analizi yöntemi kullanılarak yapıldı. Yapılmış olan işlemlerin ayrıntıları aşağıdaki gibidir.

### **DNA Dizi Analizi**

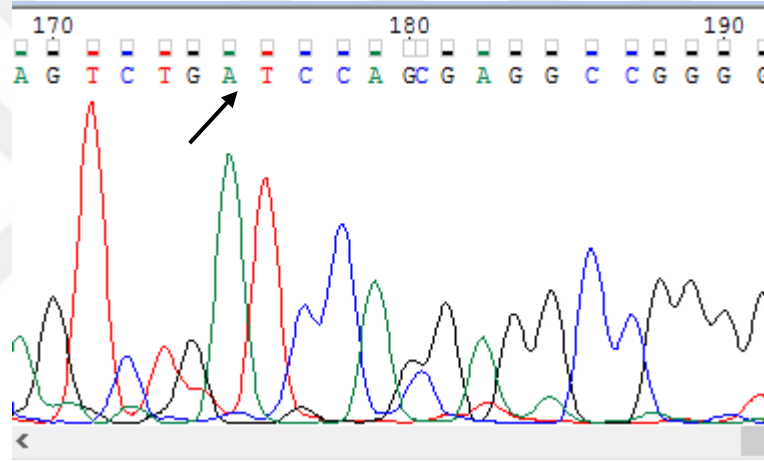
DNA nükleotid dizileme işlemi, Anatolia Tanı ve Biyoteknoloji Ürünleri Firması tarafından Beckman Coulter *CEQ 8000* DNA Dizi Analiz Cihazı ile gerçekleştirildi. Otomatik DNA dizileme sistemi, Sanger'in DNA dizi sonlandırma yöntemine göre çalışmaktadır. Yöntemde, kimyasal değişikliğe uğratılmış dideoksinükleozittrifosfatlar (ddNTP) kullanılarak bir dizi DNA parçacıkları elde edilmektedir. ddNTP'nin 3' ucunda hidroksil (OH) grubu bulunmaz. Bu durumda molekül yeni sentezlenen DNA'ya katılır ancak 3'-OH grubu taşımadığı için kendisine nükleotid ilave edilemez ve zincir sentezi sonlanarak bir DNA parçacığı elde edilir. Sekans reaksiyonu sonunda DNA zincir sentezi her bir noktada durmuş olur. Böylece birbirinden sadece bir baz fark içeren fragmentler dizisi oluşur. Otomatize analiz sistemlerinde birbirinden bir baz farklılık içeren bu fragmentler dizisi kapiller elektroforez ile değerlendirilir. DNA dizi analizinde kullanılan ddNTP'lerin her biri farklı bir floresan boya ile işaretlenmişlerdir ve çoğaltılan DNA parçacıkları, kılcal borucuklara yüklenen "jel matriks" içerisinde yürütülerek floresan boyaları otomatik olarak algılayan bir algılayıcıya yönlendirilmekte ve burada tanımlanmaktadır.

Protokol şu şekildedir:

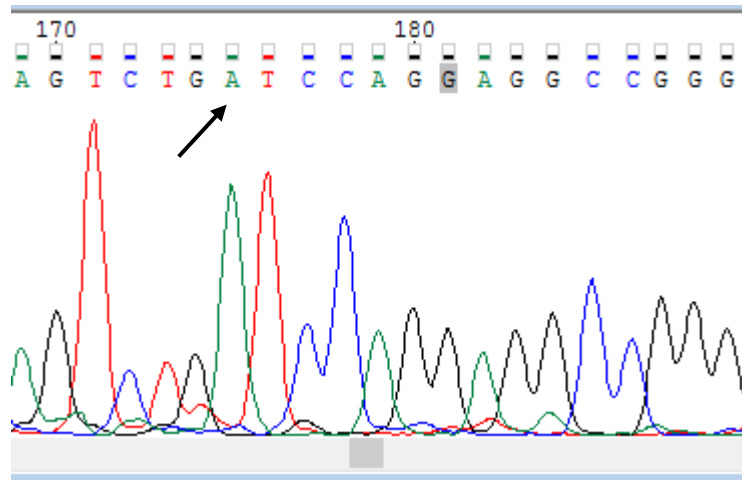
1. CRTH2 genine özgün primerler kullanılarak hedef bölge PCR reaksiyonu ile çoğaltıldı. Elde edilen ürün agaroz jel elektroforezi yapılarak görüntülendi.
2. Uygun büyüklükteki PCR ürünü varlığı tespit edildikten sonra PCR örnekleri kolon bazlı bir saflaştırma sistemi olan Bosphore® PCR Product Purification Spin kiti kullanılarak saflaştırılmıştır.
3. Nanodrop spektrofotometre ile saflıkları kontrol edildikten sonra uygun saflıktaki örneklerin sekans PCR'ı yapıldı.
4. Sekans reaksiyonu için 8 µl DTCS Quick start master karışımı, 20 pmol primer, 250 ng PCR ürünü ve son hacmi 20 µl'ye tamamlayacak şekilde distile su kullanılarak dizi analiz reaksiyonu kurulmuştur.
5. Sekans reaksiyonu 95°C'da 20 saniye, 50°C'da 20 saniye ve 60°C'da 4 dakika olacak şekilde termal döngü cihazında gerçekleştirilmiştir.

6. Elde edilen ürünün saflaştırılmasında ise etanolle saflaştırma yöntemi kullanılmıştır. Örnekler %96'lık ve %70'lik soğuk etanol kullanılarak saflaştırılmıştır.
7. Kuruyan örneklerin üzerine 25 µl formamid içeren solüsyondan konularak DNA zincirlerinin birbirlerinden ayrı tutulması sağlanmıştır.
8. Her bir kuyucuk mineral yağ ile kapatıldıktan sonra plak DNA dizi analizi cihazına yerleştirilmiş (CEQ8000XL, Beckman Coulter, ABD) ve cihazın bağlı bulunduğu bilgisayar aracılığı ile sonuçlar pikler şeklinde görüntülenmiştir.

**Şekil 5: 1544G/C (rs11571288) Polimorfizmi için GC genotipi**

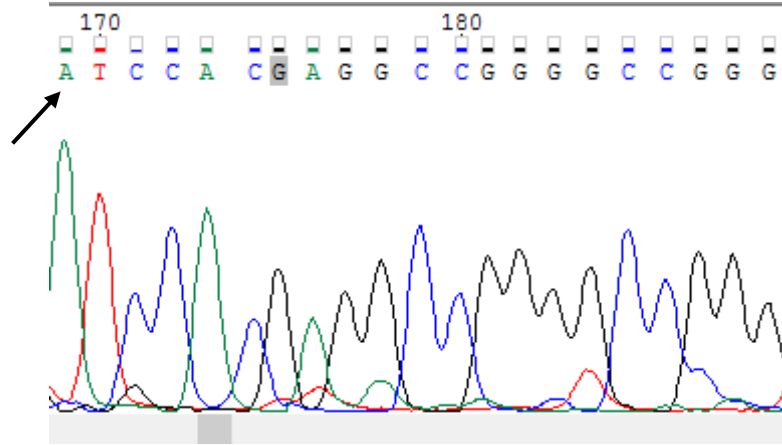


**Şekil 6: 1544G/C (rs11571288) Polimorfizmi için GG genotipi**

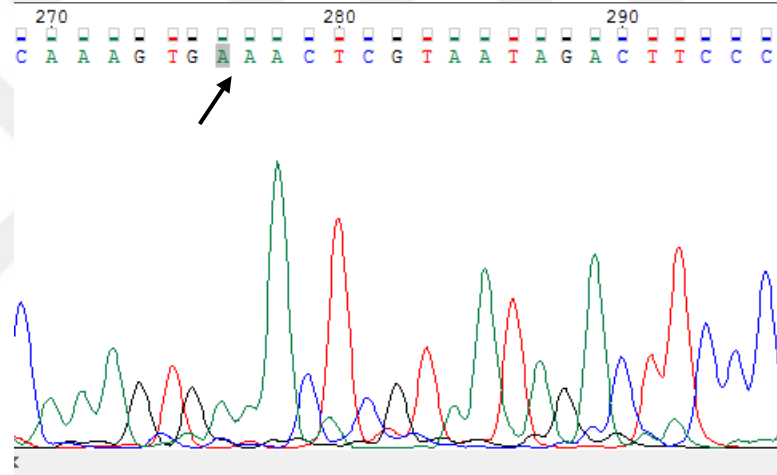




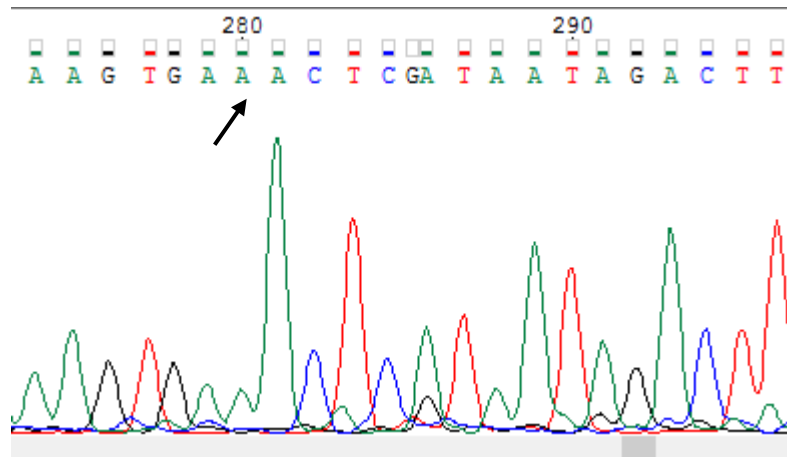
Şekil 7: 1544G/C (rs11571288) Polimorfizmi için CC genotipi



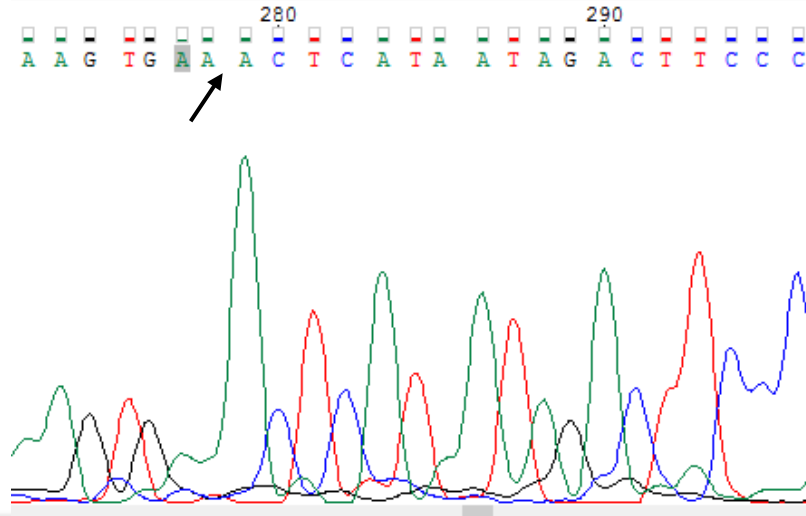
Şekil 8: 1651 A/G (rs545659) Polimorfizmi için GG genotipi



Şekil 9: 1651 A/G (rs545659) Polimorfizmi için GA genotipi



**Şekil 10: 1651 A/G (rs545659) Polimorfizmi için AA genotipi**



9. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden astım dışı atopik hastalık öyküsü, şikayet başlangıç yaşı, ailede atopik hastalık öyküsü, astım tedavisine yönelik kullanılan ilaçlar sorgulanarak tespit edildi.

10. Hastaların takipleri sırasında Bülent Ecevit Üniversitesi Çocuk Alerji bölümünde yapılmış olan standart deri prick testlerinin sonuçları kaydedildi.

**Deri prick testleri;** ev tozu akarları, yabancı ot karışımı, tahıl poleni, ağaç poleni karışımı, küf, kedi, köpek tüyü gibi standart alerjen ekstralarını içermektedir. (Testlerimizde Allergopharma firmasının alerjen ekstraları kullanılmıştır)

11. Hasta grubuna alınan çocukların ailelerinden ve kontrol grubuna alınan yetişkinlerden çalışma için onam formları alındı.

12. Astım dereceleri GINA (4) sınıflamasına göre yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.2.3. paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bilgiler

Çalışma grubunu oluşturan 143 astımlı çocuğun 61'i (%42.6) kız, 82'si (%57.3) erkek idi. Hastaların yaşları 2-16 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $8\pm 3,5$  yıl idi. Kontrol grubu 100 yetişkinden oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 64'ü (%64) kadın, 36'sı (%36) erkek idi. Kontrol grubunun yaşları 16-55 yıl arasında değişmekte, yaş ortalaması  $30\pm 6,9$  yıl idi.

**Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu demografik özellikler**

	Hasta (n:143) (%)	Kontrol (n:100) (%)
Kadın	61 (%42.6)	64 (%64)
Erkek	82 (%57.4)	36 (%36)
Yaş (yıl)	$8\pm 3,5$	$30\pm 6,9$

### 4.2. Anamnez Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların 100'ünde (%69.9) ek alerjik hastalık (alerjik rinit ve/veya alerjik dermatit) varken, 43'ünde (%30) ek alerjik hastalık yoktu. Hastaların 65'inin (%45.4) aile öyküsünde atopi varken, 78'inde (%54.5) ailede atopi öyküsü mevcut değildi.

**Tablo 6: Hastaların anamnez bulguları**

Özellikler	Var	Yok	n:143 (%)
Ek alerjik hastalık hikayesi (alerjik rinit, atopik dermatit)	100 (%69.9)	43 (%30.1)	143 (%100)
Ailede atopi öyküsü	65 (%45.5)	78 (%54.5)	143 (%100)

### 4.3. Deri Prick Testi Verileri

Çalışmaya alınan hastaların tümünün deri prick testi sonuçlarında en az bir alerjene karşı pozitiflik mevcuttu. Deri prick testi pozitif olanların duyarlı oldukları alerjen özellikleri (mite karışımı, yabancı ot karışımı, ağaç karışımı, hayvan epiteli, besin ve latex) Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7: Hastaların deri testi verileri**

Deri testi	Hasta (n:143)		Hasta (n:143)
Mite karışımı (DF, DP)*	139	Cokroach	1
12 ot karışımı**	11	Aspergillus	1
Epidermal karışım (kedi, köpek)	10	Süt	3
Ağaç karışımı***	6	Candida mix	2
Kavak	1	Mold mix	1
Çam	1	Latex	1

\*DP: Dermatophagoides pteronyssinus, DF: Dermatophagoides farinae \*\*Parmak otu, delice otu, kelp kuyruğu, salkım otu, tatlı ilkbahar otu, yulaf, yabancı yulaf, çayır yumağı, soğuk iklim çimi, holcus lanatus, cynodor, daactylon, bronus\*\*\*Kızılağaç, fındık ağacı, kavak, çam, söğüt ağacı

### 4.4. Hastaların Astım Klinik Şiddetine Göre Sınıflaması

Çalışmaya alınan hastaların 48’inin (%33.5) hafif intermitan, 69’unun (%48.2) hafif persistan, 25’inin (%17.4) orta persistan, 1’inin (%0.6) ağır persistan astım olduğu tespit edildi. (Tablo 8).

**Tablo 8: Hastaların astım klinik şiddetine göre dağılımı**

Klinik şiddet	Hasta (n:143) (%)
Hafif intermitan	48 (%33.5)
Hafif persistan	69 (%48.4)
Orta persistan	25 (%17.5)
Ağır persistan	1 (%0.6)

#### 4.5. Hastaların Astım Kontrol Düzeyine Göre Sınıflaması

Çalışmaya alınan astımlı hastaların ataksız dönemlerinde astım kontrol düzeyi (AKD) belirlendiğinde 114'ünün (%79.7) kontrol altında, 28'inin (%19.5) kısmen kontrol altında, 1'nin (%0.6) ise kontrol altında olmadığı tespit edildi (Tablo 9).

**Tablo 9: Hastaların astım kontrol düzeyine göre dağılımı**

Kontrol düzeyi	Hastalar (n:143) (%)
Kontrol altında	114 (%79.8)
Kısmen kontrol altında	28 (%19.6)
Kontrol altında değil	1 (%0.6)

#### 4.6. Hastaların Düzenli Kullandıkları İlaçlara Göre Sınıflaması

Çalışmaya alınan hastaların 118'si (%82.5) astım tedavisi alıyorken, 25'i (%13.9) tedavisiz takip ediliyordu. Astım tedavisi alan hastaların; 68'i (%47.5) montelukast, 31'i (%21.6) inhale kortikosteroid, 4'ü (%2.79) inhale kortikosteroid+montelukast, 13'ü (%9.09) inhale kombine tedavi (uzun etkili inhale beta2 agonist+inhale kortikosteroid), 2'si (%1.39) inhale kombine tedavi+montelukast şeklinde tedavisi devam etmekteydi (Tablo 10).

**Tablo 10: Hastaların düzenli kullandıkları ilaçlara göre dağılımı**

İlaç kullanımı	Hasta grubu (n:143) (%)
Tedavi yok	25 (%17.5)
Montelukast	68 (%47.6)
İnhale kortikosteroid	31 (%21.6)
İnhale kortikosteroid+montelukast	4 (%2.8)
İnhale kombine tedavi (uzun etkili inhale b2 agonist+ İnhale kortikosteroid)	13 (%9.1)
İnhale kombine tedavi (uzun etkili inhale b2 agonist+ İnhale kortikosteroid)+montelukast	2 (%1.4)

#### 4.7. Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmleri Açısından Karşılaştırılması

Hasta grubu: bireylerin G1544C için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında;

1. 48 (%33.6) hastada heterozigot (C/G),
2. 13 (%9.1) hastada homozigot (C/C),
3. 82 (%57.3) hastada normal (G/G) genotip saptanmıştır.

Kontrol grubu: bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında;

1. 44 (%44) olguda heterozigot (C/G),
2. 11 (%11) olguda homozigot (C/C),
3. 45 (%45) olguda normal (G/G) genotip saptanmıştır.

Her iki gruptaki bireyler, G1544C gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

**Tablo 11: Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmi (G1544C, A1651G) Karşılaştırılması**

		<b>Hasta (n:143) (%)</b>	<b>Kontrol (n:100) (%)</b>	<i>p</i>
<b>1544</b>	GG	82 (%57.3)	45 (%45)	<b>0.163</b>
	CG	48 (%33.6)	44 (%44)	
	CC	13 (%9.1)	11 (%11)	
<b>1651</b>	AA	92 (%64.3)	71 (%71)	<b>0.544</b>
	GA	45 (%31.5)	26 (%26)	
	GG	6 (%4.2)	3 (%3)	

Hasta grubu: bireylerin A1651G için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında;

1. 45 (%31.5) hastada heterozigot (G/A),
2. 6 (%4.2) hastada homozigot (G/G),
3. 92 (%64.3) hastada normal (A/A) genotip saptanmıştır.

Kontrol grubu: bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında;

1. 26 (%26) olguda heterozigot (G/A),
2. 3 (%3) olguda homozigot (G/G),
3. 71 (%71) olguda normal (A/A) genotip saptanmıştır.

Her iki gruptaki bireyler, A1651G gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

#### 4.8. Astım Hastalarında Ve Kontrol Grubunda CRTH2 Gen Polimorfizmlerinin Allelik Dağılımı

**Tablo 12: Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmlerinin Allelik Yönünden Karşılaştırılması**

		Hasta (n:143) (%)	Kontrol (n:100) (%)	<i>p</i>
1544	G	212 (%74.1)	134 (%67.0)	0.088
	C	74 (%25.9)	66 (%33.0)	
1651	A	229 (%80.1)	168 (%84.0)	0.270
	G	57 (%19.9)	32 (%16.0)	

Hasta ve kontrol grubu gen polimorfizminin allelik dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

#### 4.9. Her İki Gruptaki Bireylerin Cinsiyet Yönünden Gen Polimorfizmi Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 13: Her İki Gruptaki Bireylerin Cinsiyet Yönünden Gen Polimorfizmi (G1544C) Karşılaştırılması**

CİNSİYET (n:243)	G1544C			<i>p</i>
	GG	GC	CC	
<b>Erkek (n:118) (%)</b>	65 (%55.1)	43 (%36.4)	10 (%8.5)	<b>0.629</b>
<b>Kadın (n:125) (%)</b>	62 (%49.6)	49 (%39.2)	14 (%11.2)	

**Tablo 14: Her İki Gruptaki Bireylerin Cinsiyet Yönünden Gen Polimorfizmi (A1651G) Karşılaştırılması**

CİNSİYET (n:243)	G1651A			<i>p</i>
	AA	GA	GG	
<b>Erkek (n:118) (%)</b>	75 (%63.6)	38 (%32.2)	5 (%4.2)	<b>0.522</b>
<b>Kadın (n:125) (%)</b>	88 (%70.4)	33 (%26.4)	4 (%3.2)	

#### **4.10. Hasta Grubundaki Bireylerin Ailede Atopi Ve Eşlik Eden Alerjik Hastalık Yönünden Karşılaştırılması**

Hasta grubu ailede atopi ve eşlik eden alerjik hastalık yönünden karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır.

**Tablo 15: Hasta Grubundaki Bireylerin Ailede Atopi Ve Eşlik Eden Alerjik Hastalık Yönünden Gen Polimorfizmi (G1544C) Karşılaştırılması**

Atopi (n:143)	G1544C			<i>p</i>
	GG	GC	CC	
<b>Var (n:100) (%)</b>	65 (%65.0)	28 (%28.0)	7 (%7.0)	<b>0.044</b>
<b>Yok (n:43) (%)</b>	17 (%39.5)	20 (%46.5)	6 (%14.0)	
<b>Aile Öyküsü</b>				
<b>Var (n:65) (%)</b>	37 (%56.9)	22 (%33.8)	6 (%9.3)	<b>0.996</b>
<b>Yok (n:78) (%)</b>	45 (%57.7)	26 (%33.3)	7 (%9.0)	



**Tablo 16: Hasta Grubundaki Bireylerin Ailede Atopi Ve Eşlik Eden Alerjik Hastalık Yönünden Gen Polimorfizmi (A1651G) Karşılaştırılması**

Atopi (n:143)	G1651A			<i>p</i>
	AA	GA	GG	
<b>Var</b> (n:100) (%)	62 (%62.0)	33 (%33.0)	5 (%5.0)	<b>0.481</b>
<b>Yok</b> (n:43) (%)	30 (%69.8)	12 (%27.9)	1 (%2.3)	
<b>Aile Öyküsü</b> (n:143)				
<b>Var</b> (n:65) (%)	45 (%69.2)	18 (%27.7)	2 (%3.1)	<b>0.512</b>
<b>Yok</b> (n:78) (%)	47 (%60.3)	27 (%34.6)	4 (%5.1)	

**4.11. Hasta Grubundaki Bireylerin Astım Şiddeti ve Kontrol Sınıflamasına Göre Gen Mutasyonu Yönünden Karşılaştırılması**

Hasta grubu astım şiddet ve kontrol derecelerine göre gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 17: Hasta Grubundaki Bireylerin Astım Şiddeti ve Kontrol Sınıflamasına Göre Gen Polimorfizmi (G1544C) Karşılaştırılması**

KLİNİK ŞİDDET (n:143)	G1544C			<i>p</i>
	GG	GC	CC	
Hafif intermittan (n:48) (%)	29 (%60.4)	15 (%31.3)	4 (%8.3)	<b>0.330</b>
Hafif persistan (n:69) (%)	41 (%59.4)	24 (%34.8)	4 (%5.8)	
Orta persistan (n:26) (%)	12 (%46.2)	9 (%34.6)	5 (%19.2)	
<b>KONTROL DÜZEYİ</b> (n:143)				
Kontrol altında (n:114) (%)	65 (%57.0)	38 (%33.4)	11 (%9.6)	<b>0.899</b>
Kısmen kontrol altında (n:29) (%)	17 (%58.6)	10 (%34.5)	2 (%6.9)	

**Tablo 18: Hasta Grubundaki Bireylerin Astım Şiddeti ve Kontrol Sınıflamasına Göre Gen Polimorfizmi (A1651G) Karşılaştırılması**

<b>KLİNİK ŞİDDET</b> (n:143)	<b>G1651A</b>			<i>p</i>
	AA	GA	GG	
Hafif intermittan (n:48) (%)	31 (%64.6)	17 (%35.4)	0 (%0)	<b>0.138</b>
Hafif persistan (n:69) (%)	43 (%62.3)	20 (%29.0)	6 (%8.7)	
Orta persistan (n:26) (%)	18 (%69.2)	8 (%30.8)	0 (%0)	
<b>KONTROL DÜZEYİ</b> (n:143)				
Kontrol altında (n:114) (%)	73 (%64.0)	35 (%30.7)	6 (%5.3)	<b>0.441</b>
Kısmen kontrol altında (n:29) (%)	19 (%65.5)	10 (%34.5)	0 (%0)	

## 5. TARTIŞMA

Astım, değişik uyaranlara karşı hava yolu duyarlılığında artış ve tekrarlayan geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çocukluk çağının en sık görülen kronik akciğer hastalığı bronşiyal astımdır (4). Astım kompleks genetik bir hastalık olup birçok genin birbirleriyle (gen-gen etkileşimi), ya da enfeksiyonlar (viral, bakteriyel), alerjen maruziyeti, hava kirliliği, sigara gibi çevreyle (gen-çevre etkileşimi) olan etkileşimini içermektedir (98,99).

Bronşial astımın oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin rolü önemlidir. Şu ana kadar yapılmış ve halen yapılmakta olan yoğun araştırmalara rağmen, hastalığın insidansı her geçen gün artmakta ve yeni bilimsel yaklaşımların gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Bu yeniliklerden bir tanesi de astım patogenezinde önemli rol oynayan PGD2 reseptörü olan CRTH2'dir.

Astım ve alerjik hastalıklarla ilişkisi olması dışında PGD2-CRTH2 yolağının sepsis, Crohn hastalığı, eklem inflamasyonu ve psikiyatrik bozukluklar ile ilişkili olduğuda gösterilmiştir.

Ishii M ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan çalışması, CRTH2'nin polimikrobiyal sepsis için potansiyel bir terapötik hedef olduğuna göstermiştir (109). Tsubosaka Y ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğuna çalışma, PGD2-CRTH2 yolağının makrofajların infiltrasyonunu zayıflatarak eklem inflamasyonunda koruyucu bir rol oynadığını vurgulamıştır (110). Onaka Y ve arkadaşları, PGD2-CRTH2 yolağının kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğuna ve psikiyatrik bozukluklar için potansiyel bir hedef olduğuna göstermiştir (111). Radnai B ve arkadaşları ise CRTH2'nin eozinofilleri aktive ederek Crohn hastalığında pro-inflamatuvar rol oynadığını göstermiştir (112).

Alerjenler vücuda üst ve alt solunum yolundan girerler ve peptid yapılara dönüştürülürler. Bu dönüşüm sonrasında "Major Histocompatibility (MHC) Class II" ile bölgesel lenf nodu içindeki CD4+ lenfositlere sunulurlar (21,22). Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve iki ayrı alt gruba farklılaşır. Bunlar Th-1 (T helper-1) ve Th-2 (T helper-2) lenfositlerdir. Th-2 tipi CD4+ T lenfositler tüm alerjik hastalıklarda olduğuna gibi astımda gelişen immün yanıtta da etkin rol oynarlar. Th2 lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-13 aracılığıyla B

lenfositlerden Ig E sentezi gerçekleşir (23). Sentezlenen Ig E, yüksek afiniteli Ig E reseptörü taşıyan mast hücre ve bazofile bağlanır (24). Yeniden alerjen maruziyetinde, mast hücreleri üzerindeki Ig E moleküllerinin köprüleşmesi sonucunda bu hücreler aktive olarak ortama Th2 sitokinleri, prostaglandinler ve lökotrienleri salgılar (25).

Araşidonik asit metaboliti olan prostaglandin D2 (PGD2), alerjene maruz kalındığında spesifik Ig E ile aktive edilmiş mast hücreleri tarafından hızla salındığı bilinen bir lipid aracıdır (62). Prostaglandinler potent enflamatuvar mediatörlerdir ve bu mediatörlerin etkisi Rq-proteinine kenetlenmiş reseptörler ile oluşmaktadır. Prostaglandinlerin 2 reseptörü vardır. Bunlar; DP1 ve CRTH2 olarak bilinen DP2'dir (61). Hirai H ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2001 yılında yayınlanan çalışmada PGD2'nin sadece DP1 üzerinde değil, DP2 (CRTH2) ile de etki gösterdiği ve alerjik inflamasyonda eozinofil ve bazofil migrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (65). Hirai H ve arkadaşlarının 2002 yılında hayvanlar üzerinde yaptığı bir başka çalışmada da PGD2 agonisti olan indometazinin aynı zamanda CRTH2 üzerinden de agonistik etki gösterdiği bulunmuştur (100).

CRTH2'nin inflamatuvar hücre aktivasyonundaki önemi son dönem çalışmalarda gösterilmiştir. Wojno ve arkadaşlarının sıçan akciğeri üzerinde yapmış olduğu çalışmada Th2 CD(+)4 lenfositler ve Th2 aracılığıyla salınan sitokinlerin başlattığı enflamasyonun PDG2 ve CRTH2'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (101). Ayrıca Alberto ve arkadaşlarının Kanada'da alerjik yapıda olan farklı etnik gruplar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, CRTH2 ile alerjik astım arasında güçlü bir ilişki olduğunun ve bunun sebebinin CRTH2'nin artmış ekspresyonundan kaynaklı dolaşımdaki eozinofillerin ve Th2 sitokin üretiminin daha fazla olmasından kaynaklandığına dikkat çekmiştir (102). PGD2, CRTH2 aracılığıyla eozinofiller, bazofiller ve tip 2 sitotoksik CD8+T lenfositlerde kemotaktik aktiviteyi indükler. Astımlı kişilerde antijen yüklemesini takiben bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) önemli ölçüde artmış PGD2 düzeyi gösterilmiştir (74). Merrit L ve arkadaşlarının 112 astımlı hastada yapmış olduğu 2013 yılında yayınlanan çalışmada, kortikosteroid kullanımına rağmen kötü kontrolü-ağır astımlı hastalarda PGD2-CRTH2 yolağının daha aktif olduğunu, aynı zamanda BAL sıvısında PGD2'nin daha çok arttığını göstermiştir (103).

PGD2 ve CRTH2'nin astım ve alerjik hastalıklarla ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmakta ve etki mekanizmaları daha iyi anlaşılmaktadır.

Shiraishi Y ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğu çalışma, PGD2-CRTH2 yolağının alerjik rinit patofizyolojisinin hem erken hem de geç faz cevabında önemli rolü olduğunu göstermiştir (104). Kagawa S ve arkadaşlarının kronik astımlı fareler üzerinde yapmış olduğu çalışma PGD2 aktivitesine aracılık eden CRTH2'nin solunum yollarında devam eden eozinofilik inflamasyon için gerekli bir reseptör olduğu ve antagonistlerinin kronik astım için anti-inflamatuar etki gösterebileceğini önermiştir (105). Tasaki M ve arkadaşlarının astımlı domuzlar üzerinde yapmış olduğu ilaç çalışma, CRTH2'nin inflamatuvar cevapta önemli rolü olduğu ve CRTH2 antagonistlerinin astımlı hastalar için faydalı olacağını göstermiştir (106). Liu H ve arkadaşlarının kronik astımlı sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, *Aspergillus fumigatus* inhalasyonu sonrası havayolu inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığına PGD2'nin CRTH2 aracılıklı eozinofil salınımının neden olduğu gösterilmiştir (107). Palikhe NS ve arkadaşlarının Kanada'da 66 ağır astımlı hasta üzerinde yapmış olduğu çalışma, ağır astımlı hastalarda CD4(+) ve CRTH2(+) T hücre düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiş, ayrıca bu hücrelerin kan düzeylerinin izlenmesi alevlenme riski yüksek olan ağır astımlı hastaların saptanmasında yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (108).

Bizim çalışmamızda ise astımlı çocuk hastalar ve kontroller arasında CRTH2 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olmasının nedenlerinden bir tanesi olgu sayılarımızın az olması olabilir.

Bir hastalığın genetik geçişli olup olmadığı araştırılırken ilk koşul fenotipin iyi tanımlanmasıdır; ancak alerjik hastalıklarda ve özellikle astımda, hastalığın tümünü içine alan objektif bir kriterin olmaması genetik araştırmaları zorlaştırmaktadır. Genetik araştırmalara bakıldığında bu amaçla; anket formlarıyla astmatik yakınmaların sorgulanması, bronş aşırı duyarlılığı, total Ig E düzeyleri, inhaler alerjenlerle cilt testi ve spesifik IgE pozitifliğinin, fenotipik özellikler olarak araştırıldığı görülmektedir. Çalışmamızda da bu özellikler kullanılarak astım fenotipi belirlenmeye çalışılmıştır.

Mevcut çalışmamızda, astım fenotipinin, 11.kromozomun uzun kolunun 12-13. lokusunda olan CRTH2 genleri (C1544G, A1651G) ile karşılaştırılmalı analiz sonuçlarını ortaya koyduk. Ancak, CRTH2'nin (Chr.11q12-13) duyarlı olduğu genleriyle astım ve astım ile ilişkili özellikler gösterilemedi.

CRTH2'nin alerjik hastalıklar ile ilişkisi ilk olarak Nagata K ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1999 yılında yayınlanan çalışmada Th2 hücrelerinde eksprese edilen CRTH2'nin mast hücre kaynaklı alerjik reaksiyonlarda rol oynadığı gösterilerek ortaya konmuştur (67). Ancak astım ve CRTH2 gen polimorfizmi üzerine yapılan ilk çalışma; Hsu S-C ve arkadaşları tarafından 2002 yılında Çin popülasyonunda yapılmıştır. Bu çalışmada, CRTH2'ye ait astım ve alerjik hastalıklarla alakalı olan 4 adet SNP (single nucleotide polymorfizm) tanımlanmıştır (113). Bizim çalışmamızda da irdelediğimiz G1544C, A1651G'de bu SNP'ler arasındadır.

Bu çalışmalar üzerine, bizim çalışmamıza da temel oluşturan Huang ve arkadaşları, Afro-Amerikan ve Çinli astım tanılı çocuklarda, CRTH2'ye ait olan SNP'lerden 1651G allelinin ağır astmatiklerde yüksek bulunduğu göstermiş ve bunun yanında bu allelin yüksek bronşial aşırı duyarlılığa neden olduğu ortaya koymuştur (58). Ayrıca Wang ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan, Çinli astım tanılı çocuklarda CRTH2 gen polimorfizmi ve IL-13 üzerine yapmış olduğu çalışma, CRTH2 geninin G1544C, A1651G SNP'lerinin astım ve serum IL-13 düzeyleri ile eşit derecede ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca 1544C, 1651G allellerinin ve G1544C, A1651G genotiplerinin astımın duyarlılık genetik faktörleri gibi davranabileceğini ve astım patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmiştir (57). Bu çalışmalar ışığında Cameron L ve arkadaşlarının Alman çocuklarında yapmış olduğu çalışma, CRTH2'nin genetik varyasyonlarının (G1544C-A1651G) astım ve alerjik duyarlılaşmaya neden olabileceğini göstermiştir (56).

Bizim çalışmamızda ise, hasta ve kontrol grubu gen polimorfizm açısından değerlendirildiğinde farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Aynı zamanda hasta grubu astım şiddeti ve kontrol derecelerine göre gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, yine farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılık olgu sayılarımızın yetersiz olması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamıza paralel olarak Maeda Y. ve arkadaşlarının Japon popülasyonunda, astım tanılı yetişkinler üzerine yaptığı çalışmada CRTH2 genindeki polimorfizmler (G1544C, A1651G) ile astım, atopi veya total serum IgE düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiş ve bu fonksiyonel polimorfizmlerin astım ve atopik fenotipler üzerindeki genetik etkilerinin farklı popülasyonlarda farklı olabileceğini vurgulamıştır (114).

Son dönemde geliştirilmekte olan CRTH2 antagonistleri, önümüzdeki yıllarda astım tedavisi için önemli birer seçenek oluşturacaktır. Diamant Z ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRTH2 antagonisti olan Setipiprant preparatının alerjik astımlı hastalarda semptomları azalttığı gösterilmiştir (115). Kuna P ve arkadaşlarının astım kontrolü ve uzun dönem akciğer fonksiyonlarını korumak amaçlı yetişkin astımlı hastalar üzerinde yaptığı çalışma, CRTH2 antagonistinin (AZD1981) tedavi edici etkisini göstermiştir (116). Erpenbeck VJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise CRTH2 antagonistinin (QAW039) özellikle ağır astımlı hastaların akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve astım kontrolünü sağladığını ortaya koymuştur (117).

Olgularımızın yaş ortalamaları literatürde belirtilen astımın semptomatik hale geldiği yaş grubunun üzerinde bulunmuştur. Ancak çalışmaya alınan hastalar en az bir yıl süreyle takipte olan hastalardan oluşmaktaydı ve birçoğu küçük yaşlardan beri semptomatik olarak izlenmekteydi.

Sonuç olarak astımlı çocuk hastalar ile kontroller arasında CRTH2 gen polimorfizmi (G1544C, A1651G) açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar Türk çocuklarında CRTH2 gen polimorfizmlerinin alerjik astım patogeneğinde güçlü bir etkisi olmadığını ve astıma yatkınlık açısından genetik bir risk faktörü taşımadığını düşündürmektedir. Ek olarak bu çalışma bize, son dönemde geliştirilen astım tedavisinde kullanılabileceği belirtilen CRTH2 antagonisti ilaçların Türk çocukları için uygun bir tedavi seçeneği olduğuna ilişkin güçlü bilimsel kanıtlar sunmadı. Ancak CRTH2 ve astım ilişkisinin daha iyi anlaşılması için sitokinlerinde dahil edildiği daha büyük gruplarla araştırma yapılması yararlı olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışma grubunu oluşturan 143 astımlı çocuğun 61'i (%42.6) kız, 82'si (%57.4) erkek idi.

2. Kontrol grubu 100 yetişkin bireyden oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 64'ü (%64.0) kız, 36'sı (%36.0) erkek idi.

3. Hasta grubunun yaşları 2-16 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $8\pm 3.5$  yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 16-55 arasında değişmekte, yaş ortalaması  $30\pm 6.9$  yıl idi.

4. Hasta grubundaki bireylerin G1544C için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında; 48 (%33.6) hastada heterozigot (C/G), 13 (%9.1) hastada homozigot (C/C), 82 (%57.3) hastada normal (G/G) mutasyon saptanmıştır.

Hasta grubu bireylerin A1651G için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında; 45 (%31.5) hastada heterozigot (G/A), 6 (%4.2) hastada homozigot (G/G), 92 (%64.3) hastada normal (A/A) mutasyon saptanmıştır.

5. Kontrol grubundaki bireylerin G1544C için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında; 44 (%44) olguda heterozigot (C/G), 11 (%11) olguda homozigot (C/C), 45 (%45) olguda normal (G/G) mutasyon saptanmıştır.

Kontrol grubu bireylerin A1651G için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında; 26 (%26) olguda heterozigot (G/A), 3 (%3) olguda homozigot (G/G), 71 (%71) olguda normal (A/A) mutasyon saptanmıştır.

Her iki gruptaki bireyler gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

6. Hasta grubundaki bireyler allel dağılımı, eşlik eden atopi, aile öyküsü ve bunlara ek olarak astım ağırlık derecesi ve astım kontrol düzeyleri açısından CRTH2 gen polimorfizmleriyle (G1544C, A1651G) karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

7. Sonuç olarak astımlı çocuk hastalar ile kontroller arasında CRTH2 gen polimorfizmi (G1544C, A1651G) açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar Türk çocuklarında CRTH2 gen polimorfizmlerinin alerjik astım patogenezinde güçlü bir etkisi olmadığını ve astıma yatkınlık açısından genetik bir risk faktörü taşımadığını düşündürmektedir. Ek olarak bu çalışma bize, son dönemde geliştirilen astım tedavisinde kullanılabileceği belirtilen CRTH2 antagonisti ilaçların



Türk çocukları için uygun bir tedavi seçeneği olduğuna ilişkin güçlü bilimsel kanıtlar sunmadı. Ancak CRTH2 ve astım ilişkisinin daha iyi anlaşılması için sitokinlerinde dahil edildiği daha büyük gruplarla araştırma yapılması yararlı olacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P, Sheffer A. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 62: 102-112, 2007.
2. Li X, Howard TD, Zheng SL, Haselkorn T, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL-13 and HLA-DR/DQ regions. *J Allergy Clin Immunol* 125(2):328-335, 2010.
3. Lee YA, Wahn U, Kehrt R ve ark. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genetic* 26: 470-473, 2000.
4. GINA., Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma, 2016.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 59: 469-78, 2004.
6. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, <http://www.toraks.org.tr/book.aspx?-list=1695&menu=242>, 2014.
7. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children *Pediatrics*, 109:362-367, 2002.
8. Uzuner N Alerjik rinit ve alerjik hastalıkların epidemiyolojisi. *Güncel Pediatri Dergisi*,; [http://www.guncelpediatri.com/article\\_845/Alerjik-Rinit-Ve-Alerjik-Hastaliklarin-Epidemiyolojisi](http://www.guncelpediatri.com/article_845/Alerjik-Rinit-Ve-Alerjik-Hastaliklarin-Epidemiyolojisi), 2007.
9. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic diseases in school children: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatric Allergy Immunology*, 15: 531-8, 2004.
10. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish school children: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 477-84. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol*; 92: 87, 2004.
11. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy*. 52: 689-90, 1997.

12. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Ölmez D, Babayiğit A, Köse S, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9 to 11 year old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc.*; 27: 319-24, 2006.
13. Öneş Ü, Akçay A, Tamay Z, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III). *Allergy*; 61: 1448-53, 2006.
14. Tomaç N, Demirel F, Acun C, Ayoğlu F. Prevalence and important risk factors of childhood asthma in Zonguldak, Turkey, *Allergy and Asthma Proceedings*; 26(5): 397-402, 2005.
15. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet*. Oct 26; 360 (9342): 1313-22, 2002.
16. Hai Lee Chung. Asthma in childhood: a complex, heterogeneous disease. *Korean J Pediatr.*; 54: 1-5, 2011.
17. Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. Results from a longitudinal population study *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 1820-1824, 2000.
18. Boezen HM, Jansen DF, Postma DS. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance. *Clin Chest Med*, 25: 237-245, 2004.
19. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, O'Connor BJ, Durham SR, Lee TH, Gould HJ. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 119: 213-218, 2007.
20. Broide DH, Finkelman F, Bochner BS. Advances in mechanisms of asthma, allergy and immunology in 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 127: 689-695, 2011.
21. Vignola AM, Chiappare G, Siena L, Gandliero PC, Bousquet J. Fibroproliferative response in matrix deposition. *Clin Exp Allergy Rev*, 1: 111-5, 2001.
22. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx*. 38: 555-563, 2011.
23. Saggini A, Maccauro G, Tripodi D, De Lutiis MA, Conti F, Felaco P, et al. Allergic inflammation: role of cytokines with special emphasis on IL-4. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 24: 305-311, 2011.

24. Holgate S. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med.*; 48: 439-447, 2010.
25. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 117: 1277-1284, 2006.
26. Bousquet and the Aria Workshop Group. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma: Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 108(5): 171-95, 2001.
27. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 response: a key role for the “natural” immune response. *Immunol Today*; 13: 379-81, 1992.
28. Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroder Jr HW, Eds. *Clinical Immunology Principles and Practice*. London: Mosby Int Lmt.: 49. 1-49.12, 2001.
29. Kato M, Suzuki M, Hayashi Y. Role of eosinophils and their clinical significance in allergic inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.*; 2: 121-133, 2006.
30. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*; 114: 58-65, 2004.
31. Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR eds. *Clinical immunology and practice*. Mosby-Yearbook; 909-23, 1996.
32. Woszczek G, Pawliczak R, Kowalski ML. Leukotrienes as inflammation mediators. *Postepy Hig Med Dosw*, 57(5): 593-610, 2003.
33. Durusoy Ç, Güleç AT. Dermatolojide Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçların Kullanımı. *Dermatose*, 186-191, 2004.
34. İnce AT, Övünç O. Cyclooxygenase-2 ve Karsinogenez. *Güncel Gastroenteroloji*. 9(1): 70-77, 2005.
35. Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 19 (4): 638-708, 1999.
36. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 31: 3-7, 2004.
37. James A. Airway remodelling in asthma. *Curr Opin Pulm Med.*, 11: 1-6, 2005.

38. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.*; 19: 977-979, 2013.
39. Holgate S.T. Pathogenesis of asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 38: 872-897, 2008.
40. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodelling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 128 (3): 451-62, 2011.
41. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 105 (2): 193-204, 2000.
42. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest*; 123: 417-22, 2003.
43. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*; 114: 2-17, 2004.
44. Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 111: 502-519, 2003..
45. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J; The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, 63: 5-34, 2008.
46. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*; 7(2): 95-100, 2006.
47. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DYM. Childhood asthma. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 953-970, 2007.
48. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*, 22: 789-815, 2004.
49. Güler N. Kronik öksürüğü olan çocuğa yaklaşım. *Çocuk Derg.*, 2(3): 161-9, 2002.
50. Şekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing World *Allergy*; 61: 869-77, 2006.

51. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Bronşial astım ve hışıltılı çocuk. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. s.725-44, 2010.
52. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*, 8: 169-182, 2008.
53. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 104(5): 895-901, 1999.
54. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy*, 29: 1023-1032, 1999.
55. Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine O, Howard TD, Whittaker PA, Meyers DA, Postma DS, Bleecker ER. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir Crit Care Med.*, 163: 965-969, 2001.
56. Cameron L, Depner M, Kormann M, Klopp N et al. Genetic variation in CRTh2 influences development of allergic phenotypes. *Allergy*, 64: 1478-85, 2009.
57. Wang J, Xu Y, Zhao H, Sui H et al. Genetic variations in chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) is associated with asthma susceptibility in Chinese children. *Mol Biol Rep.*, 36: 1549-53, 2009.
58. Huang JL, Gao PS, Mathias RA, Yao TC et al. Sequence variants of the gene encoding chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) are associated with asthma and differentially influence mRNA stability. *Hum Mol Genet* 13: 2691-97, 2004.
59. Stevens PT, Kicic A, Sutanto EN ve ark. Dysregulated repair in asthmatic paediatric airway epithelial cells: the role of plasminogen activator inhibitor-1. *Clin Exp Allergy*, Dec., 38(12): 1901-10, 2008.
60. Bierbaum S, Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children-respiratory *Medicine*, 101: 1369-1375, 2007.
61. Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther.* 103: 147-66, 2004.
62. Tanaka K, Hirai H, Takano S, Nakamura M, Nagata K. Effects of prostaglandin D2 on helper T cell functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 316: 1009-14, 2004.

63. Johal K, T Southworth, J Plumb, D Singh; Institute of Inflammation and Repair, Manchester, UK 10.1136/thoraxjnl, 204457.26, 2013.
64. Roberts LJ, 2nd, Sweetman BJ, Lewis RA, Austen KF, Oates JA. Increased production of prostaglandin D2 in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 303: 1400-4, 1980.
65. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med.* 193: 255-61, 2001.
66. Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, et al. Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. *Science.* 287: 2013-7, 2000.
67. Nagata K, Hirai H, Tanaka K, Ogawa K, Aso T, Sugamura K, et al. CRTH2, an orphan receptor of T-helper-2-cells is expressed on basophils and eosinophils and responds to mast cell-derived factor(s) *FEBS Lett.* 459: 195-9, 1999.
68. Xue L, Barrow A, Pettipher R. Novel function of CRTH2 in preventing apoptosis of human Th2 cells through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Immunol.* 182: 7580-6, 2009.
69. Xue L, Gyles SL, Wetley FR, Gazi L, Townsend E, Hunter MG, et al. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol.* 175: 6531-6, 2005.
70. Schratl P, Royer JF, Kostenis E, Ulven T, Sturm EM, Waldhoer M, et al. The role of the prostaglandin D2 receptor, DP, in eosinophil trafficking. *J Immunol.* 179: 4792-9, 2007.
71. Shiraishi Y, Asano K, Nakajima T, Oguma T, Suzuki Y, Shiomi T, et al. Prostaglandin D2-induced eosinophilic airway inflammation is mediated by CRTH2 receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 312: 954-60, 2005.
72. Cosmi L, Annunziato F, Galli MIG, Maggi RME, Nagata K, Romagnani S. CRTH2 is the most reliable marker for the detection of circulating human type 2 Th and type 2 T cytotoxic cells in health and disease. *Eur J Immunol.* 30: 2972-9, 2000.

73. Shiraisaki H, Kikuchi M, Kanaizumi E, Himi T. Accumulation of CRTH2-positive leukocytes in human allergic nasal mucosa. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 102: 110-5, 2009.
74. Spik I, Brenuchon C, Angeli V, Staumont D, Fleury S, Capron M, et al. Activation of the prostaglandin D2 receptor DP2/CRTH2 increases allergic inflammation in mouse. *J Immunol.* 174: 3703-8, 2005.
75. Uller L, Mathiesen JM, Alenmyr L, Korsgren M, Ulven T, Hogberg T, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor CRTH2 attenuates asthma pathology in mouse eosinophilic airway inflammation. *Respir Res.* 8:16, 2007.
76. Lukacs NW, Berlin AA, Franz-Bacon K, Sasik R, Sprague LJ, Ly TW, et al. CRTH2 antagonism significantly ameliorates airway hyperreactivity and downregulates inflammation-induced genes in a mouse model of airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 295: L767-79, 2008.
77. Shiraishi Y, Asano K, Niimi K, Fukunaga K, Wakaki M, Kagyo J, et al. Cyclooxygenase-2/prostaglandin D2/CRTH2 pathway mediates double-stranded RNA-induced enhancement of allergic airway inflammation. *J Immunol.* 180: 541-9, 2008.
78. Chevalier E, Stock J, Fisher T, Dupont M, Fric M, Fargeau H, et al. Cutting edge: chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells plays a restricting role on IL-5 production and eosinophil recruitment. *J Immunol.* 175: 2056-60, 2005.
79. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Allerji ve allerjik hastalıklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, ed. *Pediatric Cilt 1, 3. Baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 10: 609-47, 2002.
80. Veler H, Clayton RG. Astım. Güler N (Çeviri editörü). *Çocuk Göğüs Hastalıkları.* İstanbul: Medikal Yayıncılık, s.95-115, 2007.
81. William W. Hay, Jr. Anthony R. Hayward, Myron J. Levin, Judith M. Sondheimer. *Current Pediatric Diagnosis&Treatment 16 th edition,* 1051-1079, 2003.
82. Yıldırım N, Akçakaya N, Aydemir EH, Öz F. Bronşial astım ve allerjik rinit. *Allerjiler,* 9-53, 91-104, 2001.
83. Erkan L. *Çocuklarda astım.* Barış D (ed). *Bronş Astması,* Ankara, 87-97, 1991.



84. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
85. Nelson Textbook of Pediatrics 20<sup>th</sup> edition, 129:1038-1040, 2016.
86. Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcıoğlu Y, Sarımurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax*, 56: 25-29, 2001.
87. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.*, 26(5): 948-68, 2005.
88. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans *Thorax*, 59(11): 922-4, 2004.
89. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, Wardlaw A, Bradding P, Pavord I, Brightling C. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis, 120: 813-819, 2007.
90. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children *Pediatrics*, 109: 362-367, 2002.
91. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 332: 133-138, 1995.
92. Pauwels, R.A, S. Pedersen, W.W. Busse ve ark, Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 361(9363): 1071-6, 2003.
93. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*, 32: 545-554, 2008.
94. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ*, 309: 90-93, 1994.

95. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Eur Respir J* .,; 12: 315-335, 1998.
96. Mete E, Değirmencioğlu H. Çocukluk çağı astımının güncel tedavisi ve yeni gelişmeler. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Derg.* 27(1): 39-46 2005.
97. Ercan M, Kaymak E, Yüksek M. The Role Of Environmental Control Measures in Asthmatic Children Who are Sensitized to House Dust Mites. *Asthma Allergy Immunol* 14: 11-18, 2016.
98. Ober C, Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity. *Trends Genet*, 27: 107-115, 2011.
99. Holloway JW, Arshad SH, Holgate ST. Using genetics to predict the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 126: 200-209, 2010.
100. Hiroyuki Hirai, Kazuya Tanaka, Shoichi Takano, Michiko Ichimasa, Masataka Nakamura and Kinya Nagata Agonistic Effect of Receptor, CRTH2 Indomethacin on a Prostaglandin D2. *J Immunol* 168: 981-985, 2002.
101. ED Tait Wojno, LA Monticelli, SV Tran, T Alenghat, LC Osborne, JJ Thome, C Willis, A Budelsky, DL Farber and D Artis. The prostaglandin D2 receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung. *Mucosal Immunol*. November; 8(6): 1313-1323, 2015.
102. Campos Alberto E, MacLean E, Davidson C, Palikhe NS, Storie J, Tse C, Brenner D, Mayers I, Vliagoftis H, El-Sohemy A, Cameron L. The single nucleotide polymorphism CRTh2 rs533116 is associated with allergic asthma and increased expression of CRTh2. *Allergy*; 67: 1357-1364, 2012.
103. Merritt L. Fajt, MD, Stacy L. Gelhaus, PhD, Bruce Freeman, PhD, Crystal E. Uvalle, BS, John B. Trudeau, BA, Fernando Holguin, MD, MPH and Sally E. Wenzel, MD. Prostaglandin D2 pathway upregulation: Relation to asthma severity, control and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. June; 131(6): 1504-1512, 2013.

104. Y. Shiraishi, K. Takeda, J. Domenico, E.W. Gelfand. Role of prostaglandin D2 and CRTH2 blockade in early- and late-phase nasal responses. *Clinical & Experimental Allergy*, (44) 1076-1082, 2014.
105. S. Kagawa, K. Fukunaga, T. Oguma, Y. Suzuki, T. Shiomi, K. Sayama, T. Kimura, H. Hirai, K. Nagata, M. Nakamura, K. Asano. Role of Prostaglandin D Receptor CRTH2 in Sustained Eosinophil Accumulation in the Airways of Mice with Chronic Asthma. *Allergy Immunol*; 155(suppl 1): 6-11, 2011.
106. Tasaki M, Kobayashi M, Tenda Y, Tsujimoto S, Nakazato S, Numazaki M, Hirano Y, Matsuda H, Terasaka T, Miyao Y, Shimizu Y, Hirayama Y. Inhibition of antigen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in guinea pigs by a selective antagonist of "chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells" (CRTH2). *Eur J Pharm Sci.* Jun 14; 49(3): 434-40, 2013.
107. Haixia Liu, Mingrui Zheng, Jianou Qiao, Yajie Dang, Pengyu Zhang and Xianqiao Jin. Role of prostaglandin D2/CRTH2 pathway on asthma exacerbation induced by *Aspergillus fumigatus*. *John Wiley & Sons Ltd, Immunology*, 142, 78-88, 2013.
108. N. S. Palikhe, C. Laratta, D. Nahirney, D. Vethanayagam, M. Bhutani, H. Vliagoftis and L. Cameron. Elevated levels of circulating CD4+CRTh2+ T cells characterize severe Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 46, 825-836, 2016.
109. Makoto Ishii, Koichiro Asano, Ho Namkoong, Sadatomo Tasaka, Kosuke Mizoguchi, Takahiro Asami, Hirofumi Kamata, Yoshifumi Kimizuka, Hiroshi Fujiwara, Yohei Funatsu, Shizuko Kagawa, Jun Miyata, Ken Ishii, Masataka Nakamura, Hiroyuki Hirai, Kinya Nagata, Steven L. Kunkel, Naoki Hasegawa and Tomoko Betsuyaku. CRTH2 Is A Critical Regulator of Neutrophil Migration and Resistance to Polymicrobial Sepsis. *J Immunol.* 188: 5655-5664, 2012.
110. Tsubosaka Y, Nakamura T, Hirai H, Hori M, Nakamura M, Ozaki H, Murata T. A deficiency in the prostaglandin D2 receptor CRTH2 exacerbates adjuvant-induced joint inflammation. *J Immunol.* Dec 15; 193(12): 5835-40, 2014.

111. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, Haba R, Ago Y, Wang H, Kanoh T, Hayata-Takano A, Hirai H, Nagata K, Nakamura M, Hashimoto R, Matsuda T, Waschek JA, Kasai A, Nagayasu K, Baba A, Hashimoto H. CRTH2, a prostaglandin D2 receptor, mediates depression-related behavior in mice. *Behav Brain Res.* May 1; 284: 131-7, 2015.
112. Radnai B, Sturm EM, Stančić A, Jandl K, Labocha S, Ferreirós N, Grill M, Hasenoehrl C, Gorkiewicz G, Marsche G, Heinemann Á, Högenauer C, Schicho R. Eosinophils Contribute to Intestinal Inflammation via Chemoattractant Receptor-homologous Molecule Expressed on Th2 Cells, CRTH2, in Experimental Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* Sep; 10(9): 1087-95, 2016.
113. S-C Hsu, L-C Chen, M-L Kuo, J-L Huang and S-K Huang. Novel SNPs in a candidate gene, CRTH2, for allergic diseases. *Genes and Immunity,* 3: 114-116, 2002.
114. Maeda Y, Hizawa N, Takahashi D, Fukui Y, Konno S, Nishimura M. Genetic impact of functional single nucleotide polymorphisms in the 3'-UTR region of the chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) gene on asthma and atopy in a Japanese population. *Int Arch Allergy Immunol.* 142(1): 51-8, 2007.
115. Diamant Z, Sidharta PN, Singh D, O'connor BJ, Zuiker R, Leaker BR, Silkey M, Dingemans J. Setipiprant, A selective CRTH2 antagonist, reduces allergen-induced airway responses in allergic asthmatics. *Clin Exp Allergy.* Aug;44 (8): 1044-52, 2014.
116. Kuna P, Bjermer L, Tornling G. Two Phase 2 randomized trials on the CRTH2 antagonist AZD1981 in adults with asthma. *Drug Des Devel Ther.* Aug 31;10: 2759-70, 2016.
117. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, Weinstein SF, Spector S, Magnusson B, Osuntokun W, Goldsmith P, Weiss M, Beier J. The oral CRTH2 antagonist QAW039 (fevipiprant): A phase 2 study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* Aug; 39: 54-63, 2016.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 14/10/2015  
**TOPLANTI NO** : 2015/08

#### KARARLAR :

- 1- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2015-39-09/06 Protokol no'lu Protokol no'lu "CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2) Gen Polimorfizminin Çocukluk Çağı Atopik Astımındaki Rolü" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

**Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
**B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**