



**ASTIMLI ÇOCUK HASTALARDA SERUM
sRAGE DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF
STRES İLE İLİŞKİSİ**

**HÜLYA ELİF ÇİL
1148203102**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. SAVAŞ GÜZEL**

Tez No: 2020/97

2020-TEKİRDAĞ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASTIMLI ÇOCUK HASTALARDA SERUM sRAGE DÜZEYLERİ
VE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ**

HÜLYA ELİF ÇİL
1148203102

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Savaş GÜZEL

Tez No: 2020/97

2020-TEKİRDAĞ

KABUL VE ONAY

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
Çerçevesinde Prof. Dr. Savaş GÜZEL danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

30/06/2020

Prof.Dr. Hakan EKMEKÇİ
İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Savaş GÜZEL
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Aliye ÇELİKKOL
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Hülya Elif ÇİL'in 'Astımlı Çocuk Hastalarda Serum sRAGE Düzeyleri ve Oksidatif Stres ile İlişkisi' başlıklı tezi 30/06/2020 günü saat 17.30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nilda TURGUT
Enstitü Müdür

TEŞEKKÜR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen ve bilgi ve deneyimi ile bana her konuda yardımcı olan, cesaretimi arttıran Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam Prof. Dr. Savaş GÜZEL'e, yardımlarından dolayı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL'a; Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalından Yrd.Doç.Dr. Cem Paketçi'ye, tez çalışmam sırasında emeği geçen tüm hocalarım, her türlü yardımlarından dolayı biyokimya laboratuvarındaki çalışma arkadaşlarıma ve laboratuvar çalışmalarımındaki yardımları için Araş.Gör. Ahsen YILMAZ' a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çil, H.E. Astımlı Çocuk Hastalarda Serum sRAGE Düzeyleri ve Oksidatif Stres İle İlişkisi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2020. : Astım,

hava yolları aşırı duyarlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili bir hastalıktır. Son senelerde yaygın olarak görülen bir hastalık durumuna gelen morbidite, mortalite ve astımın çocukluk dönemlerinde en fazla görülen hastalık çeşitlerinden birisidir. Tekrarlayan solunum semptomları nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi belirtiler göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda hava yolları enflamasyonunda oksidatif stresin etkili olduğu anlaşılmıştır. Serbest oksijen radikalleri özellikle astım patogenezinde rol oynamıştır. Bu çalışmada, solunum yolu hastalıkları ve oksidatif stres, ayrıca süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT), malondialdehit (MDA) ve katalaz (CAT) ve katalaz (CAT) ve katalaz (CAT) ve reaktif C proteini gösteren dolaşımdaki bir biyobelirteç olarak sunulan sRAGE düzeylerini değerlendirmeye çalıştık. Reaktif C proteini (CRP), toplam IgE, lenfositler, nötrofiller, eozinofil seviyeleri, sRAGE belirteçleri ile aralarında bulunan ilişkileri incelemeyi hedeflemektedir. Hastalığın durumuna göre solunum yolları aktiviteleri değerlendirmeye alınmıştır. Bu araştırmaya 52 astım hastalarının yanı sıra 33 sağlıklı kontrol alınmıştır. Astımlı hastalarda sRAGE seviyeleri kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu anlaşıldı ($p=0,000$). Lenfositlerin, nötrofillerin ve eozinofillerin düzeyleri ve toplam IgE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.001$, $p = 0.000$). CAT seviyeleri ise astımlı olan hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı biçimde düşük olduğu anlaşıldı ($p=0,002$). Hastalık aktivitesi artmış ağır astımlı hastalarda MDA düzeyleri kısmi kontrollü hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,010$). Astımlı hasta grubunda uygulanan korelasyon analizinde SOD ile BKS düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$). Sonuç olarak astımlı hastalarda sRAGE düzeyleri oksidatif stres parametreleri ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. sRAGE oksidatif stres etkilerine karşı koruyucu bir role sahiptir denilebilir. sRAGE'nin astım hastalığının tanı ve takibinde iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir

Anahtar Kelimeler: Çocuk Astım, sRAGE, Oksidatif Stres, Malondialdehit,

Süperoksitdismutaz, Katalaz

ABSTRACT

Cil, H.E. Serum sRAGE Levels in Children with Asthma and Relationship with Oxidative Stress, Tekirdag Namik Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, Master Thesis, Tekirdag, 2020.

Asthma is a disease associated with airway hypersensitivity and chronic airway inflammation. Morbidity, mortality and asthma, which have become a common disease in recent years, are known to be most common types of disease in childhood. It presents with recurrent respiratory symptoms such as shortness of breath, difficulty breathing, wheezing, chest tightness and coughing. Recent studies have shown that oxidative stress is effective in airway inflammation. Free oxygen radicals were found to be involved in the pathogenesis of many lung diseases especially asthma. It presents with recurrent respiratory symptoms such as shortness of breath, shortness of breath, shortness of breath, chest tightness and cough. Recent studies have shown that it has an oxidative effect on airway inflammation. Free oxygen radicals, have been involved in the asthma pathogenesis. In this study, a circulating biomarker showing superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), sRAGE levels and reactive C protein, as well as respiratory diseases and oxidative stress. The study included 52 asthma patients and 33 healthy controls. sRAGE levels were significantly lower in asthmatic patients than in the control group in asthmatic patients compared to the control group ($p=0.000$). Lymphocyte, neutrophil and eosinophil levels and total IgE levels were significantly higher in asthmatic patients compared to the control group ($p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.000$, respectively). CAT levels were significantly lower in asthmatic patients than in the control group ($p=0.002$). MDA levels were significantly higher in patients with severe asthma with increased disease activity compared to the partially controlled patient group ($p=0.010$). Correlation analysis in the asthmatic patient group showed a positive correlation between SOD and BKS levels ($p < 0.05$). As a result, sRAGE levels were significantly relation with oxidative stress parameters in asthmatic patients. sRAGE has a protective role against the effects of oxidative stress. It shows that sRAGE can be used as a good identifier in following up exercise treatment.

Key Words: Childhood Asthma, sRAGE, Oxidative Stress, Malondialdehyde, Superoxidedismutase, Catalase

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Astım Tanımı	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Risk faktörleri	4
2.3.1 Kişisel Faktörler.....	4
2.3.1.1 Genetik.....	4
2.3.1.2 Cinsiyet	5
2.3.1.3 Obezite	5
2.3.2 Çevresel Faktörler.....	5
2.3.2.1 Allerjenler	5
2.3.2.2 Enfeksiyonlar	6
2.3.2.3 Mesleki Faktörler.....	6
2.3.2.4 Sigara	6
2.3.2.5 Dış Ortam/ Ev İçi Hava Kirliliği.....	7
2.4 Patofizyoloji.....	7
2.5 Patogenez	8
2.5.1 Hava Yolu İnflamasyonu	8
2.6 Çocukluk Çağında Astım.....	14
2.7 Klinik Tanı ve Kullanılan Biyolojik Belirteçler	14
3.OKSİDATİF STRES	17
3.1 Serbest Radikaller	17
3.2 Reaktif Oksijen Türleri	18
3.2.1 Reaktif oksijen türlerinin lipidler üzerine etkisi.....	19
3.2.2 Reaktif oksijen türlerinin proteinler üzerine etkisi.....	21

3.2.3	Reaktif Oksijen Türleri ve DNA hasarı	22
3.3	Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma (Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar)	24
3.3.1	Antioksidanlar	24
3.3.1.1	Endojen Antioksidanlar	24
3.3.1.2	Ekzojen Antioksidanlar	27
3.4	Oksidatif stres	27
3.4.1	Astım ve Oksidatif Stres	29
3.5	Astım ve Antioksidan Sistem	32
4.	İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE)	33
4.1	AGE Etki Mekanizmaları ve AGE Reseptörleri	33
4.2	RAGE	34
4.2.1	Lokalizasyonu	35
4.2.2	Yapısı	35
4.2.3	sRAGE (Çözünebilir İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü)	37
4.2.4	sRAGE'nin İnflamasyon ve Astımdaki Rollerini	38
4.2.4.1	İnflamasyondaki Rollerini	38
4.2.4.2	Astımdaki Rollerini	41
4.2.5	sRAGE ve Oksidatif Stres İlişkisi	42
5.	GEREÇ VE YÖNTEM	44
5.1	Kullanılan Araç ve Gereçler	45
5.2	Uygulanan Yöntemler	46
5.2.1	Ölçüm Metodlarının İncelenmesi	46
5.2.1.1	Süperoksit Dismutaz Ölçümü	46
5.2.1.2	Katalaz Ölçümü	46
5.2.1.3	Malondialdehit Ölçümü	47
5.2.1.7	sRAGE Ölçümü	47
5.3	İstatistik Değerlendirme	48
6.	BULGULAR	49
7.	TARTIŞMA	59
8.	SONUÇ VE ÖNERİLER	72
	KAYNAKÇA	74
	EK 1-ÖZGEÇMİŞ	105
	EK 2	106

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	İleri glikasyon son ürünü
ALI	Akut akciğer hasarı
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AROS	AGE-RAGE oksidatif stres
AT1	Alveoler tip 1
BALF	Bronkoalveolar lavaj sıvısında
BKS	Beyaz küre sayısı
BSA	Bovine serum albumin
CAT	Katalaz
CD 80-86	Farklılaşma kümesi 80-86
cRAGE	Bölünmüş ileri glikasyon son ürünü reseptörü
CRP	C-Reaktif protein
esRAGE	Endojen salgı formu ileri glikasyon son ürünü reseptörü
ETZ	Elektron Transfer Zinciri
FcεRI	Yüksek afiniteli IgE reseptörü
FcεRII	Düşük afiniteli IgE reseptörü
FEV1	Birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim
fl-Rage	Tam uzunluklu ileri glikasyon son ürünü reseptörü
FVC	Zorlu viral kapasite
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rd	Glutasyon Redüktaz
HMGB1	Yüksek mobiliteli grup box protein 1
HOX12	Homeobox geni
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekülü

IFN- γ	interferon γ
IgE	İmmüoglobülin E
IgG	İmmüoglobülin G
IL	İnterlökin
Mac-1	Makrofaj-1
MAPKs	Mitojen ile aktive edilen protein kinaz
MDA	Malondialdehit
NBT	Nitro blue tetrazoliumu
NF- κ B	Nükleer faktör kappa-beta
PEF	Zirve Ekspiratuar Akım Hızı
PUFA	Poliansatüre yağ asidi
RAGE	İleri glikasyon son ürünü reseptörü
ROC	Receiver operating characteristic
ROT	Reaktif oksijen türleri
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
SAA	Serum amiloid A
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
sRAGE	Çözünür formu ileri glikasyon son ürünü reseptörü
TBA	Tiyobarbitürik asidin
TCA	Trikloroasetik asit
Th2	T helper 2
TNF β	Tümör nekroz faktör β
VCAM-1	Damarsal hücre adezyon molekülü
XO	Xanthine Oxidase

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: Normal bronşlar ve astımlı hastalarda bronşun görünümü.....	7
Şekil 2. 2: Astımda inflamatuvar zincirinin şematik sunumu.....	10
Şekil 2. 3: Eozinofillerin alerjik inflamasyonda göçü.....	12
Şekil 2. 4: Astımda inflamatuvar cevaba karşı hava yolunun düzenlenmesi.....	13
Şekil 3. 1: Lipid peroksidasyon sürecinin başlama aşaması	20
Şekil 3. 2: Lipid peroksidasyon sürecinin gelişme reaksiyonunda oksijen alımı	20
Şekil 3. 3: MDA oluşumu	21
Şekil 3. 4: Serbest radikallerin proteinlere etkisi	22
Şekil 3. 5: Serbest radikallerin DNA üzerine etkisi	23
Şekil 3. 6: Vücutta bulunan bazı antioksidanlar.	24
Şekil 3. 7: Enzim olan endojen antioksidanlar.....	26
Şekil 3. 8: Oksidatif denge.....	28
Şekil 3. 9: İnsanlarda oksidatif stres kaynaklı hastalıklar	28
Şekil 3. 10: Oksidatif streste astım patafizyolojisi.....	31
Şekil 4. 1: AGE-RAGE etkileşimi ve Nükleer faktör kappa-beta (NF-κB) aktivasyon sonucu meydana gelen değişiklikler	34
Şekil 4. 2: RAGE ve ek varyantlarının şematik gösterimi	36
Şekil 4. 3: Sürekli olarak görünen hava yolu hastalıklarının çözünür RAGE ve nötrofilik inflamasyon ilişkisinde önerilmekte olan şema	39
Grafik 5. 1: sRAGE kalibrasyon eğrisi	48
Şekil 6. 1: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla sRAGE seviyesinin dağılımları.	55
Şekil 6. 2: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla sRAGE seviyesinin dağılımları.	55
Şekil 6. 3: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla SOD seviyesinin dağılımları.	56
Şekil 6. 4: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla MDA seviyesinin dağılımları.	56
Şekil 6. 5: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla Katalaz seviyesinin dağılımları.	57
Şekil 6. 6: SOD ve FEV1 (%) arasında korelasyon grafiği	57
Şekil 6. 7: SOD ve BKS arasında korelasyon grafiği	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1: Risk Faktörleri	4
Tablo 3.1: Reaktif oksijen türleri (ROS).....	18
Tablo 3. 2: Enzim olmayan endojen antioksidanlar.....	27
Tablo 5. 1: Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.....	45
Tablo 6. 1: Astımı çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında incelemesi yapılan parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.	51
Tablo 6. 2: Astımlı çocuk hastaların hastalık aktivitesine göre iyi-kısmi ve kontrolsüz olarak karşılaştırılması.	52
Tablo 6. 3: Astımlı çocuk hasta grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r).....	53
Tablo 6. 4: Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)	54

1.GİRİŞ-AMAÇ

Astım; birden fazla enflamatuar hücre ve medyatörlerin önemli derecede rol almış olduğu, solunum yollarında tam ya da kısmi biçimde obstrüksiyonu ile karakterize olan bir hava yolu hastalıklarıdır (Kalyoncu 1998). Yapılan çalışmada çocukluk dönemi rahatsızlıklarının en fazla görülen hastalığı olduğunu ve bu hastalıkların çocukların gelişimleri üzerine oldukça önemli etkilerde bulunduğunu gösterilmiştir (Öztürk 2007).

Oksidatif stres; aşırı radikal üretimine maruziyet ya da yeterli bulunmayan antioksidan seviyesi olarak ifade edilir. Oksidatif stres, astım, karsinogenez, sedef hastalığı ve romatoid artrit gibi kronik enflamatuar hastalıkların patogenezinde rol oynar (Dzau ve diğ. 2006). Enflamatuar ve immün hücreler astım sırasında hava yollarında birikir ve fazla serbest radikal oluştururlar (Caramori ve Papi 2004). Astımlı hastalarda inflamatuvar ve immün hücreler; nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller gibi sağlıklı kişilere oranla daha çok reaktif oksijen türevleri üretmektedirler (Henricks ve diğ. 2001, Rahman ve diğ. 2006). Enflamatuar hücrelere verilen zarara ek olarak, oksidatif stresin aşırı radikal oluşumu veya zayıf oksidatif stabilite nedeniyle yetersiz antioksidan yeteneğinin sonucu olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Ciencewicki ve diğ. 2008, Caramori ve Papi 2004, Rahman ve diğ. 2006, Kirkham ve Rahman 2006, Ricciardolo ve diğ. 2006, Comhair ve diğ. 2002). Astımda oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin proteinler, lipidler ve DNA gibi moleküllerle oluşturduğu farklı belirteçler kullanılarak değerlendirilmesi yapılabilir (Ciencewicki ve diğ. 2008).

RAGE, akciğerlerde yüksek seviyelerde olan çoklu ligand tanıma reseptörleridir. RAGE, hem membran hem de çözünür bir reseptör olarak bulunur. Çözünebilir RAGE (sRAGE) formları proteolitik bölünme veya alternatif bir RNA eki ile üretilmektedir. sRAGE, RAGE sinyallerine karşı etkilidir (Zhang ve diğ. 2008). Bu etkiler, düşük RAGE seviyelerinin astımda nötrofilik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili olduğunu ve enflamatuar akciğer hastalıklarında koruyucu bir rolü olan araçlar olduğunu göstermektedir (Sukkar ve diğ. 2012, Zhang 2014).

Bu çalışmanın amacı astımlı hastalarda sRAGE düzeyleri ile hastalığın varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca astımda oksidatif stresin varlığını ve sRAGE düzeyleriyle ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Astım Tanımı

Astım, hava yolu daralması, hava akımı sınırlaması, hava yolu duvarı kalınlaşması ve mukus artışı ile karakterize yaygın bir kronik hava yolu hastalığıdır. Bu solunum yolu mukoza zarının duyarlılığında bir artış ve öksürük, göğüste sıkışma, nefes darlığı ve hışıltı semptomları ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır (Schatz ve Rosenwasser 2014).

Fizyolojik olarak başlıca hava akımı sınırlanması ile ilişkili hava yolunun daralmasıdır. Patolojik olarak ise kalıcı yapısal farklılıkların rol oynadığı kronik hava yolu inflamasyonudur. Gece veya sabaha karşı nöbetler eşliğinde öksürük, hışıltı klinik özelliklerindedir. Sıklıkla geri dönüşümlü bir hava yolu tıkanıklığı olarak tanımlansa da, geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon bozukluğuna dönüşebilir (Dunn ve diğ. 2018, Panettieri ve diğ. 2008). İnflamatuvar hücrelerin katkısıyla bu kronik inflamasyon ile hava yolunda daralma oluşturur. Bronşların aşırı duyarlılığı da astımın temel özelliklerini oluşturmaktadır (Bousquet ve diğ. 2000).

2.2 Epidemiyoloji

Astım, çocukluk döneminin en fazla görülen kronik olan hastalıkları arasında yer almaktadır. Bu hastalık dünya üzerinde yaklaşık olarak 300 milyon insanı etkisi altına aldığı düşünülen önemli bir problemdir (Boulet ve diğ. 2012). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 sonu verilerine göre, 2015'te 383 bin kişi astım nedeniyle yaşamını yitirdi. Astım için Küresel Girişim (GINA) 2016 raporunda, her yıl yaklaşık 346 bin kişinin astım nedeniyle hayatını kaybettiği açıklandı. (GINA 2016). Uluslararası Pediatrik Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması'na göre, merkezler arasında çeşitli farklılıklar bulundu ve prevalansı % 1 ile % 30,8 arasında olduğu anlaşılmıştır. Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmaya göre çocukluk döneminde astımın yaygınlık oranı %13,7–15,3 aralığında olduğu ortaya çıkmıştır (Mutlu ve Balcı 2010).

2.3 Risk faktörleri

Risk faktörleri; astım semptomlarını tetikleyenler ve astım gelişimini etkileyenler olarak ikiye ayrılabilir (GINA 2011). Bazı faktörler ise her ikisinde tetikleyebilmektedir. Fakat astım gelişimini ve semptomlarını tetikleyici ilişkileri oldukça kompleksdir. Risk faktörleri kişisel ve çevresel faktörler olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (Tablo 2.1) (GINA 2007).

Tablo 2. 1: Risk Faktörleri. (Ober ve Hoffjan 2006)

Kişisel Faktörler	Çevresel Faktörler
1. Genetik	1. Allerjenler
2. Atopi	2. Enfeksiyonlar
3. Cinsiyet	3. Sigara
4. Obezite	4. Beslenme
	5. Hava Kirliliği
	7. Sosyokültürel Durum
	8. Mesleki Duyarlılaştırıcılar

Genetik faktörler astımın ortaya çıkmasında etkili olan risk faktörlerinin başında geldiği görülmüştür (Ober 2005). Astımın şiddetlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel faktörlerdir. Bireyin astıma eğiliminin artması genlerin hem çevresel faktörler, hem de kendi aralarında olan etkileşim olduğu düşünülmektedir (Holgate 1999).

2.3.1 Kişisel Faktörler

2.3.1.1 Genetik

Bazı genlerin astım patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir ve tam olarak incelenmemiş kalıtsal bir temele sahip oldukları söylenebilir (Wiesch ve ark. 1999). Ebeveynlerden biri astımdan muzdarip olduğundan, çocukta astım gelişme riski %

20-30'a yükselir. Her iki ebeveynin de astımı varsa bu risk % 60-70'e kadar artar (GINA 2015, Massoli ve diğ. 2004, Çelik 2004).

2.3.1.2 Cinsiyet

Astımın görülme sıklığı cinsiyet ve yaşa göre değişken etkileri vardır. Çocukluk döneminde erkek çocuklarda astım iki kat daha fazla görüldüğü ortaya çıkmıştır. Yaş büyüdükçe bu fark azalmaktadır. Yetişkinlerde ise kadınlarda astım oranı daha fazla görülmektedir (Stridsman ve diğ. 2017).

2.3.1.3 Obezite

Vücut kitle indeksi artmış obez bireylerde astım daha fazla görülmekte ve daha zor kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Obez olan çocuk ve ergenlerde artmış havayolu obstrüksiyonu gözlemlenmiştir (Ekstrom ve diğ. 2018). Bu durumdaki çocuklarda astım tedavisi ve kontrol altına alınması daha zordur. Obezitenin solunum fonksiyonunu değiştiren bir solunum modeli geliştirdiği bilinmektedir (Shore ve Fredberg 2005). Adipoz dokuda artmış pro-inflamtuar sitokin üretimleri (IL-6, TNF-gibi) hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır (Muc ve diğ. 2016).

2.3.2 Çevresel Faktörler

2.3.2.1 Allerjenler

İçte ve dışta alerjenler astım oluşumlarına yol açmaktadır. Ev tozu akarları, kediler ve köpekler, polen ve küf, solunum yolu hastalıklarının astım belirtileri için risk faktörleridir. Alerjenle temas, çocuğun alerjeni, dozu, maruz kalma süresi, genetik ve yaş faktörlerine bağlıdır (Holgate ve diğ. 2015).

2.3.2.2 Enfeksiyonlar

Bronşiyal astım, hışıltı ve atopi gelişiminde solunum sinsitiyal virüsünün çocuklukta rolü iki şekilde olduğu ifade edilmiştir. İlki erken dönemde meydana gelen viral enfeksiyonların akciğerlerde işlem bozukluklarına sebep olması ve immün sistemlerinde hasar meydana getirmektedir. İkincisi ise, alerjik hastalıkları bulunan çocuklarda özellikle daha ağır biçimde olmasına neden olur ve ağır şekilde geçer (Von Mutius 2000).

Yapılan araştırmaların niteliklerinin farklı olması hijyene ilişkin yapılan araştırmalardan ve farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur. Viral enfeksiyonlar ile atopi arasında bulunan ilişkiler karmaşık bir yapıda bulunmaktadır. Viral enfeksiyonlar alerjik duyarlılık gelişimine katkıda bulunur ve bakteriyel enfeksiyonlar bağışıklık sisteminin gelişimine katkıda bulunurken, paraziter enfeksiyonların astımlara karşı koruyucu bir etkisi yoktur (Leonard ve diğ. 2004).

2.3.2.3 Mesleki Faktörler

Mesleksi astım, çalışılan ortamlarda belirli maddeler ile temas ve dokunma kaynaklı olarak meydana gelen astım biçiminde tanımlaması yapılmış ve bu durum 300'ü aşan farklı etkenler ile ilişkilendirilmektedir (Pearce ve diğ. 2007). Meslek yönünden astımların başlaması serum IgE aracılığı ve hücreli olan mediatörlerin sorumlu oldukları bilinir (Sastre ve diğ. 2003).

2.3.2.4 Sigara

Sigaranın kullanılması ya da sigara dumanlarına maruz kalınması astım anında akciğerlerin işlevlerini yitirmesine ve astımın gelişim göstermesi ile artmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda da hastalığı kontrol edilebilirliğinin az olması, steroidlerin etkilerinin azalma göstermesine neden olmaktadır. Hamile olan kişilerin sigara içmelerinin bebeklerin akciğer oluşumunu olumsuz yönde etkilemesine daha

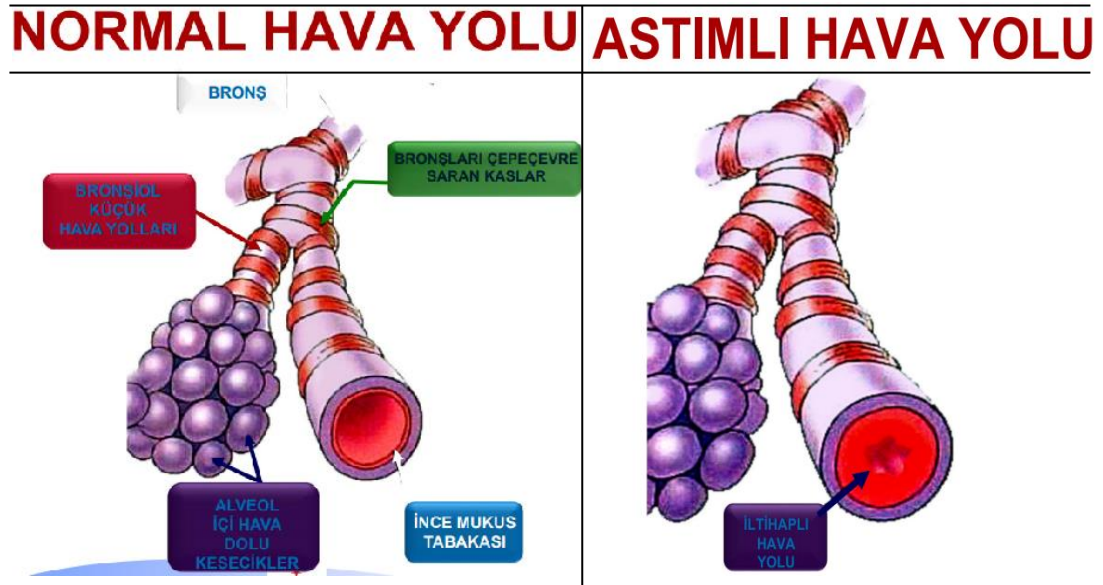
ilk senelerde hışıltı geçirme ihtimallerini 4 kat daha yükseltmektedir (Dezateux ve diğ. 1999)

2.3.2.5 Dış Ortam/ Ev İçi Hava Kirliliği

Hava kirliliklerinin olduğu ortamlarda yetişmiş olan çocukların akciğer gelişimlerinin olumsuz yönden etkilendiği ancak bu durumun astıma neden olup olmadığına ilişkin bilinen bir veri yoktur (Gauderman ve diğ. 2004). Sık derecede meydana gelen astım şiddetlenmeleri özellikle hava kirliliği ile paralel olarak geliştiği ortaya çıkmıştır (Anto ve diğ. 1999, Marks ve diğ. 2001).

2.4 Patofizyoloji

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığıdır. Astım patofizyolojisinde hava yolu mukozasının ödemi, bronşlarda artan mukus, hava yollarının daralması, bronkospazm, hava yolu aşırı duyarlılığı ve inflamasyonu yer alır. Bronş duyarlılıkları inflamasyon duyarlılıkları ile bağlantılıdır. İnflamasyona bağlı olarak bronş duyarlılığı gelişir. Bunun sonucunda bronkospazm gelişir ve hastanın semptomlarında artış meydana gelir (Rudolph ve diğ. 2002).



Şekil 2. 1: Normal bronşlar ve astımlı hastalarda bronşun görünümü. (Toraks 2018)

Hava yolları uyaranlara karşı bronş çapını değiştirebilen dinamik bir yapıdan meydana gelmektedir. Astımda, solunum yolları soğuk hava, toz ve duman gibi tahriş edici özelliği bulunan maddelere göre oldukça hassastır. Bronşiyal daralma, sağlıklı insanları etkilemeyecek kadar küçük uyarıların arka planında bile ortaya çıkar. Bu duruma bronş aşırı duyarlılığı (BAA) denir (Siraganian 1993).

2.5 Patogenez

Astım patojenezinde birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içermektedir. Astım semptomları ve hava yollarının duyarlılığı inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (GINA 2012).

2.5.1 Hava Yolu İnflamasyonu

Hava yolu inflamasyonu astımda süreklilik gösterir. İnflamasyonun hava yollarını etkilediği fakat fizyolojik olarak etkilerinin orta boy bronşlarda etkili olduğu bilinmektedir. Hava yolu inflamasyonunun doğası, tüm astım klinik formları ve alerjik ve alerjik olmayan durumları olan gruplar da dahil olmak üzere tüm yaş grupları için aynı görünmektedir (Şekerel ve Karaatmaca 2015).

Alerjik hastalıklarda IgE aracılığıyla mast hücrelerinin salınımı sonucu eozinofiller aktifleşir. Bu durum özellikle T helper 2 (Th2) sitokini olan T lenfositleri ile ilişkilidir. Mast hücreleri, T-lenfositleri, dendritik hücreler, eozinofiller, nötrofiller ve makrofajlar, düz kas epitelyal ve endotelyal hücreler olan inflamatuvar hücrelerdir; Miyofibroblastlar, fibroblastlar ve solunum yollarının sınırları, inflamasyon ile ilişkili hava yollarının yapısal hücreleridir (Valero ve diğ. 2017, Toraks 2010).

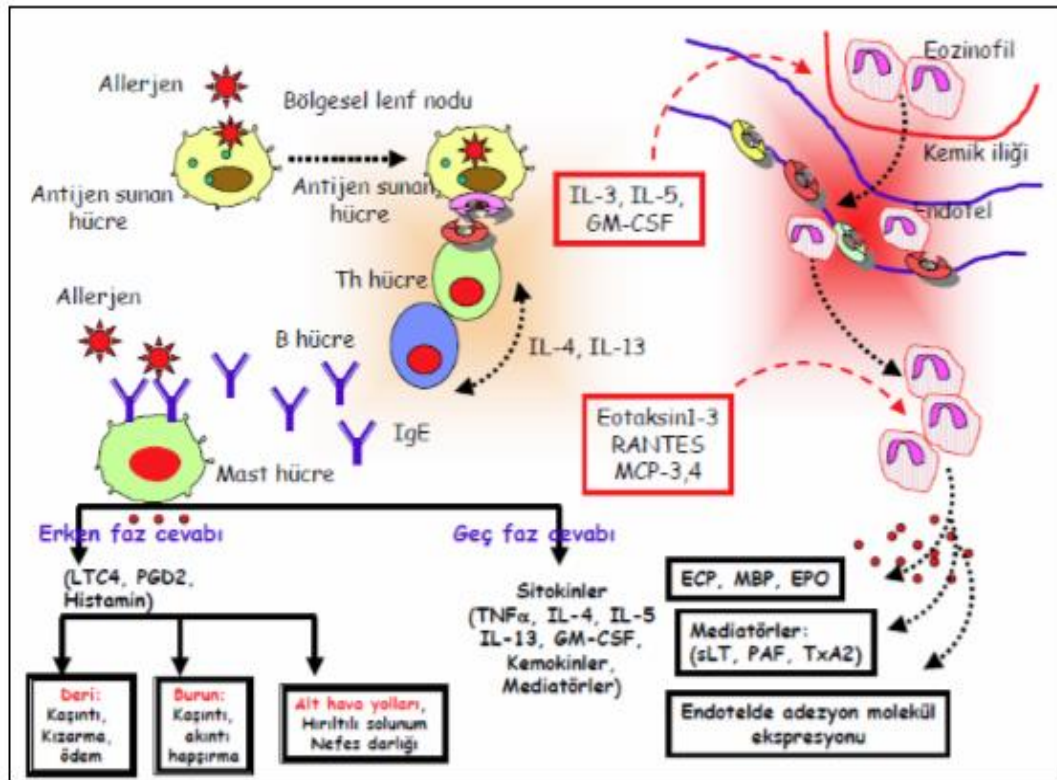
Antijen sunumu astımdaki inflamatuvar mekanizmayı tetikleyen ilk olaydır. Hava antijeni, hava yollarının epitelindeki antijen sunan hücreler tarafından yakalanır. Dendritik hücrelerin yüzeyinde sınıf II, lökosit antijeni (HLA) durumunda, daha önce antijene rastlamamış olan T-lenfositlerinde (T0) antijen parçaları görülür.

T0, lenfositler üzerindeki reseptörler yoluyla antijeni tanıyarak aktifleştirir. Sonuç olarak, dendritik hücreler ve T0 lenfositleri arasındaki antijenin sunumundan sonra, T0 ortamdaki sitokinlere göre değiştirilir. Antijenin sunulduğu ortamda interferon γ (IFN- γ) ve interlökin 12 (IL-12) miktarı fazlaysa T0 hücreleri Th1 yönüne doğru farklılaşma gösterir. Eğer ortamda IL-4 fazla ve IL-12 yokluğunda T0 lenfositler Th2 yönüne doğru farklılaşırlar. Ayrıca bir alerjen için antijen oluşturan hücrelerde CD 80 molekülü yerine CD 86 salınımı artmışsa T lenfositleri Th2 olarak farklılaşma gösterir (Russkamp ve diğ. 2019, Bousquet ve diğ. 2018).

Th1 hücreleri granülosit makrofaj koloni uyarma faktörü (GM-CSF), tümör nekroz faktörü β (TNF β), IFN-y, IL-2 ve IL-3 salgılar. Bu sitokinler, aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesine neden olur. IFN-y üretimi Th1'i ayırt ederek elde edilir, IgE üretimi Th2 ile inhibe edilir ve farklılaştırılır. IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 ve GM-CSF Th2 hücrelerinden salınan çeşitli sitokinlerdendir. IL-4 ve IL-13, B-lenfositleri IgE (izotip değişimi) üretir. IL-4 ve IL-13'ün atopi oluşumunda rol oynayan sitokinler olduğu söylenebilir (Russkamp ve diğ. 2019). IL-5, IL-3 ve GM-CSF, diğer Th2 türevi sitokinler, olgunlaşma bölgesinde, inflamasyon bölgesinde eozinofilleri biriktirir ve aktive eder (Hassani ve Koenderman 2018, Mitamura ve diğ. 2018). Bu sitokinlerin hava yollarında meydana gelen eozinofilik inflamasyonda rol oynadığı söylenebilir. IgE molekülleri, hücrelerin yüzeyinde düşük afiniteye sahip bir IgE reseptörüne (Fc γ R2) ve yüksek afiniteye sahip IgE reseptörüne (Fc γ R1) bağlanır (Matucci ve diğ. 2018). Vücuta tanınmış olan alerjen, aynı antijenle tekrar karşılaştığında bu antijene özel olan iki ya da daha fazla IgE antijen aracılığı ile köprüleşince iki Fc reseptörü arasında bir bağ oluşturur (Schroeder ve diğ. 2010). Bu da içeriği ortama ve kalsiyumun hücreye akışını serbest bırakmak için mast hücre granüllerinin çatlamasına yol açar. Aynı zamanda, bu bağlantı olayı tarafından başlatılan bu reaksiyon, yeni sitokinlerin salınımına sebep olur. Bu bağlanmayı takiben, daha önce mast hücrelerinde salınan ve depolanan serotonin, histamin ve prostaglandin D2 (PGD2), lökotrien C4 (LTC4) gibi araçlar, erken faz reaksiyonu başlatır (Boonpiyathad ve diğ. 2019).

IgE üretimine, hava yolu düz kaslarını doğrudan aktifleştirmesine, eozinofilik inflamasyona ve Th2 farklılaşmasına mast hücrelerinin içerdikleri IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α aracılığıyla katkı sağlarlar (Ferreira ve diğ. 2018). Erken faz reaksiyonu mukozal ödeme, mukus sekresyonuna ve 15-30 dakika içinde bronş daralmasına sebep olur (Palaniyandi ve diğ. 2011, Heeringa ve diğ. 2018).

Astımda inflamatuvar zincirinin şematik olarak gösterimi Şekil 2.2' dedir (Hirst 2004).

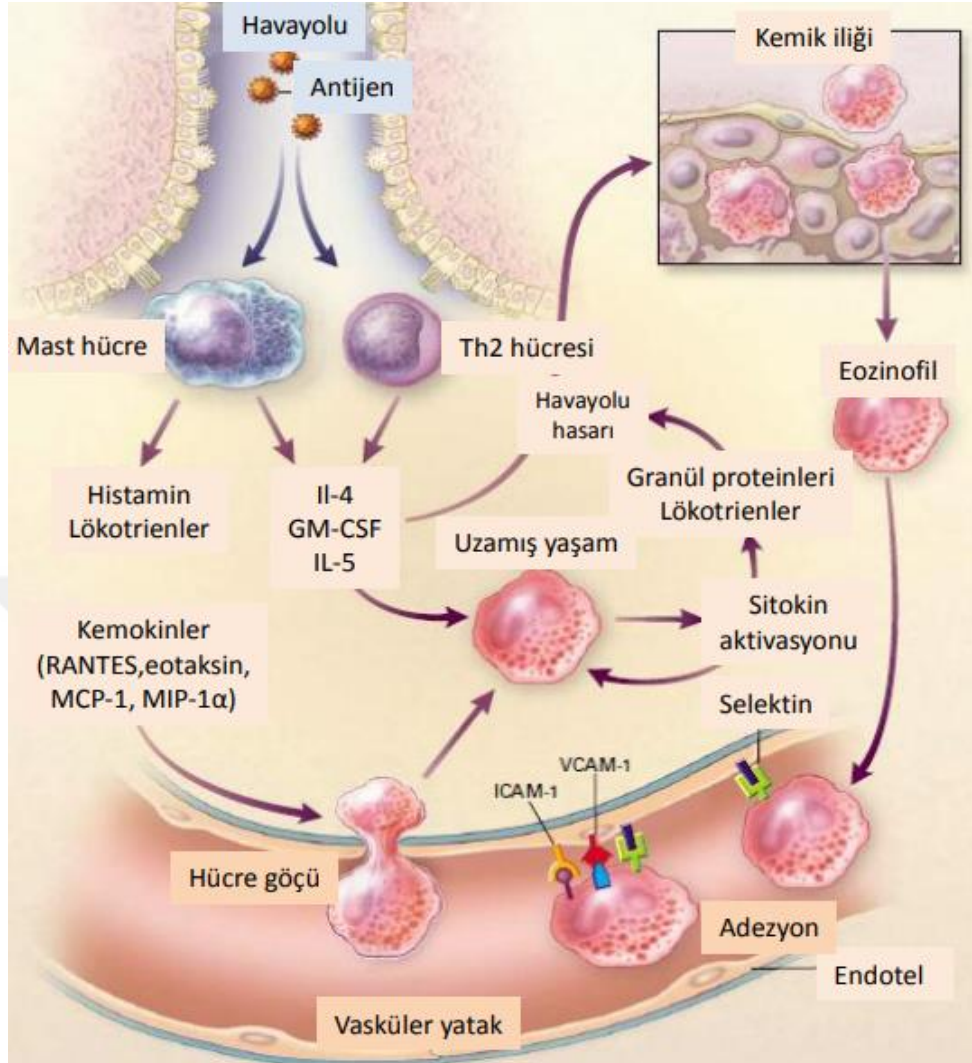


Şekil 2. 2: Astımda inflamatuvar zincirinin şematik sunumu (Hirst 2004).

Birkaç dakika içinde, astım inflamasyonuna yanıt olarak, solunum yollarında daralma ve bronşların düz kaslarında bir azalma olur. Düz kasların kasılmasından sonra, hava yolları kanallarının daralmasıyla alveollerde hava kalır. Düz kaslardaki bu değişikliğin nedeni bilinmemekle birlikte, bazı inflamatuvar aracılardan hiperplaziye neden olduğuna inanılmaktadır. Bunlar prostoglandinler (PGF₂ alfa, PGD₂, PGG₂), lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄), bradikinin, histamin ve PAF gibi mast hücre aracılarının yanı sıra nörohormonlardır (Fajt ve diğ. 2013). Histamin, H1 reseptörleri yoluyla düz kaslara etki eder. Ayrıca, vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks,

kasılmaya neden olan parasempatik hareketlerin oluşumunu başlatır. Bu, kasılma uyarılarının ve düz kas kasılmasının salınmasına neden olur (Ammit ve Panettieri 2001). Astımda hava yolu daralması tersine çevrilebilir. Nötrofiller, lenfositler ve bazofiller, özellikle eozinofiller ve T-lenfositler dahil olmak üzere hücrelerin inflamasyonu ve migrasyonu ile ilişkilidir. Mast hücreleri, sadece reaksiyonun erken safhasında değil, reaksiyonun geç safhasında da önemli bir rol oynayan eozinofiller ve IgE üretimine karşı etkilidir. Geç faz reaksiyonu sonucu düz kas liflerinin büyümesi, hava yolu epitelinde hasar, bazal membranda kalınlaşma ve hücre dışı matriks yapısında değişiklikler meydana gelmektedir. Hava yolu yapısal özellikleri mediyatör ve sitokinlerin etkileşimi ile değişir. Dolaşımda lökosit ve eozinofiller alerjik inflamatuvara cevap olarak akciğere giderler. Eozinofillerin burada kalabilmesi için interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), plazma selektin (P selektin) ve damarsal hücre adezyon molekülüne (VCAM-1) ihtiyaç duyarlar. Eozinofiller bronşların mukoza zarlarına göç eder, apoptozu yavaşlatır, yaşamlarını uzatır ve aktif hale gelir. Eozinofil aktivasyonu, daha önce sentezlenen ve sitoplazmik granüllerde depolanan eozinofillerden türetilen katyonik eozinofilik protein, bazik protein, eozinofilperoksidaz ve nörotoksin gibi proteinler üretir (Pham ve diğ. 2016).

Eozinofillerin alerjik inflamasyonda göçü Şekil 2.3'de gösterilmiştir.



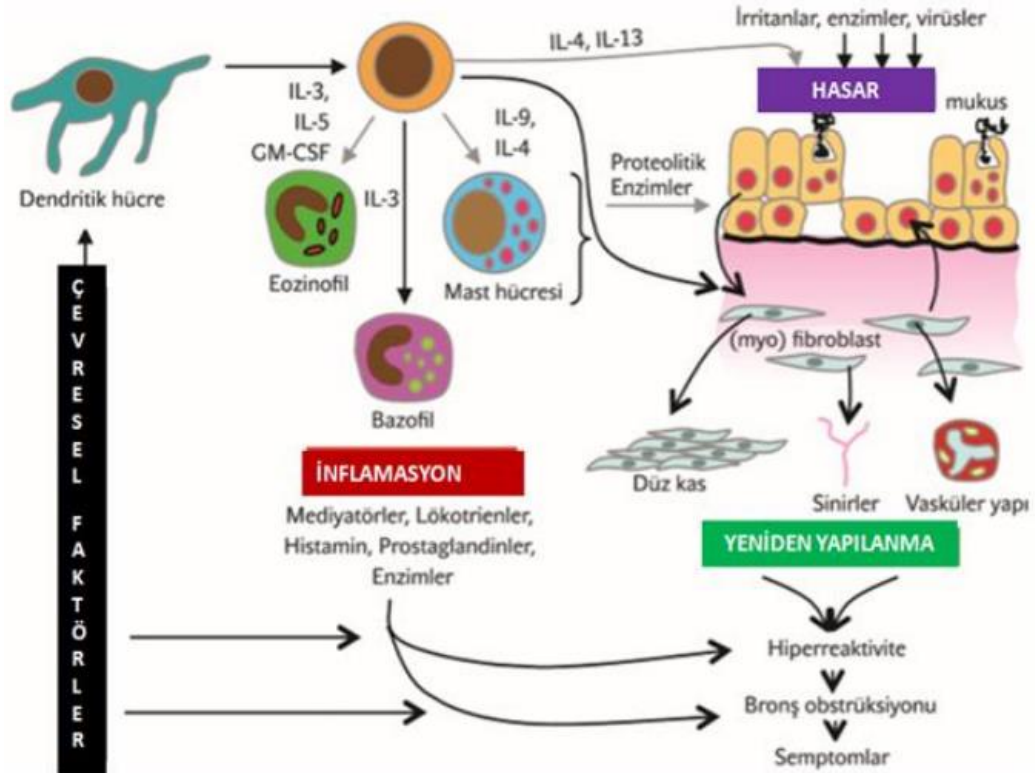
Şekil 2. 3: Eozinofillerin alerjik inflamasyonda göçü. (Robinson 2004).

Endotel hücresi, fibroblastlar, miyofibroblastlar, düz kas hücresi, hava yolu epiteli ve hava yolu sinirleri de astım patogeneğinde rol oynarlar. Düz kas hücreleri ve hava yolu epiteli çevresel uyarılar tarafından kemokin, sitokin ve lipid mediyatörleri gibi birçok inflamatuvar proteinlerin salınımı gerçekleşir. Endotel hücreler inflamatuvar hücreleri kan dolaşımından hava yollarına aktarırken, fibroblastlar ve miyofibroblastlar hava yolu rekonstrüksiyonu sırasında proteoglikan ve kollajen gibi bağ dokusu bileşenleri üretir (Suzuki ve diğ. 2017, Brooks ve diğ. 2017).

Astımda viral enfeksiyonlar ve alerjenler sebebiyle hava yolu epiteli hasarı meydana gelir. Sonuç olarak epitelde bozulmalar oluşur (Holgate 2007). Hasarlı

epitel, bariyer fonksiyonunun çıkarılmasından sonra çeşitli sitokinlerin salgılanması ve büyüme durumlarına ilişkin tedavi edilmeye çalışılmaktadır (Hamilton ve ark. 2005). Sonuç olarak, hava yollarındaki inflamatuvar reaksiyona ek olarak, hava yolu yeniden modellenmesi adı verilen karakteristik yapısal değişiklikler meydana gelir (Izuhara ve diğ. 2016). Subepitelyal fibroz, peribronşiyal düz kas hiperplazisi, goblet hücresi büyümesi ve hiperplazi, artmış mukus sekresyonu ve artmış hava yolu yeniden şekillenmesi yeniden modelleme olarak adlandırılır. Hava yolunda düz kasların büyümesi ve hücre sayısının artışından kaynaklı doku büyümesine bu da hava yolu duvar kalınlığında bir artışa neden olur. Bodrum zarının kalınlaşmasına subepitelyal fibroz denir. Subepitelyal fibrozun, enflamatuvar hücreler tarafından salgılanan sitokinlere yanıt olarak fibroblastların aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Wittekindt 2017).

Astımda inflamatuvar cevaba karşı hava yolunun düzenlenmesi Şekil 2.4' te verilmiştir.



Şekil 2. 4: Astımda inflamatuvar cevaba karşı hava yolunun düzenlenmesi. (Kılınç ve Akgün 2016).

2.6 Çocukluk Çağında Astım

Astım çocukluk döneminde en fazla rastlanmakta olan kronik üst solunum yolu hastalıklarındandır. Kronik inflamasyon, hırıltı, öksürük, nefes darlığı solunum yolu duyarlılığına neden olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta, değişen şiddette bronşta daralmalar gerçekleşmektedir. Çocukluk çağında özellikle geceleri artış gösteren öksürmeler genel olarak astımın göstergesi olmaktadır. Gündüz yapılmakta olan muayenelerde bu lezyona rastlanmayabilir. Bir alerjen durumunda, nefes darlığının ciddiyeti, mevsimsel değişikliklere, aile astımına veya tanı ve tedavi için yararlı olan bir atopik alerjinin semptomlarına bağlı olarak değişir (Toraks 2016).

2.7 Klinik Tanı ve Kullanılan Biyolojik Belirteçler

Astım hastalıklarına doğru tanı konulması ve uygun tedavilerin uygulanması gerekmektedir. Özellikle astım durumları çocuk yaşta olan kişilerde muayene esnasında görülmemesi ve sonra görülme durumu oluşabilir. Tanılar belirli dönemlerde oluşan hışıltı, nefes darlığı, nefes almada zorluk yaşanması esnasında var olduğuna ilişkin tanı konulabilir (Levy ve diğ. 2006). Gece nefes almada darlık yaşanması, uygun şekilde astım tedavilerine karşılık vermesi astım tanılarının doğruluğunu desteklemektedir. Aile içinde kronik astım rahatsızlığının olması teşhis konulmasını kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda egzersiz astım hastalıklarının semptomlarının meydana gelmesinde oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. (Anderson ve diğ. 2002).

Laboratuvar alanında gerçekleştirilen testler tanıya destek olmak ve hastalıkları izlemek adına yapılmaktadır. Solunum yollarında astım geri dönüşümlüdür (GINA 2011). Hava akımları kısıtlamalarında farklı yöntemler bulunmaktadır. 5 yaşının üzerinde bulunan çocuklar için solunum fonksiyon testinde (SFT) iki farklı yöntem başvurulmaktadır (Şekerel 2015). Birincisi spirometri (FEV1) (birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim), ikincisi zorlu viral kapasite (FVC) ve tepe akım hızı (PEF) ölçümleridir.

Astımda hava yolu inflamasyonunu değerlendirmek adına sıkça kullanılan akut faz reaktanları; spontan veya uyarılmış balgamda toplam hücre sayısı, toplam IgE sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı ve lenfosit sayısıdır (Kılıç ve diğ. 2012, Dunn ve diğ. 2018). Eozinofil inovasyonda öncü rol oynayan bir efektör hücredir. Alerjik reaksiyonlarla uyarıldığında, kan eozinofilleri, hücre yapışma molekülü-1'den (ICAM-1) ve endotelin yüzeyinde görünen integrin ailesinden yapışma moleküllerini kullanarak dokuya göç eder. Eozinofiller salgıladıkları lökotrienlerle düz kas hücrelerini uyararak endotelyumu uyarır, bu da geçirgenlikte bir artışa yol açar (Nakagome ve Nagata 2018). Şüpheli astımı olan çocuklarda yüksek kan eozinofilleri mutlaka belirli bir alerjik hastalığı göstermez. Başka bir deyişle, eozinofiller alerjik hastalıklarda her zaman gözlenmediğinden, teşhis değeri düşüktür (Şekerel 2015).

IL-3, IL-4, IL5, bazofilik ve mast hücrelerinden lenfositlerin ayırt edilmesinde, IL-17, IL-21 ve IL-22 üreten Th1 ve Th17 hücreleri gibi diğer Th hücre alt-grupları ise nötrofilik astımda baskındır. IL-17, nötrofillerin akciğerlere alınmasından sorumludur (Agache ve Akdis 2016). Şiddetli astım hastalarından bronkoalveoler lavajdaki CD4 + T hücrelerinin yüzde altmışı doğal öldürücü T hücreleridir. Şiddetli astımı olan hastaların periferal kanında ve balgamında bu hücrelerin sayısı da önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür (Iwamura ve Nakayama 2018, Koh ve Shim 2010, Carpio-Pedroza ve diğ. 2013).

Spesifik IgE ölçümü, duyarlılıkları düşük olan pahalı bir yöntem olup, atopi tanısında kişisel olarak önemi bulunmamaktadır. Bir hasta solunum semptomları geliştirdiğinde, eozinofilik pnömoni, paraziter enfeksiyonun ayırıcı tanısı için anormal göğüs radyografisi ile birlikte bir hemogram ve bir nazal polipozis kullanılabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonları, ter kistik fibrozis, kirpik yapı ve fonksiyonları, serum immünoglobulin ve humoral immün yetmezlik ayırıcı tanısı, kronik sinüzit otitis media ve bronşektazili hastalarda sık görülen mikobakteriyel enfeksiyonlar için PPD (safılaştırılmış protein türevi) uygulaması yapılacak olan tedaviler arasında yer almaktadır (Bacharier ve diğ. 2008). Ayrıca inflamasyon

durumunda C-Reaktif proteini (CRP) bakılabilir. CRP keşfedilmiş ilk “akut faz” proteindir (Seligman ve diğ. 2012). CRP-bağlantılı fosfokolin molekülü ve C-polisakarit ve bakteri ve konakçı hücrelerin zarlarının diğer bileşenleri karşılık verir (Dhingra ve diğ. 2007). Serum CRP düzeylerinin belirlenmesi hızlı, basit ve ucuz bir prosedürdür ve sonraki CRP ölçümleri, ciddi enfeksiyonlar nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalar için uygulaması yapılan klinik tedavi yöntemleri haline gelmiştir (Bruns ve diğ. 2008).

CRP klasik tamamlayıcı metabolik yol, fagositoz uyaranları tarafından aktive edilir, immünoglobulin reseptörlerine bağlanır ve çeşitli moleküller ile etkileşir (Black 2004). CRP hassas bir enflamatuar biyobelirteçtir, ancak düşük bir özgüllüğe sahiptir. Örneğin, obezite, sigara, üremi, diyabet, düşük fiziksel aktivite, kronik yorgunluk, hipertansiyon, uyku bozuklukları, alkol tüketimi, depresyon, yaşlanma ve diğer durumlar, inflamasyon koşullarını içermez. CRP yaygın olarak rutin in vitro laboratuvar testleri ve doku hasarını gösteren hassas, kalitatif / kantitatif bir test olarak kullanılır. Bununla birlikte, bu belirteçlerden biri yeterli olmadığından, yeni belirteçlerin aranması hızlı bir şekilde devam etmektedir (Seligman ve diğ. 2012).

3.OKSİDATİF STRES

3.1 Serbest Radikaller

Metabolizma sırasında vücutta oluşan eşlenmemiş elektronları olan kararsız, kısa ömürlü, düşük moleküler ağırlıklı moleküllerdir. Serbest radikallerin üretimi birçok patolojik ve fizyolojik olayın bir parçasıdır. Oksijen enerjiye dönüştürüldüğünde besinler oluşur. Oksijen molekülleri metabolizma sırasında oldukça reaktif ara ürünler oluşturur. Serbest hücre metabolitleri metabolik olaylar için kullanılır. Bu reaktif ara ürünler hücresel bileşenler olan protein, DNA ve lipid yapılarına zarar verir. Zararlı bir etkiye sahiptir ve vücut için gerekli işlevlerin oluşumunda önemli bir rol oynar. Örneğin hidroksil radikali, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit (Devasagayam ve diğ. 2004, Droge 2002, Fang ve diğ. 2002, Lander 1997, Schreck ve Baeuerle 1991, Valko ve diğ. 2007). Çeşitli kimyasal ve fiziksel olaylardan dolayı sürekli bir radikal üretimi yapılmaktadır. Hücresel koşullar altında çeşitli ve önemli miktarlarda radikal üretimler bulunmaktadır. Bunlar temel olarak 3 temel mekanizmadan oluşur (Halliwell ve diğ. 2001).

1. **Kovalent bağın hemolitik olarak kırılması** : Yüksek enerji dalgaları ve yüksek sıcaklıkta (500-600 ° C) kimyasal bağların kopmasıyla oluşur. İmha sırasında, bağ yapısındaki elektronların her biri ayrı atomlara yerleşmektedir. Böylece, bölünmemiş bir elektron her iki atomda da kalır. Kovalent bağın hemolitik bölünmesinin bir sonucu olarak, serbest radikallerin oluşumu, bölünemez elektronların her biri ayrı atomlarda kaldığında oluşur
($X : Y \rightarrow X \cdot + Y \cdot$).
2. **Bir molekülün elektron kaybı yada heterolitik bölünmesi**: Heterolitik bölünme sırasında kovalent bağın ortasına getiren bu iki elektron atomlardan birisine yerleşir ($X \rightarrow X \cdot + e^-$ $X : Y \rightarrow X^- + Y^-$).
3. **Bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi**: Reaktif özellik taşıyan yapılar elektron eklenmesiyle oluşmaktadır ($X + e^- \rightarrow X \cdot^-$)

Pozitif, negatif yüklü veya nötr olabilen serbest radikaller, esas olarak biyolojik sistemdeki elektron transferi sırasında ortaya çıkarlar (Akkuş serbest radikalleri ve fizyopatolojik etkileri, Mimosa Yayınları, 1995).

3.2 Reaktif Oksijen Türleri

Nitrojen ve oksijen kaynaklı serbest radikaller olabilir. Nitrojen içeren reaktif nitrojen türleri (RNS) ve oksijen içerenler ise reaktif oksijen türleri (ROS) diye adlandırılır. Hem ROS hem de RNS birlikte serbest radikalleri ve radikal olmayan diğer reaktif türlerini oluşturur (Lien Ai Pham-Huy ve diğ. 2008). Ancak daha yüksek konsantrasyonlarda, biyomoleküllerde potansiyel zarar sonucu ROS oksidatif stres ve RNS ise nitrosatif stres üretir. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan eksikliği sonucu ve aşırı ROS / RNS üretimi oksidatif stres ve nitrosatif stres oluşturur (Lien Ai Pham-Huy ve diğ. 2008). Oksijenden oluşan radikaller oksidatif stres ürettiği için ROS önemli serbest radikallerdir (Tablo 3.1.) (Karabulut ve diğ. 2016).

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\cdot -}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH^{\cdot}	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	ROO^{\cdot}	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	RO^{\cdot}	Singlet oksijen	1O_2
Hidroperoksil	HO_2^{\cdot}	Ozon	O_3
Lipid peroksil	LOO^{\cdot}		

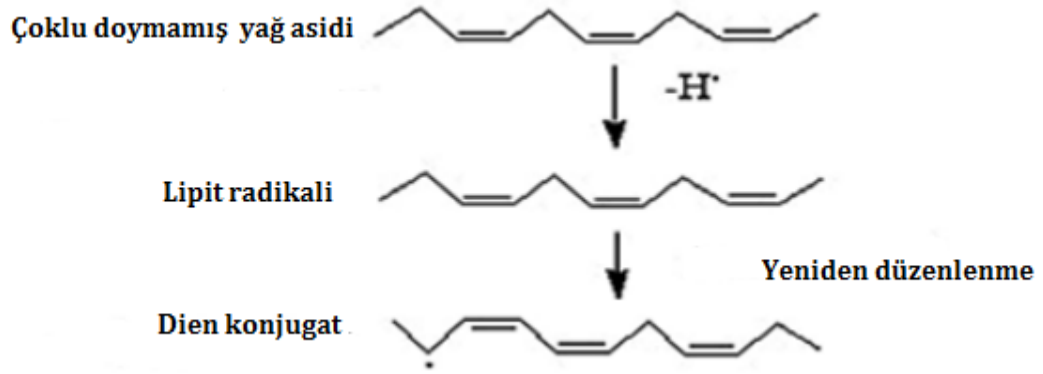
Tablo 3.1: Reaktif oksijen türleri (ROS). Karabulut (2016).

Biyolojik olaylarda meydana gelen atıklarla ve toksinlerle beraber vücutta üretilen serbest radikaller birçok patolojik ve fizyolojik olaylarda rol alırlar (Sen ve diğ. 2010). Fazla ROS, lipitler, proteinler ve DNA dahil birçok biyomolekülleri hasara uğratabilir. Diyabetes mellitus, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, katarakt, solunum hastalıkları ve yaşlanma sürecinde etkileri vardır (Sarma ve Mallick 2010).

3.2.1 Reaktif oksijen türlerinin lipidler üzerine etkisi

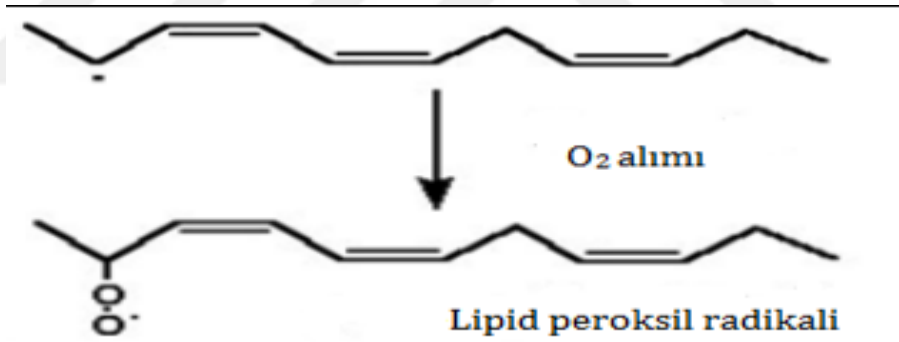
Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerden kaynaklanan bir hidroksil radikalının oluşturduğu önemli bir hasar reaksiyonudur. Fosfolipitlerin çoklu doymamış yağ asidi kalıntıları serbest radikaller tarafından oksidasyona karşı daha hassastır (Siems ve diğ. 1995). Lipid peroksidasyonu, çeşitli patolojik durumlara dahil olması nedeniyle *in vivo* olarak çok önemlidir (Bast 1993). Lipid peroksidasyonu, örneğin azalmış akışkanlık, membran fonksiyon kaybı, membrana bağlı enzimlerin ve reseptörlerin inaktivasyonu sonucu ile oluşur (Marnett 1999, Grotto ve diğ. 2009).

Lipit peroksidasyonu organizmada 3 aşamada gerçekleşmektedir. Bunlar; başlama, gelişme ve sonlanma reaksiyonlarıdır. İlk olarak, serbest radikal atakları ve yağ asidindeki (LH) metilen gruplarından (CH₂) hidrojeni merkezi karbon olan bir lipit radikalının (L[•]) oluşması ile başlar (Şekil 3.1). Bu oluşan lipit radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girer. Bunun sonucunda bir lipit peroksil radikali (LOO[•]) oluşur. Oluşan lipit peroksil radikali (LOO[•]), endoperoksitler oluşturmak üzere zicirleme reaksiyonu yoluyla yeniden düzenlemeye tabi tutulur (Şekil 3.2). Lipit peroksidasyonunu sonucu 4-hidroksil nonenal (4-HNA) ve malondialdehit (MDA) oluşur. Bu da DNA ve proteinlere zarar verir (Şekil 3.3) (Esterbauer 1991, Marnett 1999, Halliwell ve Gutteridge 1984). Bu lipit peroksil radikalleri, hidrojen atomlarını lipit moleküllerinden ayırarak peroksidasyon sürecini daha fazla uzatabilir. Vücutta araşidonik asidin esterleştirilmesiyle üretilen prostaglandin benzeri maddeler olan izoprostanlar, lipit peroksidasyonunda önemlidir. Oksidatif lipit hasarında yapıcı olarak rol oynar (Aruoma 1998).

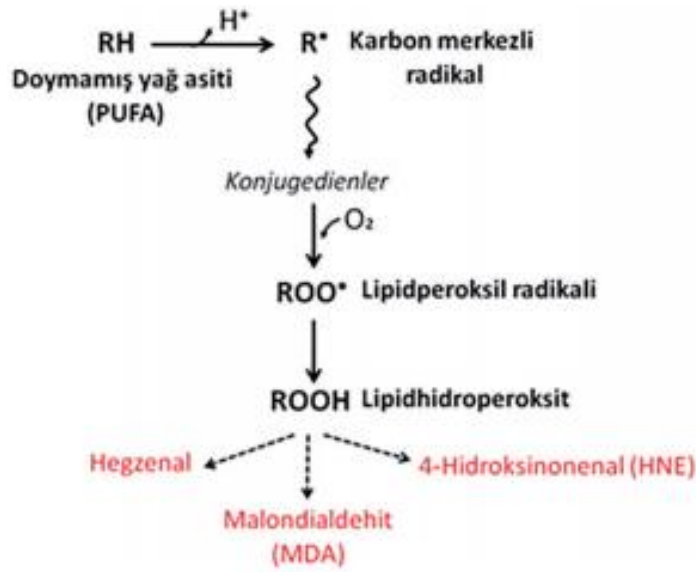


Şekil 3. 1: Lipid peroksidasyon sürecinin başlama aşaması. (Halliwell ve Gutteridge 1984).

Lipid hidroperoksitler (LOOH) ve diğer radikal ürünler, bir büyüme reaksiyonunda lipit peroksit radikallerinden oluşur. Bu fenomen kendinden katalizör ile tekrarlanır. Lipid peroksidasyon reaksiyonunun ilk ürünü LOOH'dur (Halliwell ve Gutteridge 1984).



Şekil 3. 2: Lipid peroksidasyon sürecinin gelişme reaksiyonunda oksijen alımı. (Halliwell ve Gutteridge 1984).



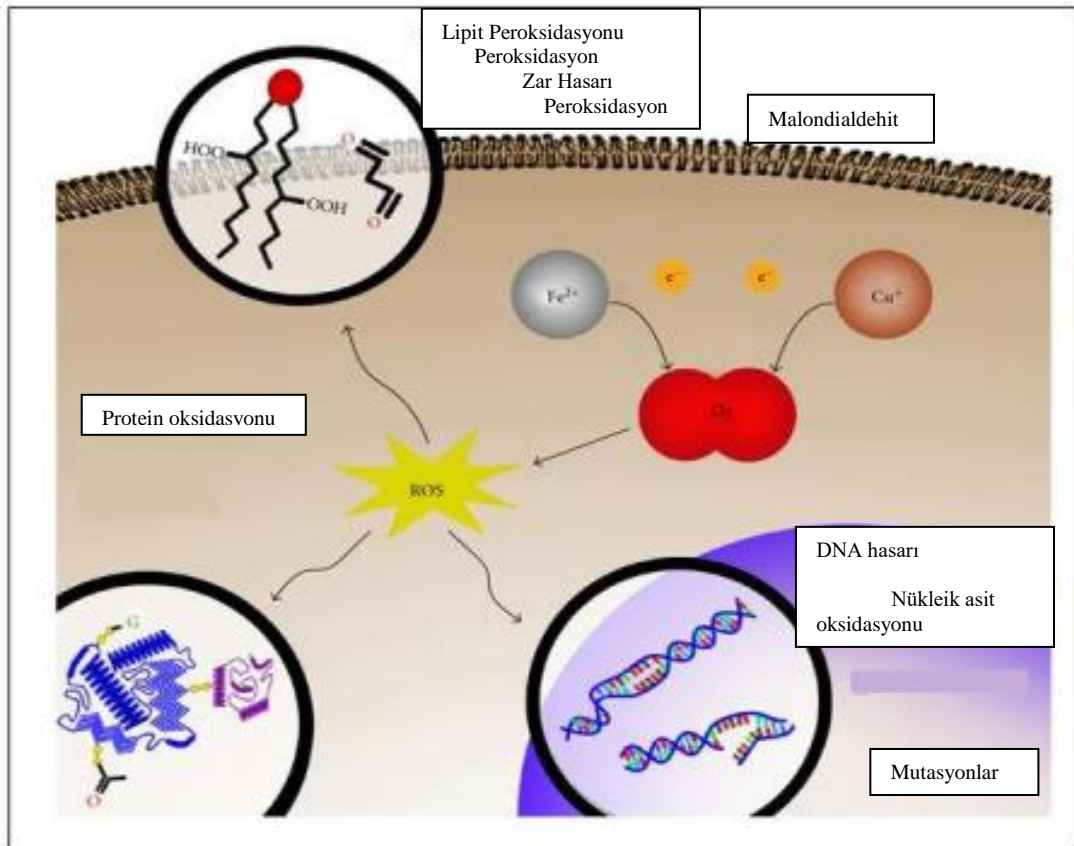
Şekil 3. 3: MDA oluşumu. (Esterbauer 1991).

Araşidonik asidin oksidasyonundan kaynaklanan izoprostanlar kan, idrar ve vücut sıvılarında da ölçülebilir. Kararlı bir bileşik olarak, astımda oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılabilir (Wood ve diğ. 2000).

3.2.2 Reaktif oksijen türlerinin proteinler üzerine etkisi

ROS proteinlerde bulunan farklı amino asitleri okside ederek protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna neden olur. Proteinlerin denatürasyonu ve işlevinin kaybı, enzim aktivitesinin kaybı, reseptörlerin ve taşıma proteinlerinin işlevinin kaybı ile sonuçlanır. Protein hasarının boyutları radikalın toksisite gücüne ve proteinin hücrel lokalizasyonuna göre değişebilir. Kükürt içeren amino asitler (metiyonin ve sistein gibi) oksidasyona karşı daha hassastır ve sırasıyla disülfidlere ve metiyonin sülfoksite dönüştürülür (Prokai ve diğ. 2007). Serbest radikallerin etkisi sonucunda merkezi karbon olan organik radikaller ve özellikle sülfür radikalleri oluşur. Serbest radikallerin etkisinin bir sonucu olarak, yapılarında çok sayıda disülfür bağı olan albümin ve immünoglobulin G (IgG) gibi proteinlerin üçüncül yapıları normal işlev göremez hale gelir (Rao ve diğ. 2011). ROS, lizin, prolin, treonin ve arginin gibi amino asit kalıntılarının oksidatif hasarına neden olur ve karbonil türevleri verir. Proteinlerde karbonil gruplarının varlığı, ROS aracılı protein oksidasyonunun belirteci olarak kabul edilmiştir. Hem (hemoglobin) proteini gibi, her iki serbest protein de önemli ölçüde zarar görür. Özellikle, hidrojen peroksidin

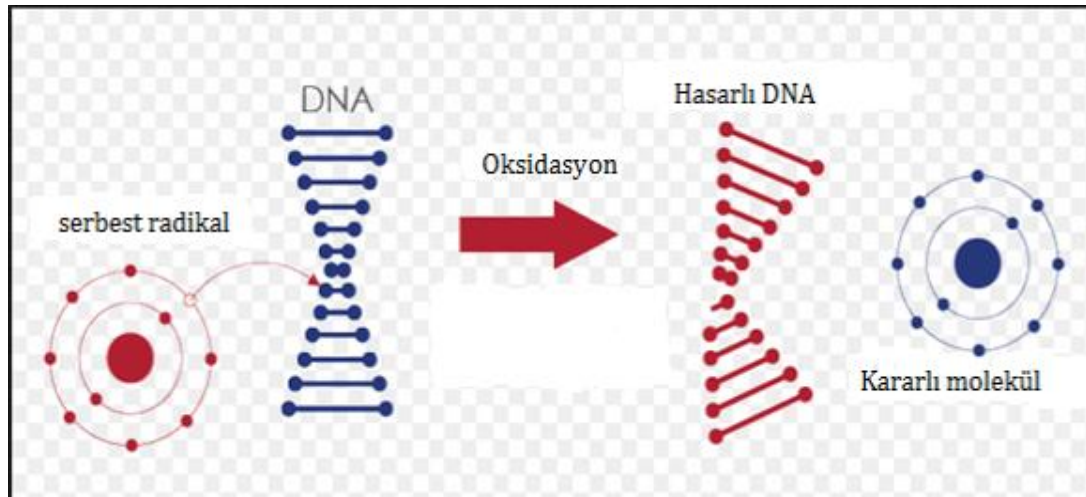
(H_2O_2) süperoksit ($O_2\bullet$) veya oksihemoglobin radikalleri reaksiyonun bir sonucu olarak methemoglobin oluşturur (Dalle-Donne ve diğ. 2003).



Şekil 3. 4: Serbest radikallerin proteinlere etkisi. (Castellani ve diğ. 2010)

3.2.3 Reaktif Oksijen Türleri ve DNA hasarı

ROS ve RNS, nükleik asitlere oksidatif olarak zarar verebilir. Mitokondriyal DNA, ROS etkisine karşı nükleer DNA'dan daha savunmasızdır, çünkü ROS üretilen yere yakın bir konumdadır. ROS, en önemlisi, hidroksil (OH) radikali, pürin ve pirimidin bazları, deoksiriboz şeker omurgası gibi tüm DNA bileşenleriyle doğrudan reaksiyona girer (Halliwell ve Gutteridge 1999). DNA'da tek ve çift sarmallı kopmalar dahil bir dizi değişime neden olur. radikali bilinen en reaktif radikaldir. Bu radikal DNA'ya kolaylıkla hasar verip sarmallarında kırılmalara sebep olur. (Şekil 3.5.) (Karabulut ve diğ. 2016).

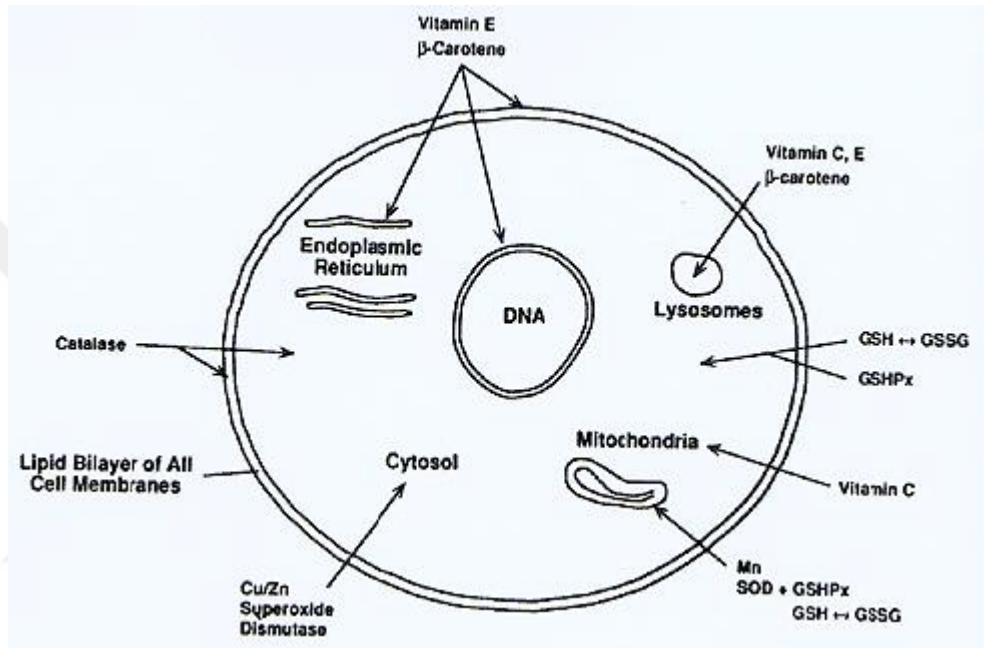


Şekil 3. 5: Serbest radikallerin DNA üzerine etkisi. (Karabulut ve diğ. 2016)

OH radikali, hidrojen atomlarını, bir dizi modifiye edilmiş purin ve pirimidin baz yan ürünleri ve DNA-protein çapraz bağları üretmek için soyutlar. H atomunu tahrip eden timin ve CH bağlarının yapısındaki 2-deoksiribosometil grupları bir DNA molekülü ile reaksiyona girer (Breen ve ark. 1995). Sonuç olarak timin peroksit radikalleri azalır. Timin, glkol, hidroksihidroperoksit, 5-formillurasil, 5-hidroksimetilürasil ve 5-hidroksi 5-metilhidantoin gibi oksidasyon ürünlerine dönüştürülür. DNA baz mutasyonları içinde ve hidroksil radikallerinin saldırısı sonucu oluşturulan pürin eklentileri arasında 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) en çok bilinendir. 8-OHdG seviyeleri mitokondriyal DNA'da nükleer DNA'dan daha yüksektir. Guanin molekülünde, hidroksil radikalleri (OH) 8. konumda etkileşir ve oksidasyona neden olur. Değiştirilmiş DNA'ya oksidatif hasarın bir sonucu olarak, 8-OHdG oluşur. Ek olarak, Cu^{+2} iyonları guanin DNA'sının afinite bazlarına bağlanır. H_2O_2 ile etkileşime girer ve oksidatif DNA hasar biyobelirteçidir. DNA hasarını ölçmek için 8-OHdG (Helbock ve ark. 1999) formunda oksidatif olarak modifiye edilmiş DNA kullanılır.

3.3 Serbest Radikallere Karşı Hücresel Savunma (Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar)

ROT'ların neden olduğu hasarı engellemek için birçok koruyucu mekanizma bulunur. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" veya "antioksidanlar" olarak adlandırılırlar (Halliwell ve diğ. 1992).



Şekil 3. 6: Vücutta bulunan bazı antioksidanlar. Grivell ve diğ. (1999).

3.3.1 Antioksidanlar

3.3.1.1 Endojen Antioksidanlar

Enzim olmayanlar ve enzim olanlar olmak üzere iki sınıfta incelenebilir.

3.3.1.1.1 Enzim olan endojen antioksidanlar

Glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), sitokrom oksidaz enzim yapıda olan antioksidanlardır (Gutteridge 1995).

3.3.1.1.1 Süperoksit dismutaz (SOD):

Süperoksit anyon radikali, otooksidasyon reaksiyonu ve bir elektronun moleküler oksijene aktarıldığı enzimatik olmayan bir elektron transfer reaksiyonları ile oluşan en önemli yaygın ROS'dur. Düşük pH'ta O_2^- veya hidroperoksil radikali (HO_2) gibi iki şekilde bulunabilir. (Şekil 3.7). Çoğunlukla mitokondri içinde üretilir ve biyomoleküllerle reaktivitesi düşüktür (Yalçın 1998, Derviş 2011).

Süperoksit üretebilen enzimler arasında ksantin oksidaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz ve NADPH bağımlı oksidaz bulunur. Hidroperoksil radikali en önemli formdur ve kolayca yüklü formdan ($O_2^{\cdot-}$) daha sonra iki tabakalı fosfolipide girebilir (McIntyre ve Bohr 1999). Bütün aerobik organizmalarda sitozol ve mitokondride bulunur. SOD aktivitesi oksijen kullanımı çok olan dokularda fazla ama ekstraselüler sıvıda düşüktür (Yalçın 1998).

3.3.1.1.2 Katalaz (CAT):

Görevi, hidrojen peroksidi suya ve oksijene ayrıştırmaktır (Şekil 3.7) (Akkus 1995, Derviş 2011). Katalazın kırmızı kan hücrelerinde yüksek, kalp kası ve endotelyumda düşük olduğu bulunmuştur. Miyokard, böbrekler, karaciğer, çizgili kas ve kırmızı kan hücrelerinde yüksek aktiviteye sahiptir (Aydoğdu 2003).

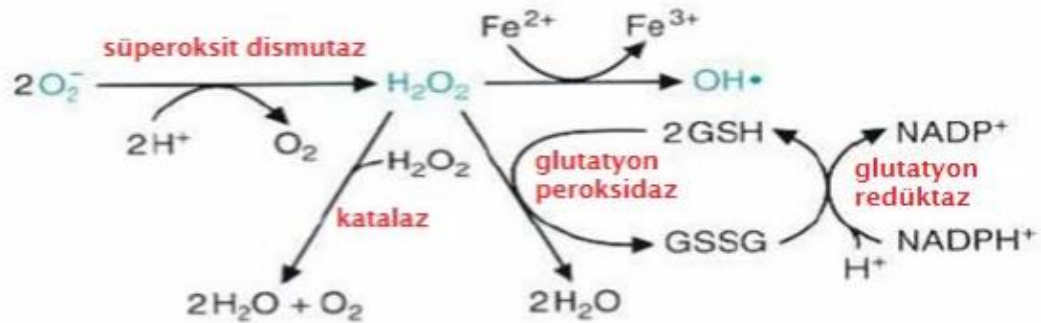
3.3.1.1.3 Glutatyon Peroksidaz:

Glutatyon peroksidaz; GSH kullanarak hidrojen peroksit veya organik hidroperoksitlerin (lipit ve DNA hidroperoksitler) indirgenme reaksiyonunu katalize eder (Şekil 3.7) (Knapen ve diğ. 1999).

3.3.1.1.4 Glutatyon Redüktaz:

NADPH-bağımlı bir flavo enzimi olan glutatyon redüktaz, GSH-Px yoluyla hidroperoksitleri azaltarak oksitlenmiş glutatyonun (GSSG) azaltılmış glutatyona

(GSH) dönüşümünü katalize eder. (Şekil 3.7) (Knapen ve diğ. 1999, Young ve Woodside 2001, Nordberg ve Arner 2001).



Şekil 3. 7: Enzim olan endojen antioksidanlar. (Akkuş 1995)'ten alınmıştır.

Bir süperoksit anyonu, bir elektronun bir ETZ içindeki moleküler oksijene aktarılmasıyla oluşur. SOD katalize edildiğinde hidrojen perokside dönüştürülür. GSH-Px enzimatik katalizinin restorasyonu nedeniyle zararsız duruma gelmektedir (Akkuş 1995).

Metal bağlayan proteinler (laktoferrin, ferritin ve seruloplazmin) reaktif oksijen türlerinin yayılmasını ve oluşmasını önlemede rol oynarlar (Derviş 2011).

3.3.1.1.1.5 Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Biyolojik solunumda kullanılan son enzim olan mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimidir ve süperoksidi ($O_2^{\cdot-}$) zararsızlaştırır ($4O_2^{\cdot-} + 4H^+ + 4e^- \rightarrow 2H_2O$).

Bu reaksiyonlar özellikle insanın fizyolojik şartları çerçevesinde sürekli biçimde sürmekte olan bir reaksiyondur. Yakıt maddelerinde bulunan oksidasyonlar bu şekilde oluşur ve çok miktarda enerjiler meydana getirilmektedir. Süperoksit üretimi sırasında genellikle mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimi süperoksitin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için diğer antioksidan enzimler aktive edilir (Emecen 2009).

3.3.1.1.2. Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar

Radikalleri yakalayıp nötralize eden antioksidanlar.

Tablo 3. 2: Enzim olmayan endojen antioksidanlar. (Gutteridge 1995).

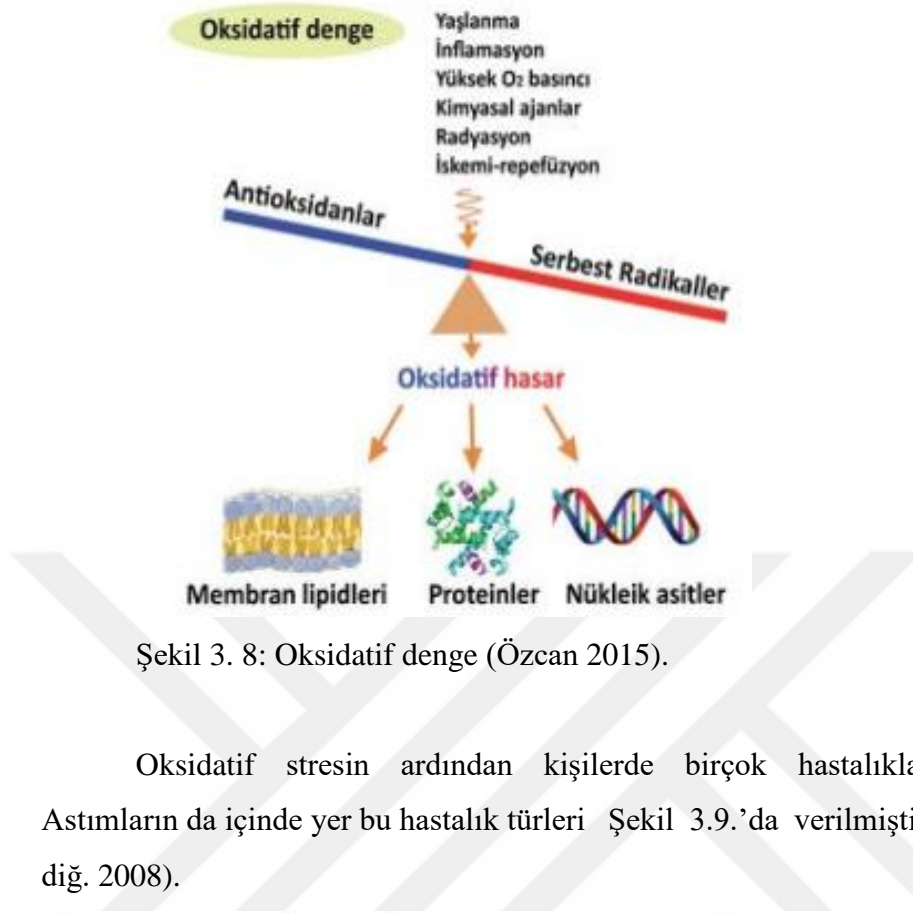
Enzim Olmayanlar	
Albümin	Glikoz
Seruloplazmin	Ürat
Transferrin	Melatonin
Laktoferrin	Mukus
Haptogloblin	Bilirübin
Hemopeksin	Ürat

3.3.1.2 Ekzojen Antioksidanlar

Ekzojen antioksidanlar; Vitamin E, B-Karoten ve askorbik asittir.

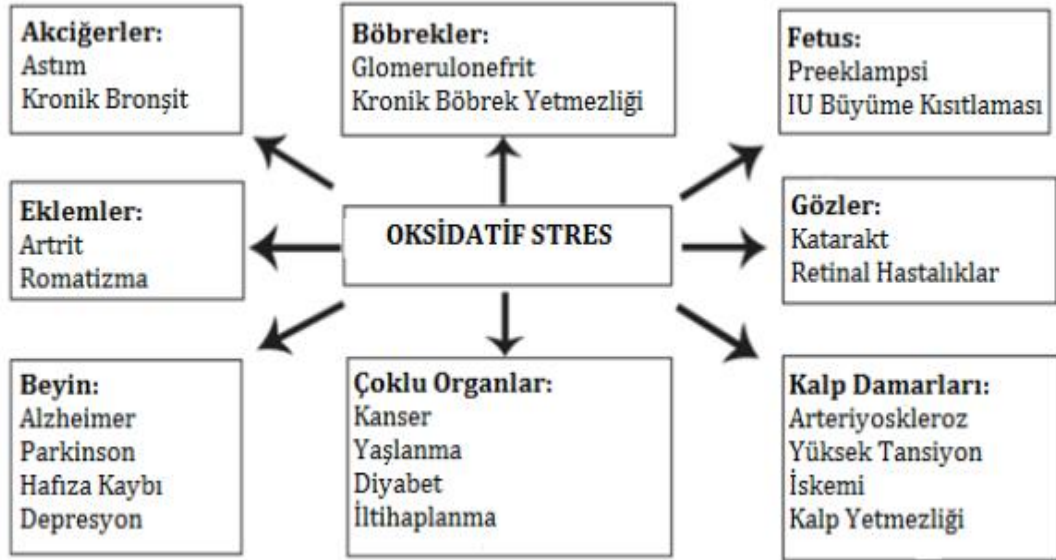
3.4 Oksidatif stres

Düşük veya orta düzeylerde olan serbest radikaller normal fizyolojik fonksiyonlarda rol oynar. Ancak antioksidan seviyesinde azalma veya aşırı serbest radikal üretimi oksidatif strese sebep olur (Sen ve diğ. 2010). Biyolojik metabolizma esnasında meydana gelen hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi ROT'ların artması ile onları zararsız hale getiren antioksidanların yetersiz kalması sebebiyle oksidatif denge bozukluğu oksidatif stres olarak adlandırılır (Şekil 3.8) (Özcan ve diğ. 2015).



Şekil 3. 8: Oksidatif denge (Özcan 2015).

Oksidatif stresin ardından kişilerde birçok hastalıklar oluşmaktadır. Astımların da içinde yer bu hastalık türleri Şekil 3.9.'da verilmiştir (Pham-Huy ve diğ. 2008).



Şekil 3. 9: İnsanlarda oksidatif stres kaynaklı hastalıklar (Pham-Huy 2008)

3.4.1 Astım ve Oksidatif Stres

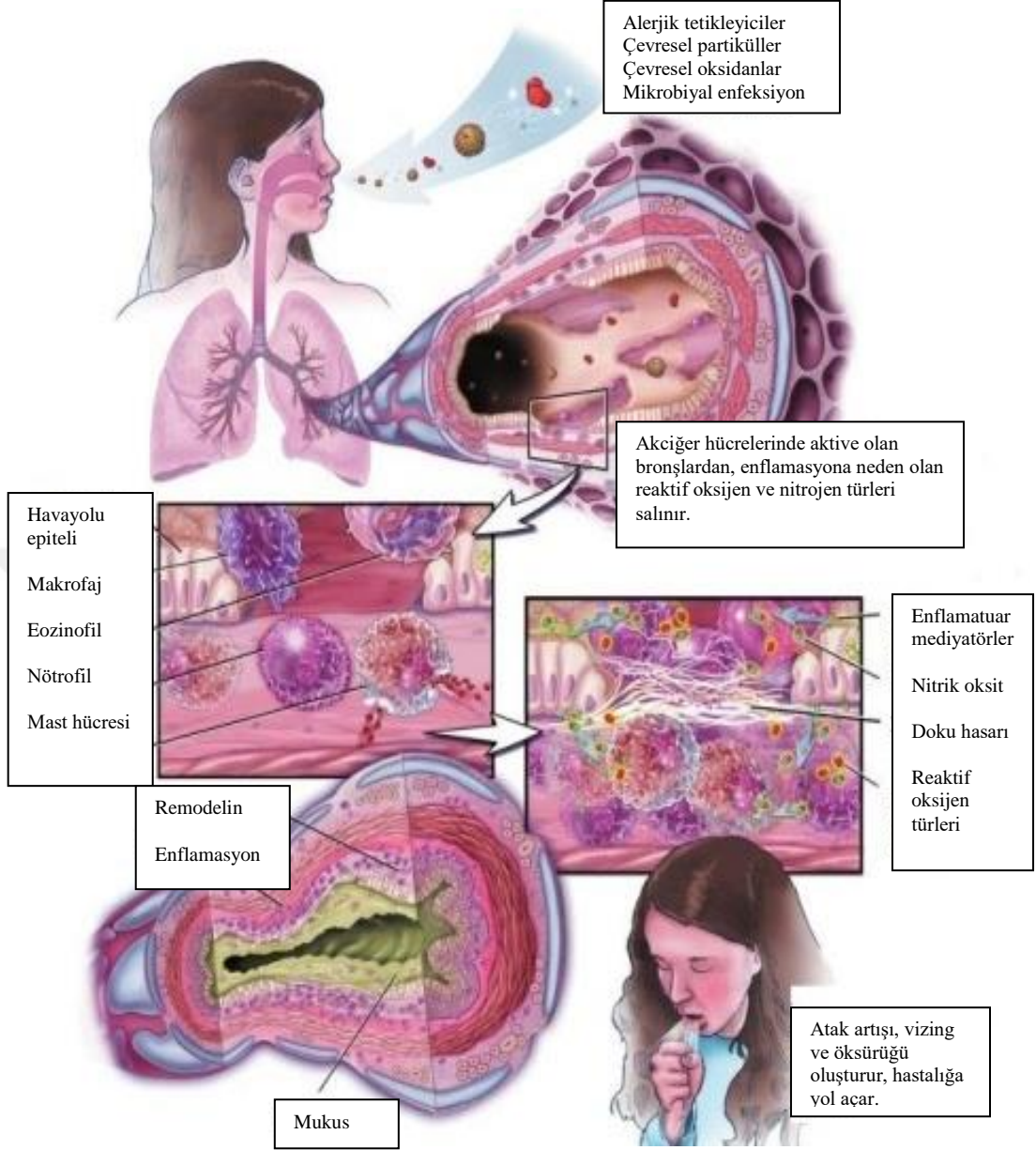
Serbest radikaller metabolizmanın biyolojik fonksiyonları sırasında doğal olarak üretilir ve hücrel dengenin korunması için çok önemli olan fizyolojik olayların kontrolünde önemli bir rol oynar (Caramori ve Papi 2004). Akciğerler, diğer dokulara nazaran oksijene daha fazla maruz kalırlar. Bu sebeple ROT, astım gibi kronik hastalıklarda önemlidir. Astım hastalarında ROT, makrofajlar ve nötrofiller gibi hücrelerle etkileşmesi sebebiyle, sağlıklı bireylere göre daha fazla bulunmaktadır (Mungan ve diğ. 1998). Antioksidan sistemin yetersiz kaldığı ve ROT'lerinin aşırı üretildiği bu durumlarda oksidatif hasar meydana gelmekte ve astımın gelişiminde ve başlamasında önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (Fatani 2014, Mihmanlı ve diğ. 2003).

ROT, zarrın peroksidasyonu nedeniyle DNA hasarı, protein oksidasyonu, liziz ve / veya epitel hücrelerde ölümler gibi farklı nedenlere yol açmaktadır. Ek olarak, bu durumun sonucu, düz kas kasılmasına, artmış vasküler geçirgenliğe, β -adrenerjik yanıtın bozulmasına, hava yolu reaktivitesinin artmasına ve salgılanmasına neden olan arasıdonik asidin membranlardan salınmasıdır. Bu etkilerin çoğu astımda hava yolu daralmasına sebep olur. ROT'un çeşitli mekanizmalarla hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı bilinmektedir (Wood ve diğ. 2000). Sigara dumanları, ozon tabakası gibi diğer kirletici olan malzemeler ve viral enfeksiyonlara maruz kalınması dokuların hasarlı olmasına ve hücrelerin aktivasyonlarına neden olabilmektedir (Caramori ve Papi 2004, Henricks ve Nijkamp 2001, Ciencewicky ve diğ. 2008).

Akciğerler kendilerini zararlı oksitleyici ajanlardan korumak için iyi geliştirilmiş bir antioksidan sisteme sahiptir (Henricks ve Nijkamp 2001, Rahman ve diğ. 2006, Comhair ve Erzurum 2002). Bununla birlikte, astımda oksidatif stresin bir sonucu olarak oksidatif / antioksidan dengenin bir sonucu olarak, oksijensiz radikal türevlerinin aşırı olması, proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın oksidasyonu veya nitrasyonunun bir sonucu olarak bozulmuş hücre fonksiyonuna yol açmaktadır

(Kirkham ve Rahman 2006, Comhair ve Erzurum 2002, Henricks ve Nijkamp 2001, Rahman ve diğ. 2006, Ciencewicki ve diğ. 2008, Ricciardolo ve diğ. 2006).

Diyet, yaşam tarzı ve düşük antioksidan alımı da hastalarda oksidatif stresi arttırır ve semptomları şiddetlendirir. ROS, artan solunum yolu inflamasyonuna yol açan nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller dahil olmak üzere birçok iltihap önleyici aracılığa neden olur. (Yadav ve diğ. 2016). Sigara dumanı ve hava kirliliği gibi doğrudan solunan veya alerjen ve viral enfeksiyona cevap olarak enflamatuvar süreçlerle oluşan oksidanların toksisitesi, normal olarak, doğal antioksidanların yeterli alımına ve ayrıca endojen antioksidanların üretimine bağlı olabilen bir dizi endojen antioksidan savunma sisteminin koruyucu etkinliği ile dengelenir (Yadav ve diğ. 2016).



Şekil 3. 10: Oksidatif streste astım patafizyolojisi. (Comhair ve Erzurum 2010)

3.5 Astım ve Antioksidan Sistem

Konak antioksidan sistemleri genellikle oksidatif ataklara cevap olarak aktive edilir, ancak bireyler kısmen genetik olarak belirlenen çeşitli antioksidan savunmalara sahiptir (Ercan ve diğ. 2006). Bu nedenle astım, diğer kronik hastalıkların çoğunda olduğu gibi oksitleyici / antioksidan dengesizliğine neden olabilir. Oksitleyici ajanların etkilerini en aza indirmek için akciğerlerde antioksidanlar vardır. Bununla birlikte, ROT varlığında veya aşırı üretiminde, bu sistem yetersizdir ve oksidatif hasar oluşur (Wood ve diğ. 2003). Ek olarak, astımda, oksitleyici ajanları ortadan kaldırmak için gereken antioksidan sistem, artan inflamasyon nedeniyle kötüleşir (Yadav ve diğ. 2016).

Astımlı hastalarda, nöbetler sırasında akciğer hücrelerini koruyan antioksidan savunma mekanizmaları belirgin şekilde azalır (GINA 2007). Ek olarak, akciğerlerdeki SOD aktivitesi, hava yolu aşırı duyarlılığı ve hava akışı kısıtlaması ile ilişkilidir (GINA 2014). İnflamasyonlu astımlı hava yollarında SOD aktivitesinin lokal inaktivasyonunun gerçekleştiğine dair kanıtlara rağmen, sistemik SOD aktivitesi seviyeleri ile astım şiddetinin kantitatif ölçümleri arasındaki ilişki bilinmemektedir. Yüksek oksidatif stres düzeyine sahip astımlı kişilerin SOD ve CAT aktivitesinde daha fazla azalmaya sahip olabileceği öne sürülmüştür. Buda sistematik olarak SOD ve CAT aktivitesinin kaybı nedeniyle ciddi astım veya kötüleşen hava akımı kısıtlaması gösterecektir (Hassan ve diğ. 2017). Araştırmacılar astımlı hastalarda GSH-Px ve CAT enzimlerinin radikaller tarafından inhibe edildiğini ve fazla H₂O₂ biriktiğini buldular. Sonuç olarak, SOD içindeki plazma GSH-Px, GR, CAT ve eritrosit seviyelerinin, inhibe edilmiş enzimlerin çok kolay proteolize edilmeleri nedeniyle azaltılabileceği tahmin edilmiştir (Singh ve diğ. 1993, Hodgson ve Fridovich 1975).

Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişiminin, akciğerlerdeki ve kandaki antioksidan aktivitedeki değişikliklerle ilişkili olduğu söylenebilir (Saçkesen ve diğ. 2008). Antioksidan yeteneğinin eksikliğinden kaynaklanan ROS, solunum yolunun düz kaslarının kasılması, solunum yolunun aşırı duyarlılığı, β-reseptörlerin işlev bozukluğu gibi hücresel bozukluklara yol açar (Henricks ve Nijkamp 2001).

4. İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE)

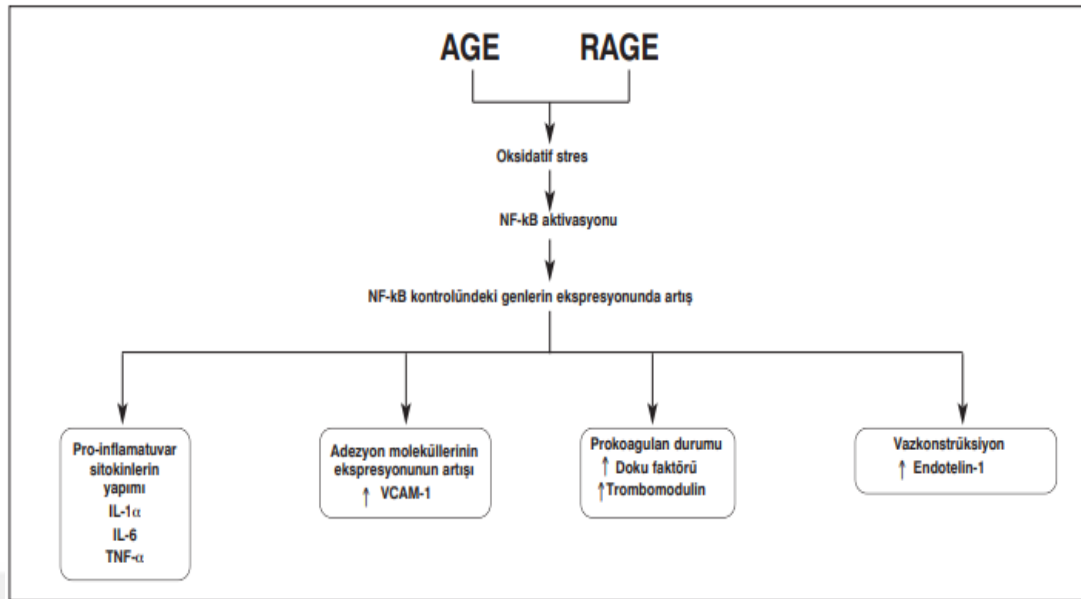
AGE; lipoproteinler, proteinler veya nükleik asitlerdeki indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ve azotlu gruplar arasında nonenzimatik glikasyon sonucu oluşan heterojen yapılardır. AGE ürünleri 1912 yılında ilk defa Louis Camille Maillard tanımlamıştır (Peyroux ve Sternberg 2006).

AGE oluşumunda hiperglisemi derecesi, proteinlerin yapım yıkım hızları ve oksidan stresin miktarı etkili faktörler arasındadır (Goldin ve diğ. 2006). AGE oluşumu haftalar sürer ve genellikle uzun ömürlü proteinlerin üzerinde etkisini gösterir. Proteinlerdeki histidin, lizin ve arginin glikasyona karşı daha hassas aminoasitlerdendir (Singh ve diğ. 2001).

4.1 AGE Etki Mekanizmaları ve AGE Reseptörleri

AGE iki şekilde hareket eder. İlk olarak; matrisin yapısını ve fonksiyonunu bozarlar, hücre dışı matrisin yapısındaki proteinler arasında bir çapraz bağ oluştururlar. ikincisi; AGE'ler, birkaç hücredeki reseptörlere bağlanan sinyal yolunu aktive eder. Çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin salınmasına ve sentezlenmesine neden olarak birçok metabolik değişikliğe neden olurlar (Şekil 4.1.) (Goldin ve diğ. 2006).

RAGE; AGE'lere ek olarak, amfoterin, amiloid- β , enflamatuar sitokinler ve diğer proteinler tarafından aktive edilir. Diyabet ve inflamasyonda RAGE ekspresyonu yükselir (Sukkar ve diğ. 2011).



Şekil 4. 1: AGE-RAGE etkileşimi ve Nükleer faktör kappa-beta (NF-κB) aktivasyon sonucu meydana gelen değişiklikler (Goldin ve diğ. 2006).

AGE reseptörü olan RAGE'ye bağlanmasıyla aktive edilen protein kinaz (MAPKs), NAD(P)H oksidaz, hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz 1/2, p21ras, p38, Rac ve Cdc42 gibi GTPazların hücre içi sinyal yollarını uyararak nükleer faktör kappa-beta (NF-κB)'yi aktive eder. NF-κB'nin aktive olması ile inflamatuvar sitokinlerin, çeşitli mediyatörlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar (Lapolla ve diğ. 2005). NF-κB'nin aktivasyonu ile AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3 reseptörleri, çöpçü reseptörler de AGE bağlayabilir. Ancak RAGE gibi sinyal iletimini başlatamaz. AGE'lerin detoksifikasyonunu ve klirensini sağlar.

4.2 RAGE

İmmüoglobulin süper ailesine ait olan RAGE, ilk olarak AGE'leri bağlama özelliği açısından tanımlanır (Schmidt ve diğ. 1992, Neeper ve diğ. 1992). Bu yüzden RAGE olarak adlandırılır. RAGE'nin spesifik amino asit dizileri yerine üç boyutlu yapıları tanıma kabiliyetinden dolayı, dizilim benzerlikleri olmayan çeşitli ligand sınıflarını bağlayabilmektedir. Bu özellik nedeniyle, multiligand reseptörü ve örüntü tanıma reseptörü (PRR) olarak kabul edilebilir (Schmidt ve diğ. 1992, Schmidt ve diğ. 2001).

RAGE için hasar, enfeksiyon ve enflamasyona karşı konak yanıtında rol oynayan çeşitli endojen ligandlarla etkileşime giren bir model tanıma reseptörüdür denebilir. AGE, amfoterini (HMGB1), serum amiloid A (SAA), amiloid- β peptid, S100 proteinleri ve β_2 -integrin CD11b dahil olmak üzere birçok liganda sahiptir (Hanford ve diğ. 2004, Sparvero ve diğ. 2009).

RAGE-ligand etkileşimi, bir dizi sinyal iletim basamağı oluşturur. Sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun yanı sıra, transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açar. Bu etkiler RAGE'yi, enflamasyonun başlangıcı ve hücre aktivasyonunun başlangıcı sırasında patojen substratlardan sinyal iletiminin rolü ile donatır (Lapolla ve diğ. 2005).

4.2.1 Lokalizasyonu

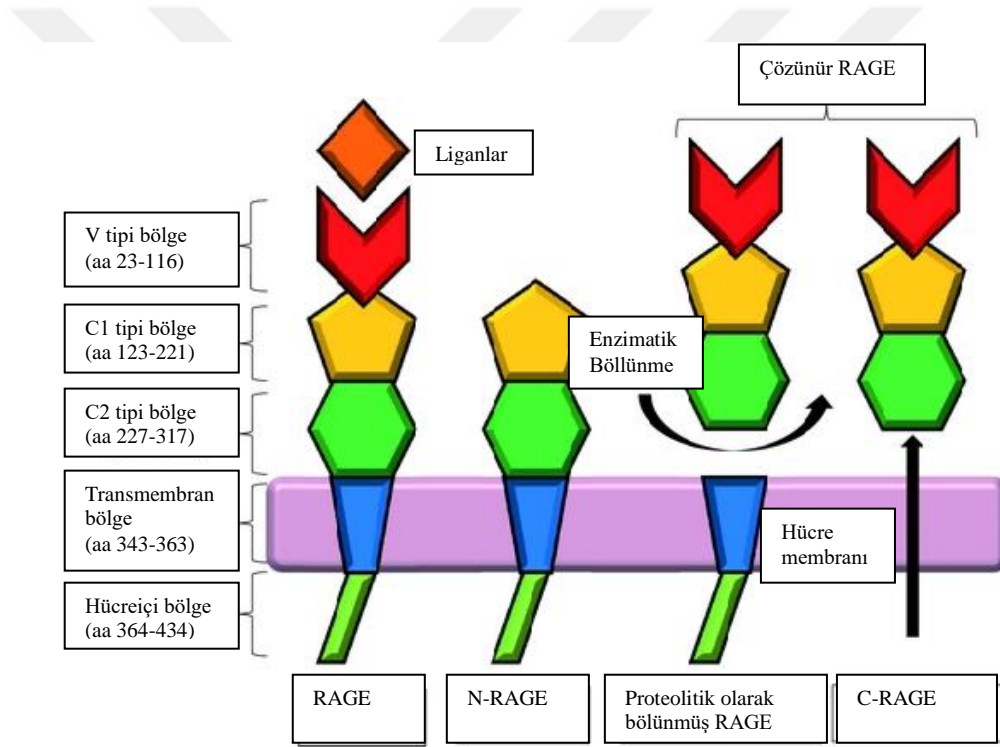
İnsanlarda ve farelerde RAGE'yi kodlayan gen, ana histokompatibilite kompleksi III (MHC sınıf III), tümör nekroz faktörü (TNF), homeobox geni (HOX12), lenfotoksin genlerinin yakınında kromozom 6 üzerinde bulunur (Malherbe ve diğ. 1999). İnsanlarda bu genden (~ 1.4 kb) kopyalanan mRNA'nın ekspresyonu, yaklaşık 55 kDa'lık bir moleküler kütleyle sahip bir 404 amino asit proteini ile sonuçlanır (Neeper ve diğ. 1992). RAGE, normal doku ve damar sisteminde düşük seviyelerde; akciğerlerde nispeten yüksek seviyelerde eksprese edilmiştir. (Brownlee 1995)

4.2.2 Yapısı

RAGE'nin uzunluğu 382 amino asittir. Hücre dışı kısım 314 amino asitten, transmembran kısmı 27 amino asitten ve kısa bir sitosolik kısımdan oluşur. RAGE'nin hücre dışı kısmı 2 bölgeden oluşur, bir değişken bölge (V) ve bir sabit bölge (C)'den meydana gelmektedir. V tipi bölge; ligand bağlandığında, C tipi bölge; V-tipi alan stabilitesi sağlar. Ek olarak, V tipi bölge, RAGE ve potansiyel hücre dışı ligandlar arasındaki etkileşim için ana bölge olarak kabul edilir (Dattilo ve

diğ. 2007, Ostendorp ve diğ. 2007). Reseptörün membrana bağlanması, bu kısımdan sonra transmembran bölgesinde meydana gelir. Transmembran bölgesinin sonunda küçük bir intrasitoplazmik kuyruk vardır. Hücre içi sinyalizasyonu gerçekleştiren yer bu bölümdür (Şekil 4.2). Diğer taraftan, kinaz alanları veya fosforilasyon sahaları olarak bilinen kısmi sitosolik kuyruk sinyal yolunu sinyalleme için daha kısa motifler, bunun RAGE aracılı hücre içi sinyalleşme için oldukça önem taşıdığını göstermektedir (Schmidt ve diğ. 2001, Bopp ve diğ. 2008).

V tipi bölgenin silinmesi N-RAGE formunu oluşturur. C-RAGE, sRAGE içermeyen RAGE'nin hücre dışı alanını, hücre içi kuyruğu ve transmembran alanını belirtir (Şekil 4.2) (Hudson ve diğ. 2008).



Şekil 4. 2: RAGE ve ek varyantlarının şematik gösterimi (Hudson ve diğ. 2008)

Üç farklı RAGE izoformu vardır. Bunlar şunları içerir: fl-RAGE baskın negatif RAGE (DnRAGE), sRAGE'dir. Bu 3 tip reseptör arasındaki temel fark, fl-RAGE dışında intrasitoplazmik bir kuyruk eksikliğidir. Bu nedenle, sadece fl-RAGE hücre içi sinyal gerçekleştirebilir. Bu işlev sRAGE ve DnRAGE AGE'nin etkilerini bastırır (Ding ve Keller 2005). Ek olarak, insan RAGE için doğada mRNA ve protein düzeyinde bulunan 19 ek seçenek vardır (Sterenczak ve diğ. 2013). Bu izoformlar

arasında sRAGE1, sRAGE2 ve sRAGE3 yer alır (Schlueter ve diğ. 2003). Bu tür izoformlar hRAGEsec (Malherbe ve diğ. 1999), N-kesilmiş ve sekretagolar (Yonekura ve diğ. 2003), RAGE_v4-RAGE_v13 (Hudson ve diğ. 2003), Rage Δ , NtRAGE Δ , sRAGE Δ (Ding ve Keller 2005) ve Δ 8- RAGE (Park ve diğ. 2011). Hudson ve diğ. İnsan Genom Nomenklatur Komitesi'ne göre, bu RAGE izoformlarının hepsini RAGE_v1'den RAGE_v19'a değiştirdi (Hudson ve diğ. 2008).

RAGE hem membran hem de çözünebilir bir reseptör olarak bulunur. RAGE'nin çözünebilir formları proteolitik bölünme veya alternatif RNA ekleme yoluyla üretilir. Çözünebilir formu sRAGE, RAGE ligandlarını ayırdığı ve RAGE bağımlı hücrel yanıtı inhibe ettiği için RAGE sinyaline karşı olarak işlev görür (Zhang ve diğ. 2008).

4.2.3 sRAGE (Çözünebilir İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü)

Hem endojen salgılayıcı RAGE (esRAGE veya RAGE_v1) hem de bölünmüş RAGE (cRAGE), sRAGE'nin çözünür izoformlardır (Şekil 4.2). Bu çözünür izoformlar fl-RAGE ile aynı V-tipi ve C-tipi bölgelere (hücre dışı alan) sahiptir, ancak transmembran ve sitoplazmik alanlardan yoksundur (Hudson ve diğ. 2003). Fl-RAGE'nin hücre dışı alanını serbest bırakan proteolitik bölünmeye ADAM 10 adı verilen bir zar metaloproteinaz aracılık eder (Şekil 4.2) (Zhang ve diğ. 2008). Proteolitik bölünmeden kaynaklanan bu izoform, serumda baskın tür olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, proteolitik bölünmenin artırılması, sRAGE seviyesinin yükselmesine neden olacaktır (Raucci ve diğ. 2008).

Fl-RAGE'nin proteolitik bölünmesi ve alternatif mRNA eklemesi sRAGE'ye yol açan iki ana mekanizmadır. Ekson 9'daki alternatif ekleme, RAGE'nin C bölgesinden kesilmiş olan formu sRAGE ile sonuçlanırken, hücre yüzeyinde fl-RAGE'nin proteolitik bölünmesi, RAGE'nin bir başka çözünür izoformu olan cRAGE'nin oluşumuna yol açar (Yonekura ve diğ. 2003, Hanford ve diğ. 2004). sRAGE, ligandların fl-RAGE ile etkileşimini kesen bir alıcı reseptör görevi görebilir.

Çünkü hücre dışı alanda meydana gelen sRAGE, hücre yüzeyindeki fl-RAGE ile etkileşime girmeden önce RAGE ligandlarını bağlayabilir (Park ve diğ. 1998, Hudson ve diğ. 2008).

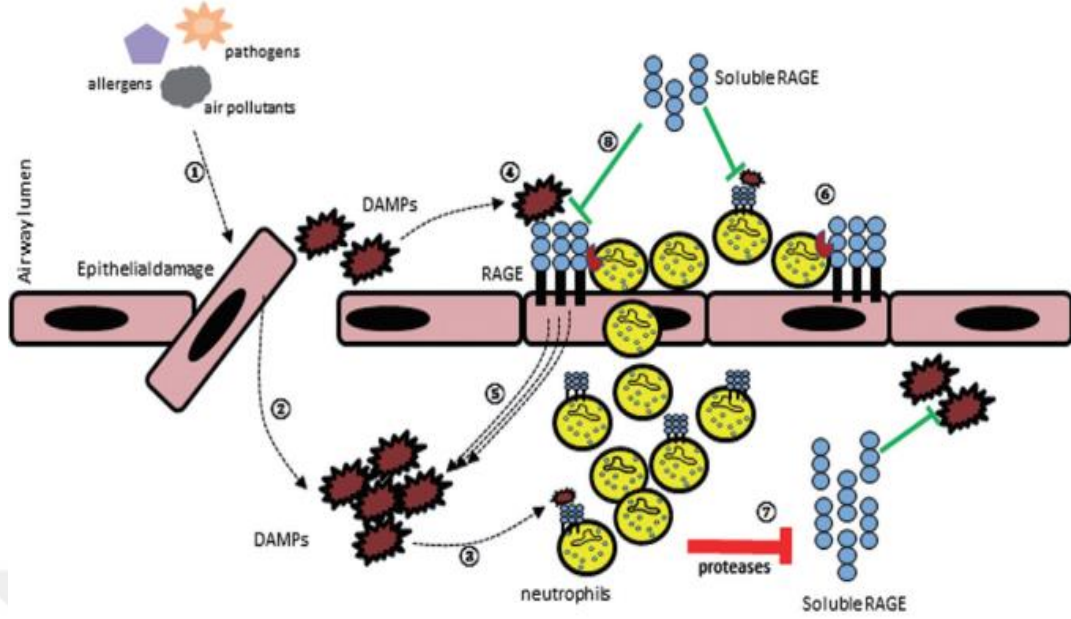
Çalışmalar insanlarda alternatif eklemenin hücre tipine veya dokuya bağlı olduğunu göstermiştir. Örneğin, insan akciğerinde ve aort düz kas hücrelerinde, fl-RAGE mRNA en yaygın şeklidir. Ancak endotelyal hücrelerde fl-RAGE mRNA'sı yerine sRAGE mRNA'sı esastır (Hudson ve diğ. 2008, Chen ve diğ. 2010).

4.2.4 sRAGE'nin İnflamasyon ve Astımdaki Rollerini

4.2.4.1 İnflamasyondaki Rollerini

RAGE, bağışıklık yanıtını sürdürmede kilit rol oynayan birçok immün hücrelerde bulunmuştur. Bu hücreler nötrofilleri, T ve B lenfositleri, monositleri, makrofajları ve ayrıca dendritik hücreleri içerir (Chen ve diğ. 2008). RAGE sinyalini tetikleyen hücre dışı ligandların birçoğunun akut ve kronik immün yanıtlarda rol oynadığı tespit edilmiştir (Chavakis ve diğ. 2003, Orlova ve diğ. 2007). RAGE ligasyonu; immün ve inflamatuvar yanıtların aktivasyonunu, oksidan stresin indüksiyonunu ve doku değişikliklerini ortaya çıkarmaktadır (Sims ve diğ. 2010).

RAGE'nin AGE, HMGB1, S100 proteinleri ve β 2-integrin Mac-1 dahil çeşitli ligandlarla birleşmesi ile NF- κ B'nin sürekli aktivasyonuna yol açan hücre içi bir sinyal kaskadı oluşur. RAGE'nin promotör bölgesi iki NF- κ B yanıt elemanı içerdiğinden, RAGE ligantlarının mevcut olduğu yerde proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının artmasıyla bağlantılı olarak upregüle olur ve böylece inflamasyon artar (Goyette ve Geczy 2011). Sonuç olarak RAGE ligasyonu inflamasyonu etkili hale getirebilen ileri-beslemeli bir döngü başlatır (Schmidt ve diğ. 2001).



Şekil 4. 3: Sürekli olarak görünen hava yolu hastalıklarının çözünür RAGE ve nötrofilik inflamasyon ilişkisinde önerilmekte olan şema. (Sukkar ve diğ. 2011).

Şekil 4.3.'de gösterildiği gibi çevresel hareketlerden kaynaklanan epitel hasar (1), Hasara bağlı moleküler yapıların (DAMP) (örneğin RAGE ligandları HMGB1, SAA) (2) salınmasına neden olur. DAMP, hava yolu boşluğunda nötrofillerin toplanmasını ve aktivasyonunu uyarır (3). DAMP'ler ayrıca hava yolu epitel hücrelerinde (4) RAGE'yi aktive etmek için otokrin bir şekilde hareket edebilir, böylece başka DAMP'ların (5) oluşmasına yol açabilir ve enflamatuvar yanıtı artırırlar. Aktive edilmiş nötrofiller, yüzeylerinde RAGE ligand Mac-1 / CD11b'yi upregüle eder ve bu nedenle RAGE'ye bağlı bir mekanizma (6) ile hava yolu epitel hücreleri ile etkileşime girebilir. Nötrofilden türetilen proteazlar sRAGE'yi (7) bozar, RAGE sinyalinin endojen inhibitörü (8) de, havasız nötrofil alımına, hava yollarında aktivasyon ve kalıcılığa neden olur ve enflamatuvar yanıtı çözmede başarısızlığa yol açar (Sukkar ve diğ. 2011).

T lenfositler, B lenfositler ve makrofajlar gibi çeşitli immün hücrelerinde RAGE ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Ramasamy ve diğ. 2008). Bu yüksek RAGE ekspresyonu, immün hücrelerin aktivitelerinin yanı sıra enflamatuvar tepkilerle de yakından bağlantılıdır. RAGE-Mac-1 etkileşimi, nötrofillerin ve miyelomonositik hücrelerin immobilize edilmiş RAGE'nin adezyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir.

(Neeper ve diğ. 1992, Bonaldi ve diğ. 2003). T hücrelerinde eksprese edilen RAGE, antijenle aktive olan proliferatif yanıtta önemli bir rol oynar. T hücrelerinde RAGE ekspresyonunun azalması ile ilgili bir çalışmada, Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-5'in üretiminin arttığı, IL-2, IFN- γ ve Th1'in salınmasının azaldığı bulundu. Bu bulgu, RAGE aktivasyonunun Th1 ve Th2 bağışıklığının dengelenmesinde bir katkısı olduğunu göstermektedir (Chen ve diğ. 2008).

Ayrıca, *in vivo* ve *in vitro* bulgular RAGE'nin, lökosit integrin için bir karşı reseptör olarak hareket ettiğini ve enflamatuar hücrelerin alımında rol oynadığını ortaya koymuştur. RAGE'nin bir endotel hücre bağı reseptörü olma ve lökositleri çekme kabiliyeti, RAGE'nin lökosit alımına doğrudan aracılık etmesini sağlar. Aynı zamanda RAGE-aracılı hücrel aktivasyon ve proinflamatuar faktörlerin ve adezyon moleküllerinin upregüle olması enflamatuar hücrelerin alımını artırır (Chavakis ve diğ. 2003).

RAGE'nin hem akut hem de kronik immün yanıtlarda rol oynadığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu reseptörün akut ve kronik enflamasyonun indüklenmesindeki düzenleme mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Bugüne kadar bu soruyu cevaplamak için iki olası strateji önerilmiştir. Herold ve arkadaşları tarafından önerilen ilk hipotezde RAGE ligandlarının oligomerizasyon durumunu, RAGE aracılı kronik ve akut enflamatuar yanıtlarla ilişkilendirmiştir. Çalışmalarında, oligomerik ligandların RAGE'ye daha fazla afinite oldukları ve bu nedenle kronik enflamasyona yol açan kalıcı sinyal iletimini indükleyebilecekleri öne sürülmüştür. Buna karşılık, RAGE'ye daha düşük afinite olan monomerik ligandlar yalnızca akut bir cevap ortaya çıkarabilir (Herold ve diğ. 2007). Özellikle, S100B tetramerini dimerik benzeri ile karşılaştıran bir çalışmanın birkaç kanıtı yukarıda belirtilen hipotezi desteklemektedir. S100B tetrameri sRAGE'nin *in vitro* bağlanmasında daha yüksek afinite göstermiş ve dimerik form ile karşılaştırıldığında daha etkin bir hücre sağkalımı göstermiştir (Ostendorp ve diğ. 2007).

Diğer yandan aynı RAGE-ligand afinite konseptine dayanan ikinci hipotez ise ligandların akut ve kronik enflamasyonun tetiklenmesinde kritik bir belirleyici

olabileceğini düşündürmektedir. Endojen ligand modellerinin RAGE için daha yüksek afiniteye sahip olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, reseptör kalıcı endojen tehlike sinyallerine maruz kaldığında kronik inflamasyona neden olur. Buna karşılık, eksojen ligand modelleri de RAGE'ye daha düşük afiniteye sahiptir ve bu nedenle akut enflamasyonu tetikler (Lin ve diğ. 2009, Tian ve diğ. 2007). Bununla birlikte, bu iki hipotezi çözmek için RAGE-ligand etkileşimlerinin anlaşılması için daha fazla deneysel kanıtlara ve sistematik kinetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2.4.2 Astımdaki Roller

Çoğu doku normal fizyolojik hallerinde nispeten düşük bir RAGE ekspresyonu sergiler. Bununla birlikte, akciğerlerde bir istisna söz konusudur. RAGE, temel olarak alveoler tip I (ATI) pnömositlerde lokalize olan pulmoner dokularda yüksek bazal düzeyde yapısal olarak ifade edilir (Mukherjee ve diğ. 2008).

RAGE seviyelerindeki değişikliklerin ve RAGE ligandlarının etkileşimlerinin çeşitli akciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Akut solunum yetmezliği (ALI) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hipoksemi, bozulmuş alveolar sıvı klerensi (AFC) ve alveolar-kılcal bariyerin yok edilmesi ile karakterize akut solunum yetmezliği sendromları sayılabilmektedir (Lucas ve diğ. 2009). Bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF) ve akciğer hasar modellerinde RAGE seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Su ve diğ. 2009).

RAGE, hava yolunun kronik enflamatuar bir hastalığı olan astımla ilişkilendirilmiştir. Bu akciğer hastalığının ayırt edici özellikleri hava yolu inflamasyonunu, hava yolu tıkanıklığı, artan hava yolu duyarlılığı ve çeşitli hücre tiplerini ve inflamatuvar mediatörlerini içerir (Drazen 2004). Astımda, hava yolu enflamatuar yanıtı genellikle hava yolu nötrofil içerir. Bu da devam eden nötrofil akışı, kontrolsüz nötrofil aktivasyonu ve bozulmuş nötrofil klirensi ile karakterizedir (Simpson ve diğ. 2009). Nötrofilik hava yolu inflamasyonu ciddi anlamda astımla yakından ilişkili (MacDowell ve Peters 2007, Holgate ve Polosa 2006) ve şiddetli

astımın işaretlerinden biri olan ısrarcı hava akımı sınırlamasında etkili olduğu bulunmuştur (Shaw ve diğ. 2007). Bu bulgular, şiddetli astımlı hastaların sıklıkla nötrofilik hava yolu enflamasyonu gösterdiğini bildiren bir çalışma ile de desteklenmektedir.

Makrofajlara, apoptotik hücrelerde eksprese edilen bir "eat me" sinyali olan RAGE'ye bağlı fosfatidilserin aracılık eder (Friggeri ve diğ. 2011, He ve diğ. 2011). Şaşırtıcı bir şekilde, RAGE eksikliği olan farelerde, akut akciğer hasarı, makrofaj fagositik aktivitesi ve apoptotik nötrofil klirensi bozulmuştur (He ve diğ. 2011). Ayrıca, rekombinant sRAGE; makrofaj fagositik aktivitesini bozmuş, sRAGE'nin fosfatidilserin'e bağlanması için membran RAGE ile rekabet ettiği ve böylece nötrofil klirensini inhibe ettiğini gösterir. Bu kanıtlara dayanarak akciğer sRAGE'sindeki eksiklik, nötrofillerin birikimlerini arttırmak yerine azalmasını destekleyecektir. Bu nedenle astımdaki düşük seviyelerdeki sRAGE'nin hava yolu nötrofil artışı ile ilişkili olduğu sorusu ortaya çıkar. Kistik fibrozlu deneklerde hava yolu nötrofilleri kalıcıdır ve hava yolu nötrofillerinde, dolaşımdaki nötrofillere kıyasla, RAGE ekspresyonu ve RAGE ligasyonunun altındaki sinyal moleküllerinin aktivasyonu artar. Bu nedenle, akciğer sRAGE'sindeki eksiklik, beklenmeyen bir duruma izin veriyor ve akciğere sürekli RAGE-bağımlı nötrofil girişine izin veriyor denebilir (Makam ve diğ. 2009).

Açıkçası, kronik solunum yolları hastalığında akciğer sRAGE ve nötrofilik inflamasyon arasındaki karmaşık bir ilişki gibi görünen şeyin çözülmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, en azından şimdilik nötrofillerin sRAGE gibi koruyucu faktörleri ortadan kaldırarak hastalık patogenezinin katkıda bulunabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, sRAGE şüphesiz akciğerin hem patolojik hem de fizyolojik durumlarında önemli bir rol oynar.

4.2.5 sRAGE ve Oksidatif Stres İlişkisi

RAGE/AGE sistemi; koroner kalp hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, kalp yetmezliği ve

hiperkolesterolemi gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynar (Prasad 2014) . Özellikle, sRAGE düzeyi, solunum yolu hastalıklarının tanı ve tedavisinde çok önemlidir ve astım hastalarında bir belirteç olarak kabul edilebilir. Oksidatif stresi düzenleyen faktörler arasında, AGE-RAGE eksenini önemli bir rol oynar. AGE-RAGE eksenini NADPH oksidazı ve hücrenel toksik madde olarak hareket eden hücrenel hasarı uyarak ROS'un oluşumunu indükler. Bu etki, AGE-RAGE-oksidatif stres (AROS) olarak tanımlanır ve farklı enflamatuar hastalıkların patogeneğinde rol oynar (Cannizzaro ve diğ. 2017).

AGE-RAGE ekseninin işlevi, AROS tarafından indüklenen doku hasarlarına karşı koruyucu bir rol üstlenen AGE ligandları sRAGE ile dengelenir. AGE'ler; nonenzimatik glikasyon ve proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipitlerin glikooksidasyonundan oluşan heterojen bir geri dönüşümsüz ek grubudur ve RAGE reseptörleri ile etkileşime girerler. Bunlar membran bağılı bir form ve çözünür bir plazmatik form olan sRAGE'dir. AGE'lerin hücre membranına bağılı reseptör RAGE ile etkileşimini NF- κ B'yi aktifleştirerek gen ekspresyonunu ve enflamatuar sitokinlerin üretimini ve ROS üretimini artırır (Schmidt ve diğ. 2001). Aksine, sRAGE, AGE ligandı için rekabet ederek RAGE'nin etkisini önleyen bir tuzak reseptör görevi görür, böylece AGE-RAGE eksenini aracılı zararlı etkilere karşı koruyucu bir role sahiptir (Prasad and Mishra 2018).

sRAGE, son zamanlarda hastalıkların (Prasad 2014) ve oksidatif stresin durumunu gösteren dolaşımdaki bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. sRAGE, pediatrik solunum yolu hastalıklarında önemli bir rol oynar ve solunum yolu iltihabının yeni bir biyolojik işareti olabilir (Guo ve diğ. 2012).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılmış olan bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Tekirdağ Devlet Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuruda bulunan 5 ila 15 yaşları aralığında yer alan ve astım tanıları konulmuş olan 52 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu ise sağlık durumu iyi olan 33 çocuktan oluşmaktadır. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10/12/2015 tarih ve 2015/120/11/03 sayılı etik kurul onayının ardından bu çalışmaya başlanmıştır.

Astım tanısı, GINA 2015'te (Global Astım Tedavi ve Önleme Stratejisi) yayınlanan klavuza uygun olarak teşhis edildi (GINA 2015). Astım hastaları, hastalığın aktivitesine bağlı olarak iyi (n = 6), kısmi (n = 31) ve kontrolsüz (n = 15) kontrol seviyelerine ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, aile hikayesi, sigara maruziyeti ve solunum fonksiyon testleri kaydedildi. Kronik hastalıklar (kistik fibroz, tüberküloz gibi), immün yetmezlik otoimmün hastalıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma grubuna dahil gönüllülerin aileleri bilgilendirildikten sonra 2 cc kan örneği alınıp 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Çalışma için serumlar -86°C'lik dondurucuda saklandı. Hastalarda ve kontrol grubunda SOD, MDA ve CAT düzeyleri spektrofotometik metodlarla ve sRAGE düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Serum CRP düzeyleri immunotürbidimetrik metodla Roche Cobas c 501 biyokimya cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere kan alındı ve Pentra DX-Nexus cihazıyla çalışıldı. Total IGE düzeyleri elektro-kemiluminesans yöntemi ile Roche Cobas c 601 Hormon cihazında ölçüldü. Solunum fonksiyon testi (SFT), deneyimli bir personel tarafından, burun kapalı ve oturur pozisyonda üç kez tekrarlanarak, Cosmed Quark PFT marka spirometri cihazıyla yapıldı. FVC (Zorlu vital kapasite), FEV1/FVC (Tiffeneau indeksi) ve FEV1 (Birinci saniye zorlu ekspiratuar volümü) parametreleri ölçüldü ve en iyi değerler kaydedildi.

5.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur. (Tablo 5.1).

Tablo 5. 1: Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.

CİHAZ-TEKNİK MALZEMELER	MARKA
Soğutmalı Santrifüj	Rotina
Hassas Terazi	Acculab
Otomatik Pipet	Scorex
Buzdolabı (2-8°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80°C)	Hettich
Su Banyosu	Wise Bath
pH metre	Hanna HI 221
Biyokimya Analizörü	Cobas c 501
Hormon Analizörü	Cobas c 601
Spektrofotometre	Shimadzu UV-1800
Tam Kan Sayımı	Pentra DX-Neksus
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek
Mikro ELISA Yıkayıcı	Biotek

5.2 Uygulanan Yöntemler

5.2.1 Ölçüm Metodlarının İncelenmesi

5.2.1.1. Süperoksit Dismutaz Ölçümü: SOD aktivitesi Sun ve arkadaşlarının uygulamış olduğu metod kapsamına göre çalışıldı (Sun 1988). Yöntemde ksantin/ksantin oksidaz enzim sistemi ile nitro blue tetrazoliumun (NBT) süperoksiti (O_2^-) indirgenmesi esasına göre çalışıldı. Ortaya çıkan O_2^- radikali renkli formazon oluşturur ve ortamdaki NBT içeriğini azaltır. Bu içerik 560 nm'de maksimum absorbanın azalmasıyla ölçülür.

Hesaplama: Enzimin % inhibisyonu = $(Abs_{skör} - Abs_{num}) / Abs_{skör} \times 100$

Bir SOD ünitesi; NBT indirgenmesini % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar doku için; U/mg protein, eritrosit için; U/gr Hb, plazma için; U/mL olarak ifade edilir.

5.2.1.2. Katalaz Ölçümü: Katalaz (CAT) aktivitesi Aebi'nin metoduna göre çalışıldı (Aebi 1974).

Hidrojen peroksit (H_2O_2) 240 nm'de maksimum absorban sağlar. Test ortamına eklenen H_2O_2 , katalaz ile su ve oksijene ayrılır. Bu, ultraviyole spektrumunda emilimde bir azalma ile kendini gösterir. CAT enzim aktivitesi, alımdaki bu azalmayla doğru orantılıdır.

Kullanılan reaktifler:

- [Fosfat tamponu (pH 7, 50 mM)]

- [H_2O_2 çözeltisi] : Emilmesi bir tampon ile 0.500 nm'ye ayarlanan H_2O_2 ile fosfat tamponu; yaklaşık 300 ml pH 7, 50 mm fosfat tamponu renkli bir kaba (plastik, cam) aktarılır. Spektrofotometre fosfat tamponuna dökülür ve 10-20 μ L hacimlerde renkli bir kapta tampona H_2O_2 eklenir. Optik yoğunluk (OD) 500 nm'de tutulur ve aralarında karıştırılır.

Numune ilâvesi ile quartz küvetin ağzı bekletilmeden kapatılır ve hemen küvet alt-üst edilip absorbans okunur (içinizden 10 kadar sayarak standardize ediniz). Azaltılmış emilim her 15 saniyede bir 5 dakika kaydedilir. (İşlem hızlıysa, her 10 saniyede bir yazın. Doğrusal bir azalma tespit edilirse, okuma tamamlanabilir). Hesaplama, optik yoğunluktaki 1 dakikalık doğrusal düşüş için en yüksek (OD1) ve en düşük (OD2) değerlerine dayanır.

$$\text{Hesaplama } K = \{[2.3 \times \log (OD_1/ OD_2)] / Dt (sn)\}$$

$$K/mg \text{ protein} = k / [(mg/mL \text{ protein}) \times 1000]$$

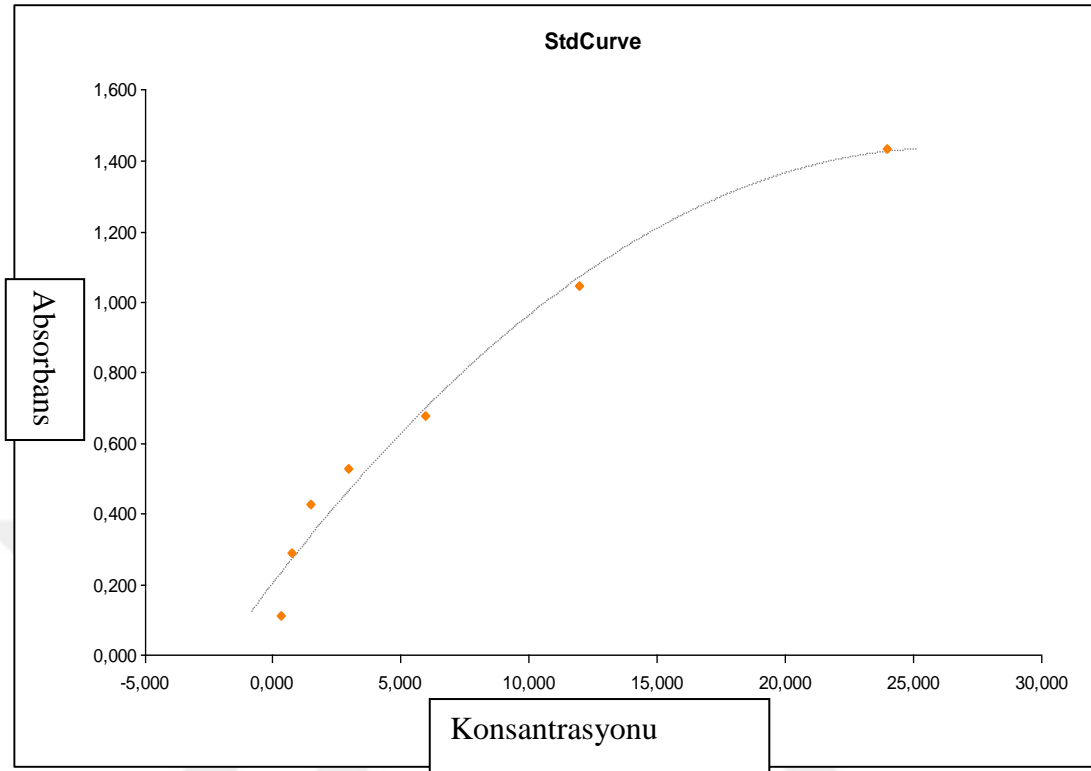
5.2.1.3. Malondialdehit Ölçümü: MDA seviyeleri Sadasivudu ve arkadaşlarının yöntemine göre gerçekleştirildi (Sadasivudu ve diğ. 1997).

Yöntem, 0.5 ml 0.5 ml %40 trikloroasetik asit (TCA), ardından 1.0 ml %0.67 tiobarbitürik asit (TBA) eklenmesini içerir. Karışım 10 dakika kaynar su banyosunda tutuldu ve hemen soğuk suyla soğutuldu. Karışım 6000 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüjlendi ve daha sonra süpernatanın absorbansı 530 nm'de ölçüldü. MDA, 1.56×10^5 'lik bir molar sönme katsayısı kullanılarak hesaplandı ve nmol / dl olarak ifade edildi.

5.2.1.7. sRAGE Ölçümü: sRAGE düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. (Eastbiopharm Co. E20160524016 nolu İnsan sRAGE ELISA Kit)

Prensip: İnsan serum sRAGE ölçümü için biyotin çift antikor sandviç tekniği kullanıldı. Standartlar ve serum numuneleri sRAGE monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara ilave edildi ve inkübasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından biyotin işaretli anti sRAGE antikorlarının eklenmesiyle streptavidin-HRP ye bağlanma gerçekleşti. İnkübasyon ve yıkama sonrası serbest haldeki enzimler uzaklaştırıldı. Substrat eklendi ve oluşan renk değişikliği ile sRAGE'nin konsantrasyonu hesaplandı.

Hesap: Her örneğin yapılandırılmış standart eğri üzerindeki sRAGE konsantrasyonları, logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyon (X) ve standart absorpsiyon (Y) için ng / ml biçiminde hesaplanmıştır. (Grafik 5.1).



Grafik 5. 1: sRAGE kalibrasyon eğrisi

5.3 İstatistik Değerlendirme

Grupların tamamında Kolmogorov-Smirnov testleri uygulandı. CRP, BKS, sRAGE, katalaz, total IGE düzeyleri ve eozinofil sayısı parametrelerinin nonparametrik dağılım gösterdiği, diğerlerinin de parametrik dağılım gösterdiği görüldü. Gruplar arası farklılığın incelenmesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testlere Student-t testi ve nonparametrik dağılım gösterenler için ise Mann-Withney U testi uygulandı. Pearson korelasyon analizi ile parametreler arasındaki ilişkiler araştırıldı. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler stepwise lineer regresyon analizi ile modellendi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 kullanılarak yapıldı ve 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Astımlı çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 6.1):

Serum sRAGE düzeyleri ve katalaz aktivitesi astımlı hastalara, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,000$, $p=0,002$ sırasıyla). Total IGE ve hemogram parametrelerinden eozinofil, lenfosit ve nötrofil sayısı astımlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,002$ sırasıyla).

Astımlı çocuk hastalarda hastalık aktivitesine göre incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 6.2):

Lenfosit yüzdesi hastalık aktivitesi kısmi kontrollü astımda, iyi gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,049$). MDA düzeyleri kontrolsüz grupta, kısmi kontrollü hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,010$).

Astımlı çocuk hastalarda uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi

(Tablo 6.3):

Yaş ile FEV1(L), FVC (L), nötrofil (%) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,663$ $p<0,01$ - $r=0,702$ $p<0,05$ - $r=0,330$ $p<0,05$ sırasıyla). Yaş ile lenfosit (%) arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,346$ $p<0,05$). FEV1(%) ile FVC(%) arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,912$ $p<0,05$). FEV1(%) ile SOD arasında negatif korelasyon ($r=-0,307$ $p<0,05$), FEV1(L) ile FVC(L) arasında pozitif korelasyon ($r=0,908$ $p<0,05$), FVC(%) ile SOD arasında negatif korelasyon ($r=-0,281$ $p<0,05$), BKS ve SOD arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,301$ $p<0,05$). Nötrofil (%) ile lenfosit (%), eozinofil (%) arasında negatif korelasyon ($r=-0,917$ $p<0,01$ - $r=-0,371$ $p<0,01$ sırasıyla), Nötrofil (%) ile CRP arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,323$ $p<0,05$). Lenfosit (%) ile CRP arasında negatif korelasyon bulundu

($r=-0,352$ $p<0,05$). Eozinofil(%) ile katalaz arasında ise pozitif korelasyon saptandı ($r=0,284$ $p<0,05$).

**Kontrol grubunda uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi
(Tablo 6.4):**

Yaş ile nötrofil (%) arasında pozitif korelasyon ($r=0,408$ $p<0,05$), yaş ile lenfosit (%) arasında ise negatif korelasyon saptandı ($r=-0,421$ $p<0,05$). Nötrofil (%) ile lenfosit (%) arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,980$ $p<0,01$).

Tablo 6. 1: Astımı çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında incelemesi yapılan parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

ANA GRUP HASTA	ASTIM (n=52)	KONTROL (n=33)	<i>p</i> değeri
Yaş (Yıl)	9,71±2,97	10,58±3,45	0,261
Cinsiyet (E/K)	28/24	14/19	-
Lenfosit (%)	37,1±9,6	43,2±14,8	0,001**
Nötrofil (%)	49,92±10,23	45,56±15,28	0,002**
BKS (mm³)	8,8 (4-72)	7,7 (5,4-13,3)	0,752
Eozinofil (%)	4,6 (0,7-15,4)	2,8 (0,8-9,4)	0,001**
CRP (mg/dL)	4,93 (0,10-95,10)	1,65 (0,20-4,80)	0,503
Total IGE (IU/mL)	151,03 (3,91- 823,20)	33,12 (5,74- 103,30)	0,000***
SOD (U/mL)	5,20±2,85	6,48±2,6	0,565
MDA (µM)	0,395±0,128	0,238±0,095	0,181
Katalaz protein) (U/mg)	11540,42 (2296,22-55658,0)	30844,53 (2344,7-164230,3)	0,002**
sRAGE (ng/mL)	2.3 (0,063-10,533)	7.1 (0,361-24,6)	0,000***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

SOD: Süperoksit dismutaz, MDA: Malondialdehit, BKS: Beyaz küre sayısı, CRP: C-reaktif protein.

Tablo 6. 2: Astımlı çocuk hastaların hastalık aktivitesine göre iyi-kısmi ve kontrolsüz olarak karşılaştırılması.

ANA GRUP HASTA	İYİ (n=7)	KİSMİ (n=29)	KONTROLSÜZ (n=16)
Yaş (Yıl)	10,9±3,1	9,5±3,0	9,6±2,9
Sigara Maruziyeti (Var/Yok)	0/7	10/19	8/8
Alerjik Rinit (Var/Yok)	7/0	19/10	8/8
Ailede Astım (Var/Yok)	3/4	15/14	9/7
Ventolin Kullanımı (Var/Yok)	4/3	13/16	13/3
FEV1(%)	88,71±11,99	90,41±20,3	89,06±16,41
FEV1(L)	1,95±0,46	1,92±0,60	1,9±0,71
FVC(%)	86±8,69	85,10±21,08	85,38±16,26
FVC(L)	2,27±0,49	2,32±0,79	2,31±0,86
BKS (mm ³)	7,1 (5,6-9,7)	7,31 (4-15,5)	12,5 (4,7-72,0)
Nötrofil (%)	47,4±4,19	48,0±11,7	54,4±7,66
Lenfosit (%)	40,0±3,8	38,8±10,6	32,7±8,32
Eozinofil (%)	4,7 (1,5-11,2)	4,8 (0,7-15,4)	4,4 (1,3-10,0)
CRP (mg/dL)	0,7 (0,10-1,60)	6,6 (0,10-95,10)	3,9 (0,20-21,0)
Total IGE (IU/mL)	213,9 (35,7-512,2)	116,4 (3,91-436,10)	186,4 (16,82-823,2)
SOD (U/mL)	4,90±1,72	5,64±2,95	4,54±3,06
MDA (µM)	0,438±0,119	0,390±0,149	0,387±0,084
Katalaz (Ünite)	12959,3 (4268,6-39553,3)	11072,9 (4361,8-55658,0)	11767,1 (2296,2-42611,8)
sRAGE (ng/mL)	2,4 (0,350-7,440)	2,2 (0,063-10,53)	2,5 (0,165-7,466)

* p<0.05- Lenfosit yüzdesi hastalık aktivitesi kısmi kontrollü astımda, iyi gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,049).

**p<0.01- MDA düzeyleri kontrolsüz grupta, kısmi kontrollü hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(p=0,010).

Tablo 6. 3: Astımlı çocuk hasta grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	Yaş	FEV1 (%)	FEV1 (L)	FVC (%)	FVC (L)	BKS	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Eozinofil (%)	CRP	Total IGE	SOD	MDA	Katalaz	sRAGE
Yaş	1														
FEV1(%)	-0,053	1													
FEV1(L)	0,663* *	-0,089	1												
FVC (%)	0,003	0,912*	-0,058	1											
FVC (L)	0,702*	-0,118	0,908*	-0,062	1										
BKS	-0,011	-0,178	-0,074	-0,188	-0,073	1									
Nötrofil (%)	0,330*	-0,120	0,090	-0,070	0,103	0,217	1								
Lenfosit (%)	-0,346*	0,103	-0,142	0,031	-0,179	-0,207	-0,917**	1							
Eozinofil (%)	-0,057	0,076	0,014	0,041	0,037	-0,096	-0,371**	0,118	1						
CRP	-0,073	-0,137	0,038	-0,145	0,041	0,066	0,323*	-0,352*	-0,177	1					
Total IGE	0,158	-0,140	-0,091	-0,128	-0,051	0,063	-0,038	-0,051	0,250	-0,096	1				
SOD	-0,040	-0,307*	0,010	-0,281*	-0,022	0,301*	-0,205	0,139	0,155	0,156	0,082	1			
MDA	0,124	-0,209	-0,016	-0,136	0,126	-0,002	-0,057	-0,083	0,182	0,167	0,127	0,080	1		
Katalaz	-0,071	-0,066	-0,125	-0,078	-0,165	-0,094	0,003	-0,075	0,284*	-0,021	0,098	0,188	0,155	1	
sRAGE	0,136	-0,198	0,117	-0,157	0,094	-0,096	-0,116	0,120	0,272	-0,049	0,204	0,148	0,012	0,087	1

* p<0.05- **p<0.01- ***p<0.001

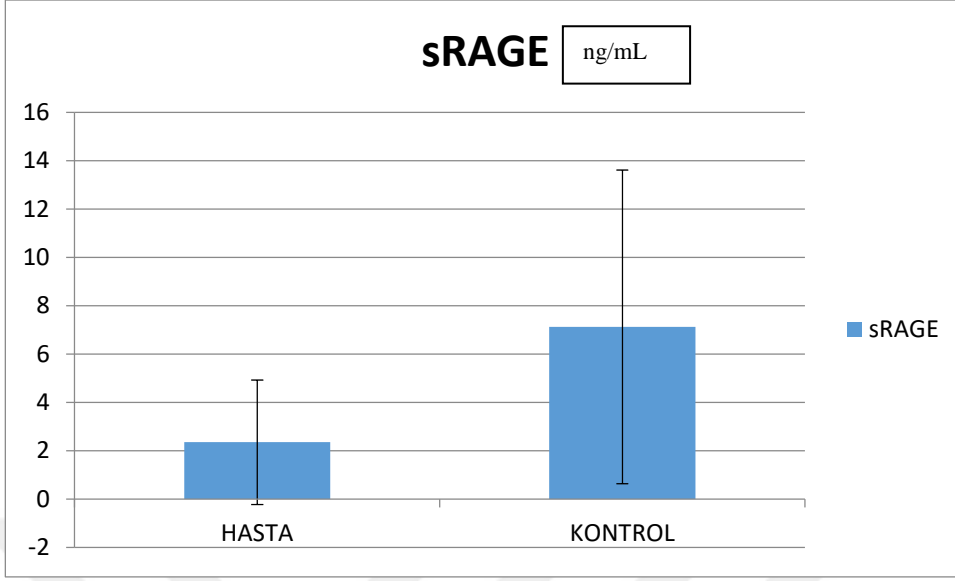
SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit, BKS: Beyaz küre sayısı, CRP: C-Reaktif protein, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu vital kapasite, FVC: Zorlu vital kapasite.

Tablo 6. 4: Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

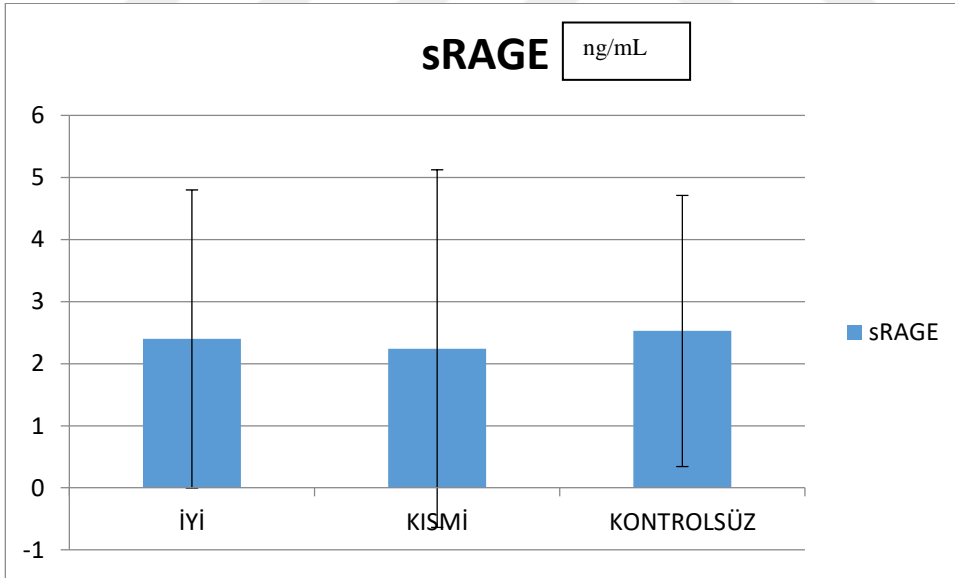
	Yaş	BKS	Nötrofil (&)	Lenfosit (%)	Eozinofil (%)	CRP	Total IGE	SOD	MDA	Katalaz	sRAGE
Yaş	1										
BKS	-0,011	1									
Nötrofil (%)	0,408*	0,019	1								
Lenfosit (%)	-0,421*	-0,003	-0,980**	1							
Eozinofil (%)	-0,017	-0,082	-0,040	-0,066	1						
CRP	-0,218	-0,056	-0,115	0,108	0,035	1					
Total IGE	0,092	-0,126	-0,002	0,012	0,174	-0,027	1				
SOD	-0,137	0,046	-0,025	0,017	0,263	-0,060	0,030	1			
MDA	-0,152	0,190	-0,280	0,280	-0,106	-0,107	0,020	0,026	1		
Katalaz	-0,225	-0,018	-0,095	0,139	-0,198	-0,186	-0,092	0,135	0,078	1	
sRAGE	-0,154	0,040	0,038	-0,068	-0,166	-0,036	-0,070	-0,139	0,005	0,125	1

* p<0.05- **p<0.01- ***p<0.001

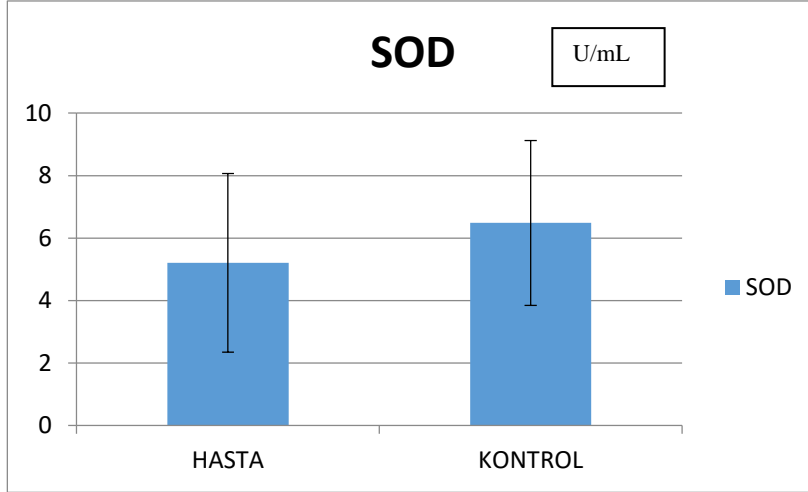
SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit, BKS: Beyaz küre sayısı, CRP: C-Reaktif protein.



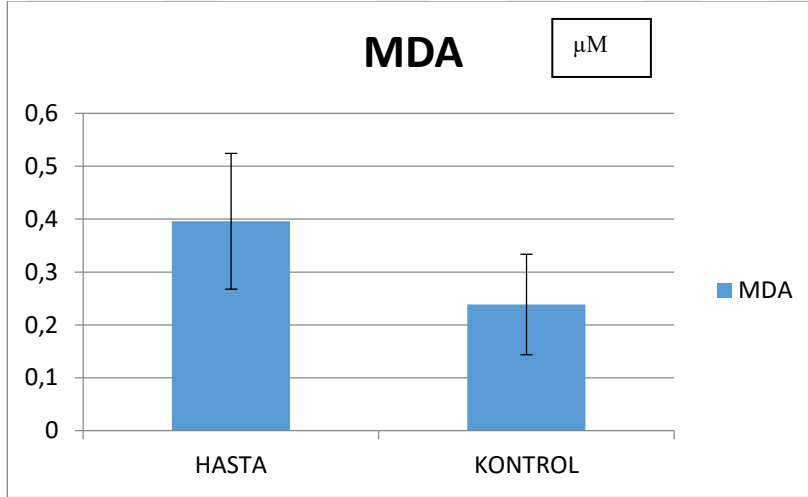
Şekil 6. 1: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla sRAGE seviyesinin dağılımları.



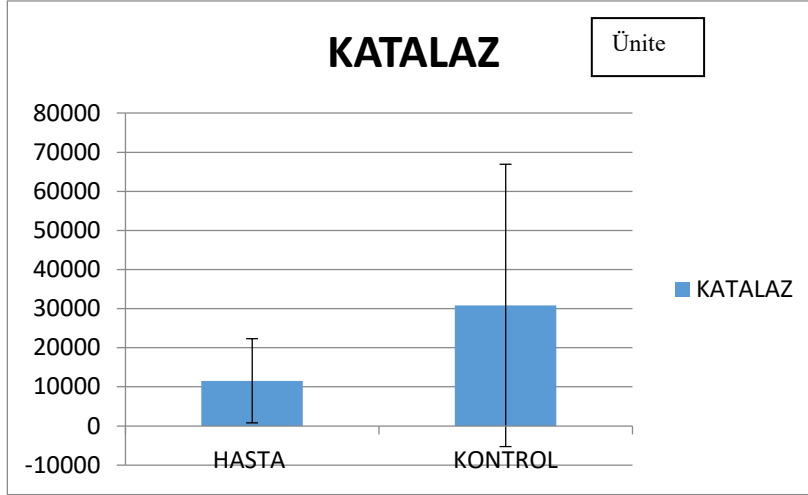
Şekil 6. 2: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla sRAGE seviyesinin dağılımları.



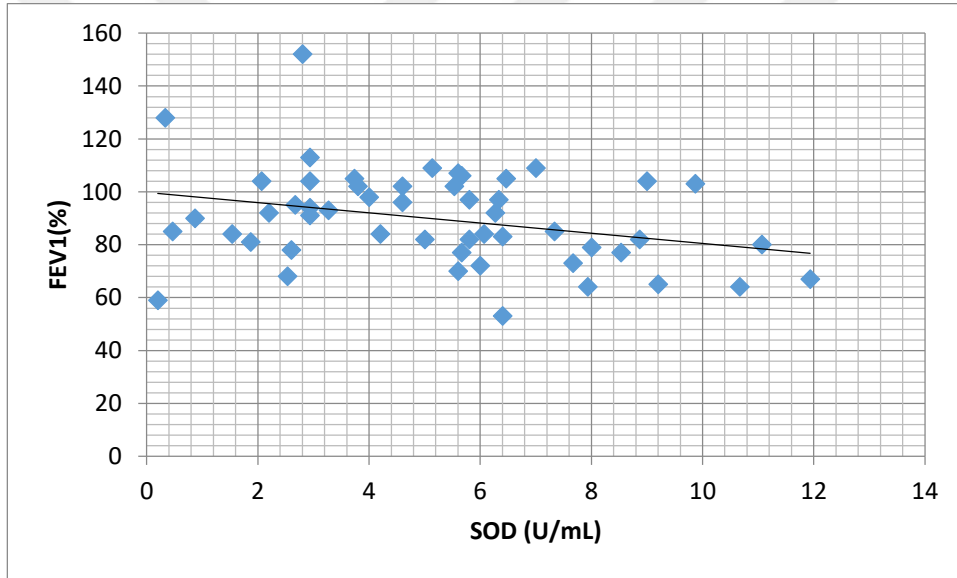
Şekil 6. 3: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla SOD seviyesinin dağılımları.



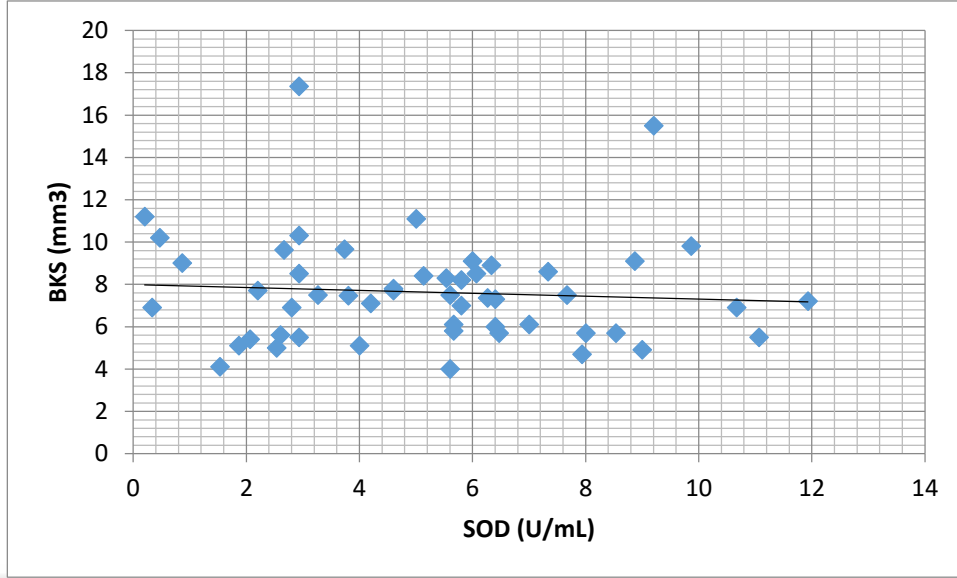
Şekil 6. 4: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla MDA seviyesinin dağılımları.



Şekil 6. 5: Hastalara ve Kontrol grubuna oranla Katalaz seviyesinin dağılımları.



Şekil 6. 6: SOD ve FEV1 (%) arasında korelasyon grafiği



Şekil 6. 7: SOD ve BKS arasında korelasyon grafiği

7. TARTIŞMA

Astım, hava yolu aşırı duyarlılığı ve geri dönüşlü hava yollarının tıkanıklığı olarak bilinen kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili kronik bir akciğer hastalığıdır. Tedavi edilebilir ve uluslararası tedavi kılavuzlarının varlığına rağmen, nüfusun çoğunu etkileyen bu hastalık, acil bakım ve hastaneye yatış nedenleri listesinin başında bulunmaktadır (Chapman ve diğ. 2005). Aynı zamanda dünya üzerinde hastalık kontrollerinin istenilen seviyede olmadığı dikkat çeker (Şekerel ve diğ. 2006, Vermeire ve diğ. 2002). Özellikle acilde bulunan hekimler şiddetli biçimde solunum zorluğu çekmesi ve hayatı tehdit etmekte olan bu durumlar ile çok sık karşı karşıya gelmektedirler.

Hava yolu inflamasyonunun semptomlar, solunum fonksiyon testleri, bronş daralması, PEF (Zirve akım hızı) değerlendirilmesi, kan ve idrar testlerinde inflamasyon belirteçlerinin tespiti dolaylı göstergelerdir. En önemli avantajları invaziv olmamalarıdır, fakat doğrudan inflamasyonu göstermemeleri kullanımını sınırlamaktadır. Biyopsiye dayanan yöntemlerle hava yolu inflamasyonunu saptamak invazif bir işlemdir. Bu nedenle inflamatuvar yanıtı monitörize etmek için daha az invazif yöntemler araştırılmış ve serum belirteçlerine bakılmıştır (Dupont ve diğ. 1999). Ancak bu testler astım tanısı için olası infeksiyöz etkenleri belirlemede ve gerçek prevalansı tespitinde yetersiz kalmaktadır (GINA 2007, Toraks 2000, EPR-3 2007, Bacharier ve diğ. 2008, Kara 2012). Çocukluk çağı astımında erken evrede tanısı, uygun ve etkin tedavisi hayat kurtarıcıdır. Bu sebeple hastalığın tanı, tedavisi için spesifik bir belirteç arayışları önem kazanmaktadır. Klinikte en çok kullanılan akut faz reaktanları: solunum fonksiyon testleri, kan BKS, serum CRP, Total IgE ve Eozinofil'dir. (GINA 2016, Zhang ve diğ. 2014, Büyüköztürk ve diğ. 2004). Ancak bu belirteçlerin hiçbirisi tek başına yeterli olmadığı için yeni belirteç arayışları hızla devam etmektedir.

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamızda astım hastalarında total IgE, nötrofil ve eozinofil düzeylerinin kontrol grubuna anlamlı seviyede ilişkili olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,001$) (Tablo 6.1). Bu sonuçlar astımlı

hastalarda reaksiyonun yoğun akut fazını doğrular. Sonuçlarımıza benzer şekilde, total IgE (Dursun ve diğ. 2007, Al-Daghri ve diğ. 2013, Halisdemir ve diğ. 2009, Zietkowski ve diğ. 2009, Akelma ve diğ. 2015, Klink ve diğ. 2010, Kılıç ve diğ. Taşkın 2015, Emecen 2009, Coşkun 2016), nötrofil ve eozinofil sayısı (Ömecen 2009, Coşkun 2016, Tuncel ve diğ. 2012, Zietkowski ve diğ. 2009, Takemura ve diğ. 2006, Kasayama ve diğ. 2009, Jousilahti ve diğ. 2002, Wouters ve diğ. 2009, Wilkinson ve diğ. 2006, Wood ve diğ. 2012, Razi ve diğ. 2012) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda BKS, CRP değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olmasına karşın anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 6.1). (sırasıyla $p= 0,752$, $p= 0,503$). Ancak literatürde astımlı hastalarda BKS (Kasayama ve diğ. 2009, Wang ve diğ. 2013, Sun ve diğ. 2014, Dogru ve diğ. 2016, Shi ve diğ. 2017, Steiropoulos ve diğ. 2013, Akelma ve diğ. 2015, Kasayama ve diğ. 2009, Jousilahti ve diğ. 2002, Coşkun 2016, Wouters ve diğ. 2009, Wilkinson ve diğ. 2006, Razi ve diğ. 2012) ve CRP (Wu diğ. 2013, Sigari ve diğ. 2013, Monadi ve diğ. 2016, Shimoda ve diğ. 2015, Bostancı ve diğ. 2016, Razi ve diğ. 2012, Kilic ve diğ. 2012, Rashid ve diğ. 2018, Sahoo ve diğ. 2009, Deraz ve diğ. 2012, Takemura ve diğ. 2006, Livnat ve diğ. 2015, Sun ve diğ. 2014) düzeylerinin astımlı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu çalışmalar bildirilmiştir. Ancak Sigari ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde astım şiddeti ve astım kontrolü ile serum CRP seviyeleri arasında bir ilişki saptamamışlardır (Sigari ve diğ. 2013). Lenfosit düzeyi çalışmamızda anlamlı düşük bulunmasına rağmen birçok çalışmada anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (Wang ve diğ. 2013, Sun ve diğ. 2014, Dogru ve diğ. 2016, Shi ve diğ. 2017, Zietkowski ve diğ. 2009, Takemura ve diğ. 2006, Akelma ve diğ. 2015, Kasayama ve diğ. 2009, Jousilahti ve diğ. 2002, Wouters ve diğ. 2009, Wilkinson ve diğ. 2006, Wood ve diğ. 2012, Razi ve diğ. 2012, Steiropoulos ve diğ. 2013).

Eozinofili ve astım tanımını incelersek hava yolunda veya dolaşımda olan eozinofil oranı daha yüksek olan hastaların astım ciddiyetinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun da sebebinin astımda eozinofillerin, bilindiği gibi ana inflamatuvar hücrelerinden olmasıdır (Busse ve diğ. 2001). Çalışmamızda astım hastalarında hem serum IgE seviyesi hem de eozinofil oranı kontrol grubuna göre

anamlı bir şekilde yüksek bulunmasının sebebi olarak, IgE bağlantılı alerjik bileşenlerin alerjik inflamasyonu etkileyerek astım oluşumunda rol aldığını söyleyebiliriz (Holgate ve diğ. 2007, Klink ve diğ. 2010, Bayram ve diğ. 2010, Kalpaklıoğlu ve diğ. 2004). Ayrıca eozinofil aracılı bir inflamasyonun devam ettiğini gösterir (Çakır 2018). Tedavide kullanılan monoklonal anti IgE antikollarının IgE'nin antijenik epitoplarına bağlanması ile astımı önlediği bilinmektedir (Holgate 2007). Total IgE, astım patogeneğinde baskın antikordur. Astım hastaları genellikle daha yüksek IgE seviyelerine sahiptir (Hatipoğlu ve diğ. 2016). Alerjik astımı olan çocuklarda ve yetişkinlerde total serum IgE ve eozinofiller periferik kanda daha yüksek olmasına rağmen, tanısız olarak değeri sınırlıdır (Klink ve diğ. 2010). Her ne kadar alerjide total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı laboratuvar belirteci göstergesi olarak kullanılmasına rağmen, kanda bakılan bu belirteçlerin alerjik durumu temelde yansıtmadığı belirtilmiştir (Kılıç ve Taşkın 2015).

Yüksek CRP seviyeleri, hastanın fiziksel muayenesini düşünür, tıbbi öykünün sonuçları astım dışındaki diğer klinik koşullarda iltihaplanma göstergesi olarak değerlendirilir (Prathap ve diğ. 2011). Ek olarak, akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda invaziv CRP daha yüksek, viral enfeksiyon daha düşük olduğu görülmüştür (Baumann ve Gaudie 1994, Steel ve Whitehead 1994, Jaye ve Waites 1997). Bununla birlikte, adenovirüs, sitomegalovirüs, kabakulak, kızamık, grip ve diğer virüsler de yüksek enfeksiyonların neden olduğu enfeksiyonlarda tespit edilebilir (Jaye ve Waites 1997). İlk 12 saat içinde CRP seviyelerinin düşük bir değerde bulunabilir. Bu nedenle, CRP negatif bakteriyel enfeksiyon olasılığını dışlamaz (Kono ve Otsuka 1999). CRP analizi ucuz, basit ve belirteç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, astımlı hastalara özgü değildir, çünkü yaygın bir akut faz proteindir. Çünkü zatürree, astım, kalp yetmezliği dahil CRP seviyeleri, ciddi KOAH gibi sağlıklı insanlarla farklılıkları göstermek için birçok farklı patofizyolojik durumda sıklıkla kullanılır (Justo ve diğ. 2009, Bafadhel ve diğ. 2011).

Yapmış olduğumuz araştırmada solunum yollarına ilişkin yapılan testlerde anlam ifade eden bir değişikliğe rastlanmamıştır. Kontrolsüz olan hastalarda solunum

fonksiyon testleri kontrollü hastalara oranla daha değişken durumdadır (GINA 2016). Pediyatrik yař grubundaki değişikliklerin ifade edilmesi ve saptanması daha zor olduğundan, çalışmamızda solunum fonksiyon değerleri, klinik ve tıbbi ykw değerleri arasındaki ilişki dūřuktur. Bu sonucu açıklayabilen ikinci hipotez, hastaların solunum fonksiyon testleriyle etkileşiminin yetişkinlere göre daha zor olduğudur.

İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE), hasar, enfeksiyon, enflamasyonda ve oksidan belirteç olarak rol oynayan ve çeşitli endojen ligandlarla etkileşime giren bir model tanıma reseptörüdür. Ligantlarından biri ile bağlanması sonucu, proinflatuar nükleer faktör NF-κB'nin transkripsiyonunu aktive ettiği ve enflamatuar süreçlere yol açtığı bildirilmiştir. (Sims ve dię. 2010). RAGE hem membran hem de çözünebilir bir reseptör olarak bulunur. RAGE'nin çözünebilir formları proteolitik bölünme veya alternatif RNA ekleme yoluyla üretilir. znr RAGE (sRAGE), RAGE ligandlarını ayırdığı ve RAGE-bağlı hücre sel yanıtları inhibe ettiği için RAGE sinyaline zıt olarak işlev gördüğü ortaya konulmuştur (Zhang ve dię. 2008). Bu durum, membran RAGE (mRAGE) sinyalizasyonunun proinflatuar olduğunu dūřndrmektedir. RAGE'nin salgılanmış formu olan sRAGE ise, proinflatuar ligandları sardığı için genellikle antienflatuardır. RAGE proteini, baskın olarak akciğerde ve özellikle pulmoner tip I alveoler epitelyal hücreler tarafından eksprese edilir (Englert ve dię. 2008). Akcięer dokusunda RAGE seviyeleri özellikle yüksektir, bu da RAGE'nin pulmoner fizyolojide önemli bir rol aldığını gösterir. Bediwy ve ark.'larının yapmış oldukları astımlı çocuklarda serum RAGE düzeyleri ile ilgili çalışmada astımlı çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (Bediwy ve dię. 2016). RAGE; alveoler ve bronş epitel hücrelerinde, çoğunlukla alveoler tip 1 (AT1) hücrelerinin bazolateral membranında bulunur (Shirasawa ve dię. 2004, Morbini ve dię. 2006). RAGE'nin astım, alerjik hava yolu enflamasyonu, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya bronkopulmoner displazi gibi akciğer hastalıklarında önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (Oczypok ve dię. 2017). Transmembran ve sitosolik alanlardan yoksun olan sRAGE, hücre dışı bölgedeki RAGE ligandları için bir tuzak reseptörü görevi

görür ve enflamasyon ve hücre hasarına karşı koruma sağladığına inanılır (Zhang ve diğ. 2009).

Çalışmamızda astımlı çocuk hastaların sRAGE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,000$). Literatür taraması yaptığımızda çocukluk çağı astımında sRAGE düzeylerini inceleyen bir çalışma vardır. El-Seify ve ark.'larının (2014) astımlı çocuklarda serum sRAGE düzeyleri ve balgam sitolojisine göre klinik ve fonksiyonel şiddeti, astım fenotipiyle ilişkisini değerlendirmek amaçlı yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada bulgularımıza benzer şekilde sRAGE düzeyleri astımlı çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,000$). Benzer çalışmalarda da nötrofilik astımı olan hastalarda sRAGE'nin belirgin şekilde azaldığını bulmuşlardır (Sukkar ve diğ. 2012b, Yuhong ve diğ. 2017, Lyu ve diğ. 2018).

Ayrıca bulgularımızı destekler şekilde Carole Egron ve ark.'larının akut bronşit olan bir yaştan küçük bebeklerde serum sRAGE düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada sRAGE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$) (Egron ve diğ. 2018). García-Salido ve ark.'ları bu çalışmanın aksine şiddetli akut bronşiolitte serum sRAGE seviyelerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın muhtemel nedeni García-Salido ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol gruplarının yaş ortalaması akut bronşiolit için hedef popülasyondan daha yaşlı grup oluşturmalarından kaynaklanmış olabileceğini göstermiştir (García-Salido ve diğ. 2015). Fizyolojik olarak sRAGE düzeyleri yaşamın ilk aylarında daha yüksek olduğu için gruplar arasında karşılaştırma yapılmasına neden olabilir (Buschmann ve diğ. 2014). Yine bulgularımızı destekler şekilde Fang Zhang ve ark.'ları yayınladıkları, astımlı farelerden alınan bronşial lavaj sıvılarında yaptıkları bu çalışmada sRAGE'nin anlamlı bir şekilde azaldığını bulmuşlardır (Zhang ve diğ. 2017). Bu çalışma sonuçlarına zıt olarak Watanabe ve ark.'larının (2011) astımlı hastaların balgamında yüksek sRAGE seviyeleri saptamışlardır. (Watanabe ve diğ. 2011, Zhou ve diğ. 2012). Lyu ve ark.'ları farklı astım fenotiplerinde plazma sRAGE seviyelerini ve RAGE G82S varyantları ile ilişkilerini belirlemek için yaptıkları çalışmada, plazma

sRAGE düzeyi nötrofilik astımlılarda nötrofilik olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$) (Lyu ve diğ. 2018). Bununla birlikte, Sukkar ve ark.'larının çalışmasında sRAGE'nin nötrofilik astımda azalmış olduğunu bildirmişlerdir. Sukkar bu çalışmasında yaşlı astımlı hastalar kullanmıştır ve % 68'i kortikosteroid kullanmıştır. sRAGE seviyesinin yaştan bağımsız olarak farklı inflamatuvar astım fenotiplerinde nispeten sabit kalacağını düşündürmektedir (Sukkar ve diğ. 2012).

Bazı kronik hastalıklarda sRAGE eksikliği görülür (Sukkar ve diğ. 2012), buna rağmen mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, nötrofilik astımda sRAGE azalmasının moleküler mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı araştırmalar, azalmış sRAGE'nin astımda nötrofilik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili olduğunu ve sRAGE'nin inflamatuvar akciğer hastalıklarında koruyucu bir rolü olabileceğini öne sürdüğünü bildirmiştir (Sukkar ve diğ. 2012).

Nötrofilik astımda sRAGE'de gözlenen eksikliğin bozulmaya bağlı olup olmadığını saptamak için, nötrofilik ve nötrofilik olmayan astımlı deneklerden BL sıvısında eksojen sRAGE artışını belirlemişlerdir. Şaşırtıcı bir şekilde, eksojen sRAGE'nin geri kazanımını nötrofilik astımlı hastalara kıyasla, nötrofilik olmayan astımlı deneklere göre alınan örneklerde yaklaşık % 45 daha az olduğunu bulmuşlardır (Zhang ve diğ. 2017). Bu durumun olası nedeni için sRAGE'nin birçok proteaz-duyarlı bölgeye sahip olduğu, hava yolu nötrofilisi olan hastalardan alınan BL sıvısında artan proteolitik enzimlerin artışından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Cheng ve diğ. 2013).

Farelerde, sRAGE'nin intratrakeal uygulaması akciğer dokusuna nötrofil ve monosit infiltrasyonuna neden olan sRAGE'nin kemotaktik aktivitesi gösteren in vitro çalışmalar ile desteklendiği gösterilmiştir (Pullerits ve diğ. 2006, Wang ve diğ. 2010). Buna karşılık, inflamatuvar bir uyarıcı hastalık ile mücadeleden sonra farelere sRAGE tatbik edildiğinde, akciğer nötrofilik inflamasyonun önemli ölçüde zayıfladığı gözlenmiştir (Zhang ve diğ. 2008). Bununla birlikte metabolik, nörodejeneratif ve inflamatuvar durumlarında yapılan çalışmalarda, sRAGE düzeyleri ile hastalık riski veya yükünün taşıyıcı markerleri arasındaki ters ilişkilerin

öncülüğünü yapmıştır. Bu da sRAGE'nin koruyucu bir faktör olduğu görüşüne yol açmıştır (Vazzana ve diğ. 2009). Ancak, Sukkar ve ark.'larının çalışmasında dolaşımdaki toplam sRAGE düzeyleri ile hastalık riski veya yükü arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Sukkar ve diğ. 2012).

Astım hastalarında nötrofiller, immün ve inflamatuvar hücreler, makrofajlar ve eosinofiller gibi, sağlıklı bireylere göre daha fazla ROT üretmektedirler (Henricks ve Nijkamp 2001). Astımda oksijen radikallerinin serbest kalması sonucu ROT'ların astım patofizyolojisinde görev aldığını düşündürmektedir (Öztop ve diğ. 2002). İn vitro astım, oksitleyici ajanların yapısal ve enflamatuvar akciğer hücreleri üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak kemokinler, büyüme faktörleri, sitokinler ve reseptörler, araşidonik asit metabolitleri, yapışma molekülleri ve ligandlar gibi pro-enflamatuvar araçların salınmasını uyarır (Henricks ve Nijkamp 2001, Caramory ve Papi 2004). Çekirdekdeki oksidanlar gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur. İn Vitro oksidatif stres nükleer faktörü κ B (NF- κ B) ve Protein-1 Aktivatörünü (AP-1), enflamatuvar sürecin iki önemli düzenleyicisini aktive eder (Henricks ve Nijkamp 2001, Caramori ve Papi 2004). Astımlı bireylerin epitelyal hücrelerinde bu transkripsiyon faktörlerinin ikisi de aktif olurlar (Caramori ve Papi 2004). Transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, astımın solunum sisteminde çeşitli pro-enflamatuvar araçların gen ekspresyonunun artmasına yol açar (Henricks ve Nijkamp 2001, Caramori ve Papi 2004).

Hücre hasarının ilk mekanizması olan ROS, hücre zarında lipit peroksidasyonuna ve daha sonra protein oksidasyonuna neden olarak, zardan salınan araşidonik asit miktarını arttırır, bu da solunum yolu kaslarının düzgün bir şekilde kasılmasına yol açar. Çalışmamızda astımı olan çocuklarda ve kontrol grubunda MDA'da artış olmasına rağmen, istatistiksel bakımdan anlam ifade eden bir farka ulaşamamıştır ($p=0,181$) (Şekil 6.4). Literatür derlemesinde, oksidatif hasarın bir göstergesi olan MDA, birçok hastalık için araştırılmıştır. Astımlı hastalarda MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu birçok çalışma vardır (Abd Al-Aly 2012, Saçkesen ve diğ. 2008, Al-Abdulla ve diğ. 2010, Ulaş 2017, Zhou ve diğ. 2017, El-Alameey ve diğ. 2017). Tüm bu çalışmaların

sonuçlarına bakıldığında, oksidatif stres nedeniyle astımı olan hastalarda MDA düzeylerinde bir artış gözlemlenildi ve astım ile MDA arasında bir ilişki olduğu gösterildi (Narula ve diğ. 2007). Çalışmamızdaki artışın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamasının nedeni hasta yaşları küçük veya hastalık süresinin kısa olmasından kaynaklanabilir.

Enzimatik süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve enzimatik olmayan glutatyon (GSH), akciğerlere oksidatif hasarı onarmak için melatonin gibi antioksidanlar tarafından korunur (Junod 1989). Bu, akciğerlerdeki ROS antioksidanlarının ve reaktif azot türlerinin (RNS) fazlalığının ve eksikliğinin hava akışı kısıtlaması ve hiperreaktivitenin şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterir (Ahmad ve diğ. 2012). Bazı pnömoni sistemlerinde, antioksidanlar oksidatif strese yanıt olarak artar ve oksidatif hasarı en aza indirir (Ahmad ve diğ. 2012).

Çalışmamızda astımlı hastalarda SOD değerleri kontrol gruplarına göre yapılan karşılaştırmada hasta grubunda bir azalma olduğu tespit edilmesine karşın istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,565$) (Şekil 6.3). Katalaz (CAT) değerleri ise kontrol gruplarına göre yapılan karşılaştırmada hasta grubunda istatistiksel bir anlamlı azalma görüldü ($p=0,002$) (Şekil 6.5). SOD düzeylerinde astımlı hastalarda kontrol grubuna göre azalma olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Vural ve diğ. 2005, Comhair ve diğ. 2015, Ahmad ve diğ. 2012, Yadav ve diğ. 2016). Ancak bu çalışmanın aksini bildiren çalışmalarda yayınlanmıştır (Hassan ve diğ. 2017, Al-Afaleg ve diğ. 2011). Diğer taraftan çalışmamıza benzer şekilde literatürde SOD düzeyinin anlamlı olarak değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Smith ve diğ. 1997, Ben Anes ve diğ. 2016). Sonuçlardaki farklılıklar, genellikle oksidan saldırıya cevap olarak aktif hale gelen konakçı antioksidan sistemlerine bağlanabilir, ancak bireyler farklı antioksidan savunma kapasitelerine sahiptir (Comhair ve diğ. 2015). Hava yolunun oksidatif strese karşı korunması için çok önemli olan antioksidan enzimler arasında, astımlı havayolunun oksidan bakımından zengin ortamda aktivitesi azalmış SOD ve CAT bulunur. Astım alevlenmesi sırasında, SOD ve CAT aktivitesinin azalması, enflamatuvar hücreler

tarafından artan oksijen radikallerinin üretilmesiyle ortaya çıkar (Ghosh ve diğ. 2013).

Yapmış olduğumuz çalışmada, bronşiyal astımı olan hastalarda eritrosit CAT ve SOD enzimlerinin aktivitesindeki bu azalmaya, reaksiyon ürünlerinin enzim inhibisyonu neden olabilir. Ortaya çıkan aşırı süperoksit radikalinin CAT aktivitesini inhibe ettiğine inanılmaktadır. Bu inhibisyon H_2O_2 birikimine yol açar. H_2O_2 'de SOD'yi inhibe ettiğine inanıyoruz. Oksidatif yükün yüksek olduğu durumlarda, oluşabilecek indirgeme mekanizmaları antioksidan seviyelerinde bir artışa veya oksidatif yüke bağlı antioksidan tüketimine bağlı bir azalmaya yol açabilir. Aslında araştırmacılar, bronşiyal astımı olan hastalarda kırmızı kan hücrelerindeki SOD ve CAT aktivitesindeki azalmanın, H_2O_2 'nin birikmiş inhibisyonu ile ilişkili olduğunu ve inhibitör enzim seviyelerinin kolayca proteolize edildiğini ve azalabileceğini bildirdiler (Singh ve diğ. 1993, Hodgson ve diğ. 1975). Son çalışmalar, çeşitli akciğer hastalıklarının gelişiminde oksidatif ve antioksidan bozuklukların dengesinin önemli bir faktör olduğunu ve bu hastalarda astım ve antioksidan korumanın büyük ölçüde zayıfladığını göstermiştir (Henricks ve Nijkamp 2001).

Son kanıtlar, oksidatif stresi AGE'lerin seviyeleri ile ilişkilendirmiştir. Özellikle, oksidatif stres, AGE'lerin oluşumunu arttırabildiğini göstermiştir (Mallipattu ve diğ. 2012, Prasad and Mishra 2018). RAGE ligasyonu, immün ve inflamatuvar yanıtların aktivasyonun oksidan stresin indüksiyonun ve doku değişikliklerine neden olmaktadır. sRAGE düzeyleri oksidatif stresin potansiyel takip belirteci (Giannakou ve diğ. 2017, Devangelio ve diğ. 2007) ve hastalık durumu (Prasad 2014) olarak araştırılmıştır. Ancak sRAGE'nin oksidatif stres belirteci olarak tanınan rolüyle ilgili kanıtlar hala eksiktir. Birçok araştırma sRAGE'nin pulmoner hasar süreçlerinin bir işareti olduğunu bildirmektedir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda plazma sRAGE düzeyi ARDS'nin ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur (Jabaudon ve diğ. 2011, Mrozek ve diğ. 2016). sRAGE düzeylerinin ölçümü, çocuklarda astımın ciddiyetini değerlendirmek için de önemli olabileceği bildirilmiştir (El-Seify ve diğ. 2014, Li ve diğ. 2017).

Çalışmamızda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla hastalar kontrollü, kısmi kontrollü ve kontrolsüz astım olarak üç gruba ayrıldı. Serum sRAGE düzeylerinde hastalık aktivitesine göre anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Buna rağmen bazı araştırmalarda astımlı çocuklarda, özellikle kontrolsüz astımda kontrollü olanlara göre daha düşük serum sRAGE seviyelerini bulmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise serum sRAGE düzeyleri inhale kortikosteroidlerden sonra arttığı gösterilmiştir (El-Seify ve diğ. 2014, Li ve diğ. 2017). Bu farklılığın nedeni olarak RAGE genindeki tek bir nükleotid polimorfizmi (SNP), hem kontrol grubunda hem de hastalık grubunda düşük sRAGE seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Jang ve diğ. 2007, Gaens ve diğ. 2009, Kim ve diğ. 2009, Peng ve diğ. 2009, Li ve diğ. 2011). Bu SNP'nin minör alleli (T alleli veya CT / TT genotipi), RAGE ligand bağlanma alanı içindeki 82. pozisyonda (G82S) glisin-serine dönüştürür. Ayrıca, bu polimorfizm sonucu ligandlar için daha fazla afinite ve reseptörün gelişmiş fonksiyonel aktivasyonunu sağlar. Sağlıklı deneklerde ve kronik hastalıklarda daha yüksek hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (Hofmann ve diğ. 2002, Balasubbu ve diğ. 2010, Daborg ve diğ. 2010, Gao ve diğ. 2010, Li ve diğ. 2011, Osawa ve diğ. 2007, Park ve diğ. 2011). Çalışma sonuçlarımızdaki farklılığın nedeni astım fenotiplerinde RAGE genetik varyantları ile ilişkili olabilir (Sukkar ve diğ. 2012). Bu nedenle, bu polimorfizmi olan bireylerin, artmış sRAGE ekspresyonu ile daha da şiddetlenen RAGE'ye bağlı artan enflamatuar tepkilere duyarlı olabileceği düşünülebilir (Sukkar ve diğ. 2012).

AGE'lerin hücre membranına bağlı reseptör RAGE ile etkileşimi NF- κ B'yi aktive eder, gen ekspresyonunu ve enflamatuar sitokinlerin üretimini ve ROS üretimini artırır (Schmidt ve diğ. 2001). Aksine, sRAGE ise AGE ligandı için rekabet ederek RAGE'nin etkisini önleyen bir tuzak reseptör görevi görür, böylece AGE-RAGE eksenini aracılı zararlı etkilere karşı koruyucu bir role sahiptir (Prasad and Mishra 2018). Çalışmamızda hastalık aktivitelerinde farklılık görülmemesinin nedeni olarak, RAGE, geninin promotör bölgesi NF- κ B bağlanma alanını aktifleştirememesi ve bunun sonucunda RAGE düzenlemesinin olmaması gösterilebilir.

Hastalığın aktivitesine bağlı olarak akut faz reaktifleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte, Kılıç ve ark.'ları orta astımlı hastalarda serum CRP düzeylerinin hafif astımlı hastalara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Kılıç ve diğ. 2012). Sun ve ark.'ları Serum CRP ve BKS düzeylerinin alevlenme olan astımlılarda kontrol grubuna göre daha yüksek ve daha stabil olduğu bildirilmiştir. Astımlı hastalarda CRP ve BKS düzeylerinin astımlı hastalara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Sun ve diğ. 2014). Hastalık aktivitesi çalışmalarına göre, özellikle nöbetlerle CRP'de daha önemli bir artış, akut enfeksiyonların neden olduğu enfeksiyon göstergesi olarak düşünülebilir (Wu ve diğ. 2013).

Ayrıca yine hastalık aktivitesine göre oksidatif stres parametrelerinden SOD ve CAT düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmedi fakat MDA düzeylerinde kontrolsüz grupta, kısmi kontrollü hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,010$) (Tablo 6.2). Lipit peroksidasyon sonucu oluşan MDA'nın (Rahman ve Mac 2002) astımlı hastalarda atak sırasında yükseldiğini doğrulamışlardır. Bununla birlikte ataklar esnasında oksidatif stresin ve havayolu enflamasyonunun arttığı kanıtlanmıştır (Rahman 1996). Bu MDA sonuçları ile ilgili olarak akut astımlı çocuklarda artmış lipid peroksidasyonunu gösterir (Narula ve diğ. 2007). Yine yapılan bazı çalışmalarda ise MDA'nın kontrollü astımda grubunda daha düşük seviyelerde olduğu, SOD ve CAT'ın ise daha yüksek bulunduğu görülmüştür (Sharma ve diğ. 2003, Özaras ve diğ. 2000, Shokry ve diğ. 2013, Güngen ve diğ. 2005). Aksini bildiren çalışmalarda vardır (Hassan ve diğ. 2017, Al-Afaleg ve diğ. 2011). Diğer taraftan çalışmamıza benzer şekilde, SOD ve CAT aktivitesinin hastalık şiddetine göre değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır (Ben Anes ve diğ. 2016).

Bulgularımızda sRAGE ile ilgili herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. Buna rağmen El-Seify ve ark.'larının çalışmasında sRAGE ve FEV1 arasında anlamlı pozitif korelasyon ve eozinofil ve total IgE arasında da anlamlı negatif korelasyon bulmuşlardır (El-Seify ve diğ. 2014). Lyu ve ark.'larının yaptıkları çalışmada da nötrofilik astımda sRAGE düzeyleri FEV1% ile pozitif korele olduğunu bulmuşlardır (FEV1% Pre) ($r=0.258$; $p=0.023$). Nötrofilik olmayan astımda herhangi bir

korelasyon gözlememişler ve nötrofilik olmayan astımlılarda balgamdaki nötrofil %'si ve sRAGE düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır ($r=-0.278$; $p=0.009$). İki astım grubunda da sRAGE düzeyleri ile yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, FVC%'si ve balgam eosinofil %'si arasında anlamlı korelasyon görmemişlerdir (Lyu ve diğ. 2018). Egron ve ark.'larının çalışmasında serum sRAGE düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon bulmuşlardır ($r=-0.45$, $p<0.001$). Akut bronşiyolitte serum sRAGE düzeyleri azalır, ancak hastalık şiddeti ile korele değildir. Zhang ve ark.'larının nötrofilik astımlı farelerde yapılan deneyinde sRAGE ve nötrofil %'si arasında negatif korelasyon görülmüştür (Zhang ve diğ. 2017). Yaş ve hematolojik parametreler arasındaki korelasyon sonuçları ayrıca lenfosit, nötrofil ve trombosit sayısı arasında kan hücrelerinin yaşla azaldığını gösteren çalışmalarla tutarlı anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (Hirokawa ve diğ. 2013, Santimone ve diğ. 2011, Kubota ve diğ. 1991). BL sıvısı ve periferik kandaki toplam sRAGE seviyeleri arasında, hava yolu hastalığının varlığına veya türüne bakılmaksızın, sistemik sRAGE'nin ana bileşeni olabileceğini düşündüren anlamlı pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir (Sukkar ve diğ. 2012).

Yapmış olduğumuz araştırmamızda, FVC (%) ile SOD arasında negatif bir korelasyon ($r = -0.281$ $p < 0.05$) ve BKS ile SOD arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0.301$ $p < 0.05$) değerleri ortaya çıkmıştır. Sonuçlarımızla benzer olan hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda astımı olan hastaların FEV1 / FVC ile eozinofil sayısı arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0.564$, $p<0.05$). Aynı zamanda total IgE ve FVC ile eozinofil sayısı arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (Çakır 2018, Kara 2012). Bu sonuca göre, toplam IgE ve eozinofil sayısındaki artışla FEV1 ve FEV1 / FVC önemli ölçüde azalma göstermiştir.

Son senelerde yalnızca ağır astımlılar değil, hafif olan astımlılarda da bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF) ve bronş biyopsilerinde eozinofil artış olduğu anlaşılmıştır. Astımlı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek eozinofil düzeyleri ve eozinofil ile IgE düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon eozinofilik inflamasyon göstermiştir (Çakır 2018). Bacharier ve arkadaşlarının gerçekleştirilmiş olan araştırmada hastalıkların ciddiyetleri ile alaklı FEV1 değerlerinin korelasyonunun

olmadığı ortaya çıkmıştır (Bacharier ve diğ. 2008). Yalnız, FEV1 / FVC değerlerinin ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi, kontrollü ve kontrolsüz gruplar arasında FEV1, FVC, FEV1 / FVC değerlerinin arasında istatistik bakımından anlam ifade eden bir farklılık bulunmamıştır (Leonard ve diğ. 2004).

Sonuç olarak, çalışmamızda oksidatif stres belirteçlerinden yalnızca MDA düzeylerinin arttığı ve antioksidan sistem göstergesi olan katalaz düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde akut faz cevabında hasta grubunda yalnızca IgE ve BKS düzeylerinde bir artış görülmüştür. Bu sonuçlar astımlı hasta grubunda oksidatif stres artışının daha hafif bir şeyin gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca hasta grubunda sRAGE düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. Fakat hastalığın şiddeti ile ilgili anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sonuçlarımızda korelasyon bulgularının görülememesinin sebebi oksidatif stresin daha ılımlı seyretmesi ve akut faz cevabının şiddetli olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular sRAGE'nin astımda inflamasyon ve oksidan varlığında koruyucu bir rolü olabileceği, bunun yanında, prognostik değerlendirmede yeri olan yeni bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, prognozu ve patogenezi farklı olabilen astım hastalığında sRAGE'nin seyri ve prognostik değeri, fenotip olarak birbirine benzer geniş hasta serilerinde çalışılması gerektiği kanısındayız.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Astımlı olan çocuk hastalarda ve sağlığı iyi olan kişilerde sRAGE seviyeleri oksidatif stres parametrelerinin ortaya konması ve hastalık aktivitelerinin araştırılması maksadı ile gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmada aşağıda bulunan sonuç ve öneriler ortaya çıkmıştır.

1. Araştırmamızda astımlı olan hastalarda sRAGE seviyeleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu ortaya çıkmıştır. sRAGE aktivitelerinde ki düşüklük, oksidatif stres ile birlikte inflamasyonun gelişiminde koruyucu faktör olarak rol alabilmektedir.
2. Hastalık aktivitesine göre iyi, kontrollü ve kısmi kontrolsüz astımda sRAGE ölçümleri arasında farklılığa rastlanmamıştır.
3. CAT astımı olan hastalarda oksidatif stres göstergelerinden anlamlı şekilde daha düşük olduğu anlaşılmıştır.
4. MDA düzeylerinin kontrolsüz grupta hastalık aktivitesi açısından kısmen kontrol edilen hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu.
5. İyi astımı olan, kontrollü ve kısmen kontrolsüz çocuklarda FEV1, FVC, FEV1 / FVC ölçümleri arasında fark bulunmadı.
6. Astımlı hastalarda anlamlı parametreler (nötrofil sayısı, eozinofil sayısı ve toplam IgE) anlamlı biçimde yüksek olduğu anlaşılmıştır.
7. Astımlı hastalarda lenfosit sayısı anlamlı derecede düşüktü. Hastalığın aktivitesine göre, kısmen kontrol edilen astım ile iyi bir gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu anlaşılmıştır.
8. Antioksidan SOD ve FEV1 düzeyleri arasında negatif korelasyon, astımlı hastalarda BKS ile oksidatif stres arasında pozitif korelasyon olduğu anlaşılmıştır. Bu, bir antioksidan görevi gören SOD'nin, inflamasyonun bir göstergesi olan BKS'nin artmasında daha fazla inhibe olduğu anlamına gelir.

Sonuç olarak sRAGE seviyelerinin astımlı olan hastalarda inflamasyon ve oksidan varlıkları önemli derecede parametre olduğu anlaşılmıştır. Bu hastalıkların belirlenmesi ve hastalıkların gidişatının gözlemlenmesinde sRAGE'nin ideal şekilde biyobelirteç gereksinimlerine cevap oluşturabilecek, geçerliliği olan bir parametre oluşturacağı düşüncesindeyiz.



KAYNAKÇA

- ABD, AL-ALY, R. 2012. Evaluate of Malondialdehyde Level and Antioxidant Systems in Asthma Patients. *Medical Journal of Babylon*. 9(1): 84-89
- AGACHE, I., AKDIS, C.A. 2016. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol. Int.* 65 (3)243–252
- AHMAD, A., SHAMEEM, M., HUSAIN, Q. 2012. Relation of oxidant-antioxidant imbalance with disease progression in patients with asthma. *Ann Thorac Med.* 7(4): 226–232
- AKELMA, A.Z., KANBUROGLU, M.K., CİZMECİ, M.N., METE, E., CATAL, F., TUFAN, N. Level of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in childhood asthma. 2015. *Allergol Immunopathol.* 43: 142-146
- AKKUŞ, İ. 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya. 120- 121
- AL-ABDULLA, N.O., AL NAAMA, L.M., HASSAN, M.K. 2010. Antioxidant status in acute asthmatic attack in children. *J Pak Med Assoc.* 60(12):1023-1027
- AL-AFALEG, N.O., AL-SENAİDY, A., EL-ANSARY, A. 2011. Oxidative stress and antioxidant status in Saudi asthmatic patients. *Clin Biochem.* 44(8-9):612-7
- AMMIT, A.J., PANETTIERI, R.A. 2001. Invited review: the circle of life: cell cycle regulation in airway smooth muscle. *Journal of Applied Physiology.* 91(3):1431
- ANDERSON, S.D. 2002. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust.* 177:61–63
- ANDREADIS, A.A., HAZEN, S.L., COMHAIR, S.A.A., ERZURUM, S.C. 2003. Oxidative and nitrosative events in asthma. *Free Radical Biology & Medicine.* 35(3)213–225
- ANTO, J.M., SORIANO, J.B., SUNYER, J., RODRİGO, M.J., MORELL, F., ROCA, J. 1999. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax.* 54(8):670-674
- ARUOMA, O.I. 1998. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil chem Soc.* 75(2):199–212

- BACHARIER, L.B., BONER, A., CARLSEN, K.H., EIGENMANN, P.A., FRISCHER, T., GOTZ, M., HELMS, P.J., HUNT, J., LIU, A., PLATTS-MILLS, T., POHUNEK, P., SIMONS, F.E.R., VALOVIRTA, E., WAHN, U., WILDHABER, J. 2008. The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report *J Allergy Clin Immunol.* 63: 5–34
- BAFADHEL, M., CLARK, T., REID, C., MEDINA, M.J., BATHAM, S., BARER, M.R., NICHOLSON, K.G., BRIGHTLING, C.E. 2011. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* 139:1410-8
- BALASUBBU, S., SUNDARESAN, P., RAJENDRAN, A., RAMASAMY, K., GOVINDARAJAN, G., PERUMALSAMY, N. 2010. Association analysis of nine candidate gene polymorphisms in Indian patients with type 2 diabetic retinopathy. *BMC Med Genet.* 11: 158
- BARNES, P.J. 1990. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med.* 9:235-43
- BARNES, P.J., CELLI, B.R. 2009. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 33:1165–1185
- BAST, A. 1993. Oxidative stress and calcium homeostasis. In: *Halliwell B, Aruoma OI, editors. DNA and free radicals. London: Ellis Horwood.* p. 95–108
- BASTA, G., SIRONI, A.M., LAZZERINI, G., DEL, TURCO, S., BUZZIGOLI, E., CASOLARO, A. 2006. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 4628–4634
- BAUMANN, H., GAULDIE, J. 1994. The acute phase response. *Immunology.* 15: 74-80
- BAYRAM, A., OYMAK, S., GÜLMEZ, İ., DEMİR, R., BÜYÜKOĞLAN, H. 2010. Astımda Atopi ve Alerjik Rinit Sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi.* 32(1):027-034
- BEASLEY, R. 2004. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA)
- BEDIWY, A.S., HASSAN, S.M., EL-NAJJAR, M.R. 2016. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 65:15–8
- BEE, L., PRITCHARD, D., BRITTON, J. 2000. The parasites in asthma collaboration. Asthma and Current Intestinal Parasite Infection Systematic Review and Meta-Analysis. *All AJRCCM.* Issues 174-5

- BEN ANES, A., BEN NASR, H., FETOUI, H., BCHIR, S., CHAHDOURA, H., YACOUB, S., GARROUCH, A., BENZARTI, M., TABKA, Z., CHAHED, K. 2016. Alteration in systemic markers of oxidative and antioxidative status in Tunisian patients with asthma: relationships with clinical severity and airflow limitation. *J Asthma*. 53(3):227-37
- BENTON, A.S., KUMAR, N., LERNER, J. 2010. Airway platelet activation is associated with airway eosinophilic inflammation in asthma. *Journal of Investigative Medicine*. 58(8): p. 987
- BERNARD, G.R., ARTIGAS, A., BRIGHAM, K.L. 1994. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 149(3):818–824
- BEUTHER, D.A., WEISS, S.T., SUTHERLAND, E.R. 2006. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 174:112–119
- BONALDI, T., TALAMO, F., SCAFDI, P. 2003. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *The EMBO Journal*. vol. 22 (20):5551–5560
- BOONPIYATHAD, T., CAPOVA, G., DUCHNA, H.W., CROXFORD, A.L., FARINE, H., DREHER, A., CLOZEL, M., SCHREIBER, J., KUBENA, P., LUNJANI, N., MIRER, D., RUCKERT, B., SATITSUKSANO, P., TAN, G., GROENEN, P.M.A., AKDIS, M., STRASSER, D.S., RENNER, E.D. 2019. Akdis, Impact of high altitude therapy on Type-2 immune responses in asthma patients. *Allergy*.
- BOPP, C., BIERHAUS, A., HOFER, S. 2008. Bench-to bedside review: the inflammation-perpetuating pattern-recognition receptor RAGE as a therapeutic target in sepsis. *Critical Care*. 12(1):201
- BOSTANCI, I., OZMEN, S., SUSAM, S.H., MISIRLIOGLU, D.E., ZORLU, P. 2016. Importance of high sensitivity C-reactive protein in the evaluation of wheezing in children. *Pediatr Int*. 58(11):1101-1104
- BOULET, L.P., FITZGERALD, J.M., LEVY, M.L., CRUZ, A.A., PEDERSEN, S., HAAHTELA, T. 2012. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J*. 39(5):1220–9
- BOUSQUET, J., ARNAVIELHE, S., BEDBROOK, A., FONSECA, J., MORAIS ALMEIDA, M., TODO BOM, A. 2018. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: the MASK study. *Allergy*. 73 (2):505–510

- BOUSQUET, J., JEFFERY, P.K., BUSSE, W.W. 2000. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 161(5): p. 1720-45
- BOWLER, R.P, CRAPO, J.D. 2002. Oxidative Stres in Allergic Respiratory Diseases. *J. Allergy Clin İmmunol*. 110(3):349-356
- BREEN, A.P., MURPHY, J.A. 1995. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med*. 18:1033-1077
- BROOKS, C.R., VAN DALEN, C.J., HERMANS, I.F., GIBSON, P.G., SIMPSON, J.L., DOUWES, J. 2017. Sputum basophils are increased in eosinophilic asthma compared with non-eosinophilic asthma phenotype. *Allergy*. 72 (10)1583–1586
- BROWNLEE, M. 1995. The pathological implications of protein glycation. *Clin Invest Med*. 18(4):275-81
- BRUNS, A.H.W., OOSTERHEERT, J.J., HAK, E., HOEPELMAN, A.I.M. 2008. Ağır Toplum Kökenli Pnömoni Takibinde Ardışık C-Reaktif Protein Ölçümlerinin Yararı. *European Respiratory Journal*. Cilt 3 Sayı 3,32: 726–732
- BUSCHMANN, K., TSCHADA, R., METZGER, M.S., BRAACH, N., KUSS, N., HUDALLA, H., POESCHL, J., FROMMHOLD, D. 2014. RAGE controls leukocyte adhesion in preterm and term infants. *BMC Immunol*. 27;15:53
- BUSSE, W., CORREN, J., LANIER, B.Q. 2001. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 108: 184-90
- BUTLAND, B.K., STRACHAN, D.P., RUDNICKA, A.R. 2008. C-reactive protein, obesity, atopy and asthma symptoms in middle-aged adults. *Eur Respir J*. 32:77–84
- CARAMORI, G., PAPI, A. 2004. Oxidants and asthma. *Thorax*. 59;170-173
- CARPIO-PEDROZA, J.C., VAUGHAN, G., DEL RIO-NAVARRO, B.E., DEL RIO-CHIVARDI, J.M., VERGARA-CASTANEDA, A., JIMENEZ-ZAMUDIO, L.A., MORALES-FLORES, A., RODRIGUEZMORENO, G., RUIZ-TOVAR, K., FONSECA-CORONADO, S., GONCALVES ROSSI, L.M., ESCOBARGUTIERREZ, A. 2013. Participation of CD161(+) and invariant natural killer T cells in pediatric asthma exacerbations. *Allergy Asthma Proc*. 34 (1)84–92
- CASTELLANI, R. J., ROLSTON, R. K., SMITH, M. A. 2010. Alzheimer disease, *Disease-a-Month*. 56(9)484–546

- CHAPMAN, K.R. 2005. Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med.* 99(11): 1350-62
- CHAUDHRI, G., CLARK, I.A., HUNT, N.H., COWDEN, W.B., CEREDIG, R. 1986. Effect of antioxidants on primary alloantigen-induced T cell activation and proliferation. *J Immunol.* 137:2646-52
- CHAVAKIS, T., BIERHAUS, A., AL-FAKHRI, N., SCHNEIDER, D., WITTE, S., LINN, T. 2003. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. *J Exp Med.* 198: 1507–1515
- CHEESEMAN, K.H. 1993. Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Molec Aspects Med.* 14:191-7
- CHEESMAN, K.H., SLATER, T.F. 1993. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 49(3):481-493
- CHEN, G.Y., NUÑEZ, G. 2010. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 10: 826–837
- CHEN, Y., AKIRAV, E.M., CHEN, W., HENEGARIU, O., MOSER, B., DESAI, D. 2008. RAGE ligation affects T cell activation and controls T cell differentiation. *J Immunol.* 181: 4272–4278
- CHENG, Y., HU, X. 2013. Possible participation of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in the origin of cancer stem cells in diabetic patients with colon cancer. *Med Hypotheses.* 80(5):620-3
- CIENCEWICKI, J., TRIVEDI, S., KLEEBERGER, S.R. 2008. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 122:456-468
- CLARKSON, P.M., THOMPSON, H.S. 2000. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 72:637-46
- COMHAIR, S.A., ERZURUM, S.C. 2002. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 283: L246–L255
- COMHAIR, S.A., ERZURUM, S.C. 2010. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 12:93-124
- COMHAIR, S.A., GRANDON, D., KHAN, A., ZHANG, R., HAZEN, S.L., ERZURUM, S.C. 2015. Coenzyme Q in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1;191(11):1336-8
- ÇAKIR, A.C. 2018. Stabil astımlı hastalarda astım kontrol durumu ile nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı ve diğerk platelet iliğkili inflamatuvar

değerler (MPV, PCT, PDW) arasındaki ilişki. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, *Uzmanlık Tezi*

- ÇELİK, E.G., DEMİREL, S.Y. 2004. Astım Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi:10. Astım Tanı ve Tedavi. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 9-37*
- ÇOŞKUN, O. 2016. Astımlı Çocuklarda Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi. Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. *Uzmanlık Tezi*
- DABORG, J., VON, OTTER, M., SJÖLANDER, A., NILSSON, S., MINTHON, L., GUSTAFSON, D. 2010. Association of the RAGE G82S polymorphism with Alzheimer's disease. *J Neural Transm. 117:861-867*
- DALLE-DONNE, I., ROSSI, R., GIUSTARINI, D. 2003. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta. 329:23-38*
- DATTILO, B.M., FRITZ, G.E., LECLERC, C. W., VANDER KOOI, C.W., HEIZMANN, W. J. CHAZIN. 2007. The extracellular region of the receptor for advanced glycation end products is composed of two independent structural units. *Biochemistry. 46(23):6957-6970*
- DELİBAŞ, N., ÖZCANKAYA, R., ÖZGÜNER, M.F. 1996. Bilişsel durum değişiklikleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi. 1:46-52*
- DERAZ, T.E., KAMEL, T.B., EL-KERDANY, T.A., EL-GHAZOLY, H.M. 2012. High-sensitivity C reactive protein as a biomarker for grading of childhood asthma in relation to clinical classification, induced sputum cellularity, and spirometry. *Pediatr Pulmonol. 47:220-225*
- DERVİŞ, E. 2011. Oral Antioksidanlar. *Dermatoz. 2(1), 263-267*
- DEVANGELIO, E., SANTILLI, F., FORMOSO, G., FERRONI, P., BUCCIARELLI, L., MICHETTI, N., CLISSA, C., CIABATTONI, G., CONSOLI, A., DAVI, G. 2007. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radic Biol Med. 15;43(4):511-8*
- DEVASAGAYAM, T.P.A., TILAK, J.C., BOLOOR, K.K. 2004. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India. 52:794-804*
- DEZATEUX, C., STOCKS, J., DUNDAS, I., FLETCHER, M. 1999. Impaired airway function and wheezing in infancy: The influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *A J Respir Crit Care Med. 159(2):403-410*

- DHINGRA, R., GONA, P., NAM, B.H., DAGOSTINO, S.R., WILSON P.W., BENJAMIN, E.J., O'DONNELL, C.J. 2007. C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *Am J Med.* 120 (12): 1054-62
- DING, Q., KELLER, J.N. 2005. Splice variants of the receptor for advanced glycosylation end products (RAGE) in human brain. *Neuroscience Letters.* 373(1): 67-72
- DOGRU, M., YESILTEPE, MUTLU, R.G. 2016. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 44(4):292-6
- DRAZEN, J. 2004. Asthma. *Cecil Textbook of Medicine.* 22nd edition 502-508
- DROGE, W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 82(1)47-95. 13
- DUNN, R.M., BUSSE, P.J., M.E. 2018. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy.* 73 (2)284-294
- DÜNDAR, Y., ASLAN, R. 1999. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi.* 9(1-2): 32-39
- DZAU, V.J., ANTMAN, E.M., BLACK, H.R., HAYES, D.L. MANSON, J.E., PLUTZKY, J. 2006. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 114:2850-70
- EGRON, C., ROSZYK, L., ROCHETTE, E., JABAUDON, M., SAPIN, V., MULLIEZ, A., LABBÉ, A., COSTE, K. 2018. Serum soluble receptor for advanced glycation end-products during acute bronchiolitis in infant: Prospective study in 93 cases. *Pediatr Pulmonol.* 53(10):1429-1435
- EKSTROM, S., HALLBERG, J., KULL, I., PROTUDJER, J.L.P., THUNQVIST, P., BOTTAI, M. 2018. Body mass index status and peripheral airway obstruction in school-age children: a population-based cohort study. *Thorax.*
- EL-ALAMEEY, I.R., FATHY, G.A., SHADY, M.M.A., ALI, A., FATHY, H.A., YOUNESS, E.R., NASR, S.A. 2017. Relationship of Oxidant and Antioxidant Markers to Asthma Severity in Egyptian Asthmatic Children. *Open Access Maced J Med Sci.* 5(5):645-650
- EL-SEIFY, M.Y., FOUDA, E.M., NABIH, E.S. 2014. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin Lab.* 60(6):957-62

- EMECEN, .Ö. 2009. Astımlı Hastalarda Serum Total Oksidan / Antioksidan Status ve ECP Düzeylerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı. *Uzmanlık Tezi*
- ENGLERT, J.M., HANFORD, L.E., KAMINSKI, N., TOBOLEWSKI, J.M., TAN, R.J., FATTMAN, C.L., RAMSGAARD, L., RICHARDS, T.J., LOUTAEV, I., NAWROTH, P.P., KASPER, M., BIERHAUS, A., OURY, T.D. 2008. A role for the receptor for advanced glycation end products in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 172(3):583-91
- ERCAN, H., BİRBEN, E., DİZDAR, E.A., KESKİN, O., KARAASLAN, C., SOYER, O.U., DUT, R., SACKESEN, C., BESLER, T., KALAYCI, O. 2006. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 118(5):1097-104
- ESTERBAUER, H., CHEESEMAN, K.H. 1990. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol.* 186:407- 421
- ESTERBAUER, H., SCHAUR, R.J., ZOLLNER, H. 1991. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 11:81-128
- EXPERT PANEL REPORT. 2007. Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report. *J Allergy Clin Immunol.* 120:94-138
- FAJT, M.L., GELHAUS, S.L., FREEMAN, B., UVALLE, C.E., TRUDEAU, J.B., HOLGUIN, F., WENZEL, S.E. 2013. Prostaglandin D(2) pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin. Immunol.* 131 (6)1504–1512
- FANG, Y.Z., YANG, S., WU, G. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 18(10)872-879
- FATANI, S.H. 2014. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma. *J Asthma.* 51(6):578-84
- FERREIRA, D.S., CARVALHO-PINTO, R.M., GREGORIO, M.G., ANNONI, R., TELES, A.M., BUTTIGNOL, M., ARAUJO-PAULINO, B.B., KATAYAMA, E.H., OLIVEIRA, B.L., DEL FRARI, H.S., CUKIER, A., DOLHNIKOFF, M., STELMACH, R., RABE, K.F., MAUAD, T. 2018. Airway pathology in severe asthma is related to airflow obstruction but not symptom control. *Allergy.* 73 (3)635–643
- FRIGGERI, A., BANERJEE, S., BISWAS, S., DE FREITAS, A., LIU, G., BIERHAUS, A. 2011. Participation of the receptor for advanced glycation end products in efferocytosis. *J Immunol.* 186: 6191–6198

- FU, J.J., BAINES, K.J., WOOD, L.G., GIBSON, P.G. 2013. Systemic inflammation is associated with differential gene expression and airway neutrophilia in asthma. *OMICS*. 17:187–199
- FUJISAWA, T. 2005. Role of oxygen radicals on bronchial asthma current drug targets. *Inflammation & Allergy*. 4:505-509
- GAENS, K.H.J., FERREIRA, I., VAN, DER, KALLEN, C.J.H., VAN, GREEVENBROEK, M.M.J., BLAAK, E.E., FESKENS, E.J.M. 2009. Association of polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 94: 5174–5180
- GAO, J., SHAO, Y., LAI, W., REN, H., XU, D. 2010. Association of polymorphisms in the RAGE gene with serum CRP levels and coronary artery disease in the Chinese Han population. *J Hum Genet*. 55: 668–675
- GARCIA-SALIDO, A., ONORO, G., MELEN, G.J., GOMEZ-PINA, V., SERRANO-GONZALEZ, A., RAMIREZ-ORELLANA, M., CASADO-FLORES, J. 2015. Serum sRAGE as a potential biomarker for pediatric bronchiolitis: a pilot study. *Lung*. 193(1):19-23
- GAUDERMAN, W.J., AVOL, E., GILLIAND, F. 2004. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*. 351:1057-1067
- GHOSH, S., WILLARD, B., COMHAIR, S.A., DIBELLO, P., XU, W., SHIVA, S., AULAK, K.S., KINTER, M., ERZURUM, S.C. 2013. Disulfide bond as a switch for copper-zinc superoxide dismutase activity in asthma. *Antioxid Redox Signal*. 1;18(4):412-23
- GIANNAKOU, M., SALTIKI, K., MANTZOU, E., LOUKARI, E., PHILIPPOU, G., TERZIDIS, K., LILI, K., STAVRIANOS, C., KYPRIANOU, M., ALEVIZAKI, M. 2017. RAGE polymorphisms and oxidative stress levels in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest*. 47(5):341-347
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). 2007. Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO work-shop report. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood institute
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). 2011. Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO work-shop report. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood institute
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). 2015. Global strategy for asthma management and prevention

- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). 2016. Global strategy for asthma management and prevention
- GOLDIN, A., BECKMAN, J.A., SCHMIDT, A.M., 2006. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 114:597-605
- GOOVA, M.T., KISLINGER, J.L.T, BUCCIARELLI, W.L.G. 2001. Blockade of receptors for advanced glycation endproducts restores effective wound healing in diabetic mice. *Am J Pathol*. 159:513–25
- GOYETTE, J., GECZY, C. 2011. Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function. *Amino Acids*. 41: 821-842
- GOYETTE, J., YAN, W.X., YAMEN, E., CHUNG, Y.M., LIM, S.Y., HSU, K., RAHIMI, F., DI GIROLAMO, N., SONG, C., JESSUP, W., KOCKX, M., BOBRYSHV, Y.V., FREEDMAN, S.B., GECZY, C.L. 2009. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture. *J Immunol*. 183:593–603
- GRIVELL, L.A., ARTAL-SANZ, M., HAKKAART, G., DE JONG, L., NIJTMANS, L.G., VAN OOSTERUM, K., SIEP, M., VAN DER SPEK, H. 1999. Mitochondrial assembly in yeast. *FEBS Lett*. 452: 57–60
- GROTTO, D., SANTA MARIA, L., VALENTINI, J., FARINA, M. 2009. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects FOR malondialdehyde quantification. *Quim. Nova*, 32(1): 169-174
- GUO, F., HUANG, H.F., CAO, Y.Z., SHI, W., XIA, Q. 2012. Neuroprotection by Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) Mimics: Antioxidant Effect and Oxidative Stress Regulation in Acute Experimental Stroke. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 18-811–818
- GUTTERIDGE, J.M.C. 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 41:1819-1828
- GÜNGEN, A.C., ATALAY, F., HASANOĞLU, H. C., KARALEZLİ, A. 2005. Astımlı olgularda konvansiyonel tedavinin ve erdosteinin oksidatif stres üzerine etkisi. *Solunum Hastalıkları*, 16: 103-107
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C. 1984. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 219(1):1-14

- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C. 2001. Free Radicals in Biology and Medicine, Third Edition. *Oxford Science Publications*. 22-24
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C., CROSS, C.E. 1992. Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now ? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 119(6), 598-620
- HAMILTON, L.M., S.M., PUDDICOMBE, R.J., DEARMAN. 2005. Altered protein tyrosine phosphorylation in asthmatic bronchial epithelium. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 25(6): p. 978-85
- HANFORD, L.E., ENGHILD, J.J., VALNICKOVA, Z., PETERSEN, S.V., SCHAEFER, L.M., SCHAEFER, T.M., REINHART, T.A., OURY, T.D. 2004. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem*. 279:50019 –50024
- HASSAN, W., NOREEN, H., REHMAN, S., GUL, S., AMJAD K., M., PAUL K., J.. 2017. Oxidative Stress and Antioxidant Potential of One Hundred Medicinal Plants. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 17(12)1336-1370(35)
- HASSANI, M., KOENDERMAN, L. 2018. Immunological and hematological effects of IL-5(Ralpha)-targeted therapy: an overview. *Allergy*. 73 (10) 1979–1988
- HATCH, G.E. 1995. Asthma, inhaled oxidants, and dietary antioxidants. *American Journal of Clinical Nutrition*. 61:625S-630S
- HATIPOGLU, U., SUBRAMANIAN, A., CAMPBELL, T., RICE, R., MUMMADI, S., HU, B., LANG, D.M. 2016. Intrasubject variability in total IgE levels in patients with moderate to severe persistent allergic asthma over 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 4:691–696
- HE, M., KUBO, H., MORIMOTO, K., FUJINO, N., SUZUKI, T., TAKAHASI, T. 2011. Receptor for advanced glycation end products binds to phosphatidylserine and assists in the clearance of apoptotic cells. *EMBO Rep*. 12: 358–364
- HEERINGA, J.J., RIJVERS, L., ARENDS, N.J., DRIESSEN, G.J., PASMANS, S.G., VAN DONGEN, J.J.M., DE JONGSTE, J.C., VAN ZELM, M.C. 2018. IgE-expressing memory B cells and plasmablasts are increased in blood of children with asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*. 73 (6)1331–1336

- HELBOCK, H.J., BECKMAN, K.B., AMES, B.N. 1999. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-Hydroxy-guanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol.* 300:156-166
- HENRICKS, P.A.J., NIJKAMP, F.P. 2001. Reactive Oxygen Species as Mediators in Asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 14, 409-421
- HESELMARK, O.L., MALMGREN, R., UNGE, G., ZETTERSTORM, O. 1990. Lowered platelet GSH-Px activity in patients with intrinsic asthma. *Allergy.* 45: 523-7
- HIROKAWA, K., UTSUYAMA, M., HAYASHI, Y., KITAGAWA, M., MAKINODAN, T., FULOP, T. 2013. Slower immune system aging in women versus men in the Japanese population. *Immunity & Ageing.* 10-19
- HIRST, S.J., MARTIN, J.G., BONACCI, J.V. 2004. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol.* 114(2):2-17
- HODGSON, D., ANDERSON, J., REYNOLDS, C., MEAKIN, G., BAILEY, H., PAVORD, I., SHAW, D., HARRISON, T. 2015. A randomised controlled trial of small particle inhaled steroids in refractory eosinophilic asthma (SPIRA). *Thorax.* 70:559–565
- HODGSON, E.K., FRIDOVICH, I. 1975. The interaction of bovine erythrocyte superoxide dismutase with hydrogen peroxide: Inactivation of the enzyme. *Biochem.* 14: 5294- 5299
- HOFMANN, M.A., DRURY, S., HUDSON, B.I., GLEASON, M.R., QU, W., LU, Y. 2002. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun.* 3:123–135
- HOLGATE, S.T. 1999. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 104:1139-1146
- HOLGATE, S.T. 2007. Epithelium dysfunction in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 120(6):1233-44;1245-6
- HOLGATE, S.T., POLOSA, R. 2006. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *The Lancet.* 368(9537)780–793
- HOLGATE, S.T., WENZEL, S., POSTMA, D.S., WEISS, S.T., RENZ, H. 2015. Sly, Asthma. *Nat.Rev. Dis. Primers* 1-15025
- HOLLOWAY, J.W., BEGHE, B., HOLGATE, S.T. 1999. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy.* 29(8):1023-32

- HOSHINO, M., OHTAWA, J., AKITSU, K. 2014. Increased C-reactive protein is associated with airway wall thickness in steroid-naive asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 113:37–41
- HUDSON, B.I., BUCCIARELLI, L.G., WENDT, T. 2003. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 419(1)80–88
- HUDSON, B.I., CARTER, A.M., HARJA, E., KALEA, A.Z., ARRIERO M, YANG, H. 2007. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *Faseb J* 22. 1572–1580
- HUDSON, B.I., KALEA, A.Z., DEL MAR, ARRIERO, M., HARJA, E., BOULANGER, E., D'AGATI, V. 2008. Interaction of the RAGE cytoplasmic domain with diaphanous-1 Is required for ligand-stimulated cellular migration through activation of Rac1 and Cdc42. *J Biol Chem.* 283: 34457–34468
- IWAMURA, C., NAKAYAMA, T. 2018. Role of CD1d- and MR1-Restricted t cells in asthma. *Front. Immunol.* 9/ 1942
- IZUHARA, K., CONWAY, S.J., MOORE, B.B., MATSUMOTO, H., HOLWEG, C.T., MATTHEWS, J.G. 2016. Arron, Roles of periostin in respiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193 (9) 949–956
- JABAUDON, M., FUTIER, E., ROSZYK, L., CHALUS, E., GUERIN, R., PETIT, A., MROZEK, S., PERBET, S., CAYOT-CONSTANTIN, S., CHARTIER, C., SAPIN, V., BAZIN, J.E., CONSTANTIN, J.M. 2011. Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med.* 39(3):480-8
- JANE, J.D., OPARA, E.C., ROSA, J.E. 1996. Quitting smoking raises whole blood glutathione. *Physiol Behav.* 5:1379-81
- JANG, Y., KIM, J.Y., KANG, S.M., KIM, J.S., CHAE, J.S., KIM, O.Y. 2007. Association of the Gly82Ser polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating levels of soluble RAGE and inflammatory markers in nondiabetic and nonobese Koreans. *Metabolism.* 56: 199–205
- JAYE, D.L., WAITES, K.B. 1997. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 16: 735-47
- JOUSILAHTI, P., SALOMAA, V., HAKALA, K., RASI, V., VAHTERA, E., PALOSUO, T. 2002. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 89:381–385
- JUNOD, A.F. 1989. Oxygen free radicals and lungs. *Intensive Care Med.* 15:21-23

- JUSTO, D., LACHMI, S., SAAR, N., JOFFE, E., ATZMONY, L., MASHAV, N., HENIS, O., SADE, B., CHUNDADZE, T., STEINVIL, A., PARAN, Y. 2009. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. *Eur J Intern Med.* 20;518-21
- KALAYCI, Ö. 2000. Astımda İmmünopatolojik Mekanizmalar. *Türkiye Klinikleri of Allergy & Asthma.* 2(2): p. 67
- KALOUSOVÁ, M., HODKOVÁ, M., KAZDEROVÁ, M., FIALOVÁ, J., TESAR, V., DUSILOVÁ-SULKOVÁ, S. 2006. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis.* 47: 406–411
- KALPAKLIÖĞLU, A.F., EMEKÇİ M, FERİZLİ, A., MİSİRLİGİL, Z. 2004. House-Dust Mite Working Group. A survey of acarofauna in Turkey: comparison of seven different geographic regions. *Allergy Asthma Proc.* 25: 185-90
- KALYONCU, F. 1998. Türkiye'de allerji hastalıkları epidemiyolojisi. *Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma.* 1:51-55
- KARA T.T. 2012. Astımlı çocuklarda trombosit aktivasyonunun belirlenmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. *Uzmanlık Tezi*
- KARAATMACA, B., ŞEKEREL, B.E. 2015. Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji. *Ada Basın Yayın.* 411-439
- KARABULUT, H., GÜLAY, M.Ş. 2016. Serbest Radikaller. *MAKÜ Sağ. Bil. Enst. Dergisi.* 4(1):50-59
- KASAYAMA, S., TANEMURA, M., KOGA, M., FUJITA, K., YAMAMOTO, H., MIYATAKE, A. 2009. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 399: 79-82
- KELLY, F.J., MUDWAY, L., BLOMBERG, A., FREW, A., SANDSTORM, T. 1999. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *Lancet.* 354:482-3
- KERSTJENS, H.A., BRAND, P.L., DE, J.P.M., KOETER, G.H., POSTMA, D.S. 1994. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax.* 49:1109-1115

- KILIC, H., KARALEZLI, A., HASANOGLU, H.C., EREL, O., ATES, C. 2012. The relationship between hs-CRP and asthma control test in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 40: 362-367
- KILIÇ, M., TAŞKIN, E. 2015. Alerjik Astımlı Çocukların Klinik Özelliklerinin ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 20(4)199-205
- KILINÇ, O., AKGÜN, M. 2016. Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Turkish Thoracic Journal*. 17:1-96
- KIM, H.J., BARAJAS, B., CHAN, R.C., NEL, A.E. 2007. Glutathione depletion inhibits dendritic cell maturation and delayed-type hypersensitivity: implications for systemic disease and immunosenescence. *J Allergy Clin Immunol*. 119:1225-33
- KIM, O.Y., JO, S.H., JANG, Y., CHAE, J.S., KIM, J.Y., HYUN, Y.J., LEE, J.H. 2009. G allele at RAGE SNP82 is associated with proinflammatory markers in obese subjects. *Nutr Res*. 29(2):106-13
- KIRKHAM, P., RAHMAN, I. 2006. Oxidative stress in asthma and COPD: Antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacology & Therapeutics* (111) 476-494
- KLINK, M., CLINE, M.G., HALONEN, M., BURROWS, B. 2010. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 85: 440-4. 17
- KNAPEN, M.F., PETERS, W.H., MULDER, T.P., MERKUS, H.M., JANSEN, J.B., STEEGERS, E.A. 1999. Glutathione and glutathione-related enzymes in decidua and placenta of controls and women with pre-eclampsia. *Placenta*. 20(7):541-546
- KO, A.R., KIM, Y.H., SOL, I.S., KIM, M.J., YOON, S.H., KIM K.W., KIM, K.E. 2016. High-Sensitivity C-Reactive Protein Can Reflect Small Airway Obstruction in Childhood Asthma. *Yonsei Med J*. 57(3):690-697
- KOH, Y.I., SHIM, J.U. 2010. Association between sputum natural killer T cells and eosinophilic airway inflammation in human asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 153 (3)239–248
- KONO, T., OTSUKA, M., ITO, M., MISAWA, M., HOSHIOKA, A., SUZUKI, M., MIGITA, T., SEKI, I. 1999. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int*. 41: 496-9
- KUBOTA, M., TAKEI, N., HATANAKA, H., HAMA, T., KUSHIMA, Y., MIYAMOTO, M. 1991. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neuroscience*. 40(2)445-452

- KUFE, D.W., POLLOCK, R.E., WEICHSELBAUM, R.R. 2003. Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids Hamilton
- KUYUCU, S., KALAYCI, Ö. 1997. Bronşiyal Astma İmmunopatolojisi. *Katki pediatri dergisi*. 18:697-704
- LANDER, H.M. 1997. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *Faseb J*. 11(2):118-124
- LAPOLLA, A., TRALDI, P., FEDELE, D. 2005. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem*. 38:103-15
- LAVOIE, K.L., BACON, S.L., LABRECQUE, M., CARTIER, A., DITTO, B. 2006. High BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med*. 100(4):648-657
- LEONARD, B., BACHARIER, R.C., STRUNK, DAVID, M., DEBORAH W., ROBERT F. LEMANSKE, J.R., CHRISTINE, A. 2004. Sorkness. *Classifying Asthma Severity in Children*
- LEVY, M., HEFFNER, B., STEWART, T., BEEMAN, G. 2006. The Efficacy of Asthma Case Management in an Urban School District in Reducing School Absences and Hospitalizations for Asthma. *J Sch Health*. 76(6):320-4.
- LI, G., TANG, J., DU, Y., LEE, C.A., KERN, T.S. 2011. Beneficial effects of a novel RAGE inhibitor on early diabetic retinopathy and tactile allodynia. *Mol Vis*. 17: 3156–3165
- LI, K., DAI, D., ZHAO, B., YAO, L., YAO, S., WANG, B. 2010. Association between the RAGE G82S polymorphism and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 117: 97–104
- LI, S., HUANG, Y., HUANG, Y., FU, Y., TANG, D., KANG, R., ZHOU, R., FAN, X.G. 2017. The long non-coding RNA TP73-AS1 modulates HCC cell proliferation through miR-200a-dependent HMGB1/RAGE regulation. *J Exp Clin Cancer Res*. 36(1):51
- LIEN, A.I., PHAM-HUY, HUA, H.E., CHUONG, PHAM-HUY. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International journal of Biomedical Science*. 4 (2): 89-96
- LIN, L., PARK, S., LAKATTA, E.G. 2009. RAGE signaling in inflammation and arterial aging. *Frontiers in Bioscience*. 14(4):1403–1413
- LIU, J. N. 2019. The role of autophagy in allergic inflammation: a new target for severe asthma. *Exp Mol Med*. 48, e243

- LIVNAT, G., YOSEPH, R.B., NIR, V., HAKIM, F., YIGLA, M., BENTUR, L. 2015. Evaluation of high-sensitivity serum CRP levels compared to markers of airway inflammation and allergy as predictors of methacholine bronchial hyper-responsiveness in children. *Lung*. 193:39–45
- LUCAS, R., VERIN, A.D., BLACK, S.M., CATRAVAS, J.D. 2009. Regulators of endothelial and epithelial barrier integrity and function in acute lung injury. *Biochemical Pharmacology*. 77(12):1763–1772
- LYU, Y., ZHAO, H., YE, Y., LIU, L., ZHU, S., XIA, Y., ZOU, F., CAI, S. 2018. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Molecular Medicine Reports*. 17: 4131–4137
- MACDOWELL, A.L., PETERS, S.P. 2007. Neutrophils in asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*. 7(6) 464–468
- MAKAM, M., DIAZ, D., LAVAL, J., GERNEZ, Y., CONRAD, C.K., DUNN, C.E. 2009. Activation of critical, host-induced, metabolic and stress pathways marks neutrophil entry into cystic fibrosis lungs. *Proc Natl Acad Sci*. 106: 5779–5783
- MALHERBE, P. J., RICHARDS, GAILLARD, G.H. 1999. cDNA cloning of a novel secreted isoform of the human receptor for advanced glycation end products and characterization of cells co-expressing cell-surface scavenger receptors and Swedish mutant amyloid precursor protein. *Molecular Brain Research*. 71(2):159–170
- MALLIPATTU, S.K., HE, J.C., URIBARRI, J. 2012. Role of advanced glycation endproducts and potential therapeutic interventions in dialysis patients. *Semin Dial*. 25(5):529-38
- MARKS, G.B., COLQUHOUN, J.R., GIRGIS, S.T., KOSKI, M.H., TRELOAR, A.B., HANSEN, P. Thunder storm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax*. 56(6):468
- MARNETT, L.J. 1999. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*. 424(1–2):83–95
- MASOLI, M., FABIAN, D., HOLT, S., BEASLEY, R. 2004. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 59:469–478
- MASON, R.P., WALTER, M.F., MASON, P.E. 1997. Effect of oxidative stress on membrane structure small angle X-ray diffraction analyses. *Free Radic Biol Med*. 3:419-25

- MATUCCI, A., VULTAGGIO, A., MAGGI, E., KASUJEE, I. 2018. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir. Res.* 19(1):113
- MCINTYRE, M., BOHR, D.F. 1999. Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. *Hypertension.* 34:539–45
- MITAMURA, Y., NUNOMURA, S., NANRI, Y., OGAWA, M., YOSHIHARA, T., MASUOKA, M., TSUJI, G., NAKAHARA, T., HASHIMOTO-HACHIYA, A., CONWAY, S.J., FURUE, M., IZUHARA, K. 2018. The IL-13/perioestin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy.* 73 (9) 1881–1891
- MİHMANLI, A., GÜNEYLİOĞLU, D., ÖZŞEKER, F., ARSLAN, S., ÖZGEL, M. 2003. Hastalarda Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanların Aktiviteleri. *Toraks Dergisi.* 4: 264-268
- MOLET, S., QUTAYBO, H. 1999. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 19 (4): 638-708
- MONADI, M., FIROUZJAHİ, A., HOSSEINI, A., JAVADIAN, Y., SHARBATDARAN, M., HEIDARI, B. 2016. Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study. *Caspian J Intern Med.* 7(1):37-42
- MORBINI, P., VILLA, C., CAMPO, I., ZORZETTO, M., INGHILLERI, S., LUISETTI, M. 2006. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? *Mod Pathol.* 19(11):1437-45
- MROZEK, S., JABAUDON, M., JABER, S., PAUGAM-BURTZ, C., LEFRANT, J.Y., ROUBY, J.J., ASEHNOUNE, K., ALLAOUCHICHE, B., BALDESI, O., LEONE, M., LU, Q., BAZIN, J.E., ROSZYK, L., SAPIN, V., FUTIER, E., PEREIRA, B., CONSTANTIN, J.M. 2016. Elevated Plasma Levels of sRAGE Are Associated With Nonfocal CT-Based Lung Imaging in Patients With ARDS: A Prospective Multicenter Study. *Chest.* 150(5):998-1007
- MUC, M., MOTA-PINTO, A., PADEZ, C. 2016. Association between obesity and asthma-epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr Res Rev.* 29(2):194-201
- MUKHERJEE, T.K., MUKHOPADHYAY, S., HOIDAL, J.R. 2008. Implication of receptor for advanced glycation end product (RAGE) in pulmonary health and pathophysiology. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 162(3):210–215
- MUNGAN, D., ÇELİK, G., SIN, B. 1998. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy.* 53:870-873

- MURPHY, S. 1993. Asthma an inflammatory disease. In Hillman BC ed. Pediatric respiratory disease. *WB Saunders*. 621-627
- MUTLU, B., BALCI, S. 2010. Çocuklarda Astım: Risk Faktörleri, Klinik Özellikler ve Korunma. *TAF Prev Med Bull*. 9(1)
- NADEEM, A., CHHABRA, S.K., MASOOD, A., RAJ, H.G. 2003. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 111:72-78
- NAKAGOME, K., NAGATA, M. 2018. Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation. *Front. Immunol*. 9 /2220
- NARULA, M.K., AHUJA, G.K., WHIG, J., NARANG, A.P., SONI, R.K. 2007. Status of lipid peroxidation and plasma iron level in bronchial asthmatic patients. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 51(3):289-292
- NEEPER, M., SCHMIDT, A.M., BRETT, J., YAN, S.D., WANG, F., PAN, Y.C. 1992. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 267:14998-15004
- NESSAR, A. 2005. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 67: 3-21
- NİZAMLIOĞLU, M., TİFTİK, M.A. 1992. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin vitamin E ve selenyum ile ilişkisi. *Türk Vet Hek Derg*. 1:10-1
- NORATA, G.D., GARLASCHELLI, K., GRIGORE, L., TIBOLLA, G., RASELLI, S., REDAELLI, L. 2009. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with body mass index and waist/hip ratio in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 19: 129-134
- NORDBERG, J., ARNÉR, E.S. 2001. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*. 31(11):1287-312
- O'BYRNE, P.M., LAMM, C.J., BUSSE, W.W., TAN, W.C., PEDERSEN, S. 2009. Start Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest*. 136(6):1514-1520
- OBER, C., HOFFJAN, S. 2006. Asthma genetics: the long and winding road to gene discovery. *Genes and Immun*. 7(2): 95-100
- OBER, R.C. 2005. Perspectives on The past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 116:274-278
- OCZYPOK, E.A., PERKINS, T.N., OURY, T.D. 2017. All the "RAGE" in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major

mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr Respir Rev.* 23:40-49

- OLAFSDOTTIR, I.S., GISLASON, T., THJODLEIFSSON, B., OLAFSSON, I., GISLASON, D., JOGI, R. 2005. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax.* 60:451–454
- ORLOVA, V.V., CHOI, E.Y., XIE, C., CHAVAKIS, E., BIERHAUS, A., IHANUS, E. 2007. A novel pathway of HMGB1-mediated inflammatory cell recruitment that requires Mac-1-integrin. *Embo J.* 26: 1129–1139
- OSAWA, M., YAMAMOTO, Y., MUNESUE, S., MURAKAMI, N., SAKURAI, S., WATANABE, T. 2007. De-N-glycosylation or G82S mutation of RAGE sensitizes its interaction with advanced glycation endproducts. *Biochim Biophys Acta.* 1770: 1468–1474
- OSTENDORP, T., LECLERC, E., GALICHET, A. 2007. Structural and functional insights into RAGE activation by multimeric S100B. *Te EMBO Journal.* 26(16) 3868–3878
- OWEN, S., PEARSON, D.J., SUARES-MENDEZ, V.J., O'DRISCOLL, R., WOODCOCK, A. 1991. Evidence of free-radical activity in asthma. *N Engl J Med.* 325: 586-587
- ÖZARAS, R., TAHAN, V., TÜRKMEN, S., TALAY, F., BESİRLİ, K., AYDIN, S., UZUN, H., ÇETİNKAYA, A. 2000. Changes in malondialdehyde levels in bronchoalveolar fluid and serum by the treatment of asthma with inhaled steroid and beta2-agonist. *Respirology.* 5(3):289-292
- ÖZCAN, O., ERDAL, H., ÇAKIRCA, G., YÖNDEN, Z. 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations,* 6(3):331-336
- ÖZGÜR, E.S., ÖZGE, C., ILVAN, A., NAYCI, S.A. 2013. Assessment of long-term omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma long-term omalizumab treatment in severe asthma. *J Asthma.* 50(6):687-94
- ÖZTOP, A., DEMİR, A., SAYDAM, N., ÖZTOP, İ., ÇELİKTEK, E. 2002. Astım bronşiyale olgularında serum glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz ve malonil dialdehid düzeyleri ve astım şiddeti ile ilişkisi. *Solunum Hastalıkları Dergisi.* 13: 239-245
- ÖZTÜRK, M. 2007. Kronik Hastalık ve Çocuk. Editörler: Tüzün DÜ, Hergüner S. Çocuk Hastalıklarında Biyopsikososyal Yaklaşım. 1. basım. *İstanbul: Epsilon Yayıncılık* s.49-60

- PALANIYANDI, S., TOMEI, E., LI, Z., CONRAD, D.H., ZHU, X. 2011. CD23-dependent transcytosis of IgE and immune complex across the polarized human respiratory epithelial cells. *J. Immunol.* 186 (6) 3484–3496
- PANETTIERI, R.A., JR, COVAR, R., GRANT, E., HILLYER, E.V., BACHARIER, L. 2008. Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol.* 121(3):607–13
- PARK, L., RAMAN, K.G., LEE, K.J., LU, Y., FERRAN, L.J., CHOW, W.S. 1998. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med.* 4: 1025–1031
- PARK, S.J., KLEFFMANN, T., HESSIAN, P.A. 2011. The G82S polymorphism promotes glycosylation of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) at asparagine 81. *J Biol Chem.* 286: 21384–21392
- PEARCE, N., AIT-KHALED, N., BEASLEY, R., MALLOL, J., KEIL, U., MITCHELL, E., ROBERTSON, C., THE ISAAC. 2007. Phase Three Study Group. Worldwide trends in The prevalence of asthma symptoms:phase III of The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 62(9):758-766
- PENG, W.H., LU, L., WANG, L.J., YAN, X.X., CHEN, Q.J., ZHANG, Q. 2009. RAGE gene polymorphisms are associated with circulating levels of endogenous secretory RAGE but not with coronary artery disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 40: 393–398
- PEYROUX, J., STERNBERG, M. 2006. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol.* 54:405-19
- PHAM, T.H., DAMERA, G., NEWBOLD, P., RANADE, K. 2016. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir. Med.* 111/ 21–29
- PHAM-HUY, L.A., HE, H., PHAM-HUY, C. 2008. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International journal of Biomedical science.* 4 (2): 89-96
- PIZZIMENTI, S., BUSSOLINO, C., BADIU, I., ROLLA, G. 2013. Itraconazole as 'bridge therapy' to anti-IgE in a patient with severe asthma with fungal sensitisation. *BMJ Case Rep.*bcr2012008462
- PİŞİRİCİLER, R., ÇAĞATAY, T., YANARDAĞ, H. 2012. Bronşial Astımlı Olgularda Balgamda Eozinofil ve Nötrofil Sayısı ile FEV1/FVK x 100 Değerlerinin Karşılaştırılması

- PRASAD, K. 2014. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. *Int J Angiol.* 23(1):11-6
- PRASAD, K., MISHRA, M. 2018. AGE-RAGE Stress, Stressors, and Antistressors in Health and Disease. *Int J Angiol.* 27(1):1-12
- PRATHAP, P., CHRIS, J. C., YING, S. 2011. Airway epithelium in atopic and nonatopic asthma: similarities and differences
- PROKAI, L., YAN, L.J., VERA-SERRANO, J.L. 2007. Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. *J Mass Spectrom.* 42:1583-1589
- PULLERITS, R., BRISSLERT, M., JONSSON, I.M., TARKOWSKI, A. 2006. Soluble receptor for advanced glycation end products triggers a proinflammatory cytokine cascade via beta2 integrin Mac-1. *Arthritis Rheum.* 54(12):3898-907
- R.M. DUNN, P.J. BUSSE, M.E. 2018. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy.* 73(2) 284–294
- RAHMAN, I., BISWAS, S.K., KODE, A. 2006. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *European Journal of Pharmacology* 533. 222–239
- RAHMAN, I., MAC N.W. 2002. Reactive oxygen species. In: Barnes PJ, Drazen J, Rennard S, et al (eds). *Asthma and COPD. London: Academic Press.* 243-54
- RAHMAN, I., MARRISON, D., DONALDSON, K., MAC NEE, W. 1996. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 154:1055-60
- RAMASAMY, R., YAN, S.F., HEROLD, K.R., CLYNES, SCHMIDT, A.M. 2008. Receptor for advanced glycation end products—fundamental roles in the inflammatory response: winding the way to the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1126:7–13
- RAO, R.S., MOLLER, I.M. 2011. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics.* 11:4166-4173
- RASHID, M.H., CHOWDHURY, M.R., HUQ, M.E., RAHMAN, S., NMONDAL, N. 2018. A Study on Highly Sensitive C-Reactive Protein (Hs-CRP) in Patients with Bronchial Asthma. *Delta Medical College Journal.* 6(2), 62-67
- RAUCCI, A., CUGUSI, S., ANTONELLI, A., BARABINO SM, MONTI, L., BIERHAUS, A. 2008. A soluble form of the receptor for advanced glycation

endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *Faseb J.* 22: 3716–3727

- RAZI, E., EHTERAM, H., AKBARI, H., CHAVOSHI, V., RAZI, A. 2012. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein in acute asthma. *Tanaffos.* 11: 32-37
- REYNOLDS, P.R., SCHMITT, R.E., KASTELER, S.D. 2010. Receptors for advanced glycation end-products targeting protect against 14 International Journal of Inflammation hyperoxia-induced lung injury in mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 42(5)545–551
- RICCIARDOLO, F.L.M., STEFANO, A.D., SABATINI, F., FOLKERTS, G. 2006. Reactive nitrogen species in the respiratory tract. *European Journal of Pharmacology.* 533. 240-252
- RIEDL, M.A., NEL, A.E. 2008. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 8:49–56
- ROBINSON, D.S. 2004. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *The Journal of allergy and clinical immunology.* 114(1): p. 58-65
- RUDOLPH, A.M., R.K. KAMEI, K.J. 2002. Overby. Rudolph's fundamentals of pediatrics. *McGraw-Hill Medical.*
- RUSSKAMP, D., AGUILAR-PIMENTEL, A., ALESSANDRINI, F., GAILUS-DURNER, V., OHNMACHT, C., CHAKER, A., DE ANGELIS, M.H., OLLERT, M., SCHMIDT-WEBER, C.B., BLANK, S., FUCHS, H. 2019. IL-4 receptor alpha blockade prevents sensitization and alters acute and longlasting effects of allergen-specific immunotherapy of murine allergic asthma. *Allergy.*
- SAÇKESEN, C., ERCAN, H., DİZDAR, E., SOYER, O., GÜMÜŞ, P., TOSUN, B.N. 2008. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 122:78-85
- SANTIMONE, I., DI, CASTELNUOVO, A., DE, CURTIS, A., SPINELLI, M., CUGINO, D., GIANFAGNA, F., ZITO, F., DONATI, M.B., CERLETTI, C., D.E., GAETANO, G., IACOVIELLO, L., MOLI-SANI PROJECT INVESTIGATORS. 2011. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project. *Haematologica.* 96(8):1180-8

- SARMA, A.D., MALLICK, A.R.. 2010. Free Radicals and Their Role in Different Clinical Conditions: An Overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 1(3):185-192
- SASTRE, J., VANDENPLAS, O., PARK, H.S. 2003. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J*. 22:364-373
- SCHATZ M., ROSENWASSER L. 2014. The Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2(6):645-8 quiz 649
- SCHLUETER, C., HAUKE, S.A., FLOHR, M.P., ROGALLA, BULLERDIEK, J. 2003. Tissue-specific expression patterns of the RAGE receptor and its soluble forms—a result of regulated alternative splicing? *Biochimica et Biophysica Acta*. 1630(1)1–6
- SCHMIDT, A.M., VIANNA, M., GERLACH, M., BRETT, J., RYAN, J., KAO, J. 1992. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem*. 267:14987–14997
- SCHMIDT, A.M., YAN, S.D., YAN, S.F., STERN, D.M. 2001. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *Journal of Clinical Investigation*. 108(7)949–955
- SCHRECK, R., BAEUERLE, P.A. 1991. A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biol*. 1(2-3), 39-42
- SCHROEDER, J.T., BIENEMAN, A.P., CHICHESTER, K.L., HAMILTON, R.G., XIAO, H., SAINI, S.S., LIU, M.C. 2010. Decreases in human dendritic cell-dependent T(H)2-like responses after acute in vivo IgE neutralization. *J Allergy Clin. Immunol*. 125 (4) 896–901 e6
- SEKEREL, B.E., CIVELEK, E., KARABULUT, E. 2006. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy*. 61:869-77
- SELIGMAN, R., RAMOS-LIMA, L.F., OLIVEIRA, V.A., SANVICENTE, C., PACHECO, E.F., ROSA, K.D. 2012. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics*. 67(11):1321-1325
- SEMBA, R.D., FERRUCCI, L., FINK, J.C., SUN, K., BECK, J., DALAL, M. 2009. Advanced glycation end products and their circulating receptors and level of kidney function in older community-dwelling women. *Am J Kidney Dis*. 53: 51–58
- SEN, S., CHAKRABORTY, R., SRIDHAR, C., REDDY, Y.S.R., DE, B. 2010. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future

prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 3(1):91-100

- SENTHILSELVAN, A., LAWSON, J., RENIE, D.C., DOSMAN, J.A. 2003. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest* . 124(2):438-448
- SHARMA, A., BANSAL, S., NAGPAL, R.K. 2003. Lipid Peroxidation in Bronchial Asthma. *Indian J Pediatr*. 70(9):715-717
- SHARMA, N. 2014. Free Radicals, Antioxidants and Disease. *Biology and Medicine*. 6(3):1-6
- SHAW, D.E., BERRY, M.A., HARGADON, B. 2007. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*. 132(6)1871–1875
- SHI, G., ZHAO, J.W., MING, L. 2017. Clinical significance of peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyteratio in patients with asthma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 37(1):84-88
- SHIMODA, T., OBASE, Y., KISHIKA,W.A.R., IWANAGA, T., MIYATAKE, A., KASAYAMA, S. 2013. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma. *Allergol Int*. 62: 251-257
- SHIMODA, T., OBASE, Y., KISHIKAWA, R., IWANAGA, T. 2015. Serum high-sensitivity C-reactive protein can be an airway inflammation predictor in bronchial asthma. *Allergy Asthma*. 36:e23–e28
- SHIRASAWA, M., FUJIWARA, N., HIRABAYASHI, S., OHNO, H., IIDA, J., MAKITA, K., HATA, Y. 2004. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I lung alveolar cells. *Genes Cells*. (2):165-74
- SHOKRY, D.M., ELTARAHONY, S.A. 2013. Oxidant-antioxidant balance in childhood asthma. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*. 11(1):35-40
- SHORE, S.A., FREDBERG, J.J. 2005. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immuno*. 115(5):925-927
- SIEMS, W.G., GRUNE, T., ESTERBAUER, H. 1995. 4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small-intestine. *Life Sci*. 57(8):785–9
- SIGARI, N., GHASRI, H. 2013. Correlation between hs-CRP and Asthma Control Indices. *Tanaffos*. 12: 44-48

- SIGARI, N., JALILI, A., MAHDAWI, L., GHADERI, E., SHILAN, M. 2016. Soluble CD93 as a Novel Biomarker in Asthma Exacerbation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 8(5): 461–465
- SIMPSON, J.L., PHIPPS, S., GIBSON, P.G. 2009. Inflammatory mechanisms and treatment of obstructive airway diseases with neutrophilic bronchitis. *Pharmacology and Therapeutics.* 124(1)86–95
- SIMS, G.P., ROWE, D.C., RIETDIJK, S.T., HERBST, R. & COYLE, A.J. 2010. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol.* 28, 367–388
- SINGH, I., GULATI, S., ORAK, J.K., SINGH, A.K. 1993. Expression of antioxidant enzymes in rat kidney during ischemia-reperfusion injury. *Mol end Cell Biochem.* 125:97-104
- SINGH, R., BARDEN, A., MORI, T. 2001. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia.* 44:129-46
- SIRAGANIAN, R. 1993. Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity. *Allergy Principles and Practice.* 105-134
- SMITH, L.J., SHAMSUDDIN, M., SPORN, P.H.S., DENENBERG, M., ANDERSON, J. 1997. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. *Free Radic Biol Med.* 22: 1301-7
- SPARVERO, L.J., ASAFU-ADJEI, D., KANG, R., TANG, D., AMIN, N., IM, J., RUTLEDGE, R., LIN, B., AMOSCATO, A.A., ZEH, H.J., LOTZE, M.T. 2009. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J Transl Med.* 7:17
- STEEL, D.M., WHITEHEAD, A.S. 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today.* 15: 81-8
- STEIROPOULOS, P., PAPANAS, N., NENA, E., XANTHOUDAKI, M., GOULA, T., FROUDARAKIS, M., PITA, E., MALTEZOS, E., BOUROS, D. 2013. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. *Angiology.* 64: 535-539
- STERENCZAK, K.A., NOLTE, I., MURUA ESCOBAR, H. 2013. RAGE splicing variants in mammals. *Methods in Molecular Biology.* 963:265–276
- STONE, K.D., PRUSSIN, C., METCALFE, D.D. 2010. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 125: 73-80
- STREK, M.E. 2006. Difficult Asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 3:116-123

- STRIDSMAN, C., BACKMAN, H., EKLUND, B.M., RONMARK, E., HEDMAN, L. 2017. Adolescent girls with asthma have worse asthma control and health-related quality of life than boys-A population based study. *Pediatr Pulmonol.* 52(7):866-72
- SU, X., LOONEY, M.R., GUPTA, N., MATTHAY, M.A. 2009. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an indicator of direct lung injury in models of experimental lung injury. *The American Journal of Physiology.* 297(1)L1-L5
- SUKKAR, M.B., ULLAH, M.A., GAN, W. J., WARK, P.A.B., CHUNG, K.F., HUGHES, M., ARMOUR, C.L., PHIPPS, S. 2012. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *British Journal of Pharmacology.* 167: 1161-1176
- SUKKAR, M.B., WOOD, L.G., TOOZE, M. 2012. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *European Respiratory Journal.* 39(3) 721-729
- SUKKAR, M.B., WOOD, L.G., TOOZE, M., SIMPSON, J.L., MCDONALD, V.M., GIBSON, P.G. 2011. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 39:721-729
- SUN, W.X., ZHANG, J.R., CAO, Z.G., LI, Y., WANG, R.T. 2014. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. *Respiration.* 88: 31-37
- SUZUKI, Y., . WAKAHARA, K, NISHIO, T., ITO, S., HASEGAWA, Y. 2017. Airway basophils are increased and activated in eosinophilic asthma. *Allergy.* 72 (10)1532-1539
- ŞEKEREL, B.E. 2015. Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji. *Ada BasınYayın.*
- TAKEMURA, M., MATSUMOTO, H., NIIMI, A., UEDA, T., MATSUOKA, H., YAMAGUCHI, M. 2006. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J.* 27:908-912
- TIAN, J., AVALOS, A.M., MAO, S.Y. 2007. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nature Immunology.* 8(5)487-496
- TORAKS DERNEĞİ ASTİM TANI VE TEDAVİ REHBERİ. 2018
- TORAKS DERNEĞİ ASTİM TANI VE TEDAVİ REHBERİ. 2016
- TORAKS DERNEĞİ ULUSAL ASTİM TANI VE TEDAVİ REHBERİ. 2010. *Toraks Dergisi.* Ek 1

- TUNCEL, T., UYSAL, P., HOCAOGLU, A.B., ERGE, D.O., KARAMAN, O., UZUNER, N. 2012. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 40: 104-107
- ULAŞ, G.G. 2017. Çocuklarda Akut Astım Atağında İskemi Belirteci Olarak Malondialdehid ve İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Araştırılması. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. *Yüksek Lisans Tezi*
- ULUSLARARASI HAKEMLİ AKADEMİK SAĞLIK VE TIP BİLİMLERİ DERGİSİ. 2012
- UMUT, S. 1991. KOAH patogenezinde oksidatif stress. KOAH seminer notları. İstanbul: Küre Basım. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med*. 3c:23-9
- VALERO, A., QUIRCE, S., DAVILA, I., DELGADO, J., DOMINGUEZ-ORTEGA, J. 2017. Allergic respiratory disease: different allergens, different symptoms. *Allergy*. 72 (9)1306–1316
- VALKO, M., LEIBFRITZ, D., MONCOLA, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 39, 44-84
- VAZZANA, N., SANTILLI, F., CUCCURULLO, C., DAVI, G. 2009. Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med*. 4: 389–401
- VERMEIRE, P.A., RABE, K.F., SORIANO, J.B., MAIER, W.C. 2002. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med*. 96(3): 142-9
- VON EHRENSTEIN, O.S., VON MUTIUS, E., ILLI, S., BAUMANN, L., BOÈHM, O., VON KRIES, R. 2000. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clinical and Experimental Allergy*. 30:187-193
- VON HERTZEN, L., HAAHTELA, T. 2005. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*. 60:283-292
- VON MUTIUS, E. 1998. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 28.5:45-49
- VON MUTIUS, E. 2000. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 105:9-19
- VURAL, H., AKSOY, N., CEYLAN, E., GENCER, M. 2005. Leukocyte Oxidant and Antioxidant Status in Asthmatic Patients. *Archives of Medical Research*. (36)502-506

- WALTER, R.P., MF, MASON, P.E. 1997. Effect of oxidative stress on membran structure small angle X-ray diffraction analyses. *Free Radic Biol Med.* 3:419-25
- WANG, J. 2015. TLR4-HMGB1-, MyD88- and TRIF-dependent signaling in mouse intestinal ischemia/reperfusion injury. *World J Gastroenterol.* 21
- WANG, R.T., LI, J.Y., CAO, Z.G., LI, Y. 2013. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 18: 1244-1248
- WANG, Y., WANG, H., PIPER, M.G., MCMAKEN, S., MO, X., OPALEK, J. 2010. sRAGE induces human monocyte survival and differentiation. *J Immunol.* 185: 1822–1835
- WATANABE, T., ASAI, K., FUJIMOTO, H., TANAKA, H., KANAZAWA, H., HIRATA, K. 2011. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir Med.* 105(4):519–25
- WEIS, S.T. 1995. Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW, Peartman DS (eds). Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood. *W.B. Saunders Company.* 6th ed. p:472-484
- WENZEL, S. 2003. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 33(12):1622- 8
- WIESCH, D.G., MEYERS, D.A., BLEECKER, E.R. 1999. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 104(5):895-901
- WILKINSON, T.M., DONALDSON, G.C., JOHNSTON, S.L., OPENSHAW, P.J., WEDZICHA, J.A. 2006. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 173:871–876
- WITTEKINDT, O.H. 2017. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation. *Pflugers Arch.* 469 (1):135–147
- WOOD, L.G., BAINES, K.J., FU, J., SCOTT, H.A., GIBSON, P.G. 2012. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest.* 142:86–93
- WOOD, L.G., FITZGERALD, D.A., GIBSON, P.G., COOPER, D.M. 2000. Lipid Peroxidation as Determined by Plasma Isoprostanes Is Related to Disease Severity in Mild Asthma. *Lipids* vol. 35, 967–974

- WOOD, L.G., GIBSON, P.G., GARG, M.L. 2003. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *European Respiratory Journal*. 21: 177–186
- WOUTERS, E.F., REYNAERT, N.L., DENTENER, M.A., VERNOOY, J.H. 2009. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc*. 6:638–647
- WU, J.Z., MA, L.J., ZHAO, L.M., ZHANG, X.Y., CHEN, X.L., KUANG, H.Y. 2013. Significance of fractionalexhaled nitric oxide combined with serum procalcitonin and C-reactive protein in evaluation of elderly asthma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 33: 185-188
- YADAV, A.S., SAINI, M. 2016. Evaluation of systemic antioxidant level and oxidative stress in relation to lifestyle and disease progression in asthmatic patients. *J Med Biochem* . 35: 55–62
- YALÇIN, A.S. 1998. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*. 11:342-6
- YAMAGISHI, S., NAKAMURA, K., MATSUI, T. 2006. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) system in diabetic retinopathy. *Curr Drug Discov Technol*. 3(1):83-8
- YONEKURA, H.Y., YAMAMOTO, S., SAKURAI. 2003. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochemical Journal*. 370(3) 1097–1109
- YOUNG, I.S., WOODSIDE, J.V. 2001. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 54(3):176-86
- YUHONG, L.I., RONG, W.U., YIAN, T., TIANPING B., ZHAOFANG T. 2017. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 35:33-37
- ZHANG, F. 2014. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates neutrophilic airway infammation by suppressing dendritic cellmediated T17 polarization. *Mediators Infamm*. 257930
- ZHANG, F., HUANG, G., HU, B., QIAN, G.S., SONG, Y. 2015. Recombinant HMGB1 A box protein inhibits T17 responses in mice with neutrophilic asthma by suppressing dendritic cell-mediated T17 polarization. *Int Immunopharmacol* 24, 110–118
- ZHANG, F., HUANG, G., HU, B., SONG, Y., SHI, Y.A. 2011. Soluble thymic stromal lymphopoietin (TSLP) antagonist, TSLPR-immunoglobulin, reduces

the severity of allergic disease by regulating pulmonary dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 164, 256–264

ZHANG, F., SU, X., HUANG, G., XIN, X.F., CAO, E.H. , SHI, Y., SONG, Y. 2017. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Scientific Reports.* 7: 14268

ZHANG, H., TASAKA, S., SHIRAISHI, Y., FUKUNAGA, K., YAMADA, W., SEKI, H. 2008. Role of soluble receptor for advanced glycation end products on endotoxin-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 178: 356–362

ZHANG, S., ZHONG, J., YANG, P., GONG, F. & WANG, C. Y. 2009. HMGB1, an innate alarmin, in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Int J Clin Exp Pathol.* 3, 24–38

ZHOU, Y., WANG, C., LIU, X., WU, C., YIN, H. 2017. Long non-coding RNA HOTAIR enhances radioresistance in MDA-MB231 breast cancer cells. *Oncol Rep.* 37(1):388-398

ZHOU, X., WANG, B., ZHU, L., HAO, S. 2012. A novel improved therapy strategy for diabetic nephropathy: targeting AGEs. *Organogenesis.* 8(1):18-21

EK 1-ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Hülya Elif Çil	Uyruğu: T.C.
Doğum Yeri: ÇORLU	Doğum Tarihi: 19/06/1990
Tel: 05342596840	E posta: hulyaecil@gmail.com
Yabancı Dil: İngilizce	Medeni Durumu: Bekar

Eğitimi

Eğitim Düzeyi	Lise/Fakülte, Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	N.K.Ü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2015-2020
Fakülte	Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi	2008-2012
Lise	Ticaret Borsası Anadolu Lisesi	2004-2008

İş Tecrübesi

Deva Holding	Kalite Kontrol Uzm. Yard.	2019-
Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi	Biyokimya Laborantı	2015-2018
Zorlu Holding	İhracat Satış Temsilcisi	2013

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi

EK 2



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı:2015/

10/12/2015

Sayın: Doç.Dr. Savaş GÜZEL

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “Astımlı Çocuk Hastalarda Serum sRAGE Düzeyleri ve Oksidatif Stres İle İlişkisi” başlıklı ve 2015/120/11/03 nolu retrospektif/prospektif araştırmanız, incelenmiş olup, ilgili kurumlardan gerekli izinlerin alınması şartıyla, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ahmet GÜREL	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cevat AKTAŞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Hayati GÜNEŞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Cüneyt TURAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ertan ŞAHİN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇEBER	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Özgür KARAKOYUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ömer KURT	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ahmet GÜREL

Namık Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER
e- posta: edrencber@nku.edu.tr