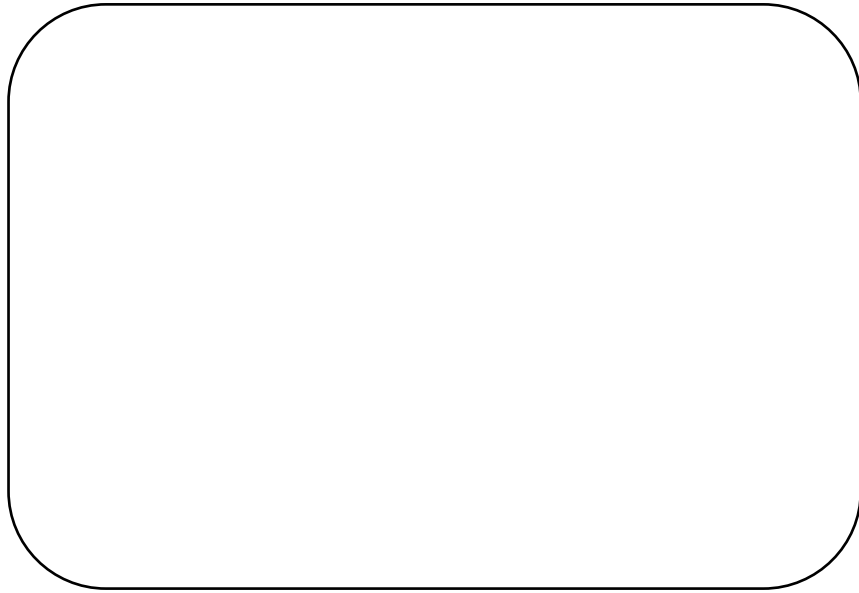




# SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ASTIMLI ÇOCUKLARDA OKSİDATİF  
STRESİN TİYOL DİSÜLFİT DENGESİ  
ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Buket K. KAYA

1138203102

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Murat AYDIN

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRESİN**  
**TİYOL DİSÜLFİT DENGESİ ÜZERİNDEN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Buket K. KAYA**

1138203102

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Murat AYDIN**

Tez No: 2015 /19

2015 – TEKİRDAĞ

## KABUL ve ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde Doç. Dr. Murat AYDIN danışmanlığında yürütülmüş bu çalışma,  
aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

...../...../.....

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi  
.....'nın

“.....  
” başlıklı tezi ..... günü saat .....’da Namık Kemal Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca  
değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Burhan TURGUT

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmalarımda hoşgörü ve sabırla destek olup beni yönlendiren tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Murat AYDIN'a teşekkür ederim.

Eğitim ve tez çalışmama bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet GÜREL'e, sayın Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ'a, sayın Doç. Dr. Savaş GÜZEL'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU'ya ve yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Ahsen YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda yanımda olan, sabır ve desteklerini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

**Kaya, B. K. Astımlı Çocuklarda Oksidatif Stresin Tiyol Disülfid Dengesi Üzerinden Değerlendirilmesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2015.**

Astım birçok hücre ve hücre bileşenlerinin katıldığı, bronş aşırı duyarlılığı ve hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize kronik enflamatuar bir hastalıktır. Son çalışmalarda havayolu enflamasyonunda oksidatif stresin etkili olduğu belirlenmiştir. Disülfid tiyol oranı (DTR) detoksifikasyonda ve antioksidan savunmada kritik rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı astımlı çocuklarda oksidatif stres düzeyini DTR üzerinden değerlendirerek, hastalığın patogenezinde DTR'nin rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya astımlı 65 çocuk, benzer yaş ve cinsiyette 22 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 87 çocuk dahil edildi. Oksidatif stres düzeyini belirlemek için iki grupta tiyol, disülfid düzeyleri ölçüldü ayrıca DTR hesaplandı. Yapılan analizler sonucunda DTR ve disülfid düzeyleri astımlı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,010$ ), tiyol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunsada aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p=0,123$ ).

Astımlı çocuklarda yüksek bulunan disülfid düzeyi ve DTR'nin; daha önce yapılan çalışmalar ile bildirilen, astımlı çocuklarda oksidatif stres artışına neden olan mekanizmalara ek olarak hastalık patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Tiyol, disülfid ve DTR'nin diğer oksidatif stres belirteçlerine göre daha standardize ve otomatize olarak ölçülebilmesi nedeniyle astım hastalığında oksidatif dengenin belirlenmesinde klinik açıdan tercih edilebileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** astım, oksidatif stres, tiyol, disülfid, tiyol disülfid dengesi

## ABSTRACT

**Kaya, B. K. Evaluation of Oxidative Stress in Children with Asthma by Disulfide Thiol Balance, Namık Kemal University Health Sciences Institute Medical Biochemistry Department Master's (Graduate) Thesis, Tekirdağ, 2015.**

Asthma is a chronic inflammatory disease which includes many cells and cell components and characterized by excessive bronchial sensitivity and airflow obstruction. Recent studies have revealed that oxidative stress is effective on the airway inflammation. Disulfide thiol ratio (DTR) plays a critical role in detoxification and antioxidant defense. The objective of this study is to investigate DTR's role in the pathogenesis of the disease by evaluating oxidative stress levels in asthmatic children via DTR.

87 children including 65 asthmatic children of similar age and gender with 22 healthy children were included to the research. Thiol and disulfide levels were measured in two groups to determine the oxidative stress level and the DTR was calculated additionally. DTR and disulfide levels were found significantly higher in the asthmatic group compared with the control group as a result of the analysis conducted ( $p = 0,011$ ,  $p = 0,010$  respectively) and although the thiol levels were found higher in the patients' group compared with the control group, the difference was not significant ( $p = 0,123$ ).

High level of disulfide and DTR in asthmatic children is thought to play in the pathogenesis of the disease in addition to mechanisms causing increased oxidative stress in asthmatic children reported by previous studies. It is considered that thiol, disulfide and DTR may be preferred clinically for determining oxidative stability in asthma because it can be measured in a more standardized and automated way compared to other oxidative stress indicators.

**Key words:** asthma, oxidative stress, thiol, disulfide, thiol disulfide balance

**İÇİNDEKİLER**

	<b><u>Sayfa</u></b>
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Astım	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.3.1. Kişisel Faktörler	3
2.1.3.1.1. Genetik	3
2.1.3.1.2. Atopi	4
2.1.3.1.3. Cinsiyet	4
2.1.3.1.4. Obezite	5
2.1.3.2. Çevresel Faktörler	6
2.1.3.2.1. Allerjenler	6
2.1.3.2.2. Enfeksiyonlar	6
2.1.3.2.3. Sigara	6
2.1.3.2.4. Beslenme	7
2.1.3.2.5. Ailedeki Birey Sayısı	7
2.1.3.2.6. Hava Kirliliği	7
2.1.3.2.7. Sosyokültürel Durum	8
2.1.3.2.8. Mesleki Duyarlılaştırıcılar	8
2.1.4. Patogenez	8
2.1.5. Fizyopatoloji	9



2.1.6. Astım Mekanizmaları	10
2.1.6.1. Astımlarda Havayolu Enflamasyonu	10
2.1.6.1.1. Enflamatuvar Hücreler	10
2.1.6.1.2. Enflamatuvar Mediyatörler	11
2.1.7. Tanı	11
2.1.7.1. Klinik Tanı	12
2.1.7.2. Sınıflandırma	12
2.1.7.2.1. Kontrol Durumuna Göre Sınıflama	12
2.1.7.2.2. Şiddete Göre Sınıflama	13
2.2. Astım ve Oksidatif Stres	12
2.3. Astım ve Antioksidan Sistem	15
2.4. Astım ve Tiyol-Disülfit Dengesi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	31
KAYNAKLAR	33
EKLER	
EK 1 Etik Kurul Onayı	

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

•OH	Hidroksil
AMI	Akut Miyokard İnfarktüs
BAD	Bronş Aşırı Duyarlılığı
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DTR	Disülfit Tiyol Oranı (Disulfid Thiol Ratio)
GINA	Global Initiative For Asthma
GPxe	Ekstrasellüler Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Sentaz
GSH	Redükte Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rd	Glutasyon Redüktaz
GSSG	Okside Glutasyon
GST	Glutasyon S Transferaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
Ig E	İmmünglobulin E
IL-6	İnterlökin- 6
ISAAC	International Study For Asthma And Allergies In Childhood
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
NAC	N-Asetilsistein
NO·	Nitrik Oksit
O <sub>2</sub> ·	Süperoksit
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
-SH	Tiyol Grubu
-S-S-	Disülfit Zinciri
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Total Antioksidan Durum (Total Antioksidan Status)
Th <sub>1</sub>	T helper 1
Th <sub>2</sub>	T helper 2
TOS	Total Oksidan Durum (Total Oksidan Status)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Astım ve obezite ilişkisi

Şekil 2. 2. Astım patogenezi

Şekil 2. 3. Astımda enflamatuar hücrelerin artışı

Şekil 2. 4. Astım patafizyolojisinde enflamasyon ve oksidasyon

Şekil 2. 5. Tiyol dengesinin havayollarındaki ve astımdaki rolü

Şekil 2. 6. GSH ve GSSG'nin kimyasal yapıları

Şekil 4. 1. Astım ve kontrol grubunda native tiyol için box plot grafiği

Şekil 4. 2. Astım ve kontrol grubunda disülfit için box plot grafiği

Şekil 4. 3. Astım ve kontrol grubunda total tiyol için box plot grafiği

Şekil 4. 4. Astım ve kontrol grubunda DTR için box plot grafiği

Şekil 4. 5. Astım ve kontrol grubunda SS/TotalSH için box plot grafiği

**TABLolar DİZİNİ**

Tablo 2. 1. Astım risk faktörleri

Tablo 2. 2. Klinik tanıda izlenen başlıca yöntemler

Tablo 2. 3. Başlıca intraselüler antioksidanlar ve etkileri

Tablo 3. 1. Astımlı hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 3. 2. Tiyol konsantrasyonlarının otomatik ölçümünde kullanılan reaktifler

Tablo 4. 1. Kontrol ve astımlı gruplarda normal dağılım göstermeyen parametrelerin  
Mann-Whitney U testi analiz sonuçları

## 1. GİRİŞ

Dünyada önemli sağlık sorunlarından sayılan ve en çok araştırılan hastalık gruplarından biri olan alerjik hastalıklar ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir (Kalyoncu ve Aydilek 1998). Araştırmalar astımın çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalık olduğunu ve kronik hastalıkların çocuk gelişimi üzerine olumsuz etkisi olduğunu göstermektedir (Öztürk 2007).

Astım; birçok enflamatuar hücre ve medyatörlerin önemli rol aldığı, solunum yollarının tam veya kısmi geri dönüşümlü obstrüksiyonu ile karakterize, kronik enflamatuar bir havayolu hastalığıdır (Kuyucu ve Kalaycı 1997).

Oksidatif stres; aşırı radikal üretimine maruziyet ya da yetersiz antioksidan kapasite olarak ifade edilebilir. Oksidatif stres karsinogenezis, astım, psoriyazis ve romatoid artrit gibi kronik enflamatuar hastalıkların patogenezinde yer almaktadır (Dzau ve diğ. 2006). Astımda havayollarında biriken enflamatuar ve immün hücreler aşırı serbest radikal üreterek akciğer enflamasyonun şiddetlenmesine sebep olmaktadır (Caramori ve Papi 2004). Enflamatuar hücrelerin hasarına ek olarak antioksidan kapasitenin yetersiz kalması veya aşırı radikal üretimi nedeniyle oksidatif dengenin bozulmasıyla meydana gelen oksidatif stres durumunun da katkı sağladığını gösteren pek çok çalışma vardır (Ciencewicki ve diğ. 2008).

Literatürde tedavisi devam eden astımlı hastalarda oksidatif stresin değerlendirildiği çalışma sayısı çok fazla değildir ve yapılan çalışmalar genelde antioksidan enzimler üzerinedir. Çalışmamızda astım hastası olan grupta oksidatif stres durumunu tiyol, disülfid düzeyleri ve DTR üzerinden değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ASTIM

#### 2.1.1. Tanım

Astım hücre ve hücre yapılarının etkin olduğu havayollarının kronik enflamasyonu ile seyreden kişisel ve çevresel faktörlerin ortak katıldığı bir havayolu hastalığıdır (GINA 2011). Klinik, patolojik ve fizyolojik özelliklerine göre değerlendirilen astımın en önemli fizyolojik özelliği hava akımı kısıtlanması ile gözlenen havayolu daralmasıdır. Bazen kalıcı yapısal değişikliklerin olduğu kronik enflamasyon, patolojik olarak astımın en belirgin özelliğidir. Duyarlı kişilerde özellikle gece veya egzersizden sonra tekrarlayıcı özellik gösteren nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük atakları ve göğüste sıkışma hissi ise astımın en belirli klinik özelliğidir. Genellikle akciğerlerde görülen bu ataklar yaygın ve değişken, çoğu zaman kendiliğinden ya da tedavi ile geri dönüşlü bir havayolu daralması ile birlikte seyreder (Panettieri ve diğ. 2008).

Havayolunun enflamatuar ve yapısal hücrelerinin de eşlik ettiği kronik enflamasyon, havayolu daralması ve bronş aşırı duyarlılığı (BAD) astımın önemli karakteristik özelliklerindedir (Bousquet ve diğ. 2000).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağında en fazla görülen kronik hastalık astımdır ve dünyada tahmini 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir (Salama diğ. 2010). Dünya Sağlık Örgütü astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı olduğunu tespit etmiş ve bu rakamın dünyadaki tüm hastalıklara bağlı kayıpların %1'ine denk geldiğini bildirmiştir (Masoli ve diğ. 2004).

Astım; prevalansı, morbiditesi, mortalitesi kullanılan yöntemlere, ülkelere, coğrafi bölgelere göre değişen bir hastalıktır. Prevalans oranı gelişmiş ülkelere gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Avustralya ve İngiltere'de prevalans sıklığı yüksek iken İskandinav ülkelerinde, Eskimolarda bu oran düşmektedir. Çocuklarda tahmini prevalans değerleri %3-38 iken erişkinlerde bu oran %2-12 arasındadır. Ülkemizde ISAAC yöntemi ile değerlendirilen prevalans çalışmalarında kümülatif astım sıklığı %13.7-%15.3 oranlarında olduğu bilinmektedir (Akçakaya ve

diğ. 2000). Aynı yöntemle Batılı toplumlarda ölçülen prevalans değerlerinin %4'den %19'a kadar değişen oranlarda olduğu bilinmektedir (Remes ve diğ. 1996).

### 2.1.3. Etyoloji

Risk faktörlerinin astım gelişimini ve astım semptomlarını tetikleyen mekanizmaları karmaşıktır ve birbiriyle ilişkilidir. Astım etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenen risk faktörleri, hastalığın gelişmesine neden olan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak sınıflandırılabilir. Kişisel etkenler bunlardan birincisini, çevresel etkenler ise ikincisini kapsar. Bazı faktörler vardır ki bunların her ikisine de sebep olabilir (Busse 2001). Genlerin farklı genlerle ve çevresel faktörlerle etkileşimi ile astıma yatkınlık artmaktadır (Holgate 1999). Genetik faktörlerin astımın ortaya çıkmasında önemli olduğu bilinmektedir. Çevresel faktörler ise daha çok astımın alevlenmesine sebep olmaktadır (Ober 2005).

Tablo 2. 1. Astım risk faktörleri

Kişisel Faktörler	Çevresel Faktörler	
1. Genetik	1. Allerjenler	5. Ailedeki Birey Sayısı
2. Atopi	2. Enfeksiyonlar	6. Hava Kirliliği
3. Cinsiyet	3. Sigara	7. Sosyokültürel Durum
4. Obezite	4. Beslenme	8. Mesleki Duyarlılaştırıcılar

Çocukluk çağı ana risk faktörleri; 3 yaşına kadar sık hışıltı atağı geçirme, parental astım geçirme, alerjik rinit bulunması ya da egzama geçirme olarak sıralanabilir (Ober ve Hoffjan 2006).

#### 2.1.3.1. Kişisel Faktörler

##### 2.1.3.1.1. Genetik

Astımlı çocukların ailelerinde astım, atopik dermatit, alerjik rinit gibi hastalıkların bulunması, astımın kalıtsal bir temelini olduğunu göstermektedir ancak kalıtımın nasıl şekillendiği tam olarak anlaşılammıştır. Yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde 0,74, dizigotlarda ise 0,35 kadar konkordans olduğu görülmüştür

(Leung 2004). Ebeveynlerden birinin astımlı olduğu durumda doğacak bebeğin astımlı olma riski %20-%30'larda iken, iki ebeveynin de astım hastası olması halinde bu oran %60-%70'lere yükselmektedir (Arshad 1993).

Astım oluşumunda etkili genler başlıca 4 temele göre etki gösterirler:

1. Alerjene özgü immünoglobulin E (IgE) antikorlarının üretilmesi
2. Havayolu aşırı duyarlılığının olması
3. Kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi enflamatuar medyatörlerin salınımı
4. Th<sub>1</sub> (T yardımcı hücre 1) veya Th<sub>2</sub> (T yardımcı hücre 2) yönündeki yanıtı belirleyen faktörler

Çalışmalarda astımla ilişkili çeşitli kromozom bölgeleri belirlenmişse de analiz sonuçları çelişkili olduğundan astım veya atopiye sebep olan özgül gen araştırılmaktadır (Holloway ve diğ. 1999).

#### **2.1.3.1.2. Atopi**

Çevrede karşılaşılan çeşitli alerjenlere karşı abartılı IgE geliştirme yatkınlığına atopi denir. Astım vakalarının %50'sinde atopik durum olduğu gözlemlenmiştir (Pearcea 1999). Çocuklarda görülen atopi, astımın erişkin yaşa kadar devamı için bir risk faktörüdür (Martinez 2000). Atopiklerde astım riskinin, atopik olmayanlara kıyasla 10-20 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Çocuğun anne ve babasında atopi görülmesi, çocukta da bulunma riskini arttırmakla birlikte hastalığın tipi ve başlangıcı hakkında bilgi vermektedir. Ailede atopi durumuna göre bakıldığında annesi atopik olan çocuklarda babası atopik olanlara kıyasla daha çok alerjik hastalık belirlenmiştir (Biermann 1996).

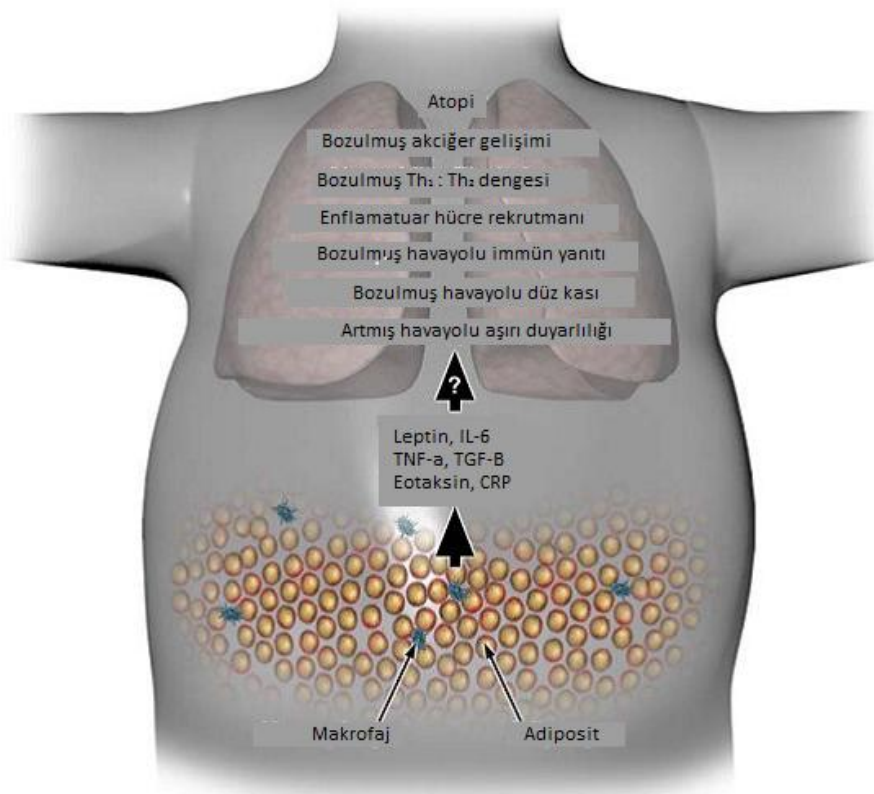
#### **2.1.3.1.3. Cinsiyet**

Astım prevalansı on dört yaşından önce erkek çocuklarında kız çocuklarının 2 katı olarak tespit edilmiştir. Bu durumun sebebi tam olarak anlaşılamamıştır fakat doğumda erkeklerde bronş çaplarının daha dar, IgE düzeylerinin daha yüksek olması ve solunum yolu direncinin daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (Spahn 2008). İlerleyen yaşlarda bu fark azalarak eşitlenerek sonrasında kadınlarda daha fazla görülmeye başlamaktadır (Horwood 1985).



### 2.1.3.1.4. Obezite

Akciğer fonksiyonları kıyaslandığında astımlı obez hastaların obez olmayanlara göre daha ağır seyrettiği ve komorbidite sıklığının arttığı görülmüştür (Shore 2008). Çoğunlukla obezitenin astımı tetiklediği kabul görse de, ciddi astımlı hastalarda sistemik glukokortikoid kullanımı ve sedanter hayat tarzının obeziteye neden olabileceği de kabul alan görüşler arasındadır (GINA 2011).



Şekil 2. 1. Astım ve obezite ilişkisi (BeuTher ve diğ. 2006).

Obezitenin astım gelişimi üzerine etkisi kapsamlı olarak bilinmemekte ancak obezitenin akciğer mekanikleri üzerine hormonal, genetik, nörojenik etkilerinin astım gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir (BeuTher 2006).

Obez olan astımlı hastalarda havayolu fonksiyonlarını ve havayolu düz kas plastisesini değiştiren bir solunum paternin olduğu ve hastaların ekspiratuvar rezerv hacimlerinde azalma olduğu bilinmektedir (Marion 1985). Buna ek olarak obez astımlı hastalarda kilo kaybı sonucu semptomların azaldığı ve akciğer fonksiyonlarının iyileştiği gözlemlenmiştir (Hakala 2000).

### **2.1.3.2. Çevresel Faktörler**

#### **2.1.3.2.1. Allerjenler**

Astım gelişimindeki çevresel fonksiyonlar tam olarak bulunamasa da astım alevlenmelerinde ev içi ve dış ortam alerjenlerin yüksek oranda etkili oldukları bilinmektedir. Kedi veya köpeklerin kepeklerine, Aspergillus küflerine, ev tozu akarı alerjenlerine duyarlılaşmanın çocuklarda küçük yaşlarda astım gibi semptomlar için bağımsız risk faktörü oluşturduğu doğum-kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Duyarlılaşmayı etkileyen faktörlere bakıldığında alerjen, doz, süre, yaş ve genetik faktörleri ön plana çıkmaktadır (Weis 1995).

#### **2.1.3.2.2. Enfeksiyonlar**

Bebeklik çağında bronşiyalite neden olan respiratuvar sinsityal virüsün çocukluk döneminde astım, hışıltı ve atopi gelişimindeki önemi iki şekilde belirtilmiştir. İlk olarak erken dönemde karşılaşılan viral enfeksiyonların akciğerlerde işlev bozukluğuna neden olması ve immün sisteminde hasar oluşturmasıdır. İkincisi ise enfeksiyonun, altta yatan alerjik hastalığı bulunan süt çocuğu ve çocuklarda daha ağır geçmesi şeklindedir (Von Mutius 2000). Çalışmaların farklı nitelikte olması hijyen ile ilgili araştırmalarda çelişkili sonuçların alınmasının en önemli nedenlerindedir.

Viral enfeksiyonlar ve atopi arasındaki ilişki karmaşık bir yapıya sahiptir. Viral enfeksiyonlar alerjik duyarlanmanın oluşumuna, bakteriyel enfeksiyonlar immün sisteminin gelişimine katkı sağlarken, parazit enfeksiyonların çoğu kez astıma karşı koruyucu etkilerinin olmadığı görülmüştür (Leonardi ve diğ. 2000).

#### **2.1.3.2.3. Sigara**

Sigara kullanımı veya maruziyeti ile alerjik sensitizasyon, astım ve solunum yolu hastalıkları ilişkilidir. Bu durum akciğer işlevinin bozulmasına, astım prevalansında artışa sebep olmaktadır (Cohen ve diğ. 2010). Annesi sigara içen bebeklerde yaşamın ilk bir yılında hışıltılı solunum ile ilerleyen dönemlerde hastalığın oluşma riski 4 kat daha fazladır (Dezateux ve diğ. 1999). Sigara içilen evde yaşayan çocuklarda alerji ve hışıltı, içilmeyen evdeki çocuklara göre çok daha

erken meydana gelmektedir (Halken ve diğ. 1995). Bebek ve çocuklarda pasif sigara maruziyetinin, alt solunum yolu hastalığı riskini arttırdığı görülmüştür (Nafstad ve diğ. 1997).

#### **2.1.3.2.4. Beslenme**

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre astım ve beslenme arasında yüksek oranda bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, inek sütünden veya soya proteininden yapılan gıdalar ile beslenen çocuklarda, anne sütüyle beslenen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hışıltı ortaya çıktığı görülmüştür (Friedman ve Zeiger 2005).

Özellikle yüksek oranda hazır gıda ve omega 6 çoklu doymamış yağlarca zengin olan gıdalarla beslenme, yumurta, balık, çikolata, hububat ve kuruyemişlerin tüketimi astım riskinde artışa sebep olurken düşük miktarda tuz alımı, magnezyum, vitamin E ve C, çinko, omega 3 çoklu doymamış yağlarca zengin besinlerin tüketilmesinin astım semptomlarının ağırlaşmasını engellediği görülmüştür (Fogarty ve Britton 2000).

#### **2.1.3.2.5. Ailedeki Birey Sayısı**

Atopinin görülmesinde kardeş sayısının önemli bir faktör olduğu günümüzde araştırmacıların ilgisini çekmiş ve evdeki birey sayısı ve alerji bulunma sıklığı ile ters bir orantı bulunduğu tespit edilmiştir. Kardeş sayısının artmasıyla saman nezlesi, atopik dermatit, IgE antikor oluşumunun azaldığı belirtilmiştir (Strachan ve Taylor 1996). Okuldan taşınan bazı enfeksiyonların alerjik hastalıklarda koruyucu etkisinin olduğu düşünülmüştür. Aynı şekilde annenin ileri yaşlardaki doğumu ya da ilerleyen gebeliklerinde çocuğun prenatal ya da postnatal dönemde enfeksiyonlara maruz kalması ve immün yanıtın değişmesi şeklinde birçok hipotez ortaya atılmıştır ancak tam olarak nedeni bulunamamıştır (Von Mutius 2000).

#### **2.1.3.2.6. Hava Kirliliği**

Hava kirliliğinin yoğun olduğu yerlerde büyüyen çocuklarda akciğer işlevinin azaldığı görülmüş fakat bu işlev kaybının astıma yol açıp açmadığı tam olarak bilinmemiştir (Gauderman 2004). Ancak hava kirliliğine yol açan maddelerin

artmasına bağlı olarak astım alevlenmelerinin sıklaştığı düşünölmüştür (Mungan ve diğ. 1998). Aynı şekilde ev içinde bulunabilen küf ve hamam böceği, sigara dumanı, ısıtma ve soğutmada kullanılan gaz astım gelişimiyle ilişkili bulunmuş fakat astım gelişimi üzerindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (Von Mutius 1998).

#### **2.1.3.2.7. Sosyoköltürel Durum**

Çocuklarda ve adölesanlarda astım gibi başka alerjik hastalıkların prevalansı, sanayisi ileri düzeyde olan ölkelerde yeni gelişen ölkelere kıyasla yüksektir. Sosyoekonomik durumun farklılaşmasıyla tüketilen besinler, ailedeki kişi sayısı, alerjenle karşılaşma oranları, sigara içilme durumu değiştii için bu tarz farklılıkların ortaya çıkabileceği öne sürölmüştür (Björkstein ve diğ. 1998).

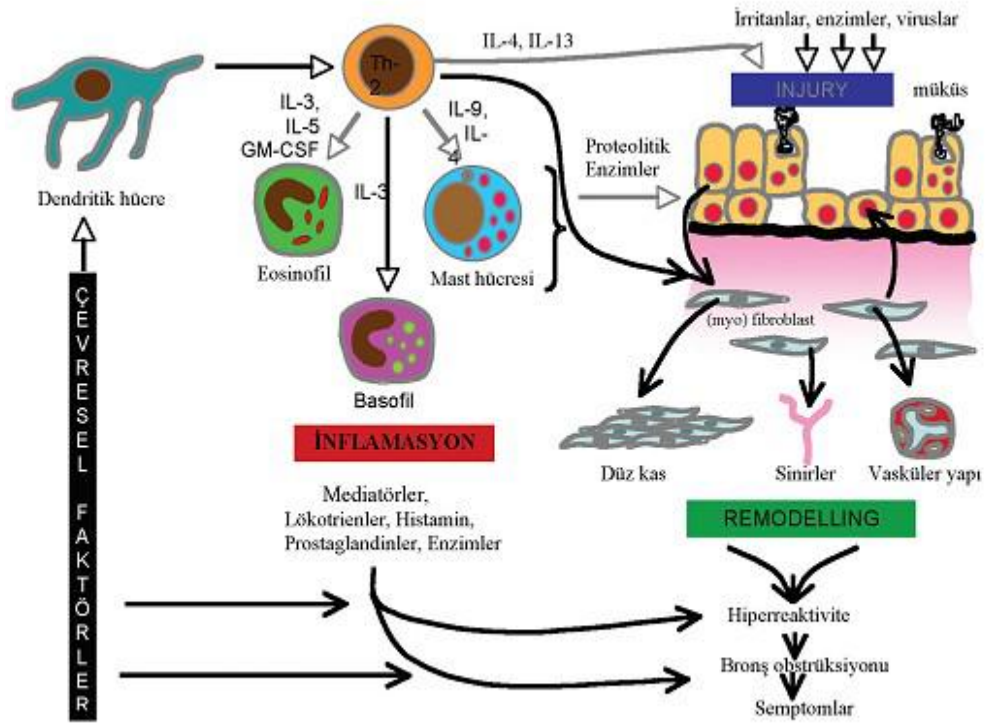
#### **2.1.3.2.8. Mesleki Duyarlılaştırıcılar**

Mesleksel astım çalışma ortamındaki maddelerle temas ve solunum nedeniyle ortaya çıkan astım olarak tanımlanmıştır ve 300'ü aşkın etken ile ilişkilendirilmiştir (Pearce ve diğ. 2007). Astımın endüstrileşmiş ölkelerde en yaygın solunum sistemi hastalığı olduğu ve mesleksel duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımın tahmini 10'da birinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Nicholson ve diğ. 2005). Mesleksel astımın başlamasında serum IgE aracılıklı ve hücrel medyatörlerin sorumlu olduğu bilinmektedir (Sastre ve diğ. 2003).

#### **2.1.4. Patogenez**

Astım, dendritik hücreler, eozinofiller, T lenfositler, mast hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar gibi birçok karakteristik patofizyolojik değişikliklere neden olan enflamatuvar hücrelerin rol aldığı bir havayolu hastalığıdır. Ayrıca enflamasyonda, endotel hücreleri, epitel düz kas hücreleri, miyofibroblastla ve fibroblastlar da aşırı serbest radikal oluşturabilir ve direk enflamatuvar hücreleri uyararak epitelyum hasarı sonucunda akciğer enflamasyonunun artmasına neden olmaktadır (Chung 2000).

Astım hastalarının havayollarında enflamatuvar cevabın yanı sıra havayolu yeniden yapılanması 'remodelling' denilen, astımın şiddetiyle ilişkili olarak bazen geri dönüşümsüz olabilen bir takım değişiklikler de meydana gelmektedir (James 2005).



Şekil 2. 2. Astım patogenezi (Hirst ve diğ. 2004).

Havayollarının tam veya kısmi dönüşümlü obstrüksiyonu, kronik enflamasyon ve şiddeti ile ilgilidir. Enflamasyonun şiddetlenmesi sonucunda proteoglikanların ve kollajen liflerin birikmesine bağlı olarak subepitelyal fibrozis oluşumu, havayolu düz kasında ve mukus sekresyonunda artış ile kan damarlarında poliferasyon artışı görülmektedir (Black 2004). Astım patogenezinin esasını oluşturan havayolu enflamasyonu tipik özellik taşır ve sürekli. Buna karşın semptomlar ataklar halindedir ve klinik bulgular değişkenlik gösterir. Enflamasyon hastaların tüm havayollarında bulunsa da en belirgin fizyolojik etkiler orta büyüklükteki bronşlarda görülmektedir (Cohn ve diğ. 2004).

### 2.1.5. Fizyopatoloji

Astım hastalarında solunum yolları, sigara dumanı, soğuk hava, toz gibi sağlıklı bireyleri etkilemeyecek uyarılara karşı bronşlarda aşırı daralma etkisi gösterir (Siraganian 1993). Havayollarındaki düz kas kontraksiyonu, mukus sekresyonu, ödem, remodeling sonucu duvar kalınlaşması havayolu daralmasının ana nedenleridir (Rudolph ve diğ. 2002).

BAD'nin meydana gelmesinde birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir fakat oluşum mekanizması tam olarak anlaşılammaktadır. Bu faktörler şöyle sıralanabilir:

- Havayolu düz kas hücrelerinin bronkokonstriktör etki gösteren mediyatörlere tepki vermesi sonucu hacminin artmasıyla havayolu düz kası kontraksiyonun aşırı hale gelmesi (Wang 2003).
- Yapısal değişiklikler ve ödem sonucu meydana gelen remodelingin BAD'yi arttırması (Leblond ve diğ. 2005).
- Havayolu düz kas hücrelerinin enflamatuar etki gösteren mediyatörlere yanıtı sırasında sızıntının artmasıyla havayolu ödemi oluşması (Wang 2003).
- Duyusal sinirlerin enflamasyon ve mukus sekresyonundaki artış sonucunda duyarlı hale gelmesiyle uyarılara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyon oluşturması (GINA 2001).

Yapılan çalışmalarda BAD'de çevresel faktörlerin haricinde genetik yatkınlığında etkili olduğu bulunmuştur. Bu duruma IgE miktarını belirleyen lokusun yakınındaki bir bölgenin neden olduğu bilinmektedir (Postma ve diğ. 1995).

#### **2.1.6. Astım Mekanizmaları**

Astım, iltihaplanmış solunum yollarının aşırı derecede duyarlı olmasına ve bazı etkenlerle zaman zaman daralmasına neden olan bir solunum yolu hastalığıdır.

##### **2.1.6.1. Astımlılarda Havayolu Enflamasyonu**

Enflamasyon astımının tüm klinik türlerinde yapı, alerjiklik gibi durumlara bakılmaksızın benzer şekildedir (Weis 1995). Enflamasyonun yoğunluğu ve astım şiddeti arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiş ancak kesin olarak açıklanamamıştır (Cohn ve diğ. 2004).

##### **2.1.6.1.1. Enflamatuar Hücreler**

Astımda görülen enflamasyon alerjik hastalıklardakine benzer şekilde bir enflamasyondur. Bu durum aktive olmuş mast hücrelerinin bronkokonstriktör etkili medyatör salıvermesiyle (Robinson 2004), eozinofillerin solunum yolu epiteline hasar veren bazı proteinleri üretmesiyle (Kay ve diğ. 2004), natural killer T hücreleri ve Th<sub>2</sub> lenfositlerinin artmasıyla (Larche ve diğ. 2003), dendritik hücrelerin

regulatuvar uyarılmamış T hücrelerini Th<sub>2</sub> lenfositlerine dönüştürmesiyle (Kuipers 2004), makrofajların enflamatuar yanıtı kuvvetlendiren medyatörleri ve sitokinleri oluşturmasıyla karakterizedir (Peters ve Golden 2004).

#### 2.1.6.1.2. Enflamatuar Mediyatörler

Astım hastalığında solunum yollarındaki enflamatuar yanıt oluşumunda yüzden fazla sayıda çeşitli medyatörün bulunduğu tespit edilmiştir (Barnes ve diğ. 1998). Kemokinler havayollarında enflamatuar hücrelerin birikimini sağlaması açısından (Miller ve Lukacs 2004), sisteinil lökotrienler bronkokonstriktör ve proenflamatuar etki göstermesiyle (Leff 2001), sitokinler hastalığın şiddetini belirlemesiyle, histamin bronkokonstriktör etki göstermesiyle önemli medyatörlere örnektirler (Barnes 2002). Ayrıca nitrik oksit kuvvetli bir vazodilatör ve astımda enflamasyon belirteci olarak, prostaglandin D<sub>2</sub> ve Th<sub>2</sub> hücrelerinin solunum yollarında birikimini sağlayan bir brokokonstriktör olarak önem taşır (Ricciardolo ve diğ. 2004).

#### 2.1.7. Tanı

Bireylerde astım tanısının konulmasında klinik verilerden ve sınıflandırmadan yararlanılmaktadır. Klinik tanı genel olarak semptomlara, fizik muayeneye, tıbbi öyküye ve ayırıcı tanıya göre yapılmaktadır. Baz alınan bu veriler Tablo 2. 2'de özetlenmiştir (Corrao ve diğ. 1979; Wilson 1989)

Tablo 2. 2. Klinik tanıda izlenen başlıca yöntemler

<b>Semptomlar</b>	Nöbetler şeklinde ilerleyen, öksürük, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı gibi semptomlar ile klinik astım tanısı konulur.
<b>Fizik Muayene</b>	Oskültasyonda duyulan hışıltılı solunum hava akımı kısıtlanmasını belirtisidir ve en çok rastlanan anormal fizik muayene bulgusudur.
<b>Tıbbi Öykü</b>	Özellikle çocuklarda çok görülen ve geceleri sorun oluşturan kronik öksürük, alerjen maruziyeti sonrası atakların artması ve mevsime göre değişmesi, atopi öyküsünün olması tanıyı kolaylaştırır.
<b>Tanısal Güçlükler ve Ayırıcı Tanı</b>	3 yaş altındaki çocuklarda dahi ataklarla seyreden hışıltılı solunum ve öksürük oldukça sık görüldüğünden beş yaşından küçük çocuklarda hışıltılı solunum 3 kategoride değerlendirilmiştir.

### **2.1.7.2. Sınıflandırma**

Sınıflandırma yapılırken astım hastalarının etyolojik durumlarına göre gruplamalar yapılmasına rağmen her hastada çevresel bir faktör bulunamamıştır (GINA 2011). Genellikle çalışmalar enflamatuvar fenotipler üzerinde indükte balgam kullanılarak yapılmıştır. Bu sınıflamalardan en çok kullanılanları astım kontrolüne ve astım derecesine göre yapılanlardır. Astımda genelde tek bir neden saptanamadığı için alerjik olanlar ve olmayanlar şeklindeki bir sınıflamadan pek yararlanılamamaktadır (Brightling ve diğ. 1999).

#### **2.1.7.2.1. Kontrol durumuna göre sınıflandırma**

Burada astım belirtilerinin kontrol altına alınması ve tedavide kontrolün uzun ve devamlı olması ifade edilmektedir (Bateman ve diğ. 2004).

Astım kontrolünde klinik belirtilerin kontrol altına alınmasının yanı sıra alevlenme, akciğer işlevlerinde azalma ve tedavi yan etkileri riski açısından da değerlendirme yapılmalıdır. Bu şekilde rutin kontrol ile astımda alevlenme riski azaltılmaktadır (Bateman ve diğ. 2007).

#### **2.1.7.2.2. Şiddete göre sınıflandırma**

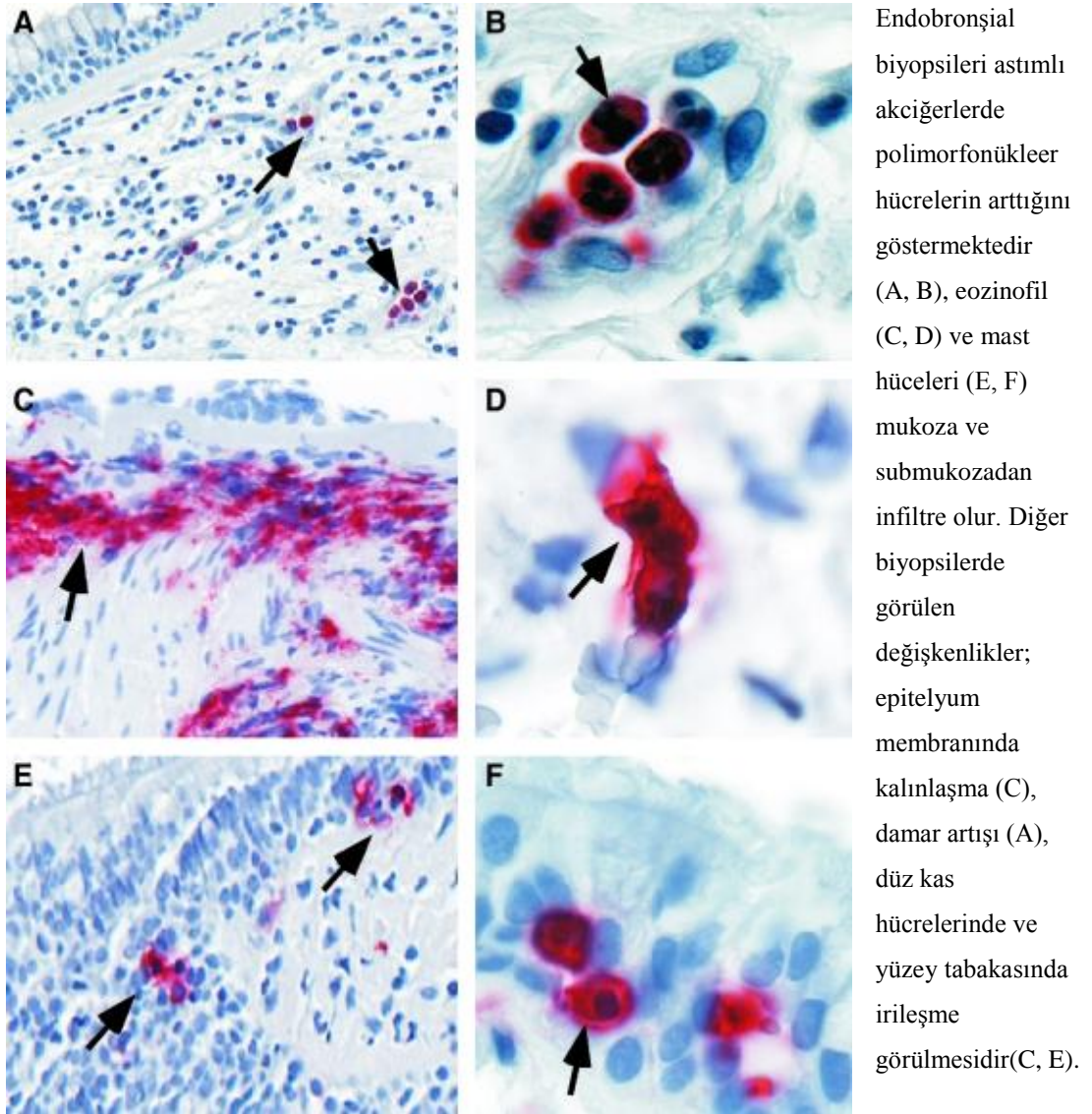
Hastaya göre değişen ve aynı hastada zaman zaman farklılıklar gösteren astımın şiddetinin sınıflandırılması uluslararası astım tedavi rehberi 'GINA'ya göre yapılmaktadır. Bu sınıflama semptomlara, hava akımının kısıtlanmasına, akciğer işlevinin azalmasına göre dört grupta: intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak incelenmiştir (GINA 2008). Ancak şiddete göre sınıflama tedaviye başlanacağı dönemde başlangıç aşamasında yararlıdır bu nedenle kontrolün rutin olarak yapılması daha uygun ve faydalıdır (Weis 1995).

## **2.2. ASTİM ve OKSİDATİF STRES**

Serbest radikaller dış orbitallerinde bir ya da daha çok eşleşmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü atom veya moleküllerdir (Cheesman ve Slater 1993). Stabil olmayan organik veya inorganik yapıda bulunabilen ve oldukça reaktif olan radikaller, hızlı şekilde diğer moleküllerle reaksiyona girerek son yörüngedeki elektronlarını pozitif yüke dengeleyerek kararlı yapıyı molekülleri oluştururlar (Cohn

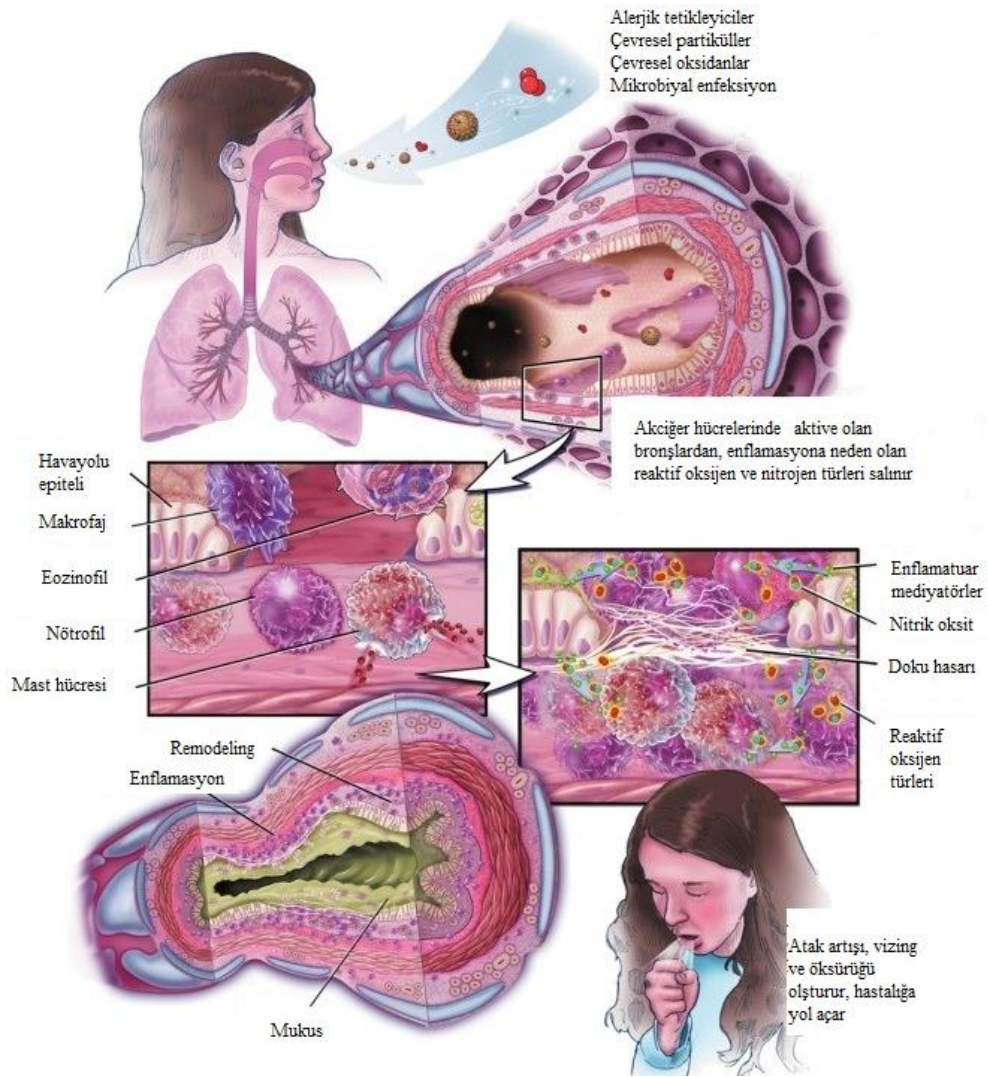


ve diğ. 2004; Bousquet ve diğ. 2000). Reaktif oksijen türevleri (ROT) birçok hücre bileşeni ile etkileşebildiklerinden, nükleik asitler, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar ile reaksiyona girerek köprüleşme (protein-protein bağlantısı, disülfid bağlantısı, protein lipid bağlantısı), mutasyonlar, maling değişiklikler, oksidasyon, kromozom kırılmaları ve protein sarmalında kesilme gibi fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açarlar (Kuipers ve diğ. 2004; Peters ve Golden 2000).



Şekil 2. 3. Astımda enflamatuar hücrelerin artışı (Comhair, Erzurum 2010).

Vücudumuzda üretilen serbest radikallere karşı antioksidan kapasitenin yeterli miktarda tepki vermesi yani üretilen serbest radikal hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızının denge içerisinde olması oksidatif denge olarak belirtilmiştir (Cohrane 1991). Oksidatif dengenin sağlanması ile organizmanın serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunması sağlanır. Bu radikallere karşı antioksidan kapasitenin yetersiz kalması sonucu hücrelerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin oluşması ise oksidatif stres olarak adlandırılır (Chen ve diğ. 2004)



Şekil 2. 4. Astım patofizyolojisinde enflamasyon ve oksidasyon (Comhair ve Erzurum 2010).

Astım havayollarının aşırı duyarlılığı ve hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize enflamatuar bir hastalıktır. Astımda havayolu remodeling durumunun oluşması; havayolu aşırı duyarlılığı, hava akımı kısıtlaması ve kalıcı yapısal bozuklukların meydana geldiğinin göstergesidir (Dworski 2000).

Astımlı hastalarda, havayolunda birikmiş enflamatuar ve immün hücreler değişik uyaranlara karşı aktive olur ve sağlıklı kişilerden daha fazla serbest oksijen radikali oluştururlar (Andreadis ve diğ. 2003).

### 2.3. ASTİM ve ANTİOKSİDAN SİSTEM

Organizmada serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önleyen, söz konusu radikallerle reaksiyona girerek otooksidasyon ve peroksidasyonun ilerlemesini engelleyen birçok savunma mekanizması vardır. Bu mekanizmalar antioksidanlar olarak adlandırılır (Marks ve diğ. 2001).

Antioksidan sistem;

- Radikal metabolit oluşumunun engellenmesi
- Meydana gelen radikallerin giderilmesi
- Hücre harabiyetinin onarımı
- Sekonder radikal meydana getiren zincir reaksiyonlarının engellenmesi
- Endojen antioksidan mevcudiyetinin artırılması şeklinde 5 farklı aşamada yürür. (Gutteridge 1995).

Antioksidanlar hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları olarak sınıflandırılabilir.

- Hücre İçi Antioksidanlara; katalaz (CAT), süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-Rd), glutatyon S transferaz (GST)
- Zar Antioksidanlara; E vitaminin,  $\beta$  karoten, koenzim Q,
- Hücre Dışı Antioksidanlara; transferin, laktoferrin, haptoglobin, hemopeksin, albumin, seruloplasmin, ekstrasellüler süperoksid dismutaz, ekstrasellüler glutatyon peroksidaz, bilirubin, askorbik asit örnek olarak verilebilir (Gutteridge 1995).

Bronşlarda ROT'ne karşı birinci dereceden savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlar tarafından yapılır (Bowler ve Crapo 2002).

Tablo 2. 3. Başlıca intraselüler antioksidanlar ve etkileri (Sorg 2004):

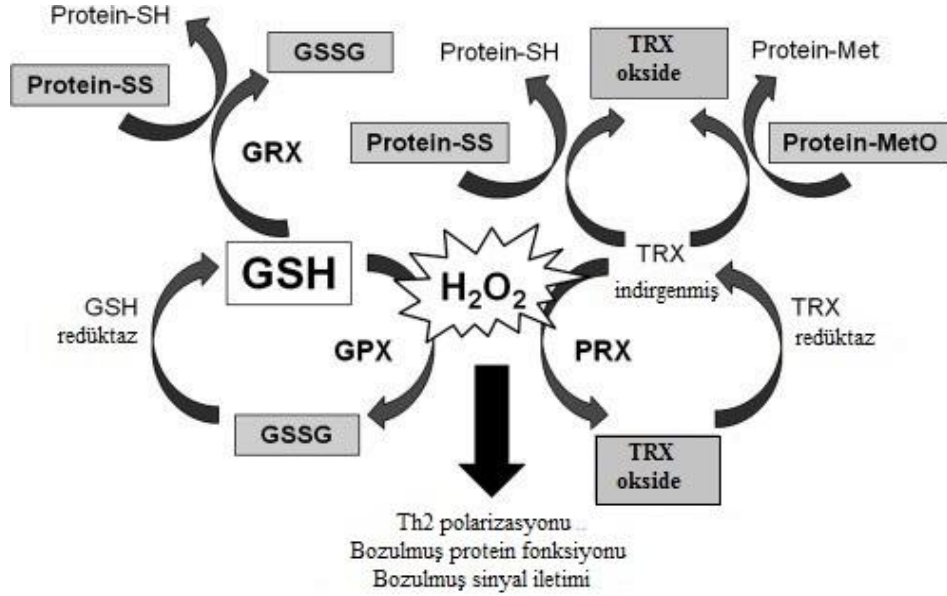
Antioksidan	Faz	Etkisi
Süperoksit Dismutaz	Hidrofilik	$O_2^{\cdot -}$ 'nin $H_2O_2$ ve $O_2$ 'ye dönüşümü
Katalaz	Hidrofilik	$H_2O_2$ 'nin $H_2O$ ve $O_2$ 'ye dönüşümü
Glutasyon Peroksidaz	Hidrofilik veya Lipofilik	$H_2O_2$ 'lerin indirgenmesi
Glutasyon Redüktaz	Hidrofilik	Okside glutasyonun indirgenmesi
Glutasyon S Transferaz	Hidrofilik	R-OOH'nin GSH ile konjuge olması
Glutasyon	Hidrofilik	R-S-S-R'nin R-SH'ye indirgenmesi Serbest radikal temizleyicisi GSH-Px ve GST'nin kofaktörü

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidan ve antioksidanlardaki denge bozulması astımın yanı sıra çeşitli akciğer hastalıklarının meydana gelmesinde önemli etkenlerden görülmüş ve antioksidan savunmanın bu hastalarda yüksek oranda zayıfladığı tespit edilmiştir (Bumbacea ve diğ. 2004). Antioksidan kapasitenin yetersiz kalması ile aşırı üretilen ROT havayolu düz kas kontraksiyonu, havayolu aşırı duyarlılığı,  $\beta$  reseptör disfonksiyonu gibi hücrel bozukluklara yol açmaktadır (Henricks ve Nijkamp 2001). Bunun yanı sıra plazmada toplam antioksidan kapasitenin azalması (Hesselmark ve diğ. 1990), bronkoalveolar lavaj sıvısında C ve E vitaminin azalması (Kelly ve diğ. 1999), bronkoalveolar lavaj hücrelerde SOD aktivitesinin artması (Smith ve diğ. 1997) ve plazma GSH-Px aktivitesinin azalması (Rahman ve diğ. 1996) antioksidan sistemde görülen değişikliklerdendir.

#### 2.4. ASTİM ve TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ

-SH grubu içeren bileşikler için tiyol kavramı kullanılmaktadır. Fizyolojik ve biyolojik olaylarda büyük öneme sahip olan plazma tiyollerini prooksidan veya çoğunlukla antioksidan etki gösterebilirler (Atmaca 2004; Parcell 2002). Yapılarında tiyol (-SH) grubu içeren antioksidanlar; pridoksin, metiyonin, S adenzimetiyonin, N-Asetilsistein (NAC), alfa-lipoik asit, kaptopril, taurin, homosisteindir. Plazma tiyollerini arasında bulunma çokluğuna göre sırasıyla sistein, homosistein ve GSH bulunur (Gürer ve Ercal 2000).

Tiyol ve disülfidler (-S-S-); protein konfigürasyonlarının stabilizasyonunda, proteinlerin ve enzimlerin fonksiyonlarının regülasyonunda, taşıyıcılarda ve reseptörlerde, Na-K iletiminde, transkripsiyonda önemli rol oynar (Circu 2010).

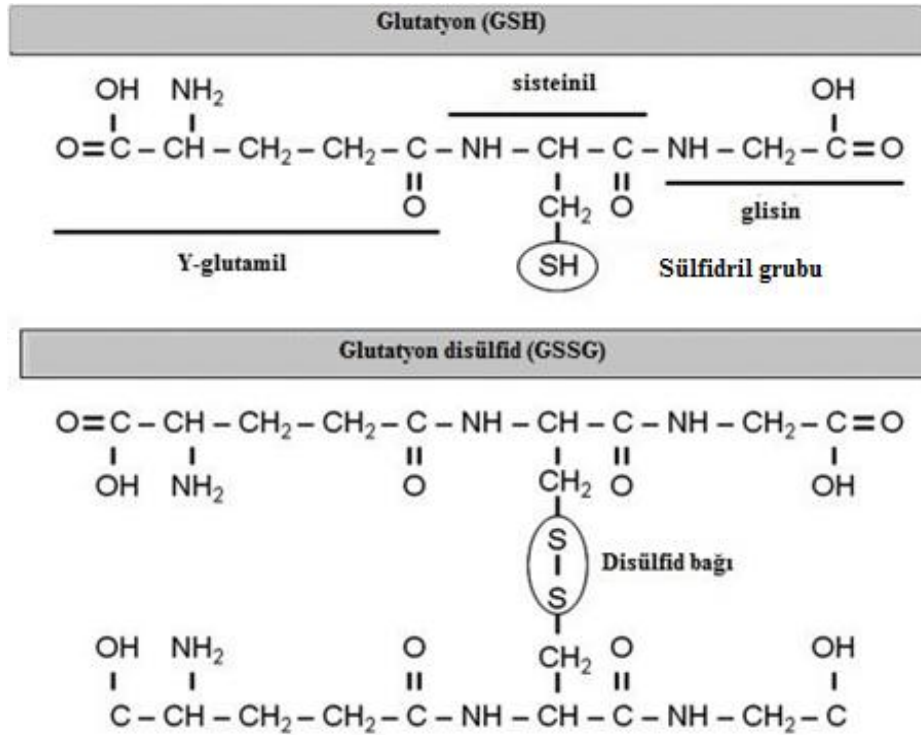


Şekil 2. 5. Tiyol dengesinin havayollarındaki ve astımdaki rolü (Fitzpatrick ve diğ. 2012)

-SH grupları antioksidan veya prooksidan etkilerini ortamın oksidatif stres düzeyi, fizyolojik ve biyolojik durumu, sülfür içeren aminoasit düzeylerine göre belirler. -SH içeren bileşikler antioksidan etkisini serbest radikallerin etkisini inhibe ederek gösterirler (Gürer ve Ercal 2000). DTR'nin hücrel sinyal mekanizmalarında ve enzimatik aktiviteleri düzenlemede oldukça önemli rolü vardır. DTR'nin bozulması kronik böbrek yetmezliği (KBY), alzheimer, multipl sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır (Erel ve Neselioglu 2014).

Yapılan çalışmalarda sistein, GSH gibi protein yapıli bileşiklerdeki -SH gruplarının ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir -S-S-yapılarına dönüştüğü ve meydana gelen -S-S- yapılarının tekrar -SH gruplarına redüklenerek DTR'nin sağlandığı bilinmektedir (Erel ve Neselioglu 2014). GSH sentezinde bir substrat olarak bulunan ve hücrelerde -SH gruplarının kaynağı olan NAC •OH gibi oksijen kaynaklı radikalleri etkileyerek; reaktif oksijen moleküllerini

inhibe etmekte, proteinlerin yapısını koruyarak metabolizma ömrünü uzatmakta ve apoptozu önleyebilmektedir (Gülbahar 2007).



Şekil 2. 6. GSH ve GSSG'nin kimyasal yapıları (Fitzpatrick ve diğ. 2012).

Bu durumun tersi olarak GSH'ın -S-S- grupları ile etkileşmesi sonucu okside glutasyon (GSSG) oluşur. Oksidatif stresin göstergesi olan GSSG, -SH içeren proteinlerin yapısı ve metabolizmasına zararlı etkileri olan bir bileşiktir ve varlığı oksidatif stresin belirleyicisidir. Sonuç olarak reaktif oksijen türlerinin proteinlerde sebep olduğu oksidasyonun ilk göstergeleri -SH gruplarının -S-S- gruplarına ve oksiasitler gibi çeşitli oksitlenmiş bileşiklere dönüşümüdür (Aksoy 2002; Meister 1994).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi

Bu çalışmada Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen, çalışma şartlarını sağlayan astım hastası 65 çocuk ve cinsiyet, yaş olarak eşleştirilmiş kontrol için rutin olarak hastaneye gelen 22 sağlıklı çocuk olmak üzere toplamda 87 çocuk çalışmaya dahil edildi. Grupların demografik bilgileri Tablo 3. 1’de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Astımlı hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Kontrol Grubu N = 22	Astım Grubu N= 65
Yaş (yıl)	9,91 ± 2,23	9,46 ± 2,47
Ağırlık (kg)	33,5 ± 14,4	35,3 ± 13,8
Boy (cm)	139,1 ± 16,9	139,5 ± 16,8
Kız	14 (%58)	38 (%58)
Erkek	10(%42)	27 (%42)

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şunlardır:

- Astım haricinde, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalığı, tüberküloz, kronik akciğer hastalığı gibi kronik hastalıklarının olması
- Prematürite öyküsü bulunması
- Kontrollere düzenli olarak gidilmemesi
- Astım tedavisinin tam cevap vermemesi
- Oksidatif stresi etkilediği düşünülen kanser, egzama, kronik hastalık (böbrek yetmezliği, diyabet vb.) gibi ek hastalığı olan astım hastaları çalışmaya alınmadı.

#### 3.2. Ölçüm Yöntemleri

Hasta ve kontrol gruplarında tiyol-disülfid dengesi (native tiyol (-SH) – disülfid (-S-S-) değişimi) için Erel & Neselioglu tarafından bulunan otomatik ölçüm yöntemi kullanılmıştır.

### 3.2.1 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Kan örnekleri etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerde biriktirildi ve plazma örnekleri 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek hücrelerden ayrıldı ve vakit kaybı olmadan  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

GSH, GSSG, albümin, 2-merkaptetanol, 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), kloramin-T, EDTA,  $\text{NaBH}_4$ , TRIS, NaOH, metanol, formaldehit, Sigma-Aldrich ve Merck marka ticari kit, saf su ve saf ayraçlar kullanıldı.

Çalışmada Shimadzu UV-1800 spektrofotometre ve Cobas c501otomatik analizör kullanıldı. Bu ölçüm metodunun prensibi; örnekteki disülfid bağlarının  $\text{NaBH}_4$  tarafından fonksiyonel tiyol gruplarına dönüştürülmesidir. Kullanılmayan  $\text{NaBH}_4$  kalıntıları formaldehit tarafından tamamen giderilir. Böylece ekstra indirgenmiş DTNB ve ileride oluşabilecek disülfid bağlarının önüne geçilmiş olur. Örnekteki total tiyol içeriği Ellman ayracıyla hesaplandı. Serum disülfid miktarı ise (serum total tiyol–serum native tiyol)/2 formülüyle belirlendi.

### 3.2.2. Kullanılan Ayraçlar

Bu yöntem iki benzer kanal içermektedir. Birbirinden ayrı bu kanallarda üç ayraç kullanıldı. Kullanılan ilk ayraç farklıyken diğerleri aynıydı. Bir kanalda total tiyol, artı total tiyolden oluşan indirgenmiş tiyol içeriği, diğer örneğin ise sadece native tiyol içeriği hesaplandı.

#### 3.2.2.1. Ayraç 1 (total-SH için). A1

1000 ml suda 378 mg sodyum borohidrat eritilerek-metanol solüsyonu (50%V/V) ile hazırlandı. Son sodyum borohidrat konsantrasyonu 10.0 mM idi. Total tiyol içeriğini belirlemek için hazırlanan bu indirgeyici solüsyon yeni hazırlandı ve günlük olarak kullanıldı.

#### 3.2.2.2. Ayraç 1' (native-SH için). A'

1000 ml suda 585 mg sodyum klorid eritilerek-metanol solüsyonu (50%V/V) ile hazırlandı. Son sodyum klorid konsantrasyonu 10.0 mM idi. Native tiyol içeriğini belirlemek için hazırlanan bu solüsyon  $4^{\circ}\text{C}$ 'de en az 6 aya kadar dayanıklıdır.



### 3.2.2.3. Ayraç 2 (ve 2'). A2 (2')

1000 mL TRIS tamponunda erimiş 0.5 mL formaldehit (6.715 mM) ve 3.8 g EDTA (10.0 mM) ile hazırlandı. Konsantrasyon 100 mM ve PH 8.2'dir. İki kanal içinde kullanılan bu solüsyon 4 °C'de en az 6 aya kadar dayanıklıdır.

### 3.2.2.4. Ayraç 3 (ve 3'). A3 (3')

1000 mL metanolde erimiş 3.963 g DTNB ile hazırlandı. DTNB'nin son konsantrasyonu 10.0 mM idi. Bu ayraç iki kanal içinde taze hazırlandı ve günlük olarak kullanıldı. Total ve native tiyol ölçümünde kullanılan reaktifler Tablo 3. 2'de gösterilmiştir (Erel ve Neselioglu 2014).

Tablo 3. 2. Tiyol konsantrasyonlarının otomatik ölçümünde kullanılan reaktifler

A1 yoğunluğu (total-SH için)	10 µL (A1: NaBH <sub>4</sub> , 10 mM metanol ve su solüsyonu, 50 v/v)
A1' yoğunluğu (native-SH için)	10 µL (A1': NaCl, 10 mM metanol ve su solüsyonu, 50 v/v)
Örnek yoğunluğu	10 µL
A2 (2') yoğunluğu	110 µL, (R2 [2']: 6.715 mM formaldehit 10.0 mM EDTA in Trisbuffer, 100 mM, pH: 8.2)
A3 (3') yoğunluğu	10 µL, (A3 [3']: metanolde 10 mM DTNB )
Dalga boyu	Ana dalga boyu 415 nm, ikinci dalga boyu 700 nm
Okuma noktası	İlk absorpsiyon değeri A2 ve A3 karışımından önce, son absorpsiyon değeri reaksiyon yükselişten sonra durağan noktayı işaretlediğinde hesaplandı. Yaklaşık 10 dakika sürdü.
Kalibrasyon tipi	Doğrusal (2-merkaptetanol kullanıldı).

Native tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri çeşitli saf kimyasal çözeltilerde ve biyolojik materyal içeren sülfidril gruplarda ölçüldü. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oksitlenen glutatyon, 2-merkaptetanol ve albümin solüsyonlarının konsantrasyonları 10 dakikada artmıştı (0'dan 300 µM). Plazma tiyollerinin oksidasyonunda katalaz içeren hidrojen peroksit göre yüksek devir sayısına sahip kloramin-T kullanıldı. Örneklerdeki tiyol ve disülfid konsantrasyonları belirlendiğinde ön işleme tabi tutuldu.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Değişkenlere ait verilerin istatistiksel analizi için SPSS statistics 17.0 Windows paket programı kullanılmıştır. Çalışmada oluşturulan grupların dağılımı Shapiro Wilk testi, ikili karşılaştırmalar ise Student-t testi (homojen gruplarda) ve Mann Whitney U testi (heterojen gruplarda) ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen sayısal değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) veya medyan, minimum-maksimum değerler olarak ifade edildi.

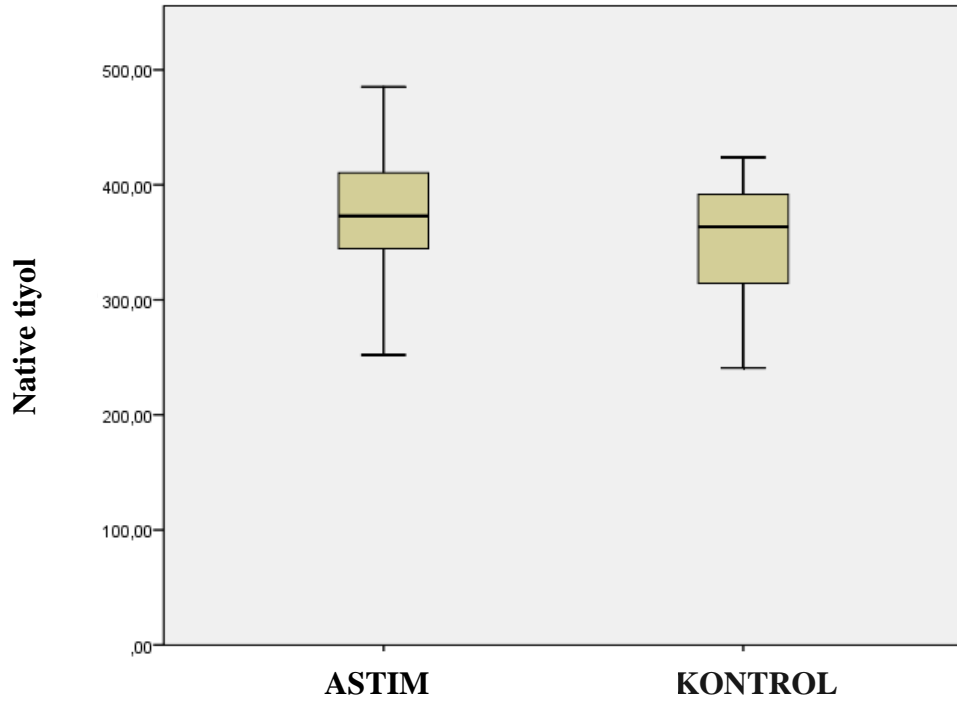
#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza astım hastası olan toplam 65 çocuk ve yaş, cinsiyet olarak eşleştirilmiş 22 sağlıklı çocuk kontrol grubu olmak üzere toplam 87 çocuk dahil edildi. Kontrol grubunun grubunun yaş ortalaması  $9,91 \pm 2,23$  yıl iken astımlı hasta grubunun yaş ortalaması  $9,46 \pm 2,47$  idi. Kontrol grubunun 14'ü (%58) kız, 10'u (%42) erkek iken astımlı hasta grubunun 38'i (%58) kız, 27'si (%42) erkek idi.

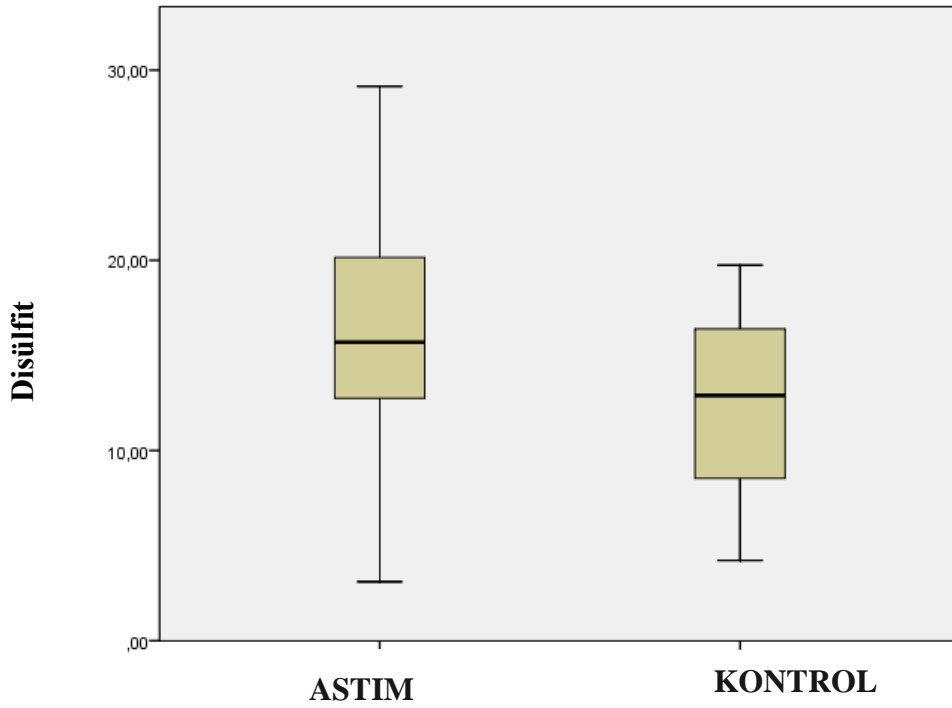
Kontrol ve astımlı gruplarda normal dağılım göstermeyen parametrelerin Mann-Whitney U testi analizi sonucu DTR ve disülfid düzeyleri astımlı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur sırasıyla ( $p=0,011$ ,  $p=0,010$ ). Tiyol düzeyleri astımlı hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,123$ ). Ölçüm sonuçları median, minimum-maksimum değerler olarak Tablo 4. 1'de gösterildiği gibidir.

Tablo 4. 1. Kontrol ve astımlı gruplarda normal dağılım göstermeyen parametrelerin Mann-Whitney U testi analiz sonuçları

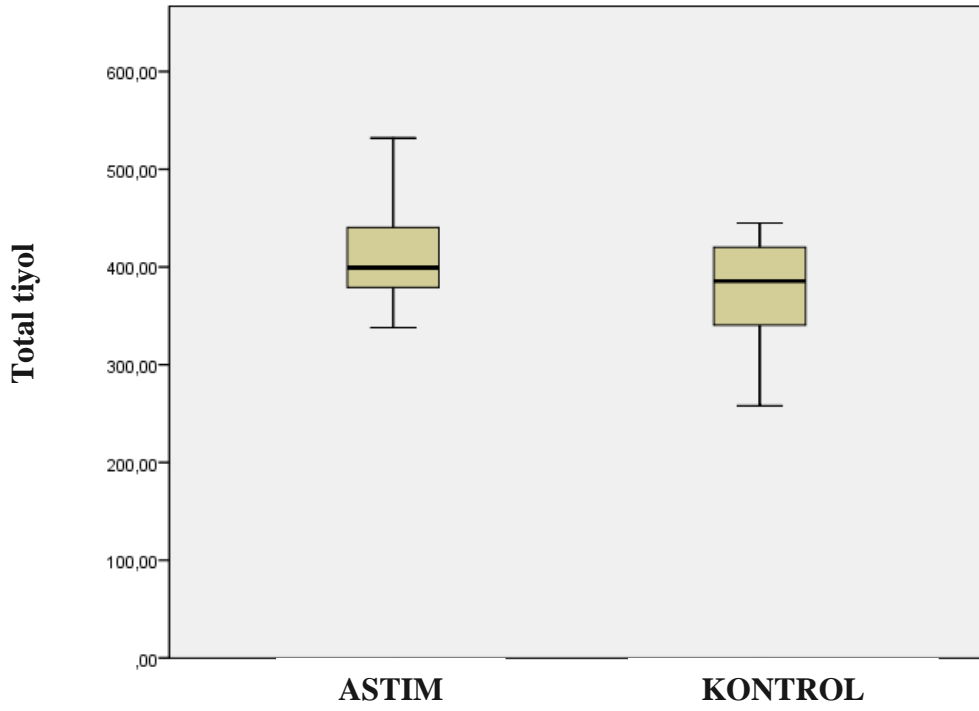
	Kontrol Grubu			Astımlı Hasta Grubu			p
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	
Native tiyol	363,62	240,85	423,9	372,9	113,4	543,2	0,123
Total tiyol	385,60	257,92	444,9	399,4	153,3	584	0,053
Disülfid	12,9	4,2195	29,75	15,7	3,1	29,15	0,010
Disülfid/ Native tiyol % (DTR)	3,58	1,64	11,98	4,19	2,75	17,59	0,011
Disülfid/ Total tiyol % SS/TotalSH	3,34	1,58	9,66	3,87	2,74	13,01	0,005



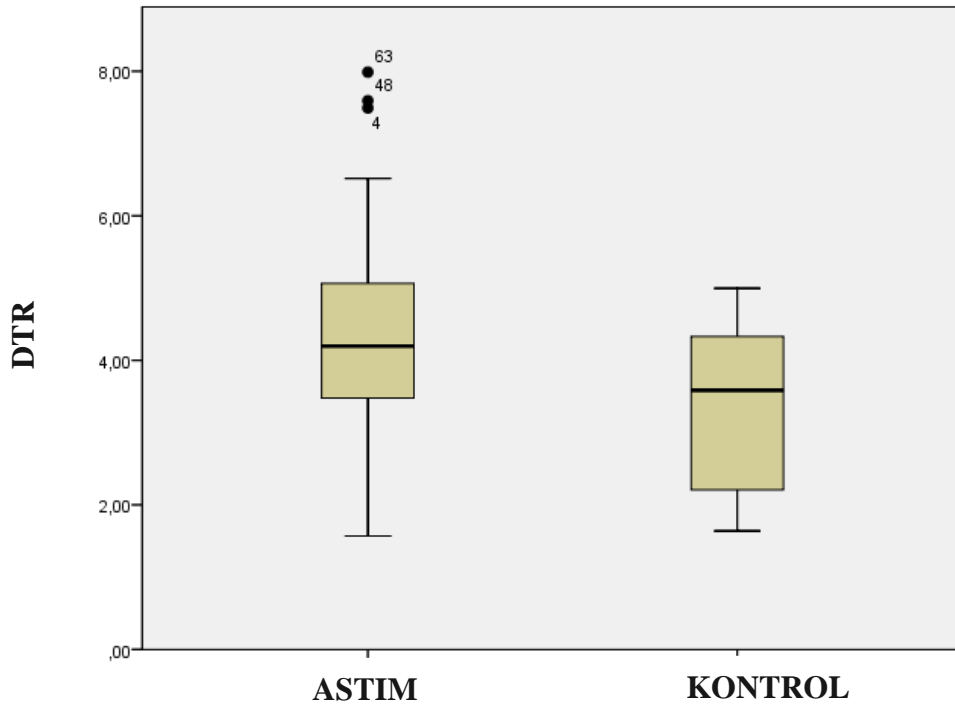
Şekil 4. 1. Astım ve kontrol grubunda native tiyol için box plot grafiği



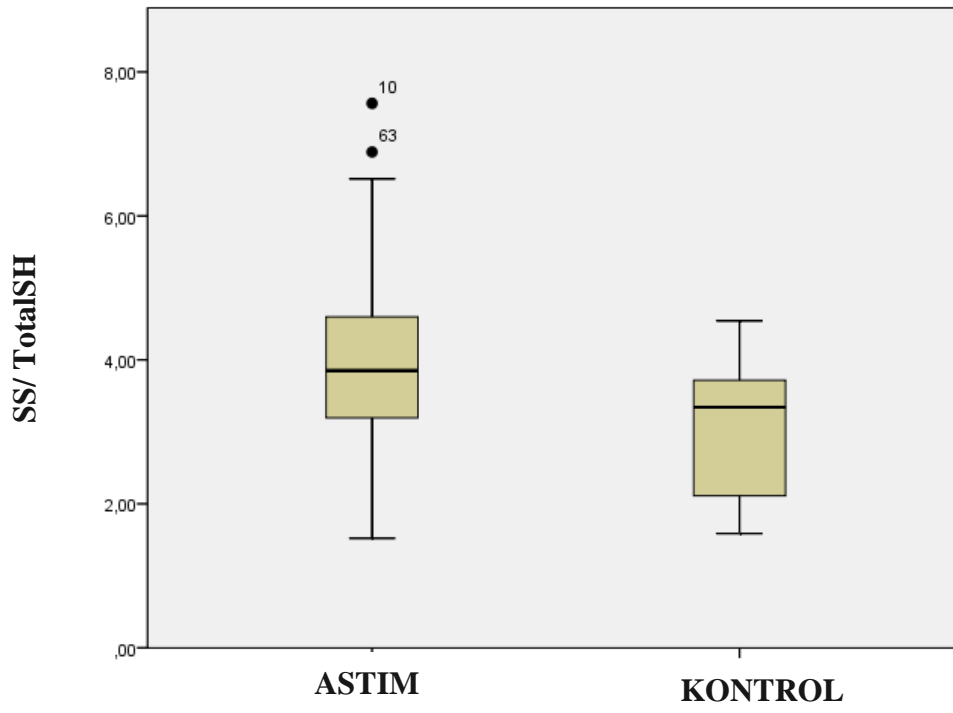
Şekil 4. 2. Astım ve kontrol grubunda disülfit için box plot grafiği



Şekil 4. 3. Astım ve kontrol grubunda total tiyol için box plot grafiği



Şekil 4. 4. Astım ve kontrol grubunda DTR için box plot grafiği



Şekil 4. 5. Astım ve kontrol grubunda SSTOTALSH için box plot grafiği

## 5. TARTIŞMA

Serbest radikaller metabolizmanın biyolojik işlevleri sırasında doğal olarak üretilir ve hücre dengesinin sağlanmasında oldukça önemli olan fizyolojik olayların yönetiminde kritik rol oynamaktadır (Caramori ve Papi 2004). Oksidatif stres ROT'ların kontrolsüzce veya aşırı üretilmesine karşın antioksidan kapasitenin azalması ve sonucunda oksidan-antioksidan dengesinin bozulması olarak tanımlanabilir (Cohrane 1991).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akciğer hastalıklarının pek çoğunun patogeneğinde aşırı ROT üretiminin önemli rol oynadığı görülmüştür (Owen ve diğ. 1991). Akciğerler oksidantlara karşı kendilerini koruyabilecek iyi gelişmiş bir antioksidan sisteme sahiptir fakat astımda oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla oksidatif stres meydana gelmekte ve akciğerlerde enflamasyon şiddetlenmektedir (Henricks ve Nijkamp 2001).

Astımda havayollarının kronik enflamasyonu temel olarak makrofajlar, eozinofiller, alveoller ve nötrofiller gibi enflamatuar ve immün hücrelerden çeşitli biyoaktif medyatörler ve sitokinlerin salınımı ile oluşur (Fujisawa 2005). Ayrıca astımda görülen karakteristik birçok özelliğin aşırı ROT üretimine bağlı olarak ortaya çıktığı ve hastalığın patogeneğinde potansiyel olarak ROT'ların rol oynadığı, kronik enflamasyon sonucu oksidatif stresin arttığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Kirkham ve Rahman 2006).

Astımda aşırı üretilen ROT'lar lipit, protein, karbonhidrat ve DNA oksidasyonunu başlatarak hücre organellerinde, hücre zarında ve DNA'larda yapısal bozukluklara ve işlev yetersizliğine sebep olur (Dilek 2003). Üretilen ROT hücre hasar mekanizmalarından ilki olan hücre membranındaki lipit peroksidasyonuna daha sonra protein oksidasyonuna sebep olur ve membrandan salınan araşidonik asit miktarının artmasıyla havayolu düz kaslarının kasılmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda astımlı hastalardaki lipit peroksit seviyesinin kontrol grubuna göre arttığı birçok kez gözlemlenmiştir. Oluşan lipit peroksitlerin seviyesindeki bu yükseliş oksidatif stresin arttığı en önemli belirtilerindendir (Fujisawa 2005). Lipit peroksidasyon sonucu oluşan malondialdehit'in (Rahman ve Mac 2002) astımlı hastalarda atak sırasında yükseldiği ve tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı

birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Bununla birlikte artmış havayolu enflamasyonu ile astım atakları arasında bir korelasyon bulunmuş ve ataklar esnasında oksidatif stresin arttığı kanıtlanmıştır (Rahman 1996).

Astımlı hastalarda ataklar esnasında akciğer hücrelerini koruyan antioksidan savunma mekanizmasında belirgin oranda azalma olur (GINA 2002). Akciğerler oksidatif stresin etkisini ortadan kaldırmak için enzimatik olan SOD, GSH-Px, CAT ve enzimatik olmayan GSH, melatonin gibi antioksidanlar ile savunmaya geçerler (Junod 1989). Bu konuda yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlar içerdiği görülmektedir. Araştırmacılar genel olarak astım hastalarında GSH-Px ve CAT enzimlerinin radikaller tarafından inhibe edilmesiyle aşırı miktarda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biriktiğini belirlemişlerdir. Bunun sonucunda inhibe olmuş enzimler çok kolay proteolize olacağından dolayı GSH-Px, plazma GR, CAT ve eritrosit SOD düzeyinin azalabileceğini öngörmüşlerdir (Singh ve diğ. 1993; Hodgson 1975). Diğer taraftan literatürde lökosit ve eritrosit SOD seviyelerini yüksek bulan (Vural ve diğ. 2005) alışmalar olduğu gibi bronş epiteli SOD düzeyinin, eritrosit SOD düzeyinin değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Smith ve diğ. 1997).

Toplam antioksidan status (TAS) ve toplam oksidan status (TOS) belirteçlerinden yararlanılarak oksidatif stres düzeyi tespit edilebilir (Ciencewicki ve diğ. 2008). Hafif astımlı hastalarda yapılan bazı çalışmalarda oksidan-antioksidan belirteç olarak kullanılan TOS ve TAS düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (Zeyrek ve diğ. 2008).

Tiyoller -SH grubu içeren organik bileşiklerdir ve hücrelerdeki oksidatif stresi önlemede önemli bir role sahiptir. Tiyoller oksidanlar ve disülfit zincirleri üzerinden oksidatif reaksiyona uğrayabilirler (Cremers ve Jakob 2013). Sülfür içeren aminoasitlerden oluşan proteinler ROT'ların öncelikli hedefidir. Serbest radikaller antioksidanların ve özellikle -SH grupların plazma doku dengelerini korumalarına engel olur (Mccord 1993). Bu radikaller ile tiyoller bir araya geldiğinde -SH gruplarını tersinir -S-S- bağlarına dönüştürür. Bu durum radikaller aracılığıyla oluşan protein oksidasyonunun ilk belirtecidir (Dean ve diğ. 1997). Burada kaybolan -SH grupları proteinlerdeki fonksiyonel gruplardır (Ziegler 1985). Buna karşın bazı antioksidanların hücresel indirgeme etkisiyle disülfit zincirleri tiyol gruplarını



tekrardan indirgeyebilir ve bu şekilde DTR sürdürülmüş olur. Örneğin plazma tiyollerinde çok miktarda bulunan GSH'nin ROT'lara karşı metabolizmada koruyucu bir yeri vardır. GSH indirgenerek serbest -SH grubu ile diğer hücre proteinlerinin -SH gruplarını indirgenmiş şekilde tutarak hücrede -SH tamponu olarak görev yapar ve hücre içi bütünlüğünün bozulmasını engeller (Aksoy 2002; Meister 1994).

Yapılan çalışmalarda -SH gruplarının astımlı hastalarda oksidatif hasarı azaltıcı etkilerinin olduğu görülmüştür. Çaylak ve arkadaşları tiyoller gibi sülfür içeren antioksidan bileşiklerin koruyucu ve tedavi edici olarak alınmasıyla oksidatif hasarın azaltılabileceğini belirtmişlerdir (Çaylak ve diğ. 2008). Köken ve arkadaşları oksidatif hasara karşı hassas plazma protein -SH gruplarının, oksidatif stresin tetiklediği hastalıklarda düzeylerinin azaldığını tespit etmiş ve KBY olan hastalarda kontrol gruplarına göre plazma protein -SH seviyelerinde düşme olduğunu gözlemlemişlerdir (Köken ve diğ. 2001).

Astımda oksidatif stresin belirlenmesinde proteinler, lipitler ve DNA gibi moleküllerin reaktif oksijen türevleri ile oluşturduğu belirteçler de kullanılabilir (Denis 1993). Oksidatif stresin astımlı bireylerdeki etkisini inceleyen araştırmalarda daha çok protein ve lipid oksidasyonu üzerine yoğunlaşmış olduğunu gördük.

Birçok tartışmaya konu olmuş DTR apoptozis, transkripsiyon gibi önemli mekanizmalarda kritik rol almasıyla gün geçtikçe daha çok incelenmektedir (Biswas ve diğ. 2006; Circu 2010). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda anormal DTR'nin diyabet (Matteucci ve Giampietro 2010), kanser (Prabhu ve diğ. 2014), romatoid artrit (Tetik ve diğ. 2010), AIDS ve Parkinson hastalığı gibi birçok hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Go ve Jones 2011).

Literatürde astım ve DTR arasındaki ilişkiye dair veri bulunmamaktadır fakat astım gibi oksidatif stresin tetiklediği düşünülen AMI, şiddetli koroner sendromları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, aterosklerotik hastalıklar ile DTR arasında güçlü bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. (Demirbag 2010).

Kundi ve arkadaşları çalışmalarında AMI hastalarında ve kontrol grubunda bir oksidatif stres belirteci olan DTR'nin, tiyol ve disülfid düzeylerini

karşılaştırmıştır. AMI hastalarında ROT'ların antioksidan etki gösteren CAT, SOD ve GSH-Px enzim sistemini ve GSH, Cys, homosistein, NAC ve  $\alpha$ -glutamin gibi önemli biyolojik tiyol gruplarını inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak hasta grubunda kontrol gruplarına göre tiyol ve disülfid düzeylerini anlamlı olarak düşük bulurken, DTR'yi anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (Kundi ve diğ. 2015).

Erel ve Neselioglu'nun (2014) araştırmalarında plazma disülfid düzeyi obezite, pnömoni ve sigara sonucu oluşan dejeneratif hastalıklarda yüksek bulurken, multipl miyeloma, kolon kanseri, böbrek kanseri gibi proliferatif hastalıklarda düşük bulunmuştur.

Nergiz ve arkadaşları'nın (2015) diyabet hastalarında DTR' yi araştıran çalışmalarında hasta grubunda kontrol grubuna göre tiyol düzeylerini düşük bulurken, ortalama DTR ve disülfid düzeylerini yüksek bulmuşlar ve hasta grubunda DTR' nin disülfid oluşumuna doğru ilerlediğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada tiyol ve disülfid düzeyleri ölçüldü ve DTR hesaplandı. Yapılan non-parametrik test sonuçlarında hasta grubunda kontrol grubuna göre DTR ve disülfid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunurken tiyol grubunda görülen artış anlamlı değildi. Astımlı hastalarda DTR'nin disülfid oluşumuna doğru ilerleyerek artması oksidatif stresin artışının bir göstergesi olabilir.

Oksidatif stresin astımlı çocuklarda tedavi prosedürü ile kontrol altına alınmasının astım ataklarını azaltarak çocukların yaşam kalitesini arttırdığı bilinmektedir. Ancak SOD, MDA, GSH-Px, CAT ölçümlerinin manuel çalışılması nedeniyle, rutin ölçüm yapılması pratikte çok uygun değildir. Ayrıca standardizasyon yetersizliği nedeniyle oksidatif stresin değerlendirilmesi sırasında literatürde benzer çalışma sonuçları arasında farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Araştırmamızda kullandığımız yöntem standardize ve günlük kullanıma uygun olarak otomatize edilmiştir. Bu nedenle astımlı çocuklarda oksidatif stresin değerlendirilmesinde kolaylık sağlayarak klinikte hasta takibi ve tedavisine katkı sağlayacağı potansiyele sahip olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızın sonuçları ile oksidatif stresin tetiklediği düşünülen hastalıkların DTR ve disülfid ölçüm sonuçları benzerlik göstermektedir. Astımlı grupta DTR ve disülfid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur sırasıyla ( $p=0,011$ ,  $p=0,010$ ).
2. Protein oksidasyonun göstergesi olan DTR'nin disülfid oluşumuna doğru kayması astımda oksidatif stresin arttığına bir diğer göstergesidir.
3. Kullandığımız yöntemin standardize olması astımlı çocuklarda oksidatif stresin değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır.
4. Kontrol altında ve olmayan astımlı hasta gruplarında oksidatif stres düzeyinin değerlendirilmesinde DTR bir belirteç olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- AKÇAKAYA N, KULAK K, HASSANZADEH A, CAMCIOGLU Y, COKUGRAS H  
2000. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children.  
Eur J. Epidemiol.16 (8):693-9.
- AKKUŞ İ 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya. 120-121.
- ANDREADIS AA, HAZEN SL, COMHAIR SAA 2003. Erzurum SC Oxidative and nitrosative events in asthma. Free Radical Biology & Medicine, Vol. 35, No. 3, pp. 213-225.
- ANNE M. FITZPATRICK, DEAN P. JONES, LOU ANN S 2012. BrownAntioxid Redox Signal. July 15;17(2):375-408.
- ARAŞTIRMA DERNEĞİ III. ULUSAL KONGRESİ 1991. Afyon, 23-30 Mart 2003:6  
Cohrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med; Suppl 3:23-9.
- ARSHAD SH, STEVENS M, HIDE DW 1993. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. Clin Exp Allergy 23;504-511.
- ASHER MI, KEIL U, ANDERSON HR, BEASLEY R, CRANE J, MARTINEZ F, MITCHELL EA, PEARCE N, SIBBALD B, STEWART AW, et al 1995. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J. Mar; 8 (3):483-91
- BARNES PJ 2002. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. Annu Rev Pharmacol Toxicol 42:81-98.
- BARNES PJ, CHUNG KF, PAGE CP 1998. Inflammatory mediators of asthma: an update. Pharmacol Rev 50(4):515-96
- BATEMAN ED, BOUSHEY HA, BOUSQUET J, BUSSE WW, CLARK TJ, PAUWELS RA 2004. Can guidelinedefined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med; 170 (8):836-844.
- BATEMAN ED, BOUSQUET J, KEECH ML, BUSSE WW, CLARK TJ, PEDERSEN SE 2007. The correlation between asthma control and Health status: The GOAL study. Eur Respir J; 29:56-62.

- BAYRAKÇI N, ATEŞ İ, ÖZKAYAR N, YILMAZ F.M, TOPÇUOĞLU C 2015. Diyabet Kongresi Antalya.
- BEUTHER DA, WEISS ST, SUTHERLAND ER 2006. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 174 (2):112-119.
- BIERMANN CW, PEARLMAN DS, IGG, BUSIE WW 1996. Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood: Risk factors and prevention of allergy. 3. baskı. Friedman NJ, Zeiger RS (eds) W.B saunders company, Philedelphia S:282-296.
- BISWAS S, CHİDA A.S, RAHMAN I 2006. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*; 71: 551-64.
- BJORKSTEIN B, KJELLMAN B, ZEIGER RS 1998. Development and prevention of allergic disease
- BLACK JL 2004. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med*; 169:980-981.
- BOUSQUET J, P.K. JEFFERY, W.W. BUSSE 2000. 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.
- BRİGHTLİNG CE, WOLTMANN G, WARDLAW AJ 1999. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*; 353:2213-2214.
- BUSSE WW, LEMANSKE RF 2001. Jr. Asthma. *N Engl J Med*; 344(5): 350-62.
- CARAMORI G, PAPI A 2004. Oxidants and asthma *Thorax*; 59;170-173.
- ÇAYLAK E, AYTEKİN M, HALİFEOĞLU I 2008. Antioxidant effects of methionine, alpha-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats. *Exp Toxicol Pathol*; 60(4-5):289-94.
- CHEESMAN KH, SLATER TF 1993. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull. Jul*;49(3):481-493.

- CHUNG KF 2000. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J*; 15: 961-968.
- CIRCU ML, A W TY 2010. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 48:749-62
- COHEN RT, RABY BA, VAN STEEN K, FUHLBRIGGE AL, CELEDON JC, ROSNER BA, STRUNK RC, ZEIGER RS, WEISS ST 2010. Childhood Asthma Management Program Research Group. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 126(3):491-497.
- COHN L, ELIAS JA, CHUPP GL 2004. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*; 22:789-815.
- COMHAIR SA, ERZURUM SC 2010. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 12:93-124.
- CORRAO WM, BRAMAN SS, IRWIN RS 1979. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*; 300(12):633-7.
- CREMERS CM, JAKOB U 2013. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*; 288:26489-96.
- DEAN RT, FU S, STOCKER R, DAVIES MJ 1997. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*; 324(Pt 1):1-18.
- DEMİRBAG R, RABUS B, SEZEN Y, TAEKİN A, KALAYCI S, BALKANAY M 2010. The plasma and tissue oxidative status in patients with coronary artery disease. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg J*. 18:79-82.
- DENIS MALVY JM, LEBRANCHU Y, RICHARD MJ, ARNAUND J, FAVIER A 1993. Oxidative metabolism and severe asthma in children (Letter to the editor). *Clin Chim Acta* 218:117-120.
- DEZATEUX C, STOCKS J, DUNDAS I, FLETCHER ME 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.
- DİLEK O.N. Serbest Radikaller ve Cerrahi. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar.

- DWORSKI R. 2000. Oxidant stress in asthma Thorax; 55 (Suppl 2):S51-S53.
- DZAU VJ, ANTMAN EM, BLACK HR, HAYES DL, MANSON JE, PLUTZKY J, et al 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.
- EREL O, NESELIOGLU S 2014. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem; 47:326-32.
- FOGARTY A, BRITTON J 2000. The role of diet in the aetiology of asthma. Clin. Exp. Allergy. May; 30(5):615-27.
- FRIEDMAN NJ, ZEIGER RS 2005. The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. J Allergy Clin Immunol; 115(6):1238-48.
- FUJISAWA T 2005. Role of Oxygen Radicals on Bronchial Asthma Current Drug Targets - Inflammation & Allergy, 4, 505-509.
- GAUDERMAN WJ, AVOL E, GILLILAND F 2004. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med; 351:1057-1067.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA 2002. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. NIH publication 02-3659. Bethesda MD: NHLBI.
- Global strategy for asthma management and prevention, global initiative for asthma (GINA) 2008. <http://www.ginasthma.org>.
- GO Y M, JONES D P 2011. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med; 50: 495-509. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.029>.
- GÜRER H, ERCAL N 2000. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? Free Radic Biol Med; 29(10):927-45.
- GUTTERIDGE J.M 1995. Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. CI in. Chem; 41(12):1819-1828.

- HAKALA K, STENIUS-ARNIALA B, SOVIJARVI A 2000. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest*; 118:1315-1321.
- HALKEN S, HOST A, NILSSON L, et al 1995. Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy*; 50:97-105.
- HENRICKS PAJ, NIJKAMP FP 2001. Reactive Oxygen Species as Mediators in Asthma *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 14, 409-421.
- HESELMARK OL, MALMGREN R, UNGE G, ZETTERSTORM O 1990. Lowered platelet GSH-Px activity in patients with intrinsic asthma. *Allergy*; 45: 523-7.
- HIRST SJ, MARTIN JG, BONACCI JV 2004. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol.* 114(2 Suppl):2-17.
- HODGSON EK, FRIDOVICH I 1975. The interaction of bovine erythrocyte superoxide dismutase with hydrogen peroxide: Inactivation of the enzyme. *Biochem* 14: 5294-5299.
- HOLLOWAY JW, BEGHE B, HOLGATE ST 1999. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy*; 29(8):1023-32
- HORWOOD LJ, FERGUSSON DM, SHANNON FT 1985. Social and familial factors in The development of early childhood asthma. *Pediatrics*; 75(5):859-868.
- JAMES A 2005. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 11:1-6.
- JOSEPH BZ, ROUTES JM, BORISH L 1993. Activities of superoxide dismutases and NADPH oxidase in neutrophils obtained from asthmatic and normal donors. *Inflammation*.17(3):361-370.
- JUNOD AF 1989. Oxygen free radicals and lungs. *Intensive Care Med.* 15:21-23.
- KALYONCU F 1998. Türkiye'de allerji hastalıkları epidemiyolojisi. *Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma*. Ed. Aydilek R. 1:51-55.
- KANAZAWA H, KURIHARA N, HIRATA K, TAKEDA T 1991. The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest*;100:1319-22.



- KAY AB, PHIPPS S, ROBINSON DS 2004. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*; 25(9):477-82.
- KELLY FJ, MUDWAY L, BLOMBERG A, FREW A, SANDSTORM T 1999. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *Lancet*; 354:482-3.
- KIRKHAM P, RAHMAN I 2006. Oxidative stress in asthma and COPD: Antioxidants as a therapeutic strategy *Pharmacology & Therapeutics* (111) 476-494.
- KIRLIN WG, CAI J, THOMPSON SA, DIAZ D, KAVANAGH TJ, JONES DP 1999. Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radic Biol Med*. 27:1208-18.
- KÖKEN T, KAHRAMAN A. et al. 2001. Hemodiyalizin protein karbonil içeriği ve Sülfidril grubları düzeyi üzerine etkisi *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 10(2), 83-85.
- KUIPERS H, LAMBRECHT BN 2004. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 16(6):702-8.
- KUNDI H, EREL Ö, BALUN A, ÇİÇEKÇİOĞLU H, ÇETİN M, KIZILTUNÇ E, et al 2015. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J*; 49:95–100.
- KUYUCU S, KALAYCI Ö 1997. Bronşiyal Astma İmmunopatolojisi. *Katkı pediatri dergisi*; 18:697-704.
- LARCHE M, ROBINSON DS, KAY AB 2003. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111(3):450-63.
- LEFF AR 2001. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med*; 52:1-14.
- LEONARDI-BEE J, PRITCHARD D, BRITTON J 2006. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1;174(5):514-23.

- LEUNG DY: Allergy and the immunologic basis of atopic diseases in: BEHRMAN RE, KLIEGMAN RM, JENSON HB (eds) 2004. Textbook of pediatrics. W. B. Saunders. Company, Philadelphia; 17th edition. p: 743-47
- MARION RJ, CREER TL, REYNOLDS RV 1985. Direct and indirect costs associated with The management of childhood asthma. *Ann Allergy* 54(1):31-34.
- MARTINEZ FD 2000. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 95-99.
- MASOLI M, FABIAN D, HOLT S, BEASLEY R 2004. The global burden of asthma: executive summary of The GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 59(5):469-478.
- MATTEUCCI E, GIAMPIETRO O 2010. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 15(12):8890–903. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15128890>.
- MCCORD JM 1993. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 26:351–7.
- MILLER AL, LUKACS NW 2004. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 24(4):667-83.
- MUNGAN D, ÇELİK G, SIN B 1998. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 53:870-873.
- NAFSTAD P, KONGERUD J, BOTTEN G, HAGENM JA, JAAKKOLA JJ 1997. The role of passive smoking in The development of bronchial obstruction during The first 2 years of life. *Epidemiology* 8(3):293-297.
- NICHOLSON PJ, CULLINAN P, TAYLOR AJ 2005. Evidence based guidelines for The prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 62: 290-299.
- NKABYO YS, ZIEGLER TR, GU LH, WATSON WH, JONES DP 2002. Glutathione and thioredoxin redox during differentiation in human colon epithelial (Caco-2) cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1352–9.

- OBER C 2005. Perspectives on The past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 116:274-278.
- OBER C, HOFFJAN S 2006. Asthma genetics: the long and winding road to gene discovery. *Genes and Immun* 7(2): 95–100.
- OWEN S, PEARSON DJ, SUARES-MENDEZ VJ, O'DRISCOLL R, WOODCOCK A 1991. Evidence of free-radical activity in asthma. *N Engl J Med* 325: 586-587.
- ÖZTÜRK M 2007. *Kronik Hastalık ve Çocuk*. Editörler: Tüzün DÜ, Hergüner S. *Çocuk Hastalıklarında Biyopsikososyal Yaklaşım*. 1. basım. İstanbul: Epsilon Yayıncılık s.49-60.
- PANETTIERI RA, JR, COVAR R, GRANT E, HILLYER EV, BACHARIER L 2008. Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol*. 121(3):607–13.
- PEARCE N, AIT-KHALED N, BEASLEY R, MALLOL J, KEIL U, MITCHELL E, ROBERTSON C 2007; and The ISAAC 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.
- PEARCEA N, PEKKANENA J, BEASLEYA R 1999. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 54:268-272.
- PETERS-GOLDEN M 2004. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 31(1):3-7.
- POEGGELER B, REITER RJ, TAN DY, CHEN LD, MANCHESTER LC 1993. Melatonin hydroxyl radical-mediated oxidative damage and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 14(4):151-168.
- POSTMA, D.S, E.R. BLEECKER, P.J. AMELUNG 1995. Genetic susceptibility to asthmabronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *New England Journal of Medicine*,333(14):p.894-900.
- PRABHU A, SARCAR B, KAHALI S, YUAN Z, JOHNSON JJ, ADAM KP, et al 2014. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 74(3):787–96. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1423>.

- RAHMAN I, MAC NEE 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.
- REITER RJ 1995. Oxidative process and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *Faseb J.* 9:526-533
- REMES ST, KORPPI M, REMES K, PEKKANEN J 1996. Prevalence of asthma at school age: a clinical population-based study in eastern Finland. *Acta Paediatr.* Jan; 85(1):59-63
- RICCIARDOLO FL, STERK PJ, GASTON B, FOLKERTS G 2004. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 84(3):731-65.
- RIEDL MA, NEL AE 2008. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 8:49-56.
- ROBINSON DS 2004. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 114(1):58-65.
- RODRIGUES SD, BATISTA GB, INGBERMAN M, PECOITS-FILHO R, NAKAO LS. Plasma cysteine/ cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;34(3-4):231-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000342627>.
- RUDOLPH, A.M, R.K. KAMEI, K.J 2002. Overby, Rudolph's fundamentals of pediatrics McGraw-Hill Medical.
- SALAMA A.A, MOHAMMED E. EL SAYED 2010. Research Quality of care of Egyptian asthmatic children: Clinicians adherence to asthma guidelines.
- SASTRE J, VANDENPLAS O, PARK HS 2003. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 22:364-373.
- SCHOENBERG M.H, BEGER H.G 1990. *Chem. Biol. Dnteractions.* 76:141-161.

- SHORE SA 2008. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 121(5):1087-1093.
- SINCLAIR A.J, BARNETT A.H, LUNEC BR. J 1990. *Hosp. Med.* 43:334-344.
- SINGH I, GULATI S, ORAK JK, SINGH AK 1993. Expression of antioxidant enzymes in rat kidney during ischemia-reperfusion injury. *Mol end Cell Biochem* 125:97-104.
- SIRAGANIAN R 1993. Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity. *Allergy Principles and Practice*, ed,4;p.105-134.
- SMITH LJ, SHAMSUDDIN M, SPORN PHS, DENENBERG M, ANDERSON J 1997. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. *Free Radic Biol Med*; 22: 1301-7.
- SORG O 2004. Oxidative stress: a theoretical model or biological reality? *C.R.Biologies*, 327:649-662.
- SPAHN JD, COVAR R 2008. Clinical assessment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 121(3):548-557.
- SPORIK R, INGRAM JM, PRICE W, SUSSMAN JH, et al 1995. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1388-1392
- STRACHAN DP, TAYLOR EM, CARPENTER G 1996. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 74:422-426
- TETIK S, AHMAD S, ALTURFAN AA, FRESKO I, DISBUDAK M, SAHIN Y, et al 2010. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 47(6):353-8.
- THE ISAAC STEERING COMMITTEE WORLDWIDE VARIATIONS IN THE PREVALENCE OF SYMPTOMS OF ASTHMA, ALLERGIC RHINO CONJUNCTIVITIS AND ATOPIC ECZEMA 1998. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood *Lancet*; 1225-32.
- TILLIE LEBLOND I, GOSSET P, TONNEL AB 2005. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy*;60(1):23-29.

- VACHIER I, DAMON M, LE DOUCEN C, CRASTESDE PAULET-A, CHANEZ P, MICHEL FB, et al 1992. Increased oxygen species generation in blood monocytes of asthma patients. *Am Rev Respir Dis*;146:1161-6
- VON MUTIUS E 1998. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 28 Suppl 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 et al 2005. Leukocyte Oxidant and Antioxidant Status in Asthmatic Patients *Archives of Medical Research* (36)502-506.
- WAHN U, LAU S, BERGMANN R, et al 1997. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 99:763-769.
- WANG L, MCPARLAND BE, PARE PD 2003. The functional consequences of structural changes in The airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 123(3 Suppl):356-362.
- WEIS ST 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, Philadelphia 6th ed. p:472-484.
- WENZEL SE 2006. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 26;368:804-813.
- WILSON NM 1989. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 64(8):1194-9.
- WRIGHT RJ, WEIS ST 2001. Epidemiology of allergic disease. In: Holgate ST, Church MK, Linchtenstein LM editors. *Allergy*. 2nd ed. London: Mosby, 203-212.
- YOUNG I, WOODSIDE J 2001. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 54:176-86.
- ZIEGLER D 1985. Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation. *Annu Rev Biochem* 54:305-29.



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



Sayı:2015/ 3 7

26/03/2015

Sayın: Doç. Dr. Murat AYDIN

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “Astımlı Çocuklarda Oksidatif Stresin Tiyol Disülfid Dengesi Üzerinden Değerlendirilmesi” başlıklı ve 2015/32/03/03 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. Burhan TURGUT	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" 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 type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç. Dr. Ömer KURT	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

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