

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA ANGIOPOİETİN-I
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Aytül SÖNMEZ
1128203152**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Feti TÛLÛBAŞ**

**Tez No:2016/21
2016- TEKİRDAĞ**

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

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA ANGIPOİTEİN-I DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Aytül SÖNMEZ

1128203152

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. FETİ TÜLÜBAŞ

2016-TEKİRDAĞ

KABUL VE ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde Doç. Dr. FETİ TÖLÖBAŞ danışmanlığında yürütölmüş
bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

20/01/2016

Prof. Dr. Ahmet GÖREL

Namık Kemal Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Feti TÖLÖBAŞ
Namık Kemal Üniversitesi

Öye

Prof. Dr. Sadık SÖÖÖT
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Öye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Aytöl SÖNMEZ'in
"Astımlı Çocuklarda Angiopoietin-I Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 20
Ocak Çarşamba günü saat 15:00'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-
Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul
edilmiştir.

Prof. Dr. Burhan TURGUT

Enstitü Müdürü

TEŐEKKÖR

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet GÖREL'e, yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile bana her konuda yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr. Feti TÖLÖBAŞ'a ve eğitimim süresince emeği geçen tüm hocalarıma yardım ve desteklerinden dolayı teŐekkürlerimi sunarım.

Ve bugüne kadar bana her türlü desteği gösteren sevgili aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teŐekkürü ve minneti bir borç bilirim.

ÖZET

Sönmez, A. Astımlı Çocuklarda Angiopoietin-I Düzeylerinin Değerlendirilmesi Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ 2016. Astım, ülkemizde ve dünyada son yıllarda özellikle çocukluk döneminin en sık rastlanılan hastalığı olarak belirlenmiştir. Astım, solunum yollarının aşırı duyarlılığı ve oluşan kronik inflamasyon sonucunda ortaya çıkan mukus plakları ve bronş lümeninin daralması (bronkokonstriksiyon) ile hava akımının engellendiği bir hastalıktır. Çalışmamızda antiinflamatuvar ve anjiyogenik etkilere sahip Ang-I düzeylerinin, çocuklardaki astım patofizyolojisindeki rolünü ve etkisini belirlemeyi amaçladık. Bu araştırma Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan izin alınarak çalışılmıştır. Bu çalışmaya Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi çocuk kliniğine başvuran ve astım tanısı konulan 02-18 yaş arası 50 çocuk ile sağlıklı 30 çocuk dahil edildi. Araştırmanın değerlendirilmesi aşamasında SPSS For Windows 17.0 İstatistik Programı kullanılmıştır. Çalışmamızda Ang-I serum düzeyleri ELİSA (Enzime Bağlı İmmunosorbent Analizi) yöntemi ile ölçüldü. Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, astım hastalarında Ang-I serum düzeylerinin anlamlı olarak arttığını bulduk ($p<0.05$). Sonuçlarımız anti-inflamatuvar ve anjiyogenik etkiye sahip Ang-I düzeylerinin, çocuklarda görülen astım hastalığı için hem bir biyobelirteç hem de tedavi amaçlı kullanılabilir bir biyomolekül olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Astım, Ang-I, inflamasyon, anjiyogenez

ABSTRACT

Sönmez, A. The Evaluation of Angiopietin-I Levels of Children with Asthma, Namık Kemal University, Institute of Health Science, Department of Medical Biochemistry Postgraduate Thesis, Tekirdağ, 2016. Asthma has been identified as the most encountered disease in our country and in the world, especially during childhood period. Asthma is a disease that blocks airflow by striction of mucous plates and bronchial lumen that come into existence as a result of excessive sensitivity of airways and chronical inflammation (bronchoconstriction) In our study we aimed to determine the role of Ang-I levels (that has angiogenic effects) on asthma pathophysiology of children. This report has been studied with the approval of Medical Faculty of Namık Kemal University Noninvasive Ethical Comitee. 80 children between the age of 02- 18, 50 of whom had asthma, 30 of whom were healthy children with no asthma, who applied to Namık Kemal University Medical Faculty Research and Application Hospital were included in this study. During the evaluation process of the study SPSS for Windows 17.0 Statistical Programme was used. In our study the Ang-I serum levels were measured with ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). In our study we found out that asthma patients' Ang-I serum levels were increased meaningfully compared to control group ($p<0.05$). Our results show that Ang-I levels, that has anti-inflammatory and angiogenic effects, can be used as both a biomarker and an intent to treat biomolecule for asthma.

Keyword: Asthma, Ang-I, inflamation, angiogenesis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
DIŞ KAPAK ALT SAYFASI	II
İÇ KAPAK SAYFASI	III
KABUL ve ONAY SAYFASI	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astımın Tanımlanması	3
2.1.1. Astımın Tarihçesi	3
2.1.2. Astım Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Astım Patofizyoloji	6
2.1.3.1. Astımın Gelişimini etkileyen faktörler	13
2.1.3.2. Kişisel Risk Faktörleri	13
2.1.3.3. Çevresel Faktörler	16
2.1.4. Astım Semptomları ve Tanı Kriterleri	18
2.1.4.1. Semptomlar	18
2.1.4.2. Tanı	19
2.2. Anjiopöietinler	19
2.2.1. Tie Reseptör	21
2.2.2. Anjiyopöietin-I	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. Hasta seçimi	25
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	25
3.3. Biyokimyasal Testler	26

3.3.1. Angiopoietin-I Düzeyinin Ölçülmesi	26
3.4. İstatiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	36
7.KAYNAKLAR	37
EKLER	
Ek 1-Etik Kurul Onayı	
Ek 2- Anket Formu	
BOŞ SAYFA	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADAM33	A disintegrin and metalloprotease 33
Ang-1	Anjiopietin 1
Ang-2	Anjiopietin 2
Ang-3	Anjiopietin 3
Ang-4	Anjiopietin 4
ARDS	Erişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BHR	Bronşiyal Hiperaktivite
BMI	Vücut Kitle Endeksi
COPD	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
CXCR2	IL-8 Reseptörü
DALY	Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı Kaybı
E	Erkek
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorbent Analiz
FcεRI	Yüksek Affiniteli İmmüoglobülin Reseptörü
FEV1	Fonksiyonel Ekspirasyon Hacmi 1
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
IFN-γ	İnterferon Gama
Ig-E	İmmüoglobülin E
IL-10	İnterlökin 10
IL-12	İnterlökin 12
IL-13	İnterlökin 13
IL-17A	İnterlökin 17 A
IL-17F	İnterlökin 17 F
IL-1β	İnterlökin 1 Beta
IL-2	İnterlökin 2
IL-22	İnterlökin 22
IL-25	İnterlökin 25
IL-31	İnterlökin 31
IL-33	İnterlökin 33

IL-4	İnterlökin 4
IL-5	İnterlökin 5
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IL-9	İnterlökin 9
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit
K	Kadın
kDa	Kilo Dalton
kg	Kilogram
m ²	Metre kare
ml	Militre
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
nm	Nanometre
NO	Nitrik Oksit
ort±s.d	Ortalaması ± Standart Sapması
OVA	Ovalbumin
pg	Pikogram
PGD2	Prostaglandin D2
SRA	Şiddetli Refrakter Astım
TGF-β	Tranforme Edici Büyüme Faktörü Beta
Th1	Yardımcı T Hücre Bir
Th2	Yardımcı T Hücre İki
Tie-1	Tunica Interna Endothelial Cell Kinase-1
Tie-2	Tunica Interna Endothelial Cell Kinase-2
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No.
Şekil 2.1. Astım prevalansı ve Mortalitesi	5
Şekil 2.2. Astımda hava yolu inflamasyonu ve klinik bulgular arasındaki etkileşim ve astım patofizyolojisi	6
Şekil 2.3. Astımın Mekanizması	7
Şekil 2.4. Astımda hava yolu inflamasyonu ve inflamasyonda görev alan hücreler	8
Şekil 2.5. Anjiyopoietin ailesinin üyeleri ve yapısal organizasyonları	20
Şekil 2.6. Tie reseptör yapısı	22
Şekil 2.7. Anjiyopoietin ve Tie-1 ve Tie-2 reseptörlerinin ilişkisi	24
Şekil 4.1. Kontrol ve Astımlı gruplara ait Ang-1 seviyeleri	30

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No.
Tablo 2.1. İnflamatuvar Hücreler	9
Tablo 2.2. Astımın gelişimine ve ortaya çıkmasına sebep olan faktörler	14
Tablo 3.2. Kullanılan Cihaz ve Teknik Malzemeler	25
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Veriler	28
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol Grubuna Ait Demografik, Metabolik ve Biyokimyasal Parametreler	2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım dünyada 300 milyon kişiyi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve 2025’de bu rakamın 100 milyon artması beklenmektedir. Astım prevalansı her ülkede farklılıklar göstermektedir ancak son 20 yılda astım prevalansı özellikle çocuklarda daha dikkat çekici bir halde artmaktadır. Astım prevalansı yaklaşık olarak erişkinlerde % 3-5, çocukluk çağında ise % 5-10 arasında olduğu tespit edilmiştir (Abadoğlu ve diğ. 2010).

Astım; hem çevresel hem kişisel ve genetik risk faktörlerin güçlü etkileriyle beraber birçok hücre ve hücreyel elemanında rol aldığı yapısal değişiklikler sonucunda oluşan artmış hava yolu duyarlılığı ve tedavi ile ya da tedavisiz olarak, tam ya da kısmen geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ile karakterize olan çocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuvar akciğer hastalığıdır (Karaman ve diğ. 2006). Hava yollarındaki inflamasyon paterni astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında allerjik veya non-allerjik durumlarda benzer görünmektedir. (Abadoğlu ve diğ. 2010). Hava yollarındaki inflamasyon, hastalarda nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük, göğüste sıkışma ve baskı hissi gibi semptomlarla ve bronş genişletici (bronkodilatatör) ihtiyacında artma ve ekspiratuvar akım hızında azalma ile karakterizedir (Karaman ve diğ. 2006).

Astımda inflamatuvar süreçte havayolunda; Th2 lenfositler, aktive mast hücreleri ve aktive eozinofiller görülür ayrıca bu hücrelerin salgıladığı mediyatörler astım semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynar (Türkeli 2012).

Hava yolunun fiziksel bariyerini epitel tabaka oluşturur. Hücreler arasındaki sıkı bağlar (tight junctionlar) nedeni ile epitel tabaka geçirgen değildir ancak astımda bu geçirgenliğin belirgin derecede arttığı, allerjen ve tahriş edicilerin (irritan) hava yollarında bazal tabakaya daha kolay ulaştığı görülmektedir (GINA 2010).

Astım yapısal değişiklikler olarak adlandırılan hava yolu yeniden yapılanma ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir ve hava yolunun yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişikliklerde olmaktadır ve remodelling astımın başlıca fizyolojik özelliği olan hava yolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu daralması ile ilgili bir süreçtir (Köksal ve diğ. 2014). Astımda havayolu biçimlenmesinde anjiyogenez ve mikrovaskülarizasyon iyi

biçimlenmiş özelliklerdir (Moon ve diğ. 2014). Kronik hava yolu inflamasyonu ile bağlantılı koşullarda damar oluşumu (angiogenezis) olasılığı yüksektir (Wilson ve Robertson 2002). Anjiyogeneizde etkili olan anjiyopöietinler inflamatuvar yanıtın verilmesinde de etkilidirler (Köksal 2012). Angiopoietin-1 (Ang-1) vasküler gelişim ve anjiyogeneziste etkili bir regülatördür. Damar yapısının ve fonksiyonlarının korunmasıyla birlikte antiapoptotik ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir.

Bu çalışma, angiogenez, inflamasyon ve remodelling üzerinde etkisi olan Ang-I'in düzeylerini belirleyerek astım hastası olan bireylerin takibinde, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ve yeni ilaç protokollerinin geliştirilerek hastaların iyileşme sürecine katkı sağlayacağı düşüncesi ile yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Astımın Tanımlanması

Astım, tüm dünyada yaygın görülen çocukluk çağının en sık kronik hastalığıdır. Astım, hava yollarında çeşitli hücre ve hücresel elemanların rol aldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyon hava yolu duyarlılığında artışa neden olurken, buna bağlı olarak özellikle geceleri veya sabaha karşı ortaya çıkan ve tekrarlayan hışıltılı solunum (wheezing), nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olur. Bu ataklara genellikle kendiliğinden (spontan) veya tedaviyle tersine çevrilebilir (reversible) yaygın ancak değişken hava akımı kısıtlılığı eşlik eder. Astım, bronşların çeşitli uyarılara aşırı cevabı artmış, hava yolu direnci ve ekspiratuvar akım değişiklikleriyle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Lemanske ve diğ. 1998). Klinik tanımlama; yaşa, cinse, atopi ya da tetikleyici faktörlerin varlığına, inflamasyonun tipine ve hastalığın şiddetine bağlı olarak hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Hatta aynı hasta, farklı zamanlarda farklı klinik tablolar gösterebilmektedir (Martinez ve diğ. 1999).

2.1.1.Astımın Tarihçesi

Astım kelimesi Yunanca'da üfleme, zorlu üfleme köklerinden türetilmiştir. İlk ayrıntılı bilgiler Galen ve Areteus tarafından ortaya konmuştur. Meltzer 1910'da yayımlandığı bir yazısında astımın allerjik bir fenomen sonucu oluştuğunu öne sürmüştür. 1970'li yılların sonlarında fiberoptik bronkoskopinin astımlı hastalarda da uygulanmaya başlaması ile birlikte yapılan biyopsi çalışmalarında, asemptomatik ve solunum fonksiyonları normal olan hafif astımlı hastalarda bile hava yollarında kronik bir inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Bu bulgulardan sonra astımın tanımı değişmiş ve astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak kabul edilmiştir (Haskoloğlu 2012).

2.1.2.Astımın Epidemiyolojisi

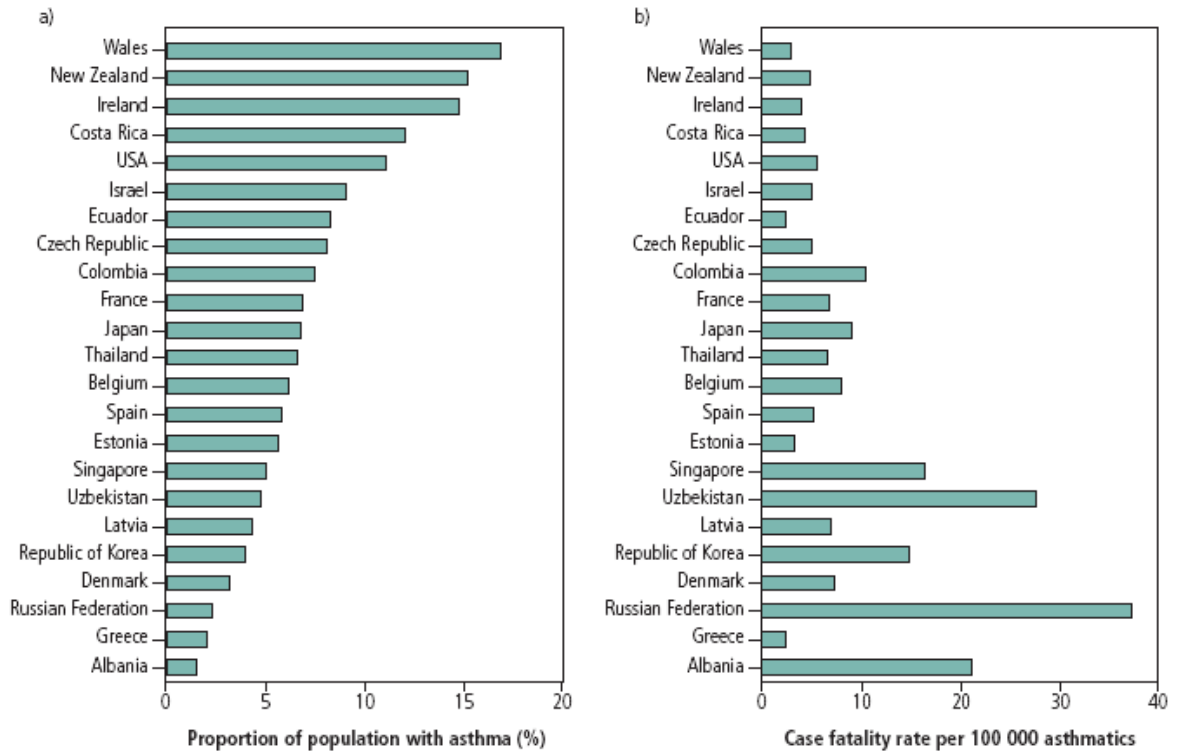
Astım çok sık görülen bir hastalıktır ve prevalansı diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi tüm dünyada artmaktadır. Astımın dünyada 300 milyon kişiden daha

fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (GINA 2010). Her ne kadar farklı toplumlarda yapılmış çok sayıda astım prevalans çalışması olsa da astım tanımı ile ilgili genel kabul görmüş bir tanımlama olmaması ve çalışmalarda farklı tanımlamaların kullanılması, bu sonuçların değerlendirilmesindeki en önemli problemdir. Diğer birçok hastalıkta olduğu gibi, astım prevalansı tahminleri zaman ve bölgelere göre çok değişkendir (Wonderen ve diğ. 2010). Astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (Çil 2013). Dünyanın farklı bölgelerinde bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. (Haskoloğlu 2012). Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir (Senthilselvan 1991). Astım sanayileşmiş ülkelerde prevalansı %5'e kadar olan yaygın bir hastalıktır. (Schneider ve diğ. 2015). 2010 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada 12-17 yaş arası ergenlerin yaklaşık olarak %11'inde (2,7 milyon) astım tanısı güncel olarak bildirilmiştir ve ergenler diğer yaş gruplarına göre daha fazla astım ile ilişkili morbiditeye muzdariptir (Rhee ve diğ. 2015). Batılı ülkelerde 20. yüzyılın son dört yılında astım prevalansı artmıştır (Anderson 2005). Türkiye'de 5 milyondan fazla kişiyi etkileyen astımın, çocukluk çağında egzersiz kısıtlılığı, sık sağlık hizmeti kullanımı, hastaneye yatış, acil servis başvurusu, okul devamsızlığı, ebeveynlerin iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma gibi sorunlara yol açtığı bilinmektedir (Kaymak 2007).

Avrupa ülkelerinde prevalansın % 5-10 arasında, ülkemizde ise çocukluk döneminde % 5-10, yetişkin dönemde % 2-6 arasında olduğu bildirilmektedir (Türkeli 2012).

Şekil 2.1'de gösterildiği gibi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir (Çil 2013).

Fig. 1. Prevalence and mortality from asthma



Adapted from Masoli et al. (6).

WHO 05.61

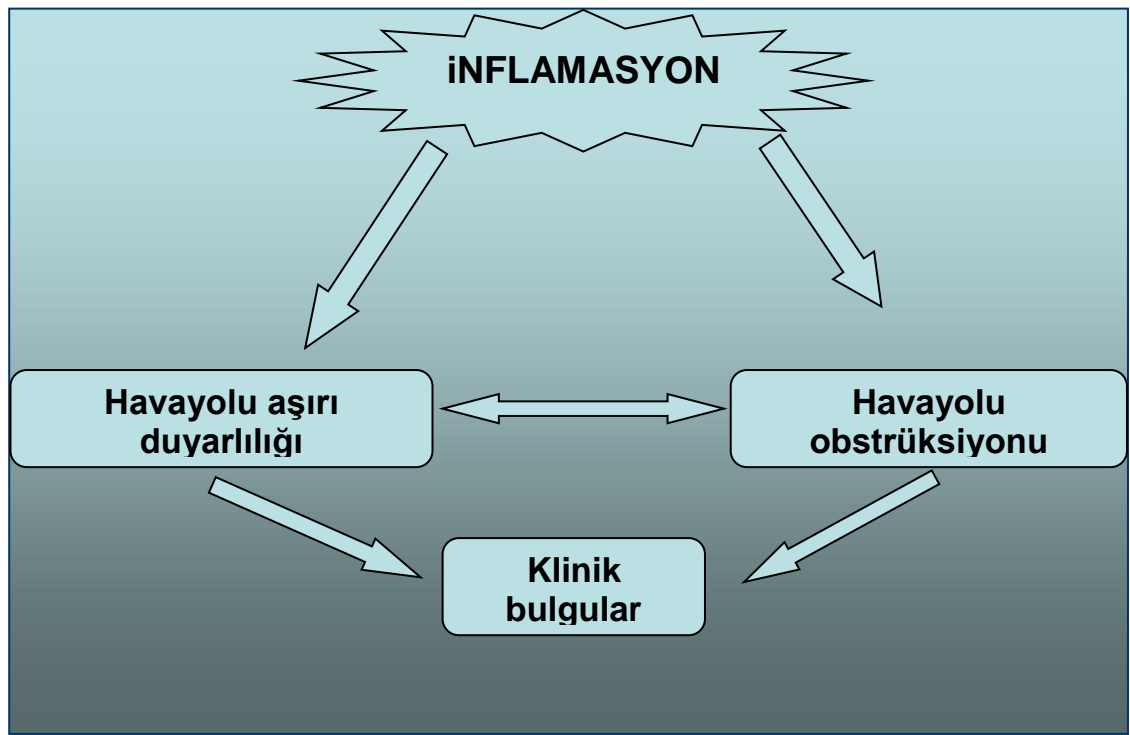
Şekil 2.1. Astım prevalansı ve mortalitesi

(<http://www.scielosp.org/img/revistas/bwho/v83n7/a16fig01.gif>)

2.1.3. Astımın Patofizyolojisi

Astım, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile farklı fenotipik özellikleri, patolojik bulguları ve tedavi yanıtlarını içinde barındıran bir grup hastalığın genel ismidir (GINA 2010). Astım hastalığı çok faktörlü kalıtım (poligenik) ve çok etmenli (multifaktöriyel) bir patolojidir. Astım patofizyolojisi, hava yolu açıklığına eşlik eden havayolunun kronik inflamasyonundan oluşur (Kaymak 2007). Akut astım atağında neden; bir grup etkene karşı aşırı duyarlı olan hava yollarının bu etkenlerle karşılaşma durumunda; inflamatuvar hücrelerden mediyatör salınması ve bunlarla lokal ve merkezi nöral reflekslerin uyarılması ve daralmasıdır. Hava yolları; düz kasın katılımına ek olarak mikrovasküler geçirgenlik (permeabilite) artımı ve dokuya sıvı sızması sonucunda daralmaktadır (Haskoloğlu 2012).

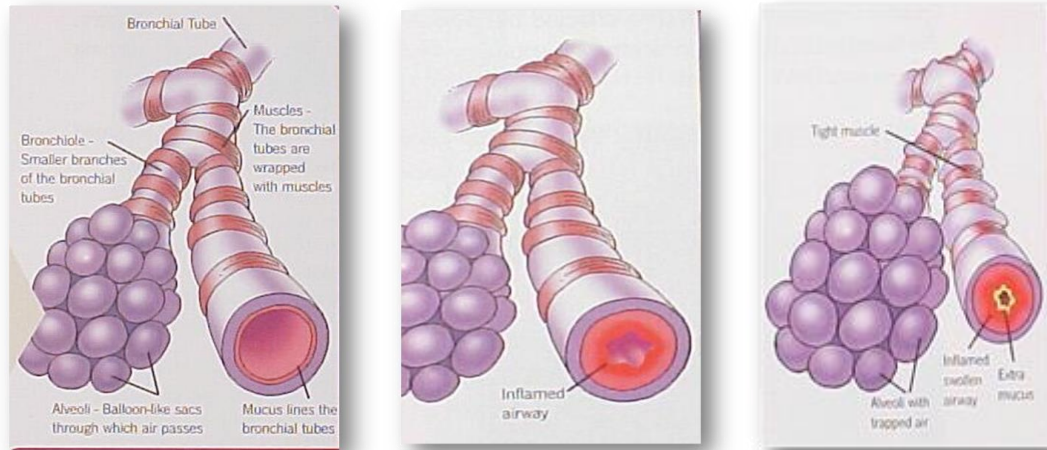
Hava yollarının daralmasındaki temel mekanizma bronkokonstriksiyondur ve ayrıca hava yolu ödemi, hava yolunun kalınlaşması ve hava yollarındaki mukus sekresyonu astım patofizyolojisindeki diğer önemli mekanizmalardır.



Şekil 2.2 Astımda havayolu inflamasyonu ve klinik bulgular arasındaki etkileşim ve astım patofizyolojisi

Semptomlar ayrı olaylardan meydana gelmiş (epizodik) olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir, inflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgin durumdadır (Karacan 2013).

Mukozada ve lümeninde toplanan T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar bu inflamasyonun karakteristik hücreleridir (Abadoğlu ve diğ 2010). Astım patogenezinde rol alan anahtar mediyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL-1 β (İnterlökin 1 Beta), TNF- α (Tümör Nekroz Faktör Alfa), GM-CSF (Granülosit Monosit Stimüle Eden Faktör), IL-4 (İnterlökin 4), IL-5 (İnterlökin 5) ve IL-13 (İnterlökin 13)'ü içeren sitokinler, histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (Köktürk ve diğ. 2003).



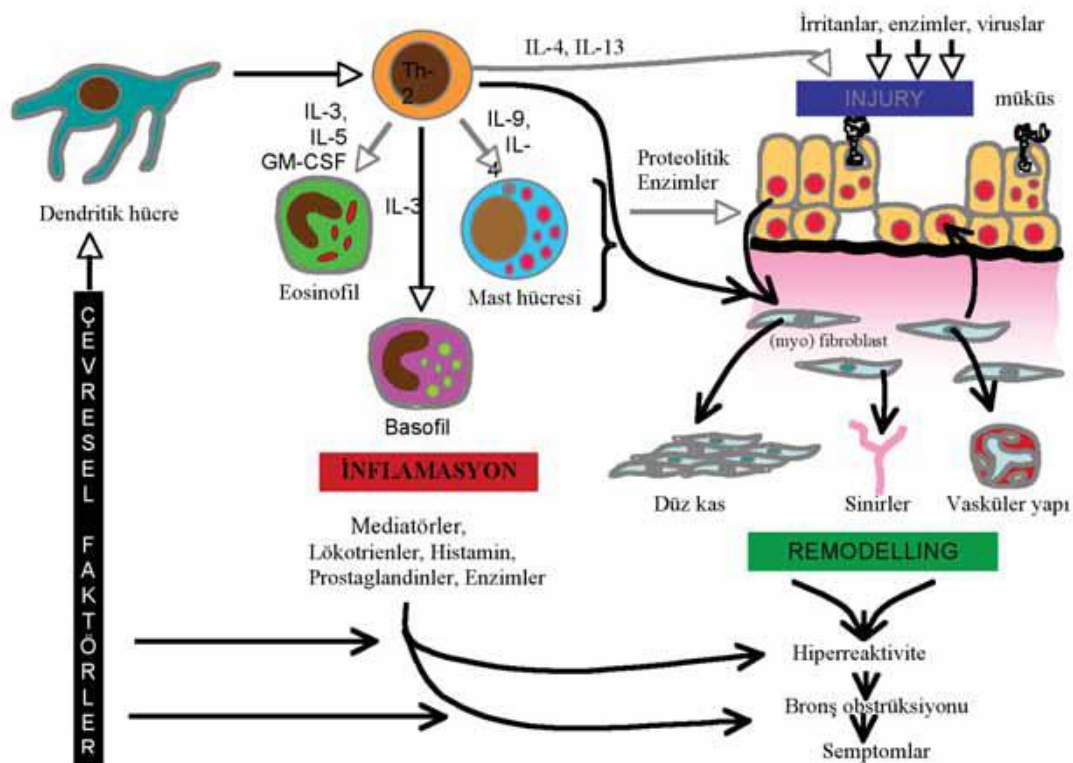
Şekil 2.3. Astımın Mekanizması

Astım patofizyolojisini üç alt başlık altında toplayabiliriz.

1. Hava yolu inflamasyonu
2. Bronşiyal hiperreaktivite
3. Hava yolu obstrüksiyonu

1. Hava yolu inflamasyonu: Astımda hava yolu inflamasyonu değişmez bir özelliktir. Astımda hava yolu inflamasyonu direktken (persistan) olup semptomlar epizodiktir. Astımın ağırlığı ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki net olarak

gösterilememiştir (Cohn ve diğ. 2004). İnflamasyon çoğu hastada tüm hava yollarını etkilemekte ancak fizyolojik etkileri orta büyüklükteki bronşlarda belirgin olarak ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2.4. Astımda hava yolu inflamasyonu ve inflamasyonda görev alan hücreler (Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2009)

Şekil 2.4'de de şematize edildiği üzere hava yolu inflamasyonunda rol alan hücreler çeşitli yanıtlara sebebiyet vermektedir. T hücreleri astım patofizyolojisinde önemli role sahiptirler. IgE dönüşümünde gerekli olan IL-13, IL-4 ve eozinofilden sorumlu IL-5, Th2 (Yardımcı T hücre 2) tip lenfositlerin ürünleridirler. Th1 (Yardımcı T hücre 1) ve Th2 sitokinler arasındaki dengenin değişmesi astımdaki immunolojik bozukluğu tanımlamada uzun süredir kullanılmaktadır (Meiler ve diğ. 2006). T hücrelerine antijen sunan dendritik hücrelerin de Th1/Th2 arasındaki bu dengenin bozulmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Akbari ve diğ. 2001). Dendritik hücre fonksiyonları çok küçük çocuklarda yetersizdir. T regülatör hücreler

inflamasyonu düzenleyerek ve baskılayıcı sitokinler salarak immün yanıtı baskılamaktadırlar (Lewkowich ve diğ. 2005). Th2 hücreler, salgıladıkları bazı sitokinler (GM-CSF, IL-3, IL-5) aracılığıyla eozinofiller başta olmak üzere inflamatuvar hücreleri direkt uyarırlar. Böylece astımdaki kronik inflamasyona ve epitel harabiyetine yol açarlar. T hücreleriyle beraber eozinofiller ve nötrofiller de çocukluk çağında epiteli infiltrate etmesiyle inflamasyona sebep olmaktadır (Barbato ve diğ. 2003).

Spesifik IgE'ler mast hücresi, bazofil, eozinofil, makrofaj ve trombositlerdeki spesifik membran reseptörlerine bağlanırlar (Marguet ve diğ. 1999). Tekrar allerjene maruz kalındığında hücrelerdeki mediyatörler ve sitokinler salınır ve bunlar aracılığı ile geç reaksiyonlar ortaya çıkar (De Blic ve diğ. 2004).

a. Astım hastalığında hava yollarındaki inflamatuvar hücrelerin özellikleri

Tablo 2.1. İnflamatuvar Hücreler

Mast Hücreler
Eozinofiller
T lenfositler
Dendritik Hücreler
Makrofajlar
Nötrofiller

Mast hücreleri: Mast hücresi ve bazofiller, yüzelelerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FcεRI) antijenle kenetlenmesinden sonra sitoplazmalarında bulunan veya yeni oluşturulan mediyatörleri ortama salarak allerjik inflamasyonda proinflamatuvar rol üstlenen hücrelerdir (Kırkıl 2013). Mast hücreleri yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığı ile egzersizin tetiklediği bronkokonstrüktör (allerjenler ve ozmotik uyarılar) tarafından aktive edilir. Aktive olan mast hücrelerinden bronkokonstrüktör mediyatörler salınır (histamin, sisteinil lökotrienler, prostaglandin D2) ve hava yolları düz kasında sayıca çoğalmış olan

mast hücrelerinin hava yolunun aşırı duyarlılığı ile ilişkisi olabilir (Robinson ve diğ. 2004).

Eozinofiller: Hava yollarında artmış sayıda bulunan eozinofiller majör bazik protein salınımına sebep olarak hava yolundaki epitel hücre harabiyetine sebep olur. Sağlıklı insanların hava yollarında bulunmayan eozinofillerin astımlı hastaların hava yollarında allerjik inflamasyonun görülmesi karakteristik bir durumdur (39,92).

T lenfositler: T lenfositler salgıladıkları sitokinler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılayarak eozinofilik inflamasyon ve B lenfositlerinin IgE salgılamasını düzenlerler ve astım olaylarının başlamasına öncülük ederler (Larche ve diğ. 2003). IL-4, Th2 hücre gelişiminde etkilidir bununla birlikte IgE aracılığı ile allerjik reaksiyonda da temel rol oynar. IL-5, B hücre, eozinofillerin farklılaşması sağlayarak inflamasyon alanına toplanmasını ve de aktivasyonu sağlar ayrıca periferdeki yaşam süresi üzerine etkilidir. IL-13, hava yolu epitel hücrelerini ve düz kas hücrelerini etkiler ve böylece mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve hava yolu hiperreaktivitesinin gelişimine neden olur (Kırkıl 2013).

Dendritik hücreler: Dendritik hücreler edinsel immün yanıtın başlangıcında ve düzenlenmesinde temel rolü alır. Dendritik hücreler CD34⁺ ve CD14⁺ monositlerinden gelişir ve bunlar üç farklı dendritik hücreye farklılaşır. Bunlar Langerhans hücreleri, miyeloid dendritik hücreler ve plazmositoid dendritik hücreleridir (Kırkıl 2013).

Makrofajlar: Düşük afiniteli IgE reseptörleri vasıtasıyla allerjenler tarafından uyarılır ve aktive edilebilirler ve inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin salınımına yol açarlar (Peter-Golden 2004).

Nötrofiller: Nötrofiller allerjik reaksiyonun geç faz periyodunun başlangıç aşamasında bir süre ortamda bulunurlar ve daha sonra kaybolurlar (Wenzel 2003). Nötrofil sayısı şiddetli astım hastaları ve sigara içen astımlıların havayollarında ve balgamlarında artış göstermektedir (Çalkan 2010).

b. Hava yolunun yapısal elemanları:

Hava yollarının yapısal hücreleri inflamatuvar mediyatörler üreterek inflamasyonun sürekli olarak devam etmesine katkıda bulunurlar. Hava yolu epitel hücreleri, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar, hava yolu sınırları başlıca yapısal elemanları oluştururlar. (Erge 2010).

Hava yolu epitel hücreleri: Konjenital immünitinin de bir elemanı olan epitel gerek oluşturduğu fiziksel bariyer fonksiyonu, gerekse salgıladığı sitokin ve diğer mediyatörler aracılığı ile allerjik yangının ortaya çıkışını engelleyebildiği gibi allerjik hastalıkların özellikle de astımın gidişinde önemli etkisi olan remodellingin gelişimine katkıda bulunabilir. Allerjik inflamasyon yanında inhale edilen patojen ve uyarılara karşı uygun savunma hücrelerin kemotaksisini de epitelyal hücrelerden salgılanan mediyatörler sağlar (Proud ve Leigh 2011). Mekanik çevrelerini algılayarak astımda sitokinleri, kemokinleri ve lipit mediyatörleri salarlar. Hava kirliliğine yol açan maddeler epitel hücrelerle etkileşime geçer (Erge 2010).

Hava yolunun düz kas hücreleri: Düz kas hücreleri epitel hücrelerine benzer inflamatuvar proteinleri salgırlar (Erge 2010).

Endotel hücreleri: Epitel hasarının tamiri esnasında subepitel tabakasında anjiyogenez artar. Bronşiyal dolaşımdaki endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin dolaşımdan hava yoluna taşınmasında rol oynarlar (Türkeli ve diğ. 2012).

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar: Havayolu remodelinginde rol oynayan kollagen ve proteoglikan gibi bağ dokusu komponentlerini üretirler (GINA 2010).

Hava yolu sınırları: Kolinerjik (asetilkolinle ilgili olan) sinirler hava yollarındaki refleks tetikleyiciler ile aktive olabilirler, bronş lümeninin daralması (bronkokonstriksiyon) ve mukus sekresyonuna neden olurlar. Nötrofiller gibi inflamatuvar uyarılar ile duyarlılaşan duyuusal sinirler; refleks değişikliklere ve öksürük, göğüste daralma gibi bulgulara neden olurlar ve inflamatuvar nöropeptitleri salabilirler (GINA 2010).

c. Ana mediatörler:

Astım ile ilişkili 100'den fazla mediyatör tanımlanmıştır ve hava yollarındaki kompleks inflamatuvar yanıtı oluşturdukları gösterilmiştir. Kemokinler, sisteinil lökotrienler, sitokinler, histamin, NO, PGD2 astımdaki ana mediyatörlerdir (Erge 2010).

Kemokinler: Hücre hareketini tetikleyen moleküllerdir. Eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynarlar (Akkelle 2009). İnflamatuvar hücrelerin hava yoluna taşınmasında önemlidirler ve başlıca hava yolu epitel hücreleri tarafından ortaya çıkarılırlar. Eotaksin, eozinofiller için relatif olarak seçicidir, bununla birlikte timus ve aktivasyon ile düzenlenen kemokin (TARC) ve makrofaj kökenli kemokinler Th2 hücrelerini taşırlar (Miller ve Lukacs 2001).

Sisteinil lökotrienler: Mast hücreleri ve eozinofillerden köken alan potent bronkokonstrüktör ve proinflamatuvar mediyatörlerdir. Baskılanmaları durumunda solunum fonksiyonları ve astım semptomlarında düzelme görülen tek mediyatördürler (Leff 2001).

Sitokinler: Astımdaki inflamatuvar yanıtı ve ağırlığı belirlemede ana rol oynarlar, hava yollarında inflamatuvar hücrelerin birikmesi ve aktivasyonunda subepitelyal fibrozis gibi yapısal değişikliklerin oluşmasında sitokinler önemli görevler üstlenirler (Barnes ve diğ. 2001). Astım patogeneğinde rol oynayan sitokinler arasında Th1 hücre kaynaklı moleküller (IL-2, İnterferon-Gama (IFN- γ) ve IL-12), Th2 hücreler (IL-4,-5,-9, -13, -22, -25,-31 ve -33), Th3 ya da T regülatuvar hücre sitokinleri (IL-10 ve TGF- β) ve Th17 hücreler (IL-17A ve -17F) hücre aracılı ve hümoral immünitinin düzenlenmesinde rol alırlar (Hamid ve diğ. 2009).

Histamin: Histamin astımın patofizyolojisinde ilk tanımlanan mediyatördür (Çalkan 2010). Havayolları üzerine en önemli etkisi bronkokonstrüksiyona neden olmasıdır (Erge 2010). Bunun yanı sıra kapiller permeabilite artışına ve mukus

sekresyonuna neden olur. Ayrıca eozinofillerin kemotaksisini sağlayarak inflamasyona katkıda bulunur (Akdis ve diğ. 2011).

Nitrik oksit: Nitrik oksit öncelikli olarak havayolu epitel hücrelerinden indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) vasıtasıyla üretilen güçlü vazodilatör bir maddedir. NO astım tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır (Folkerts ve diğ. 2004).

Prostaglandin D2: Prostaglandin D2 temel olarak mast hücrelerinden salınan vazodilatör ve bronkokonstrüktör etkili moleküllerdir ve hava yolundaki Th2 hücre göçünde rol oynar (Erge 2010).

2.Bronşiyal hiperreaktivite: Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir, bu daralmada değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir (Costanzo ve diğ. 2003).

3.Hava yolu obstrüksiyonu: Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu remodellingi olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır, bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında bağıntılı (relatif) olarak geri dönüşümsüz (irreversibl) darlıkla sonuçlanabilir (James 2005). Hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, remodellinge bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır (Costanzo ve diğ. 2003).

2.1.3.1.Astımın Gelişimini etkileyen faktörler

Astım hastalığını etkileyen faktörler; astım gelişimini etkileyen faktörler ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Erge 2010). Astım gelişimini etkileyen faktörler özellikle kişisel faktörlerdir ve kalıtsal yapı ile ilgilidir. Astım semptomlarını tetikleyen faktörler ise çevresel faktörlerdir.

Tablo 2.2. Astımın gelişimine ve ortaya çıkmasına sebep olan faktörler

Kişisel Faktörler	Çevresel Faktörler
Genetik	İç ve Dış Ortam Kirliliği
Atopi	Solunum Yolu Enfeksiyonları
Cinsiyet	Beslenme
Obezite	Sigara
Etnik Köken	Sosyoekonomik Durum

2.1.3.1.1 Kişisel Risk Faktörleri

Genetik: Astım kalıtımı tek genlerin geçişi ile tanımlanan Mendel yasalarına uymayan, çeşitli genlerin etkileşimleri ve genetik heterojenite varlığı nedeniyle karmaşık bir hastalıktır (Manian ve diğ. 1997). Genetik yatkınlık astım patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (Agrawal ve Gaurav 2013). Anne ve babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda ise bu risk %60-70'e ulaşmaktadır (Karacan 2013). Aile içerisinde birikimin olması ve tek yumurta ikizlerinde daha sık olması, astımın genetik altyapısı olduğuna işaret etmektedir (Çalkan 2010). İkizler ve birinci derece akrabalar üzerinde yapılan çalışmalar astımın genetik bir temelinin olduğunu düşündürmektedir (Erge 2010). Astımın patolojisinde çok sayıda gen görev almaktadır. Astıma yatkınlık yaratan genler dışında astım tedavisine yanıt ile ilişkili genler de tanımlanmıştır (Boushey ve diğ. 2004). Astım genlerinin bazıları koruyucu özellik gösterirken, büyük çoğunluğu astım patogeneze katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla bunun için astım ve fenotipleri ile ilişkili olabilecek 19 kromozom belirlenmiştir. Ancak birçok araştırma grubunun üzerinde birleştiği en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, 13q14-12 ve 16p olmaktadır. 5q bölgesindeki en az 14 genin astım ve atopi ile birlikteliği bildirilmiştir. IL-4, IL-13, CD14 bu genlerin en önemlilerindedir. IL-4 gen bölgesi olarak adlandırılan bu bölge, serum IgE yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Monosit, makrofaj ve polimorfonükleer hücrelerin yüzeyinde yer alan CD14 molekülü güçlü bir lipopolisakkarit reseptörüdür ve immün yanıtın Th1 yönüne kaymasında önemli işlevi bulunmaktadır. Bu nedenle 5.

kromozom üzerinde yerleşen CD14 geni astım gelişiminde önem kazanmaktadır (Koppelman ve diğ. 2001).

2002 yılında, 20. kromozom üzerinde yer alan ve metalloproteinaz ailesinin bir üyesi olan ADAM33 (A disintegrin and metalloprotease 33) geni (kromozom 20p) ile astım ve bronş aşırı duyarlılığı arasında ilişki tanımlanmıştır (Allen ve diğ. 2002).

Bu bilgilere dayanarak astımla ilgili genler ve bunların çevresel faktörlerle etkileşimlerinin ileriki zamanlarda açıklanması, çocukluk çağında astım gelişim riski taşıyan hastaların hayatlarının erken dönemlerinde önlemlerin alınmasına katkıda bulunacaktır (Haskoğlu 2012).

Atopi: Atopik bünyeli olmak, genetik yatkınlık gerektiren bir durumdur. Ancak astımda olduğu gibi, atopi ile ilişkili bir gen bulunamamıştır. Atopi astım gelişimi için risk faktörü olarak bilinse de, hastalığın gelişimindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Atopik bünyeli olup ve astım hastası olmayan insanlar olduğu gibi atopik olmayıp astımlı olan hastalarda mevcuttur. Bu durum özellikle gelişmiş (batı tipi yaşam tarzı) yaşam tarzının yaygın olduğu ülkelerde sıklıkla astıma atopi eşlik eder (Ünlüsoy 2009).

Atopi; kişinin duyarlı olduğu allerjenle karşılaşması sonucu gelişir. Bu durum; karşılaşılan allerjenin miktarına, temas dönemine, çocuğun yaşına ve genetik özelliklerine bağlı olarak belirlenir (Ünlüsoy 2009). Evde, doğumdan itibaren kedi ve köpek gibi hayvanlarla temas etmenin atopi gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi; persistan hastalık gelişimine karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Aberg ve diğ. 1999). Bu koruyucunun ne olduğu pek bilinmemekte fakat “hijyen hipotezi” ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Yani doğal ortamda büyüyen çocuklarda astıma yakalanma riski daha az görülmektedir çünkü doğal ortamda büyüyen çocukların hayvansal endotoksinlerle karşılaşma olasılığı yüksektir bu sebeple çocukların savunma mekanizmaları bu enfeksiyonlarla savaşmaktadır ve bu çocuklarda allerjik hastalık ve astıma yakalanma riski daha düşüktür. Bu durum şehirlerde yaşayan çocuklarda daha farklıdır. Şehir hayatındaki çocuklar evlerde kapalı ortamlarda daha fazla zaman geçirmekte ve sık antibiyotik kullanımı ile enfeksiyonlara yakalanma olasılıkları

daha az olmaktadır. Doğal ortam ve şehir hayatındaki çocukların yaşam tarzları farklı olduğu gibi immün sistemlerinin de olası risklerde gösterecekleri yanıtlar farklıdır. Dolayısıyla şehir hayatındaki çocukların astıma yakalanma olasılıkları yaşam tarzlarından dolayı artacaktır (Ünlüsoy 2009).

Cinsiyet: Astım prevalansı erkek cinsiyette yaşamın ilk on yılı daha yüksektir. Bu iki cins arasında astım prevalansındaki farklılık çocuklar yaş aldıkça azalmakta hatta erişkin dönemde kadınlardaki astım olma riski erkeklere oranla daha fazla olmaktadır (Erge 2010). Büyük olasılıkla hormonal durum astım oluşma riskini etkileyen faktörlerden biridir. Erkek çocuklarda doğumda küçük olan akciğer hacminin ve solunum yolu boyutunun erişkin dönemde akciğerlerin büyüme hızı ve solunum yolu boyutunun kadınlardan daha büyük olması astım olma riskinin daha az olabileceğini açıklar bir durumdur (Türkeli 2012).

Obezite: Obezite sistemik proinflamatuvar duruma yol açar. Obez bireylerden adipoz dokusu proinflamatuvar leptin gibi moleküllerin, TNF- α 'nın bir dizi, IL-6, TGF- β_1 ve C-reaktif proteinin transforme edilmesi ve özellikle de inflamatuvar sitokinlerin hazırlanması ile ilgili olarak, adipositlerin bağışıklık fonksiyonu ve T lenfositlerin ve makrofajların fonksiyonları arasında önemli bir örtüşme olduğu gösterir (Buther 2006).

2.1.3.1.2 Çevresel Risk Faktörleri

Astımın gelişmesinde çevresel risk faktörlerinin etkisi olduğu gibi diğer risk faktörlerine eklenerek hastalığın daha hızlı ilerleyişine etki etmektedir. Astım semptomlarının oluşmasında esas sebep hava kirliliği ve allerjenler gibi çevresel faktörlerdir (Çalkan 2010). Astımın gelişmesine sebep olan risk faktörlerinin başında genellikle çevresel risk faktörleri gelir. Genlerin hem kendi aralarında etkileşerek hem de çevresel risk faktörleri ile etkileşerek bireyin astıma yakalanma riskini arttırdığı düşünülmektedir. (Çil 2013).

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği: Dış ortam kirliliğine sebep olan iki durum vardır bunlardan biri doğal diğeri de insanlardan kaynaklanmaktadır. Doğal olarak meydana gelen kirleticiler bioaerosoller, ozon tabakasının delinmesi ve doğal uçucu

bileşikler sayılabilir. Dış ortam kirliliğine sebep olan insansal faktörlerde şu şekilde sıralanabilir: araçların egzoz gazları, evlerde ve sanayide enerjisinden faydalanmak amacıyla petrol ürünlerinin kullanılması, kimyasal madde emisyonları sayılabilir. Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir (Karacan 2013).

Hava kirliliği olan bölgelerde yaşayan çocukların akciğer fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiş, ancak astım gelişimine neden olduğu gösterilememiştir (Haskoloğlu 2012).

İç ortamda kirliliğinin oluşmasına sebep olanları şu şekilde sıralayabiliriz: Gaz ve gazyağı kullanılan ısıtıcılar, odun yakılan sobalar, sigara dumanı, ev fırınlarından gelen yanma kaynaklı emisyonlar, mobilyalar, uçucu ve yarı uçucu organik ürünlerin ev eşyalarından salınımı, böcek, küf mantarları, ev tozu, kemirgen ve evcil hayvanlardan kaynaklanabilir ve bunlar astım hastalığı gelişmesine zemin hazırlar (Çil 2013).

Solunum Yolu Enfeksiyonları: Çocuklukta geçirilen bazı viral solunum yolu enfeksiyonlarının (solunumsal sinsitiyal virus, Parainfluenza virüsü gibi), hışıltıya neden olabildiği gösterilmiştir (GINA 2010).

Bazı çalışmalarda astımdaki hijyen hipotezinde, erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların Th2 cevabını Th1'e çevirdiği ve Th1 cevabını uyaran enfeksiyonların astım ve allerji gelişiminde baskılayıcı olabileceğini savunmaktadır (Çil 2013). Örneğin büyük kardeşleri ile birlikte büyüyen veya kreşe giden çocuklarda enfeksiyonlarla karşılaşma riski artarken, bu durum çocukluğun ileri dönemlerinde allerjik hastalıklara ve astım hastalığına yakalanma riskini azalmaktadır.(GINA 2010)

Beslenme: Anne sütü ile beslenen bebeklerde hışıltılı solunumun daha az olduğu gösterilmiştir. Anne sütü dışında beslenme erken antijenik duyarlanmaya ve besin allerjisine bağlı hışıltı ataklarına neden olmaktadır (Haskoloğlu 2012). Genel olarak, çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranda hışıltılı solunum geliştiği bulunmuştur (Novak ve diğ. 2005).

Erken bebeklik döneminde anne sütünün tüketilmesi ile yapılan beslenme faaliyeti, farklı besinlere olan toleransın gelişmesini sağlar ve bu durum hayatın ileriki dönemlerinde karşılaşılabilecek farklı besinlere karşı toleransında gelişeceğini gösterir (Haskoloğlu 2012).

Yüksek oranlarda hazır gıda ile beslenme; düşük antioksidan alımı, yetersiz omega-3, fazla omega-6 poliansatüre yağ asidi alımının da prevalansın artmasında rolü olduğu ileri sürülmektedir (Ünlüsoy 2009).

Sigara: Astım hastalarının sigara içmesi akciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve belirtilerin kötüleşmesiyle ilişkilidir. Sigaraya bağlı astım nötrofil ve makrofaj seviyelerinin artması, küçük havayollarının daha fazla remodellingi ile karakterizedir (Bjerner ve diğ. 2014). Sigara dumanına maruz kalma doğum öncesi ve doğumdan sonraki yaşamda astım semptomlarının gelişme riskini arttırmaktadır. Sigara dumanı oksidatif stresi arttırarak hava yolunda inflamasyonun stimülasyonuna sebep olur (Erge 2010). Sigara, bronş hiperreaktivitesi riskini arttırır, solunum fonksiyonlarını bozarak, total Ig-E seviyelerini yükselterek astımlı hastaların ağırlık derecesini arttırarak tedaviye yanıtı azaltmaktadır (Çalkan 2010).

Sosyoekonomik Durum: Son yıllarda yapılan çalışmalarda sosyoekonomik durumun ve bununla beraber gelişen depresif bozuklukların astım semptomlarını tetiklediği gösterilmiştir (Çil 2013).

2.1.4. Astım Semptomları Tanı ve Kriterleri

2.1.4.1 Semptomlar

Astım, nefes darlığı, nefeste hışıltı, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi belirtilerle karakterize olan ve ataklarla seyreden bir hastalıktır. Astımın ortak belirtileri; Mukus aşırı artışı, epizodik solunum yolu tıkanıklığı, bronşiyal hiperaktivite (BHR) ve azalmış akciğer fonksiyonlarını içerir (Huang ve diğ. 2015). Semptomların özellikleri tekrarlayıcı karakterlerde; nöbetler halinde ve daha çok geceleri görülmektedir ve/veya sabaha karşıda görülebilmektedir. Semptomlar genellikle kendiliğinden veya ilaçlarla hafifler veya kaybolur. Atakların olmadığı dönemlerde vardır. Bu dönemler mevsimsel değişkenliklerde gösterebilir. Bu

semptomların değişken olması, sigara dumanına maruziyet, keskin kokular, iritanlar (parfüm, toz, kimyasallar v.b.), egzersiz (hava yolu ısısındaki ve/veya su kaybından kaynaklanan değişiklikler) ile bu durumun geceleri kötüleşmesi ve uygun astım tedavisine yanıt vermesi astım tanısını desteklemektedir (Erge 2010).

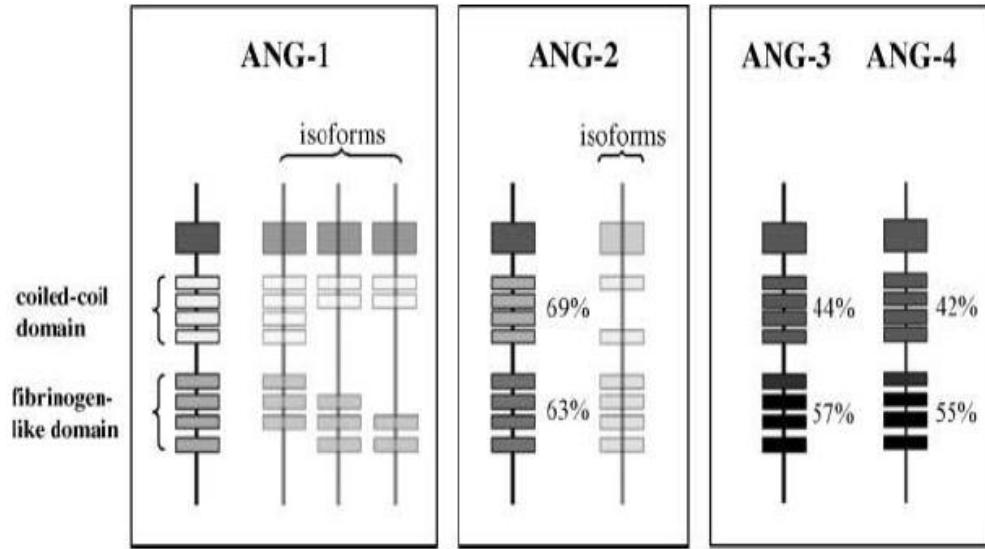
2.1.4.2 Tanı

Astımda tanı genellikle öykü ile yorumlanır. Astım tanısı hastanın şikayetleri, genetik olarak ailede astımın varlığı veya yokluğu, tetikleyici risk faktörleri, laboratuvaradan elde edilen bulgular ve tedaviye olan yanıtın olumlu veya olumsuz sonuçlarının hep birlikte değerlendirilmesi sonucu ile konulur (Köksal 2012).

Astım tanısında mevcut durumu ve geçmişiyile ilgili bilgilerin tümü (anamnez) çok önemlidir. Tanısal testlerin pozitif olarak değerlendirilmesi tanının astım olabileceği hakkında destekler ancak negatif olması ise tanının astım olabileceği tanısını dışlamaktadır. Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konabilir (Fletcher ve diğ. 2006).

2.2 ANJİPOİETİNLER

Anjiopietinler ilk kez 1990'lı yılların ortasında tanımlanan büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir. Vasküler dengenin yeniden sağlanması (homeostaz) ve anjiyogenezde önemli olan bir modülatördür ve şu ana kadar dört formu tanımlanmıştır (Yusufoğlu 2011). Anjiopietin ailesinin tanımlanmış dört üyesi Anjiopietin-1 (Ang-1), Anjiopietin-2 (Ang-2), Anjiopietin-3 (Ang-3) ve Anjiopietin-4 (Ang-4) şeklinde isimlendirilmiştir.



Şekil 2.5. Anjiopietin ailesinin üyeleri ve yapısal organizasyonları (Yusufoğlu 2011)

Anjiopietinler endotel büyüme faktörlerinden biridir. Anjiopietinler anjiyogenezde rol almalarının yanı sıra inflamatuvar yanıtı da düzenlemekte görev alırlar (Tsai ve diğ. 2015).

Anjiopietinler glikoprotein yapısından olup daha çok endotel hücrelerden salgılanan moleküllerdir ve yaklaşık olarak 75 kDa ağırlığındadır. Bu moleküller dimerik organizasyonlu glikoproteinlerdir (Köksal ve diğ. 2012). Anjiopietinler iki domainden oluşur. N-terminal sarmal-bobin domaini ligantların homooligomerizasyonundan sorumludur. Oligomerizasyon reseptör aktivasyonu için gereklidir, ancak reseptör bağlanması için gerekli değildir. Reseptöre bağlanma C-terminalinde yer alan fibrinojen benzeri domain aracılığı ile gerçekleştirilir (Yusufoğlu 2011).

Anjiopietinler endotel hücrelerinin yaşam sürelerini uzatır ve ayrıca VEGF (Vasculer Endothelial Growth Factor)'de olduğu gibi mitojenik etki göstermeden endotel hücrelerinin kendi aralarındaki ve onların etrafındaki kas hücreleri ile perivasküler alan ve ayrıca ekstrasellüler matriks ile olan bağlantısını güçlendirir (Soydinç 2012).

2.2.1 Tie Reseptör

Anjiyogenezde etkili olan reseptör Tie tirozin kinaz üyesidir ve endotele özgüdür ve “tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology” reseptör ailesidir (Kıyak 2010). Tie-1 ve Tie-2'nin salgılanması daha çok endotel hücrelerden olmaktadır (Yusufoğlu 2011). Akciğerlerde en çok Tie-2 mRNA'sı ve proteini bulunmaktadır akciğerler Tie-2 sinyallerine bağımlıdır ve ayrıca Ang-1 ve Ang-2, Tie-2'nin ekstrasellüler kısmına aynı affinite ile bağlanırlar (Köksal 2012).

Tie-1 ve Tie-2 reseptörlerinin yapıları birbirlerine benzerlik gösterir. Bu reseptörlerin ekstrasellüler kısımları %33 benzerlik gösterirken intrasellüler kısımları daha çok benzerlik göstermektedir (Köksal 2012). Tie-1 ve Tie-2 reseptörleri endotel hücre üzerinde bulunurlar ve embriyonik gelişim sırasında vasküler yapının gelişimini sağlarlar (Audus ve diğ. 1993). Bu reseptörler endojen anjiyogenezin aktivasyonu için gerekli olan anjiopietinlerin reseptörleridir. Anjiopietinler ile aynı kökten olan kendi reseptörü Tie-2 ile birbirlerine bağlanarak aynı zamanda fizyolojik anjiyogenez ve tümör anjiyogenez sırasında kritik roller almaktadır (Christofori ve diğ. 2011). Anjiopietinlerin reseptörleri olan Tie-1 ve Tie-2 reseptörleri immünoglobülin ve epidermal büyüme faktörlerinin homoloğu olan birer tirozin kinaz reseptörleridir (Özçelik ve diğ. 2015). Anjiopietinlerin etkisini Tie reseptör ailesinden olan Tie-2'nin üzerinden yaptığı düşünülmektedir (Tavakkoli 2008). Ang-1 ve Ang-2 için reseptör Tie-2'nin damar gelişiminde önemli ancak karşıt roller gösterdiği önerilmiştir (Gu ve Shively 2011). Ang-1 ilk olarak vasküler sızıntı ve organ işlev bozukluğuna neden olan proanjiyogenik etkiler ile damar stabilitesini artırır ve iltihabı önler. Tie-2 reseptörünü aktive ederek epitel doku boyunca mikrovasküler bariyer fonksiyonunu ve anti-iltihabı gerçekleştirir (Fang ve

diğ. 2015). Tie-2 reseptörü endotel hücrelerindeki ekspresyonun yanı sıra hematopoetik hücreler, endotel öncü hücreler, tümör hücreleri ve melanom hücrelerinden eksprese olur. Büyük damarlardaki Tie-2 ekspresyonu küçük kan damarlarındaki ekspresyonundan daha fazladır (Augustin ve Thomas 2009).

Tie reseptörler angiopoietinlere ekstrasellüler amino terminal alan, transmembranal alan ve intrasellüler tirozin kinaz alan olmak üzere üç bölgeden bağlanmaktadır. Anjiopoietinler Tie reseptöre bağlandıkları andan itibaren reseptörde dimerizasyon başlar ardından otofosforilasyon hücre içi sinyal iletim yollarında aktivasyon işlemleri başlatılarak damar stabilizasyonu gerçekleşir (Kümpers ve diğ. 2009).

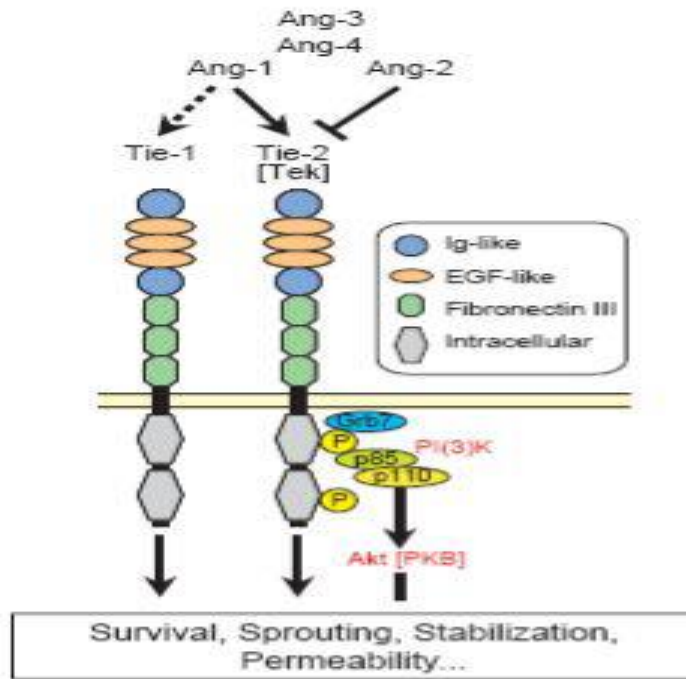


FIGURE 1: Schematic structure of the Tie receptors.

Şekil 2.6. Tie reseptör yapısı (Tavakkoli 2008)

2.2.1 Angiopoietin-1

Anjiopoietin-1 (Ang-1) vasküler gelişim ve anjiogenesisde farklı fonksiyonlara sahip olan önemli bir regülatördür (Chen ve diğ. 2013). Angiopoietin ailesinin üyeleri arasında en çok Ang-1 ve Ang-2'nin etki mekanizmaları araştırılmıştır (Tavakkoli 2008). Özellikle Ang-1 perisitlerden, Ang-2'de endotel

hücrelerden salgılanmaktadır. Ang-1 modülatörü, anjiopietin ailesinin ilk keşfedilen üyesidir (Köksal 2012).

Ang-1 glikoproteini 8q22 kromozomunda lokalize olmuştur ve 498 tane aminoasit içerir. Ang-1 molekülü 75 kDa ağırlığındadır ve dimerik yapıdadır (Yusufoğlu 2011). Ang-1 glikoproteini perisitlerden salgılanmaktadır ve perisitler kılcal damarların çevresinde bazal laminanın dışında ve onları çevreleyen mezenşimal hücrelerdir. Ang-1 glikoproteini perisitler, düz kas hücreleri, fibroblast hücrelerinde ve ayrıca bazı tümör hücrelerinde de bulunur (14). Ang-1 kapiller damarları güçlendirerek, perisitleri stabilize eder ve endotel yapının yaşam süresini uzatarak vasküler yapıyı daha güçlü hale getirmektedir (Patan ve diğ. 1996).

Proanjjiyogenik faktörlerden olan Ang-1 kan damarlarının olgunlaşmasını sağlayan ve yeni oluşan vasküler yapıyı güçlendiren anjiyogenik etkili bir moleküldür (Soydinç ve diğ. 2012). Ang-1 mural hücrelerin yokluğunda vasküler yapıyı uyarır ve endotel boşlukları azaltarak VEGF ve inflamasyon gibi ajanlarla uyarılmış olan damar duvarının geçirgenliğini dengeler (Yusufoğlu 2011). VEGF trombosit kaynaklı büyüme faktör ailesinin bir üyesidir, endotel hücreleri için bilinen en spesifik mitojenik faktördür. Homodimerik bir protein olup kromozomun 6p21.3 bölgesinden kodlanmaktadır. VEGF endotel hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak hücreyi etkileyen bir büyüme faktörüdür (Düzköprü 2015). VEGF, hem gelişim esnasında, hem de yetişkin insanda damar gelişimi (vaskülogenez) ve anjiyogenez için önemli ve gerekli bir büyüme faktörüdür. Bu büyüme faktörü, özellikle damar oluşumunda önemli bir role sahipken, endotel hücrelerinin yaptığı birçok fonksiyonda da gerekli olduğu gösterilmiştir (Çalkan 2010).

Ang-1, Ang-2, Tie-1 ve Tie-2 molekülleri, VEGF tarafından ilk damar pleksusunun oluşumundan sonraki süreçte kan damarının gelişimi sırasında ve damarın yeniden şekillenmesini ve olgunlaşması için gerekli olan moleküllerdir (Yusufoğlu 2011).

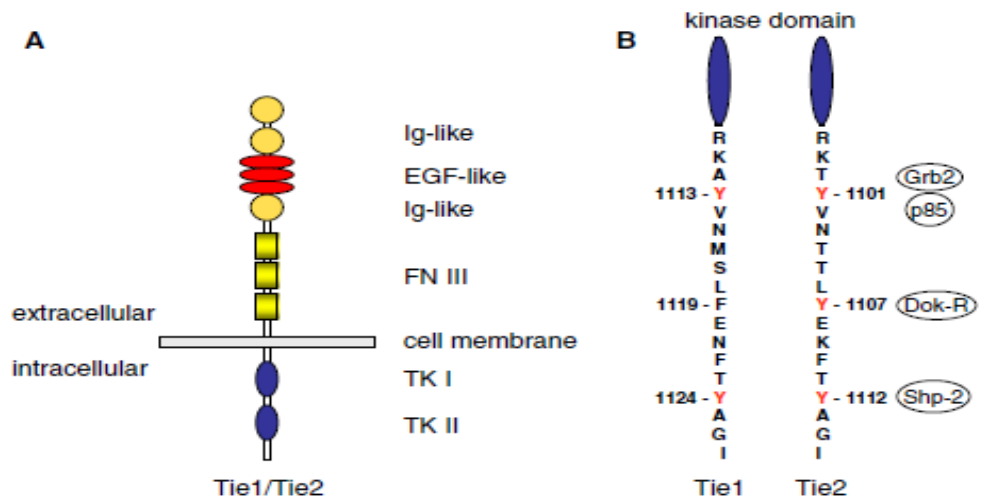
Ang-1, endotel hücre reseptörü Tie- 2'ye bağlanarak, VEGF'nin geçirgenlik arttırıcı etkisini tersine çevirerek adeta bir çeşit inhibitör görevi görür. Böylece düz kas hücrelerinin toplanmasını ve damarın olgunlaşmasını sağlamaktadır (Soydinç 2012). Aşırı miktardaki VEGF ekspresyonu geçirgen damar oluşumuna sebep

olurken Ang-1'in aşırı ekspresyonu ise artmış yoğunluktaki ve çaptaki geçirgen olmayan damar oluşumuna sebep olmaktadır (Brooks ve diğ. 2002).

Ang-1'in damar oluşumu etkilerinin yanı sıra kök hücreler üzerinde koruyucu (protektif) etkisi olduğu düşünülmektedir (Arai 2004). Ang-2 molekülü ise Ang-1'in doğal antagonistidir ve yetişkin insanda damar remodelling bölgelerinden salınır ve Ang-2 Ang-1'in bağlandığı Tie-2 reseptörüne yani aynı reseptöre bağlanarak damarı kararsız hale getirir Ang-1 ve Ang-2'nin arasındaki bu denge kan damarlarının stabilitesini, büyümesini veya damarın gerilemesine sebep olur. Bu iki molekül VEGF ile uyarılmış neovaskülarizasyonu düzenlerken endotel hücre sayısını etkilememektedir (Kıyak ve diğ. 2010). Ang-2 ve VEGF artışı ve Ang-1 artmaması, yeni ve olgunlaşmamış damar oluşumunu uyarır (Aksöyek ve diğ. 2008).

Ang-1, Tie-2 fosforilasyonunu ve sonraki damar stabilizasyonunu uyararak bir parakrin agonistik şekilde davranır ve antiapoptotik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (Augustin ve Thomas 2009). Lökositlerin adezyonu ve endotelden geçişi ile devam eden sitokin üretimi adezyon moleküllerinin salınımı ile damar geçirgenliğini inhibe etmektedir (Köksal 2012). Ang-1, reseptörü Tie-2'ye bağlanır ve endotel hücreleri ile çevresindeki ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşimi teşvik ederek damarları stabilize eder (Yusufoğlu 2011).

Ang-Tie sistemi damar remodellinginde, damarların olgunlaşmasında (matürasyonu) ve damar kararlılığında anahtar rolü oynar. Tie-2'nin mutant olduğu durumlarda da anormal damar yapılanması görülebilir. Venöz malformasyonlu hastalarda Tie-2'nin mutant olması nedeni ile endotelial proliferasyona bağlı venlerde genişleme görülmüştür (Augustin ve Thomas 2009). Ang-1; Tie-2 reseptör agonisti olup damar yapısının ve fonksiyonlarının korunmasıyla birlikte anti-apoptotik ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir.



Şekil 2.7. Anjiopietin ve Tie-1 ve Tie-2 reseptörlerin ilişkisi (Thomas 2009)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne gelen 50 astım tanısı konmuş ve 30 sağlıklı çocuk gönüllü ile yapılmıştır. Olgular seçilirken yaş, cinsiyet, boy, kilo ve tam kan sayımı sorgulandı. Çalışma gruplarındaki çocukların vücut kitle endeksleri hesaplandı ve solunum fonksiyon testleri görevli teknisyen tarafından yapıldı. Çalışmaya dahil edilen her hasta ve her normal bireye, çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın rızasının alındığını bildiren Bilgilendirilmiş Olur Formu imzalatıldı. Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 2014/32/04/05 Protokol numarası ile onaylandıktan sonra çalışılmaya başlandı.

3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler

Cihaz-teknik malzemeler	Marka
Soğutmalı santrifüj	Rotina
Mikropipetler	Eppendorf
Buzdolabı(2-8)	Uğur
Derin dondurucu (-80°C)	Hettich
Mikro ELİSA yıkama cihazı	Biotek
Mikro ELİSA okuma cihazı	Biotek

3.3 Biyokimyasal Testler

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol grubundan 12-16 saatlik açlık sonrasında oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri polipropilen ependorf tüplere alındıktan sonra çalışmanın yapılacağı güne kadar -80°C 'de buzdolabında saklandı. Hasta ve kontrol grubunun serum örnekleri tamamlandıktan sonra çalışma günü serum örnekleri -80°C 'de olan ortamdan çıkarılarak oda sıcaklığına getirildikten sonra çalışmaya başlandı.

3.3.1 Ang-I Düzeyinin Ölçülmesi

Ang-I Elisa kitinin belirttiği şartlar yerine getirilerek hasta ve kontrol grubunun serumlarının Ang-I düzeyleri, ticari olarak temin ettiğimiz ELİSA kiti (Katalog No:CK-E11202, HANGZHOU EASTBIOPHARM, ÇİN) kullanılarak ölçüldü. ELİSA ölçümü için Biotek marka yıkayıcı ve okuyucu kullanıldı. Çalışmada kullanacağımız kitler ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek çalışmaya başlandı.

Prensip: Ang-I antijeninin selektif ölçümü ELİSA tekniği ile belirlendi. Standartlar, kontroller ve seyreltilmiş örnekler mikroplate kuyucuklarına ilave edildi. İnkübasyon işleminden sonra boş kuyular haricindeki her kuyuya enzim eklendi bu işlemlerin devamında yıkama ve renklendirme basamakları uygulandı. Renklendirme basamağında kromojen A ve B eklendi. Bu basamakta reaksiyonun durması için her kuyuya durdurma solüsyondan eklendi ve reaksiyonun durması rengin maviden sarıya dönmesi ile tamamlandı. 450 nm (nanometre) 'de ölçüm işlemi yapıldı.

Hesaplama: Logaritmik fonksiyonlara göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbans (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin Ang-I konsantrasyonları mikromolar cinsinden hesaplandı.

3.4 İstatiksel Değerlendirme

Elde edilen sonuçlara göre bağımsız gruplar arasındaki farklılıklar Bağımsız Örneklem t – Testi ve Mann-Whitney U Testi ile analiz edildi. Elde edilen verilere göre sonuçlar grupların ortalaması \pm standart sapması veya medyan ile birlikte minimum-maksimum değerleri şeklinde verildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistik değerlendirmeler için SPSS statistics 17.0 Windows paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki astımlı hastalar ve kontrol grubuna ait bireylerin, demografik, metabolik ve biyokimyasal parametreleri ort \pm s.d hesaplanarak tablo 4.1 de sunulmuştur.

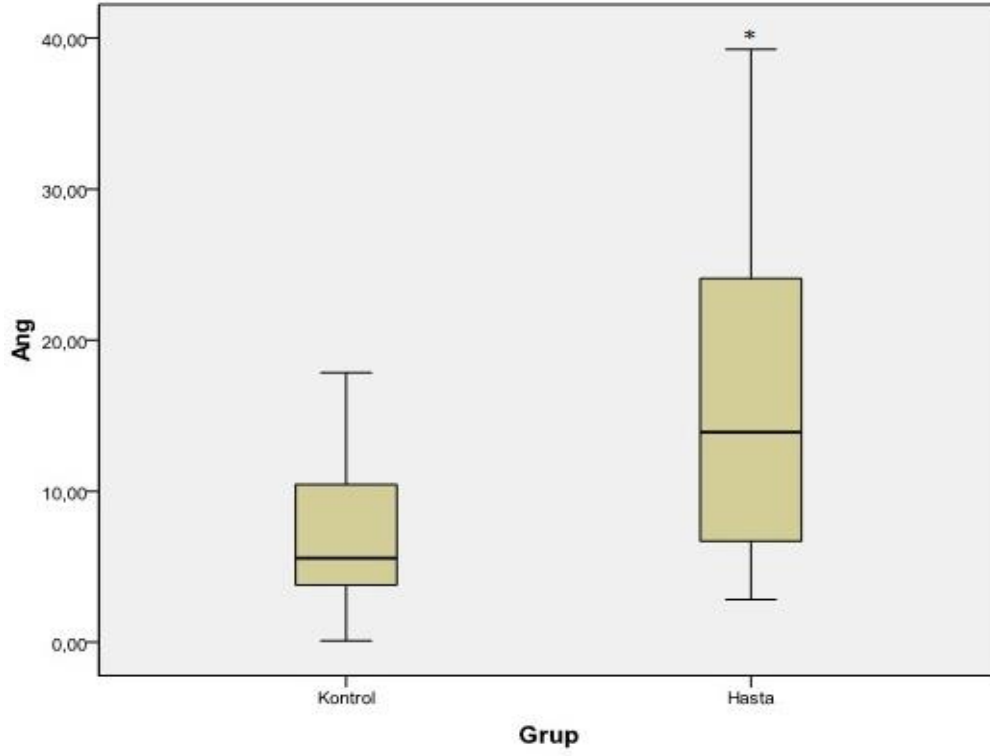
Tablo 4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Veriler

	Kontrol (n:30) (Ort\pmStd. Spm.)	Hasta (n: 50) (Ort\pmStd. Spm.)	p
Cinsiyet (K/E)	19/11	39/11	----
Yaş (Yıl)	10,00 \pm 3,14	9,90 \pm 3,83	0,209
BMI (kg/m ²)	18,83 \pm 2,27	19,14 \pm 3,97	0,033

Tablo 4.2 Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Tam Kan Sayım Parametreleri

	Kontrol (Ort±Std. Spm.)	Hasta (Ort±Std. Spm.)	p
RBC	4,78±0,48	4,63±0,42	0,552
HGB	12,75±1,13	12,14±1,23	0,995
HCT	39,38±3,22	37,49±3,45	0,769
MCV	83,25±3,22	82,25±7,77	0,036
MCH	27,25±1,13	26,75±2,80	0,017
MCHC	33,13±0,62	33,04±0,78	0,219
RDW	14,56±0,89	14,72±1,74	0,027
WCB	7,20±1,65	7,6±2,09	0,247
NE1	3,35±1,09	3,90±1,80	0,212
NEY	46,43±10,28	49,84±11,14	0,426
LY1	2,84±0,75	2,63±0,80	0,924
LYY	39,70±9,20	35,69±10,28	0,283
MO1	0,58±0,23	0,63±0,24	0,707
MOY	8,05±2,47	8,29±2,55	0,732
EO1	0,39±0,41	0,40±0,37	0,693
EOY	4,96±4,93	5,53±4,67	0,489
BA1	0,63±0,74	0,38±0,50	0,095
BAY	0,30±0,31	0,30±0,29	0,525
PLT	313,75±61,25	314,00±66,78	0,880
MPV	8,00±0,87	8,13±1,03	0,915
PDV	13,71±2,77	13,15±0,79	0,791

Ang-1 serum düzeyleri kontrol grubunda 5,56 (0,1-17,84) pg/mL, astımlı grupta 13,9185 (2,83-39,26) pg/mL ölçülmüş ve astım hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (p=0.002). (Şekil 4.1).



* p < 0,05

Şekil 4.1. Kontrol ve Astımlı Gruplara Ait Ang-1 Seviyeleri

5. TARTIŞMA

Astım hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen, yetişkinlerle beraber çocukları da etkileyen kronik inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır (Blanco ve diğ. 2015). Solunum yolu hiper duyarlılığı astımın ayırıcı özelliklerinden biridir ama altında yatan kesin nedenler hala belirsizdir (Clarke ve diğ. 2008). Astım hava yolu aşırı duyarlılığı ve kronik inflamasyon ile karakterizedir, bronşiyal aşırı duyarlılık ve kontrolsüz durumlarda hava yolunun yeniden duyarlı olmasına yol açabilir. Bronşiyal astım poligenik ve çok faktörlü bir hastalıktır. Değişik genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelerek oluşturdukları etki ile, hassasiyeti olan kişilerde fenotip üretir. Bronşiyal hiperreaktivitenin nedeni ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın genetik yatkınlığı iyi bilinse de bu her zaman konjenital bir durum olarak ortaya çıkmaz (Arakawa ve diğ. 2000). Solunum yolunda kronik inflamasyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, hücresel elementler, sitokinler, pro-inflamatuvar mediatörlerin salınması ve epitel hücrelerinin ayrılması astım gelişimine katkıda bulunur ve duyarlı bireylerde tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük atakları astım oluşumuna neden olur (Blanco ve diğ. 2015).

Anjiyogenez, astımın yeniden doku biçimlenmesinin fizyopatolojisinde olduğu gibi allerjik iltihaplanmanın gelişmesinde de rol oynar. Anjiyogenez ve vasküler remodelling; büyüme, gelişim, yaraların iyileşmesi, organ yenilenmesi, iltihaplanma ve üremeyi de kapsayan temel fizyolojik süreçlerdeki kilit noktalardır. Ang-1 perivasküler hücrelerde gelişme aşamasında baskın şekilde açığa çıkarken, yetişkin dokularında esas olarak ortaya çıkar (Jang ve diğ. 2014).

Petta ve diğ. (2015) yaptıkları bir çalışmada, çevresel etmenlerden biri olan sigaraya maruz kalmanın bireyin solunum yollarında iltihaba ve solunum yollarında anjiyogenez ve lökosit geçişine sebep olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu çalışmada sigara içen kişilerde Ang-1 ve Ang-2 seviyeleri yüksek bulunmuş ve sonuç olarak Ang-1 ve Ang-2'nin anjiyogenezde koruyucu mekanizmanın birer parçası olduğu öne sürülmüştür.

Moon ve diğ. (2014) yaptıkları bir çalışmada astım hastalarının bronşiyal submukozası büyük solunum yolunda olduğu gibi normal deneklerde olduğundan daha geniş bir alan yüzdesi kaplayan orta ve küçük solunum yolundaki damar

sayısını da arttırdığını bulmuşlardır ve solunum yolu remodellingi ve iltihaplanma, astım hastalarında artan bronşiyal kan akışının ve verilen nefes ısısının nedeni olabileceğini düşünmüşlerdir. Ang-1 vasküler permabilitiyi, vasküler morfolojiyi etkilemeden önler. Endotelyal hücrelerin buldukları yerden başka bir yere gitmeleri için, intraendotelyal hücre bağlantısını gevşetmesi gerekir.

Simoos ve diğ. (2008), yaptıkları bir hayvan çalışmasında , Ang-1 seviyelerinin astımda düştüğü ve solunum yolu iltihabına ve astımdaki hiperreaktiviteye karşı koruduğu görülmüştür. Bu durum insan ve hayvanlar arasındaki Ang-1 üreten hücrelerdeki farklılıkları göstermektedir.

Moon ve diğ. (2014) yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrollere göre astım hastalarının serum Ang-1 seviyelerinin arttığını, ancak serum Ang-2 seviyelerinin değişmediğini bildirmişlerdir. Bu sonuçların ışığında, Ang-1'in koruyucu rolünü engelleyen Ang-2 seviyelerinin astıma neden olan artan akciğer permeabilitesinde etkin olduğu hipotezini destekler.

Tseliou ve diğ. (2011), yaptıkları bir çalışmada orta şiddetli astım hastaları ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, şiddetli refrakter astım (SRA) hastalarında balgamın üst fazında ölçülen hem Ang-1 hem de Ang-2 seviyelerinin, istatistiksel olarak yüksek bulmuşlardır.

Kanazawa ve diğ. (2007), yaptıkları bir çalışmada sağlıklı deneklere oranla, uygun biçimde tedavi edilmeyen astım hastalarının indüklenen balgamında Ang-1'in damar düzenini VEGF'nin neden olduğu plazma sızıntısına karşı koruduğunu gösteren Ang-1 ve AVP indeksi arasında, zıt bir korelasyon gözlemlenmiştir (Asai ve diğ. 2007).

Ang-1 ve balgamda eozinofili arasındaki olumlu ilişki sıra dışıdır ve birkaç ayrı gözlem/değer tarafından etkilenir (Tseliou ve diğ. 2012).

Ang-1'in, akciğer atar damar endotelyal hücrelerindeki IL-8 üretiminde, transkripsiyon başlatması ve gelişmiş IL-8 mRNA dayanıklılığı yoluyla önemli düşüslere neden olduğu kaydedilmiştir. IL-8, nötrofiller ve monositler için etkili bir kimyasal çekicidir ve anatomik lokasyonuna bağlı olarak belki de akciğerdeki bu lökosit populasyonlarının hareketine yardımcı olabilir. Bazı çalışmalarda IL-8 seviyelerinin kronik obstrüktif akciğer hastalarında (COPD) uyarılmış balgamda arttığı ve beklenildiği gibi seviyelerinin nötrofil proporsiyonuyla ilişkili görüldüğü

ve aynı zamanda şiddetlenme boyunca balgamda arttığı ileri sürülmüştür (Alchanatis ve diğ. 2012).

Ghao ve Zhan (2012) yaptıkları bir çalışmada cinsiyete bağlı hataları engellemek için sadece erkek hastaları seçmişler ve gruplar arasındaki yaş seviyeleri arasında kayda değer bir farklılığın olmadığı görmüşlerdir. IL-8 erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve COPD dahil birkaç iltihap hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Ang-1 apoptozisi ve iltihaplanma tepkilerini engeller ve diferensiyasyon, yayılma ve yer değişimini sağlar. Ang-1'in ortalama gradyan değerinin tüm gruplarda önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya çıkmıştır

Wente ve diğ. (2006), yaptıkları bir çalışmada Ang-1'in IL-8 salgılanımı yoluyla harekete geçirilen nötrofillerde varlığını sürdürme amaçlı aktivitede bulunduğunu kaydetmişlerdir. IL-8 ve IL-8 reseptörü CXCR2'yi bloke etmek, anjiyogenezi önemli ölçüde engellemiştir.

Ghao ve Zhan (2012), yaptıkları bir çalışmada Ang-1 ve FEV1 arasındaki R değerleri, TGF- β_1 ve FEV1 arasındaki R değerlerinden yüksek bulmuşlardır ve böylece kılcal damar kaybının şiddetli solunum yolu tıkanıklığına neden olabileceğini göstermişlerdir.

Davina ve diğ. (2008), yaptıkları bir çalışmada astımda Ang-1 seviyesinin azalmasının nedeni olan mekanizmalar belirtilmediyse de, astımda artan birkaç mediatör ve faktörün Ang-1 açığa çıkmasını sağlayarak inhibisyonuna katkısı olabileceğini düşünmüşlerdir. Astımlı farelerde Ang-1 protein seviyelerinin düştüğünü saptadıktan sonra, farelere Ang-1 verilerek akciğerde bronkoalveolar lavaj (BAL) ve iyileşmiş doku iltihaplanmasında var olan birkaç eozinofilde ovalbumin (OVA) kaynaklı artışın azaldığını gözlemlemişlerdir.

Davina ve diğ. (2008), Ang-1'in astımlı akciğerdeki iltihaplanmayı sınırlama yetisini daha iyi incelemek için, astım patojenezindeki iyice anlaşılmış rolleriyle Th2 sitokin seviyelerini ölçmüşlerdir. IL-5, diferensiyasyon, iyileşme ve allerjen kaynaklı eozinofilik solunum yolu iltihaplanmasının tetiklenmesinde kilit rol oynayan eozinofil varlığının sürdürülmesinde ana uyarıcı olduğunu bulmuşlardır. Astımdaki bir başka kilit mediyatör olarak B hücresi diferensiyasyonunu sağlayan ve IgE üretiminin artmasıyla sonuçlanan izotip değişimine neden olan bir sitokin olan IL-13'ü belirlemişler ve IL-13'ün aynı zamanda solunum yolu hiper duyarlılığına

katkıda bulunduğu belirtmişlerdir. Ayrıca Ang-1 tedavisi ile IL-13 üretiminde OVA ile uyarılmış, artışı engellemiştir. Bu bulgu ile Ang-1'in, IgE seviyelerini azaltma ve solunum yolu hiper duyarlılığının azaltma yetisiyle doğrultulu olduğunu bulunmuşlardır. Ang-1'in, Th2 hücre diferensiyasyonu, musin gen oluşumu ve goblet hücre metaplazisini sağlayan bir sitokin olan IL-4'ün azalmasında etkisiz olduğu bulunmuşlardır. Dolayısıyla Davina ve arkadaşları Ang-1 seviyelerinin astımda düştüğünü ve Ang-1 verilmesinin iyileştirici olabileceğini çünkü Ang-1'in solunum yollarının konstriktörlere artan duyarlılığı azalttığını ve iltihaplanmayı iyileştirildiğini bulmuşlardır.

David ve diğ. (2008), yaptıkları bir çalışmada hafif ya da orta şiddetteki astım hastalarının hava yolu düz kas hücrelerinden, endotelial hücrelerin ve insan cildi fibroblastlarının kullanıldığı laboratuvar ortamında gerçekleştirdikleri bir anjiyogenez tahlilinde endotelial türevi kılcal damar benzeri yapıların oluştuğunu bulmuşlardır. Klinik bir bulgu olarak uyarılmış anjiyogenezin hem temel olarak hem de astımlı deneklerin hava yolu düz kas hücrelerinin TGF- β_1 stimülasyonunda astım şiddetine karşılık ortaya çıktığını bulmuşlardır ayrıca sağlıklı bireylerin hava yolu düz kas hücrelerinde bu durum gerçekleşmemiştir. David ve arkadaşları astımlı hava yolu düz kas hücrelerinde türeyen VEGF'nin gözlemlenen angiogenezlerin nedeni olduğu sonucu bulmuşlardır.

Feltis ve diğ. (2006), yaptıkları bir çalışmada Ang-1'in, sağlıklı kontrol deneklerin Ang-1'in pozitif olduğu damarlara kıyasla astım hastalarının Ang-1'in pozitif olduğu damarlarında arttığını göstermişlerdir. Hafif ve şiddetli astım hastalarından elde edilen hava yolu düz kas hücrelerinde büyüme faktörlerinin tamamının değil ama birkaçının yükseldiğini gösteren mevcut bulgu ile anjiyogenik büyüme faktörü seviyelerinin, bir dilüsyon/konsantrasyon faktörü ya da hücre kültüründe büyük farklılıklardan kaynaklanıyor olmasının uzak bir ihtimal olduğunu bulmuşlardır.

David ve diğ. (2008), yaptıkları bir çalışmada, VEGF, Ang-1 ve anjiyogenin kombinasyonunu, büyüklük olarak hafif ve şiddetli astım hastalarında kaydedilen CD31 ya da kollajen IV ile damar etiketlemesi tarafından belirtilen vaskülarite artışına benzer olan CD31 vaskülerite skorunun neredeyse ikiye katladığını bulmuşlardır. Epitelial hücreler ve infiltratif T lenfositleri de VEGF açığa çıkarıyor

olsa da astımlı hastaların bronşiyal mukozası içerisinde potansiyel ana VEGF kaynağı gibi hareket eden diğer hücre çeşitleri arasında histiyositler ve CD34⁺ hücrelerini gözlemlemişlerdir. Özetle, sağlıklı deneklerden değil, hafif veya şiddetli astım hastalarından alınan hava yolu düz kas hücrelerinin laboratuvar ortamında yapılan ve endotelial hücre ve insan cildi fibroblastları kokültürlerinin kullanıldığı anjiyogenez tahlillerinde endotelial türevi kılcal damar benzeri yapılar oluşturduğunu bulmuşlardır.

Kanazawa ve diğ. (2007), yaptıkları bir çalışmada astımlı hastaların uyarılmış balgamdaki üç anjiyogenik faktörün; VEGF, Ang-1 ve Ang-2 seviyelerini sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. VEGF, anjiyopietin-1 ve Ang-2'nin birlikte açığa çıkması vaskularizasyon ve damar stabilitesinde önemlidir ve solunum yolu vasküler permeabilite sürecinde tümleyici ve koordine roller oynuyor gibi görünmektedir. VEGF ve anjiyopietin-2'nin birlikte hareket etmesi astımlı solunum yollarında sızıntıya neden olduğu bilinmektedir.

Köksal (2012), yaptığı bir çalışmada hafif veya orta persistan astım tanısıyla izlenen çocuklardaki serum Ang-1 düzeyinin sağlıklı çocuklara göre istatistiksel hesaplamalar sonucunda anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuştur.

Çalışmamızda daha önce yapılan birçok çalışma ile uyumlu olarak astımlı hastalarda Ang-1 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Bu durum astımlı hastalarda proanjiyogenik ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olan Ang-1 molekülünün, damar yapısının korunmasını, kan damarlarının olgunlaşmasını, yeni oluşan vasküler yapının güçlenmesini sağlayarak bronşiyal iyileşmeyi artırdığını ve inflamasyonu azalttığını gösteren daha önceki çalışmalar ile uyum göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışma, Ang-1'in astım hastalığı teşhisinde ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak astım hastalığının hem teşhisinde hem de gelecekteki tedavi alternatiflerinin gelişiminde Ang-1'in etkilerinin ortaya çıkarılabilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

- ABADOĞLU Ö., BAŞYİĞİT İ., BAYEK S., BAYINDIR Ü., BAYRAM H., BULUT İ., CEYHAN B., ÇIMRIN A., ÇOKUĞRAŞ H., DAĞLI E., DURSUN B. A., EDİGER D., ERDİNÇ M., ERKAN F., GEMİCİOĞLU B., GÜLER N., KALYONCU F., KARADAĞ B., KARAKAYA G., KARAKOÇ G., KURT E., MISIRLIGİL Z., OĞUZÜLGEN K.İ., SAÇKESEN C., SONGÜR N., ŞEKEREL E.B., TANAÇ R., TUNCER A., TÜRKTAŞ H., TÜRKTAŞ İ., YILDIZ F., YORGANCIOĞLU A., YÜKSEL H. 2010. *Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Cilt 11 Ek 1 Volume 11 Supplement 1*
- AKBARI O., De KRUYFF R.H., UMETSU D.T. 2001. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen, *Nat Immunol.*;2(8):725-31
- AKKELLE B.Ş. 2009. Acil Servise Akut Astım Atağı İle Başvuran Çocuklarda Nebulize Budesonid İle Sistemik Steroid Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi*
- AKSÖYEK S.TAVAKKOLİ A.S., ATALAR E., ÖZER N., ÖVÜNÇ K., ÖZMEN F. 2008. Kararlı Koroner Arter Hastalarında Plazma Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Düzeyleri. *TGKD Cilt 12, Sayı 3 :97-107*
- ANDERSON H.R. 2005. Prevalence of asthma. *BMJ.*; 330(7499): 1037–1038
- ARAI F. Arai, et al. 2004. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell*;118: 149
- Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. 2009. *Toraks Dergisi*;10:6-15
- BACHARIER L.B., BONER A., CARLSEN K.H. 2008. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*;63:5-34
- BARBATO A., TURATO G., BARALDO S., BAZZAN E., CALABRESE F., TURA M., ZUİN R., BEGHE B., MAESTRELLI P., FABBRI L.M., SAETTA M. 2003. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1;168(7):798-803
- BARNES P.J. 2001. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*;42:81-98

- BUTHER D.A. 2006 Weiss ST. Sutherland ER. Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 174(2):112-119
- CLARKE G.W., SIMCOCK D.E., KANABAR V., MAHN K., KARNER C., O'CONNOR B.J., LEE T.H. and HIRST S.J. 2008. Induction of Angiogenesis by Airway Smooth Muscle From Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 460-468*
- COHN L., ELIAS J.A., CHUPP G.L. 2004 Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*;22:789-815
- ÇALKAN M. 2010. Astımlı Hastalarda serum plasental growth faktör (PIGF), vasküler endotel growth faktör (VEGF) ve CD 95'in klinik testlerle ilişkisi. *Uzmanlık Tezi*
- ÇİL B.2013 Bölgemizdeki Astım Fenotipleri ve Bunların Temel Özellikleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*
- De BLIC J., TILLIE-LEBLOND I., TONNEL A.B., JAUBERT F., SCHEINMANN P., GOSSET P. 2004. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.*;113(1):94-100
- DEMİR E., MİDYAT L. 2009. Astım Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*; 5:6- 16
- DÜZKÖPRÜ Y. 2015. Malign Mezotel Yomaya Bağlı Plevral Efüzyon Ayırıcı Tanısında Sıvı /Serum Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) Oranının Yeri. *Uzmanlık Tezi*
- ERGE D. 2010 Metakolinle Atak Geliştiren Kronik Astımlı BALB/C Farelerde Nebulize Sildenafilin Akciğer Histolojisi,Oksijen Saturasyonu ve Kan Gazı Parametreleri Üzerine Etkileri. *Yan Dal Uzmanlık Tezi*
- FAGIANI E., LORENTZ P., KOPFSEIN L., CHRISTOFORI G. 2011. Angiopoietin-1 and -2 exert antagonistic functions in tumor angiogenesis, yet both induce lymphangiogenesis. *Cancer Res.*;71(17):5717-27
- FANG Y.,LI C.,SHAO R.,YU H., ZHANG Q. And ZHAO L.2015. Prognostic significance of the angiopoietin-2/angiopoietin-1 and angiopoietin-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department. *Crit Care. 2015; 19: 367*
- FELTIS BN, WIGNARAJAH D., REID D.W., WARD C., HARDING R., WALTERS E.H. 2007. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma. *Thorax*;62(4):314-9

- GALLI S.J., KALESNIKOFF J., GRIMBALDESTON .M.A, PILIPONSKY A.M., WILLIAMS C.M., TSAI M. 2005. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol.*;23:749-86
- GAO J. and ZHAN B. 2012. The effects of Ang-1, IL-8 and TGF- β 1 on the pathogenesis of COPD. *Mol Med Rep.*;6(5):1155-9
- GAURAV R. and AGRAWAL D.K. 2015. Clinical View on the Importance of Dendritic Cells in Asthma. *Expert Rev Clin Immunol.*;9(10):899-919
- Global strategy for asthma management and prevention. 2010. <http://www.ginasthma.com/Commitees.asp?I1=7&I2=2>
- GU A. and SHIVELY J.E. 2011. Angiopoietins-1 and -2 play opposing roles in endothelial sprouting of embryoid bodies in 3D culture and their receptor Tie-2 associates with the cell-cell adhesion molecule PECAM1. *Exp Cell Res.*;317(15):2171
- HAMID Q., TULIC M. 2009. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol.*;71:489-507
- HASKOLOĞLU Z. Ş. 2012 Astımlı Çocukların 25 (OH) D Vitamini ve Çinko Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi*
- HESELMAR B., ABERG N., ABERG B, ERIKSSON B., BJÖRKSTEN B. 1999. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy.*;29(5):611-7
- HOLGATE S.T. 1999. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.*;104:11-46.
- ISRAEL E., CHINCHILLI V.M., FORD J.G., BOUSHEY H.A. et al. 2004 National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*;364:1505-12
- JAMES A. 2005 Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* ;11:1-6.
- KANAZAWA H., NOMURA S., ASAI K. 2007. Roles of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 on airway microvascular permeability in asthmatic patients. *Chest* ;131:1035–1041
- KARACAN İ. 2013. Astımlı hastalarda hastaneye yatış sıklığı ve etkileyen faktörler. *Uzmanlık Tezi.*

- KARAMAN Ö., ÖLMEZ D., BABAYİĞİT A. 2006. Astımda Atak Tedavisi. 2006. *DEÜ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ CİLT 20, SAYI 3, S: 193 – 200*
- KAY A.B., PHIPPS S., ROBINSON D.S. 2004. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol.;25(9):477-82*
- KAYMAK Ç. 2007. Astımlı hastalarda β 2-Adrenerjik Reseptör 16 (ADRB 16) ve Glutasyon S –Transferaz P1 (GSTP1) Gen Polimorfizm İlişkisinin Araştırılması. *Doktora Tezi*
- KIRKIL G. 2013. Astıma Karşı Oluşan İmmün Yanıt *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J; 18(4): 191-197*
- KIYAK N. 2010 Malign Over Tümörlerinde Metastatik Potansiyelin Biobelirteçler ile Araştırılması. *Uzmanlık Tezi*
- KOBLIZEK T.I., WEISS C., YANCOPOULOS G.D., DEUTSCH U., RISAU. 1998. Angiopoietin-1 induces sprouting angiogenesis in vitro. *Curr Biol; 8: 529-32*
- KOPPELMAN G.H., REIJMERINK N.E., STINE O.C., HOWARD T.D. et al. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir Crit Care Med 163:965-9., 2001.*
- KÖKSAL B. 2012. Astımlı Çocuklarda Serum Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Vascular Endothelial Growth Faktör Tümör Necrosis Faktör- α Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi. 2012*
- KÖKTÜRK N, TATLICIOĞLU T, MEMİŞ L, AKYÜREK N, AKYOL G. 2003. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma ;40(8):887-93*
- KUANG Z., WILSON J.J., LUO S., ZHU S.W., HUANG R.P. 2015. Deciphering Asthma Biomarkers with Protein Profiling Technology. *Int J Inflam. 2015;2015:630637*
- LARCHE M., ROBINSON D.S., KAY A.B. 2003. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.;111(3):450-63*
- LEFF A.R. 2001. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med.;52:1-14*

- LEMANSKE R.F., GREN C.G. 1998. Asthma in infancy and childhood in "allergy Principles and Practice".
MIDDLETON, E., ed. 877-90
- LEVY M.M., FLETCHER M., PRICE D.B., HAUSEN T., HALBERT R.J., YAWN B.P. 2006 International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J.;15(1):20-34*
- LEWKOWICH I.P., HERMAN N.S., SCHLEIFER K.W., DANCE M.P., CHEN .B.L, DIENGER K.M., SPROLES A.A., SHAH J.S., KÖHL J., BELKAID Y., WILLS-KARP M.2005. CD4+CD25+ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function. *J Exp Med. 5;202(11):1549-61*
- LOBOV I.B., BROOKS P.C. and LANG R.A. 2002 Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.; 99:11205-10*
- LOKE Y.K, GILBERT D., THAVARAJAH .M, BLANCO P., WILSON A.M. 2015. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open. 24;5(11):e00855*
- MANIAN P. 1997. Genetics of asthma: a review. *Chest.5;112(5):1397-408*
- MARGUET C., JOUEN-BOEDES F., DEAN T.P., WARNER J.O.1999. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.;159(5 Pt 1):1533-40*
- MARTÍNEZ F.D., WRIGHT A.L., TAUSSIG L.M, HOLBERG C.J., HALONEN M., MORGAN W.J. 1995. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med. 19;332(3):133-8*
- McDONALD D.M. 2001. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.15;164(10 Pt 2):S39-45*
- MEILER F., ZIMMERMAN M., BLASER K., AKDIS C.A., AKDIS M. 2006. T-cell subsets in the pathogenesis of human asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.;6(2):91-6*
- MILLER A.L., LUKACS N.W. 2004. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am.;24(4):667-83*

- MOCHIZUKI H., SHIGETA M., ARAKAWA H., KATO M., TOKUYAMA K., MORIKAWA A. 2000. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. *Pediatrics*.;106(6):1442-6
- MOON K.Y., LEE PuReun-HaNeul, PARK Sung-Woo, PARK Choon-Sik and JANG A.S.2014. Serum angiopoietin is associated with lung function in patients with asthma: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.*; 14: 143
- NOVAK N., LEUNG D.Y.M. 2005. Diet and allergy: You are what you eat? *Volume 115, Issue 6, Pages 1235–1237*
- O'MAHONY L., AKDIS M., AKDIS C.A. 2011. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol.*;128(6):1153-62
- ÖZÇELİK F. 2015. Preeklampsi Gelişiminde HIF-1 α , Tie-2 ve CD95'in Hastalığın Patogenezi ile İlişkisi. *Yüksek Lisans Tezi*
- PETERS-GOLDEN M.2004. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.*;31(1):3-7
- PETTA V., BAKAKOS P., TSELIU E.,KOSTIKAS K., SIMOES D.C.M., KONSTANTELOU E., HILLAS G., KOULOURIS N.G., PAPIRIS S., AND LOUKIDES S. 2015. Angiopoietins 1 and 2 in sputum supernatant of optimally treated asthmatics: the effect of smoking. *Eur J Clin Invest.*;45(1):56-62
- PRICE D., BJEIMER L., POPOV T.A., CHISHOLM A. 2014. Integrating Evidence for Managing Asthma in Patients Who Smoke. *Allergy Asthma Immunol Res.*;6(2):114-120
- PROUD D., LEIGH R. 2011. Epithelial cells and airway diseases. *Immunol Rev.*;242(1):186-204
- RAZİ C. H. 2006. Okul Çocuklarında Astım Eğitimi ve Değerlendirilmesi, Yan Dal *Uzmanlık Tezi*
- REMES S.T., CASTRO-RODRIGUEZ J.A., HOLBERG C.J., MARTINEZ F.D., WRIGHT A.L. 2001. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not atopy. *J Allergy Clin Immunol.*;108(4):509-15
- RHEE H., BELYEA M.J., STERLING M., BOCKO M.F. 2015. Evaluating the Validity of an Automated Device for Asthma Monitoring for Adolescents: Correlational Design, *J Med Internet Res.*;17(10):e234

- RICCIARDOLO F.L., STERK P.J., GASTON B., FOLKERTS G. 2004. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev.*;84(3):731-65
- ROBINSON D.S. 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
- SACKESEN C., KARAASLAN C., KESKİN O. 2005 The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy*;60:1485-92. (15-16)
- SATO T.N., QIN Y., KOZAK C.A. and AUDUS K.L.1993. Tie-1 and tie-2 define another class of putative receptor tyrosine kinase genes expressed in early embryonic vascular system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 90, pp. 9355-9358*
- SCHNEIDER A., WAGENPFEIL G., JÖRRES R.A., WAGENPFEIL S. 2015. S, Influence of the practice setting on diagnostic prediction rules using FENO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma. *BMJ Open* 24;5(11):e009676
- SETHILSELVAN A., LAWSON J., RENNIE D.C, DOSMAN J.A. 2003 Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest.*;124(2):438-48
- SIMÕES D.C.M., VASSILAKOPOULOS T., TOUMPANAKIS D., PETROCHILOU K, ROUSSOS C. and PAPANETROPOULOS A. 2008. Angiopoietin-1 Protects against Airway Inflammation and Hyperreactivity in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15;177(12):1314-21
- SOYDİNÇ O. H. 2012 Oral Mukozanın Prekanseroz Lezyonları ve Kanserlerinde Diagnostik Önemi Olabilecek Damarsal Belirleyicilerin Araştırılması. *Doktora Tezi*
- SURI C., JONES P.F., PATAN S. et al. 1996. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the Tie2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*; 87: 1171-80
- TAVAKKOLİ A.S. 2008. Kararlı Koroner Arter Hastalarında Plazma Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Düzeyleri. *Uzmanlık Tezi*
- THOMAS M., AUGUSTIN H.G. 2009 The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis.*;12(2):125-37

- TSAI Y.C., LEE .C.S, CHIU Y.W., KUO H.T., LEE S.C., HWANG S.J., KUO M.C., CHEN H.C. 2015. Angiopoietin-2 as a Prognostic Biomarker of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease. *PLoS One.*;10(8):e0135181.
- TSELIYOU E., BAKAKOS P., KOSTIKAS K., HILLAS G., MANTZOURANIS K., EMMANOUIL P., SIMOES D., ALCHANATIS M., PAPIRIS S., LOUKIDES S. 2012. Increased levels of angiopoietins 1 and 2 in sputum supernatant in severe refractory asthma. *Allergy*; 67: 396–402
- TURNER S.W., YOUNG S., GOLDBLATT J., LANDAU L.I., Le SOUEF P.N. 2009 Childhood asthma and increased airway responsiveness: a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 15;179(2):98-104
- TÜRKELİ A. 2012. Atopik ve Nonatopik Astımlı Çocuklarda Yangısal Süreçte Eozinofil ve Nötrofil Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi*
- ÜNLÜSOY A.A. 2009. Üç-Altı Yaş arası Astım Fenotiplerindeki çocuklarda bronşiyal Hiperreaktivite Özellikleri. *Uzmanlık Tezi*
- VAN EERDEWEGH P., LITTLE R.D., DUPUIS J., Del MASTRO R.G., FALLS K., SIMON J., TORREY D., PANDIT S., McKENNY J., BRAUNSCHWEIGER K., WALSH A., LIU Z., HAYWARD B., FOLZ C., MANNİNG S.P., BAWA A., SARACINO L., THACKSTON M., BENCHEKROUN Y., CAPARELL N., WANG M., ADAIR R., FENG Y., DUBOIS J., FITZGERALD M.G., HUANG H., GIBSON R., ALLEN K.M., PEDAN A., DaANZİG M.R., UMLAN S.P., EGAN R.W., CUSS F.M., RORKE S., CLOUGH J.B., HOLLOWAY J.W., HOLGATE S.T., KEİTH T.P. 2002. Association of the ADAM 33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature.*; 418: 426-30
- VAN MEURS M., KÜPERS .P, LIGTENBERG J.J., MEERTENS J.H., MOLEMA G. AND ZIJLSTA J.G. 2009. Angiopoietin signalling in critical illness – a future target? *Crit Care.*; 13(2): 207
- VAN WONDEREN K.E., Van Der Mark L.B., MOHRS J., BINDELS P.J.E., VAN AALDEREN W.M.C., RIET G.T. 2010 Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J.*;36(1):48-56
- VEZİR Ö. 2011. Lipoteikoik Asit'in Anjiyogenezis Oluşturmadaki Etkinliği ve Arteriel İskemi Tedavisindeki Yeri. *Uzmanlık Tezi*
- VIGNOLA A.M., MIRABELLA F., COSTANZO G. et al. 2003. Airway remodeling in asthma. *Chest*;123(3):417-22

- VON HERTZEN L., HAAHTELA T. 2005. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*.;60(3):283-92
- VON MUTIUS E., The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*.;28 Suppl 5:45-9; discussion 50-1
- WANG M., CHEN J., YING J., YU J., HUANG B., REN Z., WANG X., GUO Q., WANG Y., QIU L., YU H. And WAN R. 2013 Serum Angiopoietin-2 and β -hCG as Predictors of Prolonged Uterine Bleeding after Medical Abortion in the First Trimester. *PLoS One*.; 8(5): e63755
- WENTE M.N, KEANE M.P., BURDICK M.D., FRIESS H., BÜCHLER M.W., CEYHAN G.O., REBER H.A., STRIETER R.M. and HINES O.J. 2006.: Blockade of the chemokine receptor CXCR2 inhibits pancreatic cancer cell-induced angiogenesis. *Cancer Lett*.;241(2):221-7
- WENZEL S. 2003. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy*.;33(12):1622-8
- WILSON J.W. and COLİN F.R. 2002 Angiogenesis in paediatrics airway disease. *Paediatrics Respiratory Reviews* 3, 219-229
- WISNIEWSKI J.A., BORISH L. 2011. Novel cytokines and cytokine-producing T cells in allergic disorders. *Allergy Asthma Proc*.;32(2):83-94
- YUSUFOĞLU N. 2011. Akciğer Kanserinde Doku ve Serum VEGF, Anjiopietin-1 ve Anjiopietin-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık, Tezi*

Ek-1



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



Sayı:2014/49

13.05.2014

Sayın: Doç.Dr. Feti TULUBAŞ

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “Astmalı Çocuklarda Angipietin-1 Düzeylerinin Araştırılması” başlıklı ve 2014/32/04/05 nolu araştırmanız, incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/eyçokluğu 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 checked="" type="checkbox"/>	H <input 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 type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" 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 checked="" 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. Hayati GÜNEŞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç.Dr. Yakup ALBAYRAK	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 checked="" 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"/>	

Prof. Dr. Ahmet GÜREL
GOKAEK Başkanı

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 için: Engin Deniz RENÇBER
e- posta: edrencber@nku.edu.tr

Ek-2

OLGU RAPOR FORMU
(Astımlı Çocuklarda Ang-1 Düzeyleri)

Geliş Tarihi:

Dosya No:

Hastanın Adı-Soyadı:		Yaşı:	Cinsiyeti:
Tel:			
Fiziksel Ölçüleri:	Kilo:	Boy:	BMI:
Alışkanlıkları:	Sigara: <input type="checkbox"/>	Alkol: <input type="checkbox"/>	
Kronik Hastalıkları:	Diabet: <input type="checkbox"/>	Hiperlipidemi: <input type="checkbox"/>	
	Kanser: <input type="checkbox"/>	Kar.Vas.H: <input type="checkbox"/>	
	Diğer:.....		
Sürekli Kullandığı İlaçlar:			
Soygeçmişindeki Hastalıklar:	Yok: <input type="checkbox"/>	Var: <input type="checkbox"/>	
		

