



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HIŞILTILI BEBEKLERDE

LİPOKSİN A4 VE ANNEKSİN A1 DÜZEYLERİ

ALLERJİ-İMMÜNOLOJİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice EKE GÜNGÖR

KAYSERİ - 2012



ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HIŞILTILI BEBEKLERDE
LİPOKSİN A4 VE ANNEKSİN A1 DÜZEYLERİ

ALLERJİ-İMMÜNOLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice EKE GÜNGÖR

Danışman

DOÇ.DR. Fulya TAHAN

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSU-10-3346 kodlu proje ile desteklenmiştir

KAYSERİ - 2012

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez konumun seçiminde ve çalışmalarımın şekillenmesinde yardımlarından dolayı değerli hocam, tez danışmanım Doç Dr. Fulya TAHAN'a,

Bana her konuda destek ve anlayış gösteren, eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocam Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU'na,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda bilimsel ve manevi destek gösteren Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ başta olmak üzere tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime,

En büyük desteğim, sevgili eşim Kasım'a, ona ayırmam gereken zamanı sayısız çocukla paylaşan canım oğlum Emir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygı ve Sevgilerimle

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hışıltılı bebek	3
2.2. Prevalans.....	4
2.3. İnsidans.....	4
2.4. Patogenez.....	5
2.5. Risk faktörleri	6
2.6. Hışıltı fenotipleri.....	7
2.7. Tanı.....	12
2.8. Ayırıcı tanı.....	14
2.9. Tedavi.....	15
2.10. Astım Prediktif İndeksi (API).....	22
2.11. Astım ve Sitokinler.....	23
3. HASTALAR VE METOD.....	26
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	27
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	27
3.3. Çalışma Protokolü	27
3.4. Total IgE ölçümü ve eozinofil sayımı.....	27
3.5. Cilt testleri	27

KISALTMALAR

LXA4	: Lipoksin A4
ALX	: Antiinflamatuvar reseptör
ANXA1	: Anneksin A1
ISAAC	: Uluslararası çocukluk çağı astım ve allerji çalışması (International Study of Asthma and Allergy in Childhood)
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
LT	: Lökotrien
IL	: İnterlökin
ICAM-1	: İntersellular adezyon molekülü-1
PEF	: Peak expiratory flow
FEV1	: 1. saniyedeki zorlu ekspiryum hacmi (Forced expiratory volume in 1 second)
Ig	: Immunglobulin
BHR	: Bronşiyal hiperreaktivite
İKS	: İn hale kortikosteroid
LTRAs	: Lökotrien reseptör antagonistleri
LABAs	: Uzun etkili inhale β 2-agonistler
API	: Astım prediktif indeksi
mAPI	: Modifiye astım prediktif indeksi
IFN	: İnterferon
PG	: Prostaglandin
NK	: Naturel killer
TNF	: Tümör nekroz faktör
GM-CSF	: Granulosit monosit koloni stimulating faktör
NO	: Nitrik oksit
AA	: Araşidonik asit
COX	: Siklooksijenaz

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1. Hışıltı gelişiminde etkili risk faktörleri.....	.6
Tablo 2. Hışıltı fenotipleri.....	11
Tablo 3. Öyküden astım düşündüren önemli özellikler.....	14
Tablo 4. Yineleyen hışıltının ayırıcı tanısı.....	14
Tablo 5. Astım prediktif indeksi.....	23
Tablo 6. Anneksinlerin sınıflaması.....	23
Tablo 7. Çalışmaya alınan olguların özellikleri.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1. Hışıltı fenotipleri.....	10
Şekil 2. Lipoksin sentez yolakları.....	19
Şekil 3. Hışıltılı bebeklerde ve sağlıklı kontrollerde LXA4 düzeyleri.....	32
Şekil 4. API pozitif ve negatif gruplar ile sağlıklı kontrollerde LXA4 düzeyleri.....	33
Şekil 5. Hışıltılı bebeklerde ve sağlıklı kontrollerde ANXA1 düzeyleri	34
Şekil 6. API pozitif ve negatif gruplar ile sağlıklı kontrollerde ANXA1 düzeyleri.....	35
Şekil 7. Hışıltılı grup ve kontroller arasında IgE ve eozinofil sayısı arasındaki ilişki.....	36
Şekil 8. API pozitif ve negatif grup ile kontroller arasındaki IgE düzeyi ve eozinofil sayısı arasındaki ilişki.....	37

ÖZET

Amaç: Hışıltı, bebeklerde ve erken çocukluk döneminde çözümü zor bir sağlık problemidir. Tekrarlayan hışıltı öyküsü olanlarda astım tanısı ön plandadır. Astım kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Lipoksin A4 ve Anneksin A1 gibi antiinflamatuvar mediyatörlerin astımla ilişkisi bildirilmiştir. Ancak hışıltılı bebeklerde bu durum belirsizdir. Bu çalışmada hışıltılı bebeklerde Lipoksin A4 ve Anneksin A1 düzeylerinin tespit edilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Yaşları 6 ile 36 ay arasında değişen 87 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, konulan klinik tanı ve varsa uygulanan tedaviler kaydedildi. Hastalar öncelikle hışıltısı olanlar (n=59) ve sağlıklı kontroller (n=28) olarak 2 gruba ayrıldı. Hışıltılı bebekler klinik özellikleri ve aile öykülerine göre API pozitif olanlar persistan hışıltılı grup (n=30), API negatif olanlar geçici hışıltılı grup (n=29) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalardan kan örneği alınıp Lipoksin A4 ve Anneksin A1 düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Lipoksin A4 ve Anneksin A1 düzeyleri hışıltısı olan grupta kontrollere göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Lipoksin A4 düzeyi API negatif olan grupta en düşük, API pozitif olan grupta daha yüksek, kontrol grubunda ise en yüksek seviyelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). Anneksin A1 düzeyi API pozitif olan grupta en düşük, API negatif olan grupta daha yüksek, kontrol grubunda ise en yüksek seviyede olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). Hışıltılı grupta ve API pozitif olan grupta total serum IgE düzeyi ile eozinofil yüzdeleri ve absolü eozinofil sayıları arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$). Gruplar arasında Lipoksin A4 ve Anneksin A1 düzeyleri, total serum IgE düzeyleri, eozinofil yüzdeleri ve absolü eozinofil sayıları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma yineleyen hışıltısı olan bebeklerde LXA4 ve ANXA1 seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hışıltılı bebeklerde LXA4 ve ANXA1 seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu durum optimal tedavisi olmayan astımda yeni tedavi seçenekleri açısından umut vericidir.

Anahtar kelimeler: Anneksin A1, Astım, Hışıltılı bebek, Lipoksin A4

ABSTRACT

Objective: Wheezing is a common and challenging health issue at infancy and early childhood. Asthma diagnosis stands in forefront in those with history of recurrent wheezing. A relationship has been reported between asthma and anti-inflammatory mediators such as Lipoxin A4 and Annexin A1. However, this remains to be equivocal in infants with wheezing. In the present study, it was aimed to determine lipoxin A4 and annexin A1 levels in infant with wheezing.

Material and method: Eighty-seven patients aging between 6 and 36 months were included to the study. Demographic characteristics, clinical features, laboratory data, clinical diagnosis and treatments, if present, were recorded. Patients divided into 2 groups as follows: patients with wheezing (n=59) and healthy controls (n=28). Infants with wheezing further subdivided according to clinical features and family history as follows: those with positive API as persistent wheezing group (n=30) and those with negative API as transient wheezing group. Blood samples were taken and lipoxin A4 and annexin A1 levels were evaluated by ELISA.

Findings: Lipoxin A4 and annexin A1 levels were significantly lower in wheezing group than control group ($p<0.05$). Lipoxin A4 level was lowest in group with negative API; slightly higher in group with positive API and highest in control group, where a significant difference was seen among 3 groups ($p<0.05$). Annexin A1 level was lowest in group with positive API; slightly higher in group with negative API and highest in control group, where a significant difference was seen among 3 groups ($p<0.05$). A significant correlation was found between serum total IgE level and percentage and absolute number of eosinophils ($p<0.05$). No significant correlation was found in terms of lipoxin A4 and annexin levels, serum total IgE level and percentage and absolute number of eosinophils among groups ($p>0.05$).

Conclusion: This is the first study assessing LXA4 and ANXA1 levels in infants with recurrent wheezing. Levels of LXA4 and ANXA1 were found to be low in infants with wheezing. It is hopeful regarding novel therapeutic options for asthma where the optimal treatment modality is lacking.

Keywords: Annexin A1, asthma, infant with wheezing, lipoxin A1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hışiltı (wheezing) alt solunum yollarında kısmi obstrüksiyon sonucu gelişen, çoğunlukla ekspiratuvar fazda bazen bifazik duyulan, ekspiryum uzunluğunun eşlik ettiği müzikal bir sestir. Prevalansı %4-32 arasında değişmektedir (1, 2). Çocukların en az %30'u hayatın ilk 3 yılında bir veya daha fazla sayıda hışiltılı solunum atağı geçirmektedir. Üç kere veya daha fazla hışiltılı solunum atağı geçiren ve yapılan incelemelerle altta yatan bir hastalığı bulunmayan çocuklar için hışiltılı bebek (wheezy infant) terimi kullanılmaktadır (3).

Hışiltılı bebek son yıllarda pediatriinin gündeminde tartışılmakta olan ve bu alanda pek çok araştırmanın yapıldığı klinik bir tablodur. İleri dönem prognozu bugün en çok üzerinde durulan ve araştırmalara neden olan konudur. Çocuklarda wheezing farklı yaşlarda başlayıp, bazı çocuklarda yaşla beraber kaybolurken, bir kısmında persistan seyredip astım gelişebilmektedir.

Astım değişken hava yolu obstrüksiyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Havayolları üzerinde çok çeşitli etkileri olan çok sayıda mediyatör astım patogeneğinde rol oynamaktadır. Sitokinler, kemokinler, endotelin, lipid mediyatörler (lipoksinler), anneksin ve nitrik oksit inflamasyon fizyopatolojisinde başlıca rol oynayan mediyatörlerdir (4). Bu mediyatörlerin bazıları artarken bazıları azalarak astımdaki inflamasyona katkıda bulunurlar.

Lipoksin A4 (LXA4) epitelyal hücre, makrofaj, eozinofil ya da nötrofil gibi hücrelerin işbirliği ile lipooksijenaz aracılığıyla sentezlenen biyolojik olarak aktif bir eikazonoidtir (5).

Allerjik hava yolu inflamasyonunda, LXA4 hava yolu aşırı duyarlılığını ve pulmoner inflamasyonu, ALX olarak adlandırılan antiinflamatuvar reseptör aracılığıyla bloke eder. Böylece eozinofil ve T lenfosit sayısı, ayrıca IL-5, IL-13, eotaksin, IgE, prostanooid ve sisteinil lökoterien düzeyleri azalır (6). LXA4'ün ağır astımda azaldığı bildirilmiştir (7).

Anneksin A1 (ANXA1) ve deriveleri, glukokortikoidler gibi, eikozanoid sentezini inhibe ederek, lökositlerin göçünü engelleyerek ve inflamatuvar hücrelerin apoptozisini uyararak antiinflamatuvar etki gösterirler (8, 9). Sigara içenlerde, romatoid artrit, kistik fibrozis ve astım gibi inflamatuvar durum sözkonusu olanlarda azalmış veya hasarlı anneksin yapımı bildirilmiştir (10-12). Deneysel astım modellerinde dışarıdan verilen ANXA 1'in antiinflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir (12).

Bu çalışma ile hışıltılı bebeklerde LXA4 ve ANXA1 düzeylerinin tespit edilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hışıltılı bebek

Hışıltı çocukların okul öncesi döneminde sık görülen, çözümü zor bir sağlık problemidir. Alt solunum yollarının obstrüktif patolojilerinde oluşan, ekspiratuvar fazda göğüste duyulan müzikal karakterde tiz bir sestir (13). Havanın obstrüktif solunum yollarında yaptığı turbulans ve solunum yolları çeperlerinin oluşturduğu titreşime bağlı olarak gelişir. Hava yollarının anatomisi ve fizyolojisi ile ilişkili problemler hışıltı nedenidir (14).

Anatomik olarak; Kohn delikleri ve Lambert bronkoalveolar kanallarının sayı ve boyutundaki yetersizlik, artmış düz kaslar ve mekanik olarak diyafram yetersizliği gibi nedenler hava yollarında darlığa neden olur (14).

Fizyolojik olarak; artmış periferel ve nazal hava yolu rezistansı, azalmış elastik recoil basıncı hışıltı oluşumunu tetikler. İnfanlarda küçük periferel hava yolları total hava yolu rezistansına %50 katkıda bulunur ve periferel hava yolu obstrüksiyonunun artmasına neden olur (14).

Hışıltı genellikle pulmoner hastalıkların seyrinde oluşan inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödemin hava yollarını daraltması ile ortaya çıkar. Tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir, uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Hışıltılı bebek

tanımlanırken hışılıının dört haftadan daha uzun sürmesi, persistan hışılı; üç veya daha fazla atak şeklinde gelişmesi ise yineleyen hışılı olarak tanımlanır (3). Farklı bir kaynakta ise; iki yaş altı en az bir ay devam eden hışılısı olan çocuklarda ya da iki aylık sürede üç kere veya daha fazla hışılıtlı solunum atağı geçiren ve yapılan incelemelerle altta yatan bir hastalık bulunamayan çocuk için “hışılıtlı bebek” terimi kullanılmaktadır (15).

2.2. Prevalans

İki yaşından küçük çocukların %20'sinde en az bir kez hışılı atağı gözlenir. İngilterede yapılan bir çalışmada 3 yaşına kadar izlenen 454 çocuktan %40,9'unun ailesi çocuklarında hışılı duyduklarını bildirmiş ve izlenen çocukların %28,6'sında ilk üç yaş içinde hışılı duyulduğu doktor tarafından doğrulanmıştır (16). 56 ülkede yapılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışması'nda (ISAAC) hışılı prevelansı %4-32 arasında bulunmuştur (ISAAC). Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışılıının kümülatif prevalansı %15-32 arasındadır (17). Türkiye'de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada da kümülatif hışılı prevalansı %15.1 olarak saptanmıştır (18). Her 3 çocuktan biri 3 yaştan önce en az bir kez hışılı atağı yaşar, 6 yaşa kadar kümülatif prevalans %50 dir (19).

2.3. İnsidans

Doğum kohort çalışmaları hışılı ataklarından hangilerinin ileride astıma dönüştüğü ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Toplum bazlı yapılan bir çalışmada yaşamın ilk yılında hışılıtlı çocuklar arasındaki olası astım insidansı %3 bulunmuş. İnsidans oranı 1-4 yaş ve 15 yaş için değerlendirildiğinde oran sırasıyla %0,9'dan %0,1'e düşmüştür (20). Farklı bir çalışmada da 9 yaşına geldiklerinde tüm çocukların %27'sinin en az bir hışılı atağı geçirdikleri ve bunlardan sadece %4,2'sinin astım tedavisi aldıkları gösterilmiştir (21).

2.4. Patogeneiz

Astım duyarlı kişilerde lokal mediyatör üretimi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Salınan bu mediyatörler uzun dönemde pulmoner değişikliklere, hava yolu aşırı

duyarlılığına, hava yolu remodelingine ve geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonuna neden olur (22). Bu hastalığın patogeneze yönelik veriler erişkinlerin bronşiyal biyopsi ve bronkoalveolar lavaj örneklerinden elde edilen bilgilere dayanmaktadır. Ancak infantlarda ve çocuklarda etik nedenlerle akciğerlere yönelik endoskopik girişimler sınırlı olduğu için bu yaş grubunda astım patofizyolojisine ait veriler de sınırlıdır. Erken yaşlarda da akciğerde astım benzeri inflamasyon varlığını artmış inflamatuvar hücrelerin sayısı ve akciğer bazal membranında kalınlaşma desteklemesine rağmen, okul öncesi çocuklardaki astım bulguları daha büyük yaşlardaki kişilerden farklıdır (23, 24). Farklı sonuçlara yol açan birçok faktör bilinmesine rağmen virüslerin konakta yaptığı hasar ile konağın hava yollarının anatomik/fonksiyonel özellikleri, savunma mekanizmaları, sosyo-ekonomik koşullar arasındaki etkileşim hışıltı sürecinin bulgularını ve ağırlığını belirler (25).

Hışıltı ataklarında hava yolu inflamasyonu en temel bulgudur. İnflamasyonda hava yolu epitel hücreleri, T lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler gibi pek çok hücre rol oynar. Ancak en önemli hücreler hava yolu epitel hücreleridir. Virüsler özellikle de respiratuar sinsityal virüs (RSV), hava yolu epitel hücrelerinde hasara neden olarak antijen ve allerjenlerin geçirgenliğini artırır. Fiziksel ya da kimyasal uyarılara maruz kalan bronşiyal kolinerjik sinir uçlarından bronkodilatasyonu sağlayan epitelium derivesi nitrik oksit salınımı azalır. Epitel hasarı ayrıca substance-P gibi bronkomotor mediyatörlerin metabolizmasında değişikliğe neden olarak bronkokonstriksiyona yol açabilir. Substance-P bronkokonstriktör etkisinden bağımsız olarak damar geçirgenliğini artırır, lökositlerin aktivasyonuna ve inflamasyon alanına göçüne neden olur. Ayrıca nötrofil, eozinofil daha az sıklıkta alveolar makrofaj ve intersitisiyel monositlerden toksik oksijen metabolitleri salınır (22).

Hışıltılı bebeklerin bronkoalveolar lavaj sıvılarındaki eozinofil sayısı ve eozinofil ürünleri daha fazla bulunmuştur. Viral alt solunum yolu enfeksiyonlu deney hayvanlarında eozinofiliye ek olarak mast hücre hiperplazisi ve bronşiyal aşırı duyarlılık saptanmıştır (24). Mast hücreleri bu süreçte anahtar rol oynar ve histamin, lökotrien (LT) C4 ve LTD4 gibi mediyatörler viral enfeksiyon seyrinde artar (24). Nötrofiller bronşiyolitte hava yollarında gelişen inflamasyonda oldukça önemli rol oynar ve hava yollarında toplanan inflamatuvar hücrelerin yaklaşık %76'sını oluşturur. İnterlökin (IL)-8 ve LTB4'de nötrofillerin taşınmasında ve nötrofilik hava yolu inflamasyonunun oluşmasında en önemli mediyatörlerdir (26). Nötrofillerden salgılanan miyeloperoksidaz ve nötrofil elastaz, mukus sekresyonunda

artışa ve hava yolu epitel hücrelerinde hasara neden olur. Hışıltı ataklarında oluşan inflamatuvar süreçte adezyon molekülleri de önemli rol oynar. İntersellular adezyon molekülü-1 (ICAM-1) hava yolu epitel hücrelerindeki eozinofil ve nütrofillerin reseptörlerini etkileyerek eozinofil ve nütrofillerin dolaşımdan dokuya geçişinde anahtar rol oynar (27).

2.5. Risk faktörleri

Hışıltılı olgularda etiyopatogenezde rol oynayan birçok faktör vardır. Bunlar kişiye ait faktörler ve çevresel faktörler olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Genetik nedenler kişisel faktörlerden en önemlisidir. Ailesinde allerjik hastalık ve atopi öyküsü olan bireylerde hışıltı riski artmıştır (28).

Tablo 1. Hışıltı gelişiminde etkili risk faktörleri (28).

Kişiye Ait Risk Faktörleri	Çevresel Faktörler
-Genetik yatkınlık	-Sigara
-Perinatal faktörler	-Hava kirliliği
-Anatomik ve fizyolojik faktörler	-Solunum yolu infeksiyonları
-Atopi	-Parazitik infeksiyonlar
-Havayolu aşırı duyarlılığı	-Sosyoekonomik durum
-Cinsiyet	-Allerjenler
-Etnik köken, ırk	-İç ortam alerjenleri: (ev tozu akarı vs)
-Aile büyüklüğü	-Dış ortam alerjenleri: polenler, mantarlar
-Obesite	
-Anne sütü ile beslenememe	
-Kreşler ve bakımevleri	

2.6. Hışıltı fenotipleri

Çocukluk çağındaki hışiltı fenotiplerinin saptanması amacıyla güncel rehberler tarafından kabul edilen çalışmalar yapılmıştır. Martinez ve arkadaşları tarafından yürütülen Tucson çalışması hışiltının doğal seyri ile ilgili önemli bilgiler vermektedir (29). Bu araştırmada 1980-1984 yılları arasında 1246 çocuk süt çocukluğu döneminden itibaren kayıt altına alınmıştır. Çocuklar altı yaşına geldiklerinde verileri eksiksiz olarak kayıt edilen 826 olgunun sonuçlarına göre çeşitli hışiltı fenotipleri elde edilmiştir.

2.6.1. Hiç hışiltısı olmayanlar

Hayatın ilk altı yılı içinde hiç hışiltı atağı geçirmemiş olanlar.

2.6.2. Erken geçici hışiltısı olanlar

İlk üç yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik ettiği en az bir hışiltı atağı geçiren ancak altı yaşında hiç hışiltısı olmayanlardan oluşmaktadır. Bu hastalar prospektif incelendiklerinde ailelerinde astım öyküsünün olmadığı, atopik dermatit, eozinofili ve yüksek serum immunoglobulin E düzeyi gibi allerjik özelliklere sahip olmadıkları görülmüştür. İlk solunum yolu hastalığından önce solunum fonksiyonları azalmıştır, kontrol grubuna göre azalmış akciğer fonksiyonları ile doğarlar. Yavaş bir iyileşmeye rağmen 18 yaşına kadar akciğer fonksiyonları hasarlı kalır (30). Bu gruptaki çocuklarda 11 yaşında metakolin bronşprovokasyon testi ile fazla bronş aşırı duyarlılığı ve büyük peak expiratory flow (PEF) değişkenlikleri gözlenmemiştir (31). Hava yollarındaki azalmış rezistans ya da artmış dinamik kompliyansa bağlı olarak yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir ve hava yollarının labilitesi artar. Böylece akut solunum yolu enfeksiyonu sırasında hışiltıya eğilim artar. Premaürite, kardeş varlığı, ebeveynlerin sigara içme öyküsü, anne yaşının küçük olması diğer risk faktörleridir. Solunum fonksiyon testleri zaman içinde düzelse de hiç hışiltısı olmayan grubun seviyesine çıkamamıştır.

2.6.3. Persistan, erken başlangıçlı hışiltısı olanlar

İlk üç yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği en az bir hışiltı atağı geçiren ve altı yaşlarına geldiklerinde hışiltı atağı devam edenlerden oluşmaktadır. Bu hastalar tipik olarak akut viral solunum yolu hastalıkları ile ilişkili yineleyen hışiltı atakları geçirmekte olup bireysel veya ailevi atopi öyküleri yoktur. Okul çağında da semptomlar devam eder. RSV iki yaş altı ataklardan sorumlu tutulmaktadır (32).

2.6.4. Persistan, geç başlangıçlı hışıltısı olanlar

Hayatın ilk üç yılı içinde hışıltısı olmayan ancak 3-6 yaş arasında hışıltı atağı geçirmiş olanlardan oluşmaktadır. Hastaların %15'ini oluşturur. Semptomlar sıklıkla erişkin yaşta da devam eder. Allerjik rinit, egzema, besin allerjisi gibi atopik hastalıklar eşlik edebilir, ailesel astım ve atopi öyküleri vardır. Solunum fonksiyon testleri başlangıçta normal olup ilerleyen yıllarda bozulmanın başladığı görülmüştür.

Tucson çalışmasında bir, altı ve 11 yaşlarında çocukların solunum fonksiyonları incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmış. Geçici hışıltısı olan çocukların ilk yıl içindeki solunum fonksiyonları diğer gruplardaki çocuklardan daha düşük buna karşın hiç hışıltısı olmayan çocuklarla ve kalıcı hışıltısı olan çocukların ilk yıl içindeki solunum fonksiyonları arasında fark olmadığı görülmüştür. Altı yaşındaki ölçümlerde geçici hışıltısı olan çocukların solunum fonksiyonlarında düzelme olduğu ancak hiç hışıltısı olmayanların seviyesine çıkmadığı, kalıcı hışıltısı olan çocukların solunum fonksiyonlarında düşme olduğu ve bu düşüklüğün 11 yaşında halen devam ettiği bulunmuştur. Bu sonuçlara göre solunum fonksiyonlarındaki düşüklüğe neden olan değişikliklerin ilk yıldan sonra, ancak altı yaşından önce başladığı söylenebilir (33).

Eskiden persistan hışıltı olarak tanımlanan grup ilerleyen yıllarda 6 yaşındaki atopi durumlarına göre tekrar değerlendirilmiş ve %60'ının atopik, %40'ının ise nonatopik olduğu görülmüştür. Bu nedenle hışıltı fenotipleri geçici hışıltı, atopik hışıltı ve nonatopik hışıltı olmak üzere yeniden düzenlenmiştir (31). Geçici hışıltının özellikleri yukarıda tartışılmıştır.

2.6.i. Persistan, atopik olmayan hışıltısı olanlar

Bu fenotip geç bebeklik veya okul öncesi yaşta hışıltısı başlayan 6 yaşından sonra da devam eden, ancak adolesan dönemden hemen önce kaybolan hışıltıya sahip olan çocukları kapsar ve 3 yaşında kaybolmayan geçici hışıltının bir alt grubu gibi düşünülebilir (31). Bu hastaların kişisel veya ailesel atopi öyküsü yoktur ve persistan atopik olmayan hışıltı olarak adlandırılır. Geçici fenotipte olduğu gibi solunum yolu enfeksiyonları esas faktör olup, obstrüktif semptomları tetikler. Yaşamın erken döneminde geçirilen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının persistan hışıltıya yol açtığı ve özellikle RSV enfeksiyonu geçirenlerde 6 yaşında hışıltılı olma riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu riskin yaşla azaldığı ve 13 yaşında hışıltı için bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. RSV enfeksiyonu geçirmenin allerjik duyarlanma üzerine etkisi gösterilememiştir (31). RSV ile enfekte olanlarda 1. saniyedeki

zorlu ekspiriyum hacmi (FEV1) (Forced expiratory volume in 1 second) önemli ölçüde düşük ve bronkodilatör cevabı fazladır. Rinovirüs atakları en çok tetikleyen ajan olarak bildirilmiştir (34). Bu gruptaki çocuklarda hava yolu tonus kontrolündeki değişikliklere bağlı olarak viral enfeksiyonlara sekonder akut hava obstruksiyonu gelişme riskinin arttığı ve yaşla bu tonus anormalliğinin azaldığı düşünülmektedir. Doğumdan 11 yaşına kadar akciğer fonksiyonları sağlıklı kontrollere oranla hafif bir şekilde düşüktür metakoline karşı bronşiyal aşırı duyarlılıkta fark yoktur, fakat PEF değişkenliklerinde sağlıklı kontrollere göre büyük farklılıklar vardır (31). Tüm bu bulgular bu çocukların doğumda düşük akciğer fonksiyonları ile doğduğunu ya da immün sistem ve virüs arasındaki etkileşimin akciğer büyümesini değiştirdiğini ya da her iki durumun da mümkün olabileceğini düşündürmektedir. (35).

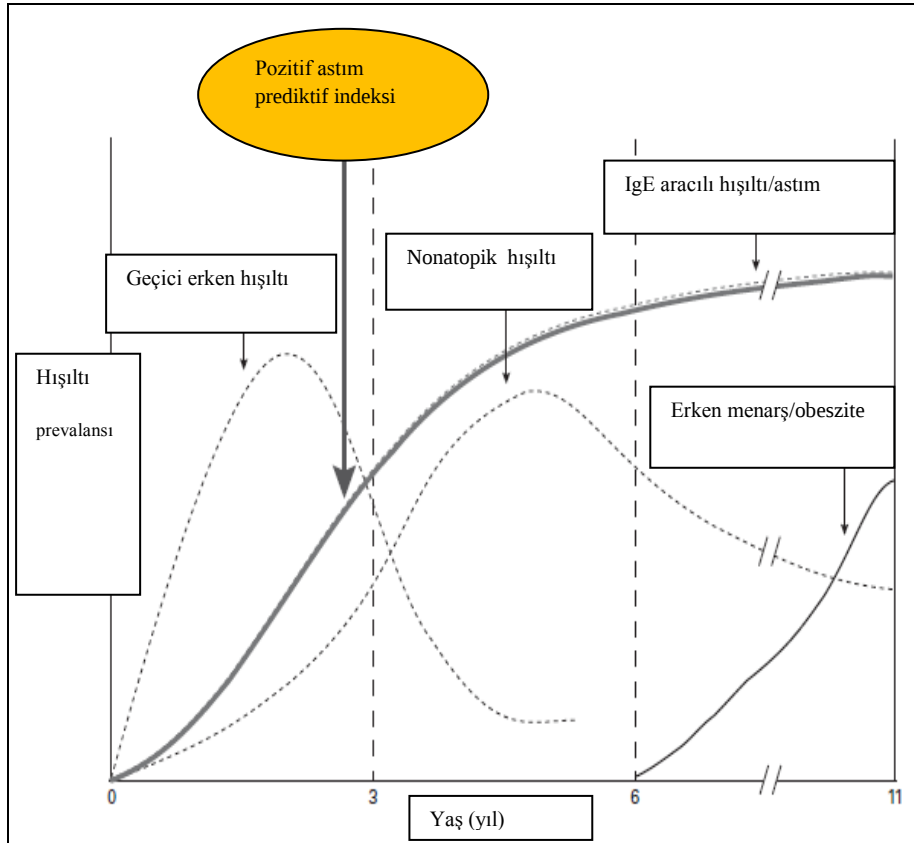
2.6.ii. Persistan, atopik hışıltısı olanlar

Atopik astımlı çocukların yaklaşık yarısında semptomların üç yaşından önce başlar, viral enfeksiyonlarla tetiklenir ve okul yaşına kadar devam eder. Hastaların kendilerinde veya ailelerinde atopi öyküsü vardır. Doğumdaki akciğer fonksiyonları hışıltısı olmayan sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. Ancak 6 yaşında akciğer fonksiyonları önemli ölçüde düşer ve 18 yaşına kadar bu şekilde devam eder (36).

Semptomların başlangıç zamanına göre erken (<3 yaş) ve geç (>3 yaş) başlangıçlı olarak ayrıldıklarında her iki grubun 6 yaşındaki atopik sensitizasyon özellikleri benzer bulunmuştur. Ancak semptomları erken başlayan grubun 6 ve 11 yaşındaki akciğer fonksiyonlarının daha düşük ve immunglobulin (Ig) E düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Erken başlayan semptomların ve erken allerjik duyarlanmanın ağır astım ve solunum fonksiyonlarında ciddi azalma için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (35). Erken çocukluk çağına başlayan astımın sıklıkla atopi ile ilişkili olduğu; allerjenlere karşı duyarlılığın genetik yatkınlıktan dolayı meydana geldiği düşünülmektedir. Bu nedenle persistan okul çağı astımında allerjik duyarlanmanın önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu üç hışıltı fenotipine daha sonra erken menarş olan aşırı kilolu/obez kızlarda görülen hışıltı tipi eklenmiştir (35).

2.6.iii. Erken Menarş Olan Aşırı Kilolu/Obez Kızlar

Tucson kohort çalışmasında 6-11 yaş arası aşırı kilolu/obez kız çocuklarında astım gelişme insidansının fiziksel aktivite ve allerjik durumdan bağımsız olarak sağlıklı popülasyona göre 7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (37). Artmış bronkodilatör cevabına (FEV1 ölçümü ile) ve PEF değişkenliğine sahip olan bu hastalarda menarş 11 yaş öncesinde gözlenir. Bu durum bize obezitenin puberte ilişkili hormon üretiminde ya da hormonların periferik duyarlılığında değişikliklere yol açtığını düşündürür. Artan feminen hormonlar akciğer gelişiminde ve hava yolu tonusunun düzenlenmesinde değişikliklere yol açar. Bronkodilatör cevabı ve hışıltı ataklarını artırır. Yapılan çalışmalarda erken menarş olan obez kızlar ve astım arasındaki ilişki açıkça rapor edilmiştir (38, 39). Aşırı kilolu/obez kızlarda 11 yaş öncesinde olan menarş puberte sonrası persistan astım için risk faktörüdür. Nonatopik olup erken menarş olan obez kızlar pediatrik astımın dördüncü fenotipi olarak ileri sürülmektedir (35).



Şekil 1. Hışıltı fenotipleri (35)

Tablo 2. Hışılı fenotipleri (35)

	Erken geçici	Persistan nonatopik	Persistan atopik	Erken menarş/obez kızlar
Hışılı süresi	İlk üç yaş	Adolesan dönem	Adult	Puberte
Prenatal sigara	+++	-	+	-
Respiratuar enfeksiyon	++++	++	++	±
Kardeş varlığı/kreş öyküsü	++++	++	±	-
Atopi öyküsü (kişisel/ailesel)	-	-	+++	-
Akciğer fonksiyonları				
Doğumda	↓↓↓	±	normal	normal
6 yaş	↓	±	↓	normal
11-18 yaş	↓	±	↓↓↓	↓
Metakolinle BHR	-	-	++++	-
PEF değişkenliği	-	++	+	++
Bronkodilatatör cevabı	-	++	+	++
Havayollarındaki hasar mekanizması	Konjenital:yapısal fonksiyonel	Fonksiyonel	Konjenital/ kazanılmış	Konjenital/ kazanılmış

Martinez ve arkadaşları tarafından tanımlanan hışılı fenotipleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonucunda gruplar arasında birbiriyle örtüşebilen durumların olabileceği ve keskin bir yaş sınırlamasının çok sağlıklı olmayan verilere yol açabildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu fenotiplerin günlük hasta pratiğine önemli bir katkı sağlamadığı düşünülerek Brand ve arkadaşları tarafından hışılı fenotipleri yeniden tanımlanmış, değerlendirilmiş ve ERS Task Force raporu yayınlanmıştır (40). Bu raporda hışılı süresi ve zamanına göre iki fenotip tanımlanmıştır.

2.6.a. Epizodik (viral) hışılı

Genellikle viral solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir. RSV, coronavirüs, rinovirüs, human metapnömovirüs, parainfluenza virüs ve adenovirüs en sık tetikleyen viral ajanlardır. Ataklar arasında çocuklar tamamen sağlıklıdır. Okul öncesi çağda en sık görülen fenotiptir. İlk atağın şiddeti, atak öncesi solunum fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesi ve yaş atakların sıklığını ve şiddetini belirler. Atopi, prematurite ve sigara dumanına maruziyet de epizodik hışılı ile ilişkili olabilir. Epizodik (viral) hışılının 6 yaşından sonra görülmediği bildirilmekle beraber okul çağında da devam edebileceği, çoklu tetikleyici hışılı karakterine dönüşebileceği ya da daha büyük yaşlarda kaybolabileceği bildirilmiştir (40).

2.6.b. Çoklu tetikleyici hışılı

Persistan hışılı olarak da tanımlanabilen bu hışılı fenotipinde hışılı atakları belli alevlenmeler göstermekle beraber hastalar atak aralarında da semptomatik olabilir. Viral enfeksiyonların yanı sıra sigara dumanı, allerjen maruziyeti, egzersiz ve hava kirliliğinin de tetikleyici olabileceği belirtilmektedir (40).

2.7. Tanı

Hışılı bebelerde diğer hışılı nedenleri ekarte edildikten sonra tanı konmalıdır. Fenotiplerin kesin ayırımı henüz mümkün değildir (41). Büyük çocuklarda ve erişkinlerde bronşiyal aşırı duyarlılık, hava yolu inflamasyon belirteçleri ve akciğer fonksiyonları tanı koymak için kullanılır. Ancak küçük çocuklarda hava yolu inflamasyonu ve spirometrik akciğer fonksiyonlarının ölçümü yeterince uyum sağlanamadığı için çok zordur. Bu nedenle klinik bulgular önemlidir (42).

2.7.a. Öykü

Hastanın öyküsünde bazı önemli noktalar astımı düşündürür (Tablo 3) (43). Öksürük ve hışılı solunum en sık gözlenen iki semptomdur ve ataklar halinde gelir. Burun akıntısı ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları eşlik edebilir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma, apne ve siyanoz gözlenebilir. Yakınmaların ortaya çıkış zamanı, eşlik eden

başka hastalık varlığı, atopi açısından aile öyküsü, yaşadığı çevre ve atakları tetikleyen faktörler sorgulanmalıdır.

Tablo 3. Öyküden astım düşündüren önemli özellikler (43).

--Semptomların ataklar halinde ve tekrarlayıcı olması
--Öksürük semptomunun özellikle gece veya sabaha karşı olması veya artması
--Egzersiz veya oyundan sonra öksürük veya hışıltı duyulması
--Allergenlerle veya iritan maddelerle karşılaştıktan sonra öksürük veya hışıltı duyulması
--Üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilgili semptomların 10 günden uzun sürmesi ve üst solunum yollarından alt solunum yollarına yani akciğerlere inmesi
--Astım tedavisinden sonra semptomlarda düzelme olması

2.7.b. Fizik muayene

Hasta semptomsuzsa tamamen normal olabilir. Hışıltı atağında ise solunum hızı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, jugüler ve interkostal-subkostal çekilmeler olabilir. Derinin soluk ya da siyanotik olması, çocuğun aşırı yorgun veya agresif davranışlarına dikkat edilmeli ve hışıltı atağının şiddeti belirlenmelidir. Atopik dermatit, allerjik rinit, farenjit, konjonktivit ve sinüzit gibi eşlik etmesi muhtemel hastalıklara ait bulgular gözlenebilir. Dinlemekle akciğer bulguları normal olabileceği gibi, ekspiryum sonunda veya inspiryumda ve ekspiryumda ronkus duyulabilir. Ağır atakta siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, çekilmeler olabilir. Çok ağır atakta sessiz akciğer gözlenebilir. Akciğerlerdeki aşırı havalanmaya bağlı olarak karaciğer ve dalak palpe edilebilir (44).

2.7.c. Laboratuvar incelemeleri

Kandaki eozinofil sayısı, serum IgE düzeyi, allerjene spesifik IgE, deri testleri (prick), akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri tanıda yardımcıdır. Kandaki eozinofil sayısı %4 ve üzerinde ise hışıltı ataklarının astıma dönüşmesi açısından anlamlıdır. İnhaler veya besin allerjisinin tespiti için allerjene spesifik IgE ve deri testlerinden faydalanılabilir. Akciğer grafisi genellikle normal olup, ataklarda havalanma artışı, kotlarda düzleşme peribronşiyal

infiltrasyonlar ve atelektaziler gözlenebilir. Ağır ataklarda pnömoni, pnömotoraks gibi komplikasyonlar gelişebilir (44).

2.8. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda Tablo 3’de belirtilen durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (45).

Tablo 4: Yineleyen hışıltının ayırıcı tanısı

Reaktif havayolu hastalığı

İnfanıl astım
Egzersizindüklediği astım
Enfeksiyonla ilişkili hava yolu reaktivitesi
Hipersensitivite reaksiyonu

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

Konjestif kalp yetmezliği

Mitral stenoz
Sol ventrikül yetmezliği

Dinamik havayolu kollapsı

Bronkomalazi
Trakeomalazi
Vokal kord disfonksiyonu

Aspirasyon

Yabancı cisim
GÖR
Akalazya
Trakeoözafajiyal fistül

Havayolu basısı

Vasküler ring
Anormal indominate arter
Pulmoner arter dilatasyonu
Bronşiyal, pulmoner kist
Lenf nodu (tüberküloz vb)
Tümör (timoma, karsinoid tümör vb)

Bronşiyal sekresyon artışı

Bronşit, bronşektazi
Kistik fibrozis
İmmotil silia sendromu
İmmün yetmezlikler (özellikle IgA eksikliği)
Vaskülit (Churg-Strauss sendromu vb)
Lenfanjektazi
Alfa-1 antitripsin eksikliği

İntrinsik havayolu lezyonları

Endobronşiyal tümör
Endobronşiyal granülasyon dokusu
Bronşiyal, trakeal stenoz (postentübasyon sendromu vb)
Bronşiolitis obliterans
Bronkopulmoner displazi sekeli

Muayene esnasında hekim hışıltının niteliğinin yanı sıra hışıltı sesinin solunumun hangi fazında duyulduğuna da dikkat etmelidir. Hışıltı sadece inspiyumda duyuluyorsa nazofaringeal veya trakeal orjinli olduğunu düşündürür, expiryumda ya da bifazik ise distal veya santral hava yollarındaki obstrüksiyondan kaynaklandığı düşünülmelidir (14). Boyun oskultasiyonu üst solunum yolu ve laringeal içerikli seslerin ayırtilmesine yardımcı olur. Hışıltı yüksek perdeli, müzikal karakterde ve ısıık sesi niteliğindedir. Polifonik karakterde ise yani birçok farklı ses aynı anda duyuluyorsa distal hava yollarına ait hışıltıyı, monofonik ise santral veya tek hava yolu kaynaklı hışıltıyı düşündürür. Tek monofonik hışıltı yabancı cisim aspirasyonunda da duyulabilir (14).

2.9. Tedavi

Küçük çocuklarda hışıltının patofizyolojisi bronkospazm, mukoza ödemi, mukus tıkaçları, hava yolu yapısı ve mekaniği, bozulmuş elastik recoil ve hava yolu gerginliğine dayanır. Çoğu hışıltılı bebeğin geleneksel astım tedavilerine iyi cevap vermemesi bu mekanizmaların farmakolojik manuplasyonlara duyarlı olmadığını göstermektedir (46). Hışıltılı bebeklerdeki hışıltının çoğu geçicidir. Yaşamının ilk yılında hışıltı atağı geçirenlerin %80'i üç yaşından sonra hışıltı atağı yaşamaz. Yaşamının ikinci yılında hışıltı atağı geçirenlerin %60'ı ve üçüncü yılında hışıltı atağı geçirenlerin %30-40'ı üç yaşından sonra hışıltı atağı geçirmez (47).

Bu çocukların astım tedavisine ihtiyaç duymamaları, ve cevap vermemeleri bekle ve gör politikasını doğrular. Ailelere semptomların geçeceği söylenerek rahatlatılmalıdır. Hışıltılı bebeklerin büyük çoğunluğunun semptomları 6 yaşında geçeceği için antiinflamatuvar tedavi endikasyonu yoktur. Ağır hışıltı atağı geçirenlerde inhale bronkodilatatör ve sistemik veya inhale kortikosteroidler denenebilir (48).

Hışıltı ataklarının kontrolü için;

Hasta hekim işbirliği sağlanmalıdır.

Risk faktörleri belirlenip, önlemler alınmalıdır.

Hastalık tedavi edilip, izlenmelidir.

Ataklar tedavi edilmelidir.

2.10.Astım Prediktif İndeksi (APİ)

Tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarının kliniğinin okul döneminde nasıl olacağı aileler ve doktorlar tarafından merak edilmektedir. Hışıltının hangi çocuklarda devam edeceği veya hangi çocuklarda düzeleceği yapılan farklı çalışmalarla değerlendirilmiştir (82). Yaşamın ilk üç yılında sık tekrarlayan hışıltı, ebeveynlerde astım öyküsü, egzema öyküsü, allerjik rinit, gribal enfeksiyonlardan bağımsız hışıltı ve kanda %4 ve üzeri eozinofil varlığı başlıca risk faktörleridir (49). Ayrıca aeroallerjenlere ve bazı besinlere allerjik sensitizasyon da risk faktörü olarak görülmektedir (50).

Tucson çalışmasında okul öncesi çağda yineleyen hışıltısı olan çocuklarda, astım riskini klinik olarak değerlendirmek üzere bazı klinik ve kolay yapılabilen laboratuvar verilerinin kombinasyonundan oluşan Astım Prediktif İndeksi (APİ) kullanılmıştır (49). Daha sonra Guilbert ve arkadaşları tarafından astım prediktif indeksi modifiye edilmiştir (51) (Tablo 5) Buna göre çocuklar sınıflandırılırken güçlü ve zayıf indeks olmak üzere 2 gruptan söz edilmektedir.

Tablo 5. Astım Prediktif İndeksi (APİ)

Hastanın en az 4 veya daha fazla hışıltı atağı geçirmiş olmakla birlikte:

Modifiye APİ: majör kriterler

- * Ebeveynlerde astım öyküsü
- * Doktor tanılı atopik dermatit
- * *1 veya daha fazla aeroallerjen duyarlılığı*

Modifiye APİ: Minör kriterler

- *Süt, yumurta veya yer fıstığına allerjik duyarlanma
- *ÜSYE'den bağımsız hışıltı atakları
- *%4 ve üzeri eozinofil sayısı

Original APİ: Majör kriterler

- * Ebeveynlerde astım öyküsü
- * Doktor tanılı atopik dermatit

Original APİ: Minör kriterler

- *Doktor tanılı allerjik rinit
- *ÜSYE'den bağımsız hışıltı atakları
- *%4 ve üzeri eozinofil sayısı

Original API (49)**Modifiye API (51)**

Güçlü indeks: hayatın ilk üç yılı içinde sık hışıltı atakları ile birlikte 1 majör (parenteral astım öyküsü, doktor tanılı atopik dermatit) veya 2 minör (eozinofili, soğuk algınlığı olmadan hışıltı, allerjik rinit) gerektirir.

Zayıf indeks: Hayatın ilk 3 yılı içinde herhangi bir hışıltı atağı ile birlikte 1 majör veya 2 minör kriterin varlığında geçerlidir.

Astım prediktif indeksine göre ilk 3 yaşta 3 veya daha çok hışıltı atağı geçiren ve iki majör kriterden biri veya 3 minör kriterden ikisini taşıyan çocuklar yüksek riskli grup olarak tanımlanmıştır. Bu indeksin spesifitesi %97; yani okul çağında astım olmayanlar, bebekliklerinde negatif API sahiptiler, pozitif prediktif değeri %77; okul çağında astımı olan çocuklar ve bebekliklerinde pozitif API'ye sahiptiler, farklı bir deyişle persistan hışıltıların %23'ü tespit edilemez, negatif prediktif değeri ise %69; okul çağında astımı olmayanlar bebeklikte negatif API sahiptiler veya geçici hışıltıların %30'unun tespit edilemediği durum olarak yorumlanabilir (49).

2.11. Astım ve Sitokinler**2.11.a.Lipid mediyatörler**

Hücre duvarındaki fosfolipid kökenli araşidonik asitten (AA) havayolu tonusu ve inflamasyonun regülasyonu için biyoaktif metabolit olarak birkaç sınıf eikozanoid üretilir (52). Araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz (COX) yolunda prostaglandin (PG) sentezi gerçekleşir. PGD₂, PGF₂- α , tromboksan A₂ bronkokonstrüktör etki gösterirken, PGE₂ bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. COX enziminin iki izoformu vardır. COX1 prostanoid sentezinden sorumludur. COX2 ise inflamasyon alanında prostaglandin sentezine yöneliktir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla COX enzim inhibisyonunun astım semptomları üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Buna karşın muhtemelen genetik polimorfizme bağlı olarak gelişen ve CysLT'lerde artışla karakterli aspirin duyarlı

astımda COX1 enziminin inhibe edilmesi astım semptomlarında artışa hatta çok ciddi ataklara neden olmaktadır.

Sisteinil lökotrienler (CysLT') LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ astım patogeneğinde önemli rol oynarlar. CysLT lipooksijenaz enziminin etkisi ile sentezlenir ve etkilerini ilgili dokulardaki reseptörler (CysLT reseptör 1 ve 2) aracılığıyla gösterirler.

Eozinofil, mast hücresi, monosit, makrofaj ve bazofiller lökotrien sentezleme yeteneğine sahiptir. CysLT bronkokonstrüksiyon, damar geçirgenliğinde artma, mukoza ödemi ve mukus hipersekresyonu gibi astımın bilinen semptomlarına yol açarlar. İnhalan allerjen ile yapılan challenge sonrası gelişen erken ve geç faz cevabına katkıda bulunurlar (53).

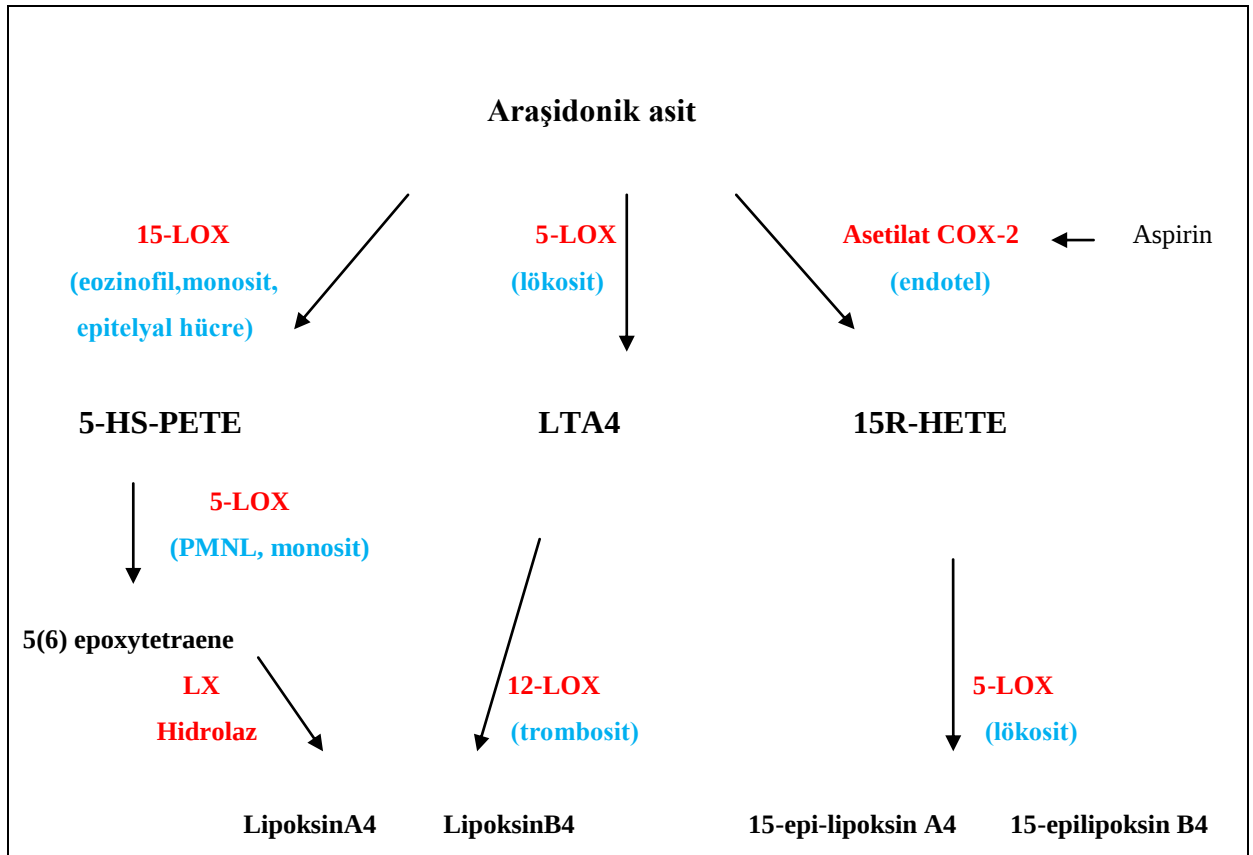
2.11.b. Lipoksinler (LXs)

Lipoksinler (LXs) trihidroksitetran içeren ilk olarak insan lökositlerinde izole edilen biyolojik olarak aktif eikozanoidlerdir (54). Lökotrienlerin (hücre içi biyosentezle salgılanır) aksine hücre-hücre etkileşimi ile transsellüler biyosentezle salgılanır. Lipoksinler prostaglandinler (PG) ve LTs gibi diğer lipid mediyatörlerden farklıdır akut inflamatuvar cevabın ilk başlangıç basamağında salınır. Antiinflamatuvar olması ise farklı bir özelliğidir (55). İnsanlardaki LXs biyosentezi 2 majör yolla oluşur. İlk adımda araşidonik asit (AA) respiratuvar ve gastrointestinal sistemde ayrıca oral kavitedeki eozinofil, monosit ve epitelyal hücrelerde 15. karbondan 15-lipooksijenaz (15-LOX) aracılığıyla oksijenlenerek 15-S hidroperoksieikazotetranoikasite (15S-HPETE) dönüşür. Takibinde hızlıca 5,6-epitetrana ve sonrasında LXA₄ ve LXB₄'e dönüşür. İkinci adımda LTA₄ üzerinden 12-LOX aracılığıyla LXA₄ ve LXB₄'e dönüşüm sağlanır. Üçüncü adım olarak dışarıdan aspirin verilmesi ile COX2 irreversible olarak asetillenir ve AA 15R- HETE'ye dönüşür. Sonrasında 5-LOX aracılığıyla 15-epi-LXA₄ A₄ ve 15-epi-LXB₄'e dönüşür (**Şekil 2**). LXA₄ ve 15-epi-LXs ALX olarak adlandırılan reseptör aracılığıyla işlev görürler (55).

Lipoksinler nanomolar konsantrasyonlarda sitokin odaklı akut inflamasyonun rezolusyonunu (22) ve deneysel hayvan modellerindeki hava yolu inflamasyonunun azalmasını sağlayan eikazonoid derivesi mediyatörlerdir (55). LXs ve analogları doku hasarı ya da inflamasyon sonrası doğuştan ve kazanılmış immün sistemi uyarak lökositlerin (eozinofil, nötrofil ve lenfosit) aktivasyonunu ve inflamasyon alanına toplanmasını inhibe eder, sitokin ve kemokinlerin üretimini engeller, proinflamatuvar lipid mediyatörlerin sentezini inhibe eder. Ayrıca apoptotik lökositlerin temizlenmesini uyarak T lenfosit aktivasyonunu ve dendritik

hücre fonksiyonu düzenler, ödem formasyonunu bloke ederek inflame dokunun iyileşmesini sağlar. Monositlerin inflamasyonun rezolusyonu ve yara iyileşmesi için gerekli olan non-inflamatuvar infiltrasyonuna aracılık eder (55). Diğer taraftan Transforming growth faktör β 1 (TGF- β 1) gibi antiinflamatuvar sitokinlerin seviyesini artırır.

LXAs ayrıca kollajen doku büyüme faktörü, trombosit derive büyüme faktörü, TNF- α , TGF- β , LTD4 aracılığı ile gerçekleşen fibroblast ve mezengial hücre proliferasyonunu azaltarak doku remodelingini artırır (55). Glomerulonefrit, iskemi/reperfüzyon injurisi, kistik fibrozis, periodontitis, akut plevrit, astım, gözdeki yara iyileşme süreci, kolit, ratlarda inflamasyon kaynaklı hiperaljezi, derinin inflamasyon modelleri gibi çeşitli deneysel inflamasyon modellerinde ve insanlarda inflamasyonu baskılayıcı yönde etkileri bildirilmiştir (55). Lipoksinlerin hava yolundaki varlığı ilk olarak Kim ve arkadaşları (56) tarafından ratların alveolar makrofajında Cristol ve arkadaşları (57) tarafından da guinea piglerin akciğer parankiminde gösterilmiştir. Sonrasında da bronkoalveolar lavaj sıvısında LXA4 tespit edilmiştir (58). Bunlara ek olarak nazal polip ve bronşiyal dokuda (59) ayrıca aspirini tolere edemeyen astımlıların nazal sıvısında gösterilmiştir (6).



Şekil 2. Lipoksin sentez yolları.

Son zamanlarda da hem sağlıklı hem de astımlı kişilerin balgamında lipoksinlerin varlığı belirtilmiştir (60). Lipoksinlerin üretimi 5-LOX ve 15-LOX'ın etkileşimi sayesinde gerçekleşir, seviyeleri uzun dönem steroid tedavisinin yanısıra ve bronşiyal inflamasyonun derecesine bağlı olarak değişir (60). Hava yolunda hafif astımlılardaki LXs sentezi ağır astımlılara göre daha fazladır. Akiğer epitel hücreesindeki LXs üretimi esas olarak 15-LO aktivitesine bağlıdır. Hafif astımlılarda epitel hücrelerinden 15-LO β salınımı ağır astımlılara göre daha fazla, ağır astımlılarda ise 15-LO α salınımı daha azdır (61). Uzun yıllardır zararlı ajanların uzaklaştırılması ve mukosilier klirensin sağlanmasında bronşiyal epitel hücresi esas bariyer olarak düşünülmektedir. Son zamanlarda buna ek olarak eikazonoid, peptidaz, matriks protein, sitokin ve NO gibi inflamasyonda görev alan proinflamatuvar mediyatörlerin salınımına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hava yolu hastalıklarının patogenezinde ve remodelinginde önemli rol oynar ve 15-LO enziminin ekspresyonunu sağlar. Bu nedenle tedavi için hedef hücreler olarak değerlendirilmektedir (61). Lipoksinler bu mediyatörlerin çoğunun üretimini azalttığı için mediyatör sekresyonunun dengesini düzenler ve zararlı olanların inhibisyonunu sağlar. 15-LO aktivasyonu LXA4 üretimi ve aspirin bağımlı lipoksin üretimi için COX-2 transkripsiyonunun regülasyonunu yapar. Bu nedenle gelecekte çocukluk çağından erişkine kadar ağır ve zor astımın yanı sıra aspirin duyarlı astımın tedavisinde doğru seçenek olarak sunulmaktadır (60).

2.11.c. Lipoksin A4 (LXA4)

LXA4 (5[S],6[R],15[S]-trihidroksi-7,9,13-trans-11-cis-eikozatetranoikasit) epithelyal hücre, makrofaj, eozinofil ya da nötrofil gibi hücrelerin işbirliği ile lipooksijenaz aracılığıyla sentezlenen biyolojik olarak aktif bir eikazonoidtir (5). Allerjik hava yolu inflamasyonunda, LXA4 hava yolu aşırı duyarlılığını ve pulmoner inflamasyonu, ALX olarak adlandırılan antiinflamatuvar reseptör aracılığıyla bloke eder, eozinofil ve T lenfosit sayısını ayrıca IL-5,

IL-13, eotaksin, IgE, prostanooid ve sisteinil lökoterien düzeylerini azaltır. Lökotrienler, PAF, prostanooidler gibi primer proinflamatuvar lipid mediyatörler lipoksine ters etki yaparlar. Lipoksinler özellikle LXA4 lökosit bağımlı inflamasyonun inhibisyonu için lipidler (LT, PAF) ve sitokinler (IL-6, TNF-alfa) gibi endojen proinflamatuvar mediyatörler için *in vivo* ve *in vitro* olarak güçlü karşıt düzenleyici sinyaller üretir. Sentetik lipoksin analoglarının allerjen kaynaklı eotaksin formasyonu ortadan kaldırır, ayrıca deneysel astım modellerinde hava yolu aşırı duyarlılığını ve pulmoner inflamasyonu engeller (6).

İnflamatuvar durumlarla ilişkili olan LXs endojen olarak üretilir, ve respiratuvar inflamasyonu olan hastaların bronkoalveolar ve nazal lavaj sıvısında tespit edilir. Ağır astımı olan hastalarda periferik kandaki LXA4 düzeyleri ve 15-LO-1 ekspresyonu azalır. Planaguma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ağır astımlı bireylerin bronş alveolar sıvısında LXs ve LXs biyosentez gen ve reseptör ekspresyonunun azaldığı PCR yöntemi ile gösterilmiştir. Azalmış lipoksinin aksine BAL sıvısında 5-LO-türevi CysLT'ler ve 15-LO-türevi 15-HETE seviyelerinde astımın şiddetinden bağımsız olarak artış saptanmıştır (7) Nebülize LXA4 astımda LTC4-aracılı bronkokonstriksiyondan koruduğu gösterilmiştir (62).

Astımlı kişiler LXs yapma kapasitesine sahip olmasına rağmen ağır astımlı hastalarda ve aspirini tolere edemeyen astımlı hastalarda LXA4 biyosentezi göreceli olarak azalır. LXs aksine, lökotrien seviyeleri (LTB4 ve CysLT'ler) ağır astımlı kişilerin kanlarında ağır astımı olmayanlara göre artmış bulunmuştur. Ayrıca ağır astımlıların balgamlarındaki LXA4 seviyesi hafif ve orta astımlılara göre daha düşük konsantrasyonda bulunmuştur (7). LXA4 dolaşımdaki mononükleer hücrelerden IL-8 salınımını ve spesifik reseptör olan ALX aracılığıyla epitelyal hücreye kalsiyum girişini etkiler (60).

Tüm bu bulgular ağır astımdaki patolojik hava yolu cevabının mekanizmasını lipoksin biyosentez enzim ve reseptörlerinin ekspresyonunun azalması ile meydana gelen azalmış lipoksin üretimine bağlamaktadır (7).

2.11.d. Anneksinler

Anneksinler kalsiyum ve fosfolipid bağlayıcı, farklı hücresel rolleri olan, hidrofobik sinyal dizileri olmayan primer olarak hücre içi proteinlerdir (63). Küçük amino terminal domain ve santral domain olmak üzere her biri iki farklı domain içeren 13 farklı memeli anneksini yapısal olarak tanımlanmıştır (63, 64). Biyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber intrasellüler ve ekstrasellüler rolleri bildirilmiştir. Hücre iskeleti ve membran

etkileşimi, membran hareketleri ve ekzositozun düzenlenmesi, mitojenik sinyal iletimi ve inozitol fosfat metabolizmasının düzenlenmesi gibi hücre içi rolleri; kanın pıhtılaşmasının inhibisyonu ve fosfolipaz A₂ enziminin inhibisyonu gibi de ekstrasellüler rolleri bildirilmiştir (63). Yapılan tüm çalışmalar sekretuar organelleri olmamasına rağmen sitozolde yer aldıklarını göstermektedir.

Şimdiye kadar anneksin geninde tespit edilen herhangi bir mutasyonun insanlarda hastalıktan sorumlu tutulmadığı bildirilmiştir (65).

Ancak anneksin ekspresyonunda, herhangi bir özelliğinde ya da lokalizasyonunda meydana gelen değişiklikler hastalık fenotiplerinin patofizyolojisine katkıda bulunurlar. Bu sekonder etkilerin en göze çarpan özelliği anneksinopati olarak adlandırılır ve ekstrasellüler anneksinin antitrombotik özelliğindeki disregülasyonla karakterizedir (66). **Anneksin A2 (ANXA2)** vasküler endotel hücre yüzeyinde tPA için bir reseptör olarak görev yapar, varlığı trombolitik çevreye ve damar sağlığına olumlu bir katkı sağlar. Endotel hücre yüzeyinde olan değişiklikler ANXA2'nin hücre yüzeyindeki ekspresyonunda ve kimyasal özelliklerinde metabolik değişikliklere yol açarak kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık sağlar. ANXA 2,5 ve 6 kardiyomiyozitlerde bol miktarda bulunur ve hücre yapısına destek sağlar. İmmünohistokimyasal çalışmalarda ANXA5 kardiyomiyozitlerin sarkolemmasında ve Z çizgisinde, ANXA6'da sarkolemmada ve interkalatal disklerde tespit edilmiştir. Kardiyak ANXA5'in fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen invitro olarak benzodiazepin türevi K201'in ANXA5'in kalsiyum kanal aktivitesini engellediği ve böylece miyokardiyuma karşı Ca ilişkili iskemi ve reperfüzyon injurisinin sitotoksik etkilerinin önlediği gösterilmiştir (67, 68). ANXA6'nın ise transgenik farelerde kardiyomiyozite özgü ANXA6 aşırı ekspresyonuna yol açtığı böylece kardiyak hipertorfiden ve kalp yetmezliğinden koruduğu ileri sürülmüştür (69). Ayrıca yapılan çalışmalarda strese karşı hücrenin verdiği cevapta anneksin ailesinin rolü olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca anneksinlerin malinitelerle de ilişkisi bildirilmiştir. ANXA 1,2,4,6 ve 11'in hormon dirençli prostat kanserinde azaldıkları bildirilmiştir. Baş-boyun skuamöz hücreli kanser, non-Hodgkin's lenfoma ve özofagus skuamöz hücreli kanser ve ANXA 1 arasında ters ilişki bildirilmiştir (70).

Tablo 6. Anneksinlerin sınıflaması (65)

İsim	Sinonim/eski adı	Human gen sembolü	Non-human gen sembolü	
Anneksin A1	lipokortin 1, anneksin I	ANXA1	Anxa 1	İnsan anneksinleri
Anneksin A2	kalpaktin 1, anneksin II	ANXA2	Anxa 2	
Anneksin A3	anneksin III	ANXA3	Anxa 3	
Anneksin A4	anneksin IV	ANXA4	Anxa 4	
Anneksin A5	anneksin V	ANXA5	Anxa 5	
Anneksin A6	anneksin VI	ANXA6	Anxa 6	
Anneksin A7	syneksin, anneksin VII	ANXA7	Anxa 7	
Anneksin A8	anneksin VIII	ANXA8	Anxa 8	
Anneksin A9	anneksin IX	ANXA9	Anxa 8	
Anneksin A10		ANXA10	Anxa 10	
Anneksin A11	anneksin XI	ANXA11	Anxa 11	
Anneksin A12	tanımlanmamış			
Anneksin A13	anneksin XIII	ANXA13	Anxa 13	
İsim	Organizma/ eski adı	Gen sembolü		
Anneksin B9	3 çeşit böcek, anneksin IX	Anxb9		Hayvan anneksinleri
Anneksin B10	4 çeşit böcek, anneksin X	Anxb10		
Anneksin B11	1 çeşit böcek, anneksin XI	Anxb11		
Anneksin B12	Cnidaria, anneksin XII	Anxb12		
İsim	Organizma/eski adı	Gen sembolü		
AnneksinC1	Dictyostellum ve neurospora anneksin XIV	Anxc1		Mantar/ küf anneksinleri
AnneksinC2-5	4 mantar türü/mold/alveolats	Anxc2-c5		
İsim	Organizma/eski adı	Gen sembolü		
AnneksinD1-D25	Anneksin XXII-XXIX ve	Anxd1-d25		Bitki anneksinleri
İsim	Organizma/eski adı	Gen sembolü		
Anneksin E1	Giardia anneksin XXI	Anxe1		Protista anneksinleri
Anneksin E2	Giardia anneksin XIX	Anxe2		
Anneksin E3	Giardia anneksin XX	Anxe3		

2.11.e. Anneksin A1 (ANXA 1)

Glukokortikoidler en güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır. Astım gibi birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılır. Bazı proinflamatuvar genlerin inhibisyonu ve ANXA-1 gibi antiinflamatuvar protein genlerinin indüklenmesi ile bu etkilerini yaparlar (12). Birçok farklı gen glukokortikoidler tarafından düzenlenir, ancak birçok hücre tipinde ANXA-1 proteininin sentezi ve salınımı glukokortikoidlerle kuvvetle ilişkilidir. Transgenik hayvanlar, peptitmimetikler ve nötralizan antikolar kullanılarak yapılan çalışmalarda bu proteinin biyolojisinin doğuştan ve kazanılmış immün sistemde anahtar modulator olarak rol oynadığı gösterilmiştir (71).

ANXA-1 anneksin ailesinin ilk tanımlanan üyesidir. 1970'lerin sonuna doğru tanımlanmış olup; makrokortin, renokortin, lipomodulin, lipokortin-1, calpactin-II gibi isimler kullanılmış en son olarak ANXA-1 olarak isimlendirilmiştir. 37 kDa ağırlığında glukokortikoidler tarafından indüklenebilen proteini kodlayan gen 19q24 nolu kromozom üzerindedir.

ANXA-1 ve deriveleri glukokortikoidler gibi, eikozanoid sentezini inhibe eder, lökositlerin göçünü engeller ve inflamatuvar hücrelerin apoptozisini uyarırlar (8). Ayrıca sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2) enzimini, epidermal growth faktör (EGF) ile cPLA2 uyarılmasını, siklooksijenaz 2 (COX-2) ve inhale NO salınımını inhibe ederler (72, 73). IL-10 salınımını uyarır, adezyon moleküllerini etkiler, formil peptit ve LXA4 reseptörlerini aktive eder ve apoptotik hücrelerin temizlenmesini uyarak antiinflamatuvar etki gösterirler (8, 9).

Hava yollarındaki sıvılarda ANXA-1 bol miktarda salınmaktadır ve astımlı hastaların bronşiyal lavaj sıvısında up-regüle olduğu bildirilmiştir (12). Ayrıca sigara içenlerde (10) ve kistik fibrozis (11) gibi akciğerlerinde inflamatuvar durum söz konusu olanlarda 37 kDa ağırlığındaki ANXA-1 yerine 33 kDa ağırlığında ANXA-1 salınmaktadır. Bu durum inflamatuvar hadiselerde hasarlı ANXA-1 salınımının arttığını düşündürmektedir (12). Yapılan çalışmalarda romatoid artrit ve kistik fibrozis gibi inflamatuvar hastalıklarda önemi belirlenmiştir (12). Ng FS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Th2 hücre ağırlıklı ANXA-1 eksik pulmoner inflamasyonu olan farelerde dışarıdan verilen ANXA-1 N-terminal peptitin antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (12).

Astımlı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında ANXA1 proteini bulunur. Ancak allerji ve astım patogeneğinde ANXA-1'in fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

ANXA-1 eksik fareler ovalbuminle duyarlılaştırılıp sonrasında aerosolize ovalbumin ile provokasyon yapılmıştır.

Hava yolu direnci ve akciğer kompliyansına, total ve allerjene spesifik antikor cevabına bakılmış. Allerjene spesifik ve total IgE, IgG2a ve IgG2b düzeyi ANXA-1 eksik farelerde oldukça yüksek bulunmuş. İn hale metakolinle yapılan test sonrasında da ANXA-1 eksik farelerde hava yolu aşırı duyarlılığında artış saptanmıştır. ANXA-1 eksik farelerde allerjene spesifik ve total artmış antikor cevabının varlığı ve hava yolu aşırı duyarlılığı ANXA-1'in astım gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (12).

3. HASTALAR ve METOD

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astım Ünitesinde izlenmekte olan hışıltılı bebek tanımlı çocuklar ve herhangi yakınması olmayan sağlıklı çocuklar alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 08.10.2010 tarihinde aldığı 2010/130 no'lu kararla onaylandı. Çalışma Kasım 2011 – Mart 2012 tarihleri arasında yapıldı. Tüm çocuklara tam kan sayımı yapıldı, serum IgE düzeyleri ölçüldü, cilt testleri yapıldı, varsa kullandıkları ilaç ve aile öyküleri kaydedildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya yaşları 6 ay-3 yaş arasında değişen yineleyen hışıltılı öyküsü veren çocuklar alındı. Yineleyen hışıltılı epizotlarına ek olarak majör kriterlerden biri ya da iki minör kriter var ise astım prediktif indeksi pozitif kabul edildi (49, 51). Çocuklar öncelikle 2 iki gruba ayrıldı.

- 1- Hışıltısı olan çocuklar (n=59)
- 2- Sistemik muayeneleri normal ve bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı kontroller (n=28).

Daha sonra hışıltılı bebekler 2 gruba ayrılarak 3 grup oluşturulup yeniden incelendi.

- 1- Astım prediktif indeksi pozitif olan hışıltılı çocuklar (n=30).

2- Astım prediktif indeksi negatif olan hışıltılı çocuklar (n=29).

3-Sistemik muayeneleri normal ve bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar (n=28).

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Son 1 ay içinde sistemik steroid kullanılması
2. Başka bir sistemik hastalığının olması

Tüm aileler çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.3. Çalışma Protokolü

- 1- Tüm çocuklardan antekubital bölgeden EDTA'lı tüp içine venöz kan örnekleri alındı (2 cc)
- 2- Alınan kandan plazma ayrıldı ve plazma örnekleri analiz edilene kadar – 80 ° C'de saklandı.

3.4. Total IgE ölçümü ve eozinofil sayımı

Total IgE düzeyleri nefelometrik yöntem ile ölçüldü. Eozinofil sayısı Siemens Acvia 2120 cihazı ile belirlendi.

3.5. Cilt testleri

İki yaş altındaki çocuklara 13 antijenle, iki yaş üstü çocuklara ise 23 antijenle epidermal deri testi yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Negatif kontrole göre 3 mm'den daha büyük endurasyonlar pozitif olarak değerlendirildi. Deri testlerinin en az bir tanesi pozitif olan çocuklar atopik kabul edildi.

3.6. LXA4 ve ANXA1 ölçümleri

LXA4 düzeyleri Oxford Biomedical Research'tan (Oxford, MI,48371 USA), ANXA1 düzeyleri ise USCNK'dan (Life Science Inc, P.R. China) elde edilen ELİSA kit yöntemi ile

ölçüldü. ELİSA işlemleri kit üreticilerinin belirttiği yöntemler doğrultusunda yapıldı. ANXA1 için ölçüm aralığı 0.312-20 ng/ml arasında değişiyordu. Minimum ölçülebilen miktar 0.143 ng/ml idi. LXA4 için örnekler çift çalışıldı. 10 pg/ml altındaki değerler ölçülemedi.

3.7. İstatistiksel yöntem

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi 'IBM SPSS Statistics 20' paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler median (%25-%75'ci persentil) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Ki-kare testinin exact yöntemi ile yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. Varyans analizi sonucu fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis Analizi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik Verileri ve Özellikleri

Çalışmaya aldığımız 87 çocuğun 59'u hışıltılı çocuk, 28'si hiçbir yakınması olmayan sağlıklı çocuktu (Kontrol). Hışıltılı bebeklerin 30'u astım prediktif indeksi (API) pozitif hışıltılı çocuk, 29'u API negatif hışıltılı çocuk idi. Yaşları 6-36 ay arasında değişiyordu. Olguların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 7. Çalışmaya alınan olguların özellikleri.

Özellikler	API pozitif (n=30)	API negatif (n=29)	Kontrol (n=28)	P değeri
<i>Yaş (ay)</i> [*]	21±9.3	23.2±8	20.1±10	>0.05 [†]
<i>Cinsiyet</i>				
<i>Kız n (%)</i>	11 (36.7)	10 (34.5)	17 (60.7)	>0.05 [‡]
<i>Erkek n (%)</i>	19 (63.3)	19 (65.5)	11 (39.3)	
<i>Eozinofil %</i> [§]	3.1 (0.3-12.10)	1.8 (0.3-3.9)	2 (0.2-3.9)	>0.05 [¢]
<i>Eozinofil sayısı/mm³</i> [§]	345 (20-1460)	173 (20-390)	182 (10-380)	>0.05 [¢]
<i>IgE (ku/L)</i> [§]	152.8 (5-1980)	53.1 (5-295)	29.5 (5-127)	>0.05 [¢]
<i>Atopik dermatit n (%)</i>	13 (43.3)	0	0	<0.05 [‡]

* Ortalama $\pm$ SD

† Varyans analizi (ANOVA)

‡ Ki-kare

§ Ortanca (çeyrekler arası aralık)

¢ Kruskal Wallis

4.2. Eozinofil Sayıları

Hışılıtlı çocuklar ve kontrol grubu arasında absolü eozinofil sayıları ve eozinofil yüzdeleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$ Mann-Whitney test). Hışılıtlı grup API pozitif ve negatif olmak üzere 2'ye ayrılıp karşılaştırıldığında absolü eozinofil sayıları ve eozinofil yüzdeleri API pozitif grupta API negatif gruba ve kontrollere göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$, Kruskal Wallis test) (Tablo 1).

4.3. Total IgE Düzeyleri

Hışılıtlı çocuklar ve kontrol grubu arasında absolü eozinofil sayıları ve eozinofil yüzdeleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$ Mann-Whitney test). Hışılıtlı grup API pozitif ve negatif olmak üzere 2'ye ayrılıp karşılaştırıldığında total IgE düzeyleri API pozitif grupta, API negatif gruba ve kontrollere göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$, Kruskal Wallis test) (Tablo 1).

4.4. Atopik dermatit birlikteliği

API pozitif olan hastalardan 13'ünde (%43.3) atopik dermatit saptandı, 17'sinde atopik dermatit saptanmadı. API negatif grupta ve kontrol grubunda atopik dermatiti olan hasta yoktu.

4.5. Atopi

API pozitif olan 30 hastanın 3'ünde (%10) atopi tespit edildi. Bu hastalardan birer tanesinde besin ve inhalan allerjen duyarlılığı, diğerinde ise hem besin hem de inhalan allerjen duyarlılığı tespit edildi. API negatif olan grupta ve kontrol grubunda atopi saptanmadı.

4.6. İlaç alımı

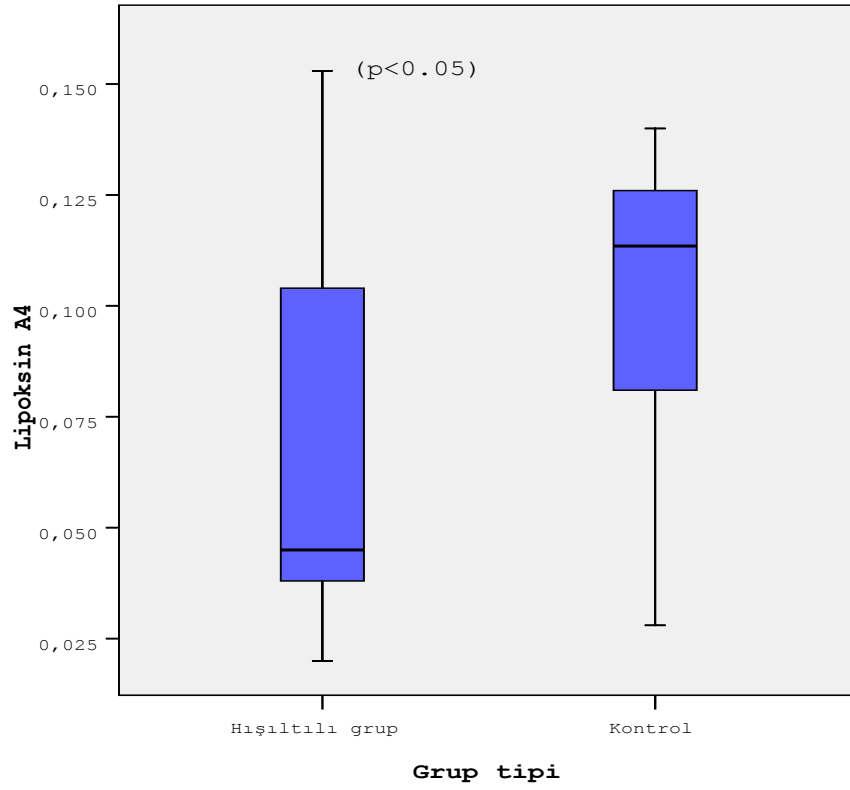
APİ pozitif olan 30 hastanın 10'u (%33.3) çalışma esnasında ilaç kullanıyordu. Hastalardan 8'i (%26.7) montelukast sodyum, 1'i (%3.3) inhale steroid, 1'i hem montelukast sodyum hem de inhale steroid kullanıyordu. APİ negatif olan grupta ise ilaç alan 11 (%37.7) hastanın tamamı montelukast sodyum kullanıyordu.

4.7. Aile öyküsü

APİ pozitif gruptaki hastaların annelerinin 13'ünde astım, 7'sinde allerjik rinit, 4'ünde atopik dermatit, babalarının 10'unda astım, 5'inde allerjik rinit, 4'ünde atopik dermatit, kardeşlerinin 5'inde astım, 2'inde allerjik rinit, 1'inde atopik dermatit saptandı. APİ negatif grupta ve kontrol grubunda ailede allerjik hastalık öyküsü yoktu.

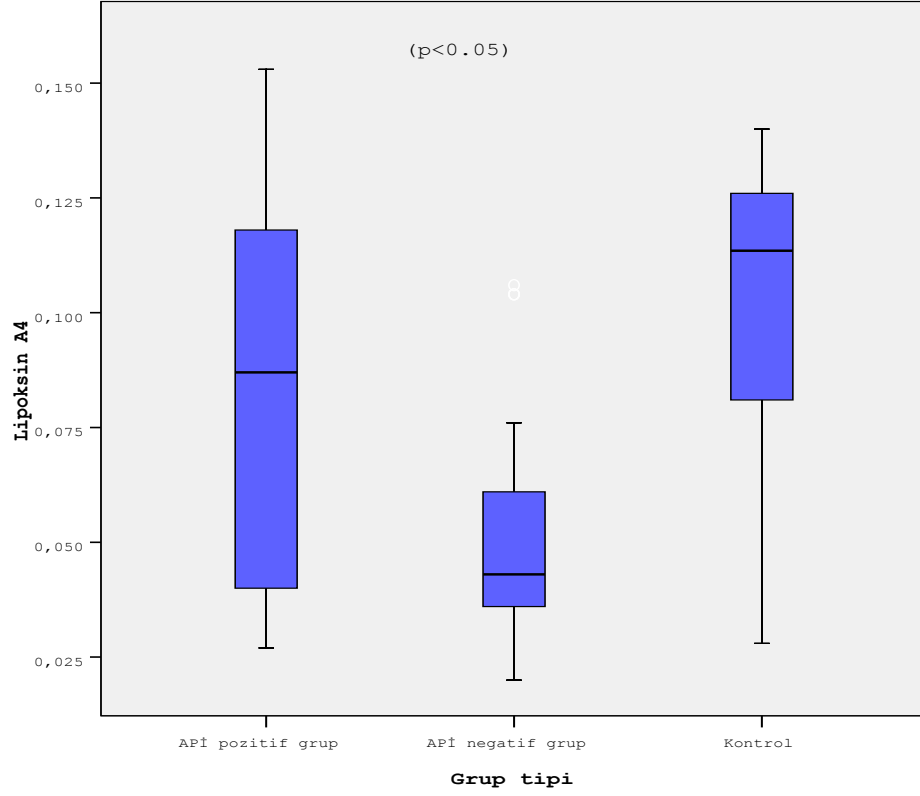
4.8. LXA4 düzeyleri

LXA4 düzeyi hışıltılı çocuklar ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında hışıltılı grupta (66 ± 35 pg/ml), kontrol grubuna (120 ± 11 pg/ml) göre belirgin olarak düşük saptandı ($p<0.05$, Mann-Whitney U test) (Şekil 3).



Şekil 3. Hışılıtlı bebeklerde ve sağlıklı kontrollerde LXA4 düzeyleri

Hışılıtlı grup API pozitif ve negatif olmak üzere 2'ye ayrılıp incelendiğinde API negatif olan grupta (51.7 ± 24.9 pg/ml) en düşük, API pozitif olan grupta (80.1 ± 40.3 pg/ml) ikinci sıklıkta ve sağlıklı kontrollerde (99.6 ± 34.8 pg/ml) en yüksek seviyede olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$, Student-Newman-Keuls test) (Şekil 4).

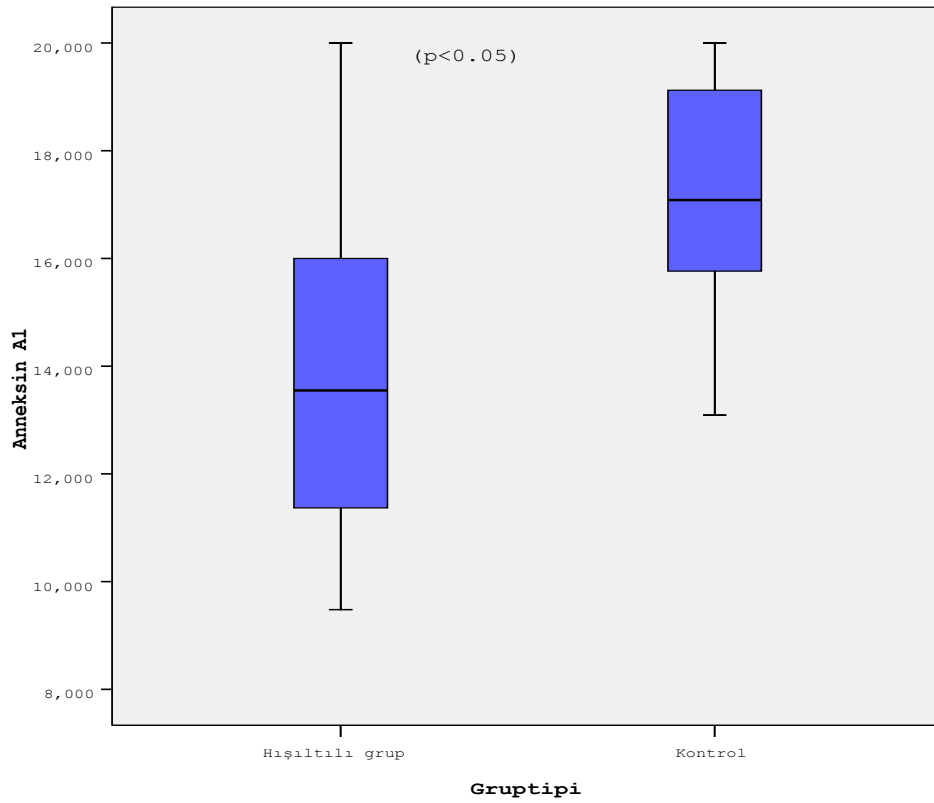


Şekil 4. API pozitif ve negatif gruplar ile sağlıklı kontrollerde LXA4 düzeyleri

API pozitif ve negatif gruplardaki tüm olgularda ilaç alanlarla almayanların LXA4 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$, T test).

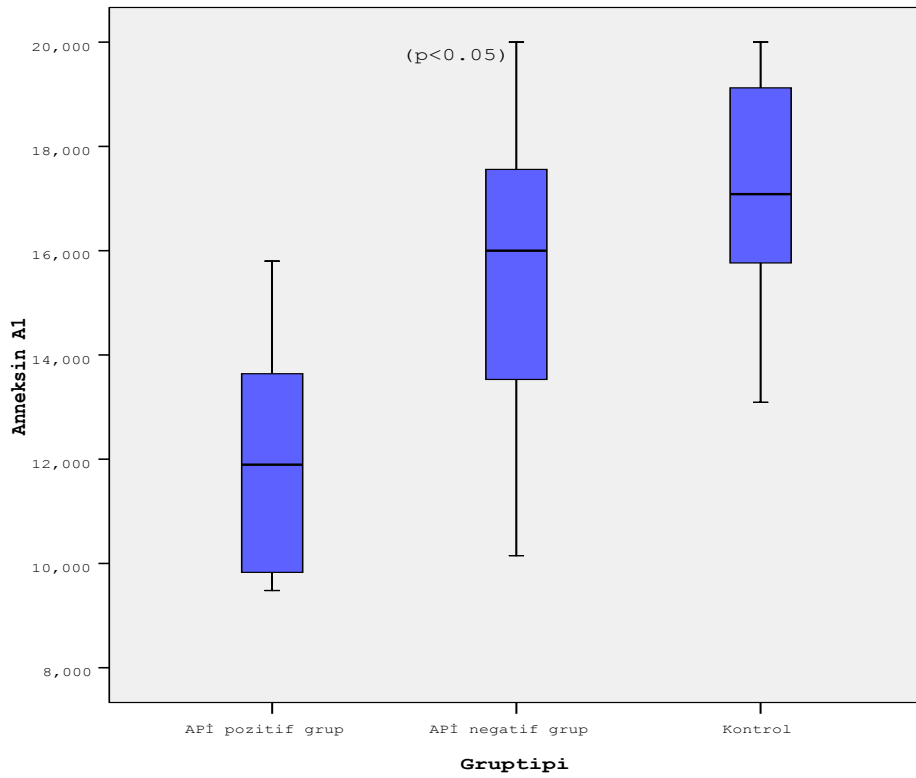
4.9. ANXA1 düzeyleri

ANXA1 düzeyleri hışılıtlı çocuklar ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında hışılıtlı grupta (14.45 ± 3.26 ng/ml), kontrol grubuna (16.40 ± 1.94 ng/ml) göre belirgin olarak düşük saptandı ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test) (Şekil 5).



Şekil 5. Hışılıtlı bebeklerde ve sağlıklı kontrollerde ANXA1 düzeyleri

Hışıltılı grup API pozitif ve negatif olmak üzere 2'ye ayrılıp incelendiğinde API pozitif olan grupta en düşük (12.07 ± 2.09 ng/ml), API negatif olan grupta daha yüksek (15.45 ± 2.68 ng/ml), kontrol grubunda ise en yüksek (17.20 ± 2.08 ng/ml) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$, Student-Newman-Keuls test) (Şekil 6).

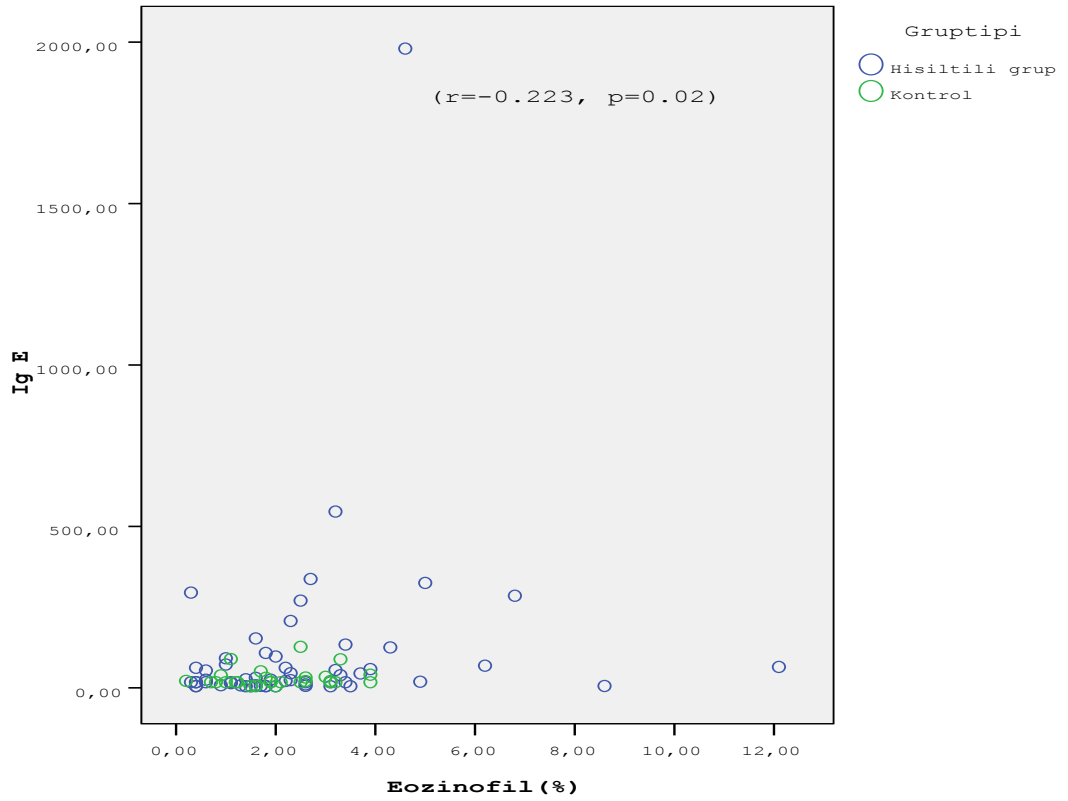


Şekil 6. API pozitif ve negatif gruplar ile sağlıklı kontrollerde ANXA1 düzeyleri

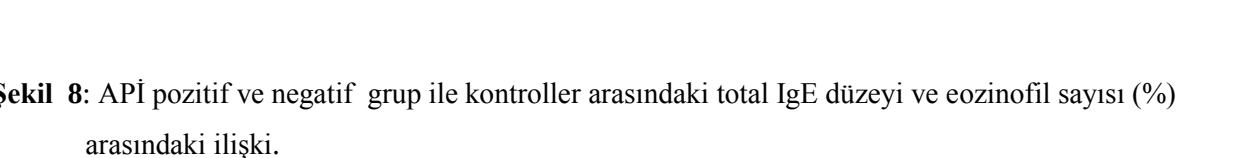
API pozitif ve negatif gruplardaki tüm olgularda ilaç alanlarla almayanların ANXA1 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$, T test).

4.10. Korelasyon Analizleri

Hışıltılı grup ve kontrol grubu arasında korelasyon analizi yapıldığında hışıltılı grupta total IgE düzeyi ve eozinofil sayıları arasında ilişki saptandı ($r=-0.223$, $p=0.02$, Spearman's test) (Şekil 7). Gruplar arasında LXA4, ANXA1, total IgE düzeyleri, absolü ve yüzde eozinofil sayıları arasında korelasyon analizi yapıldığında ilişki saptanmadı ($p>0.05$, Spearman's test)



Şekil 7: Hışıltılı grup ve kontroller arasında total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı (%) arasındaki ilişki.



5. TARTIŞMA

Hayatın erken dönemlerinde başlayan hışiltı heterojen bir durum olup, viral bronşiyolit, reaktif hava yolu hastalığı veya infantil astım yineleyen hışiltılı solunumun en sık nedenleri arasındadır. Çocukluk çağı astımının prevalansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Astım reversible bronkokonstriksiyon, havayolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu remodelingi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. LXA4 ve ANXA-1 antiinflamatuvar etkinliği olan mediyatörler olup, klinik çalışmalarda LXA4'ün ağır astımda seviyesinin düşük olduğu, deneysel çalışmalarda ise ANXA-1'in astım gelişi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 12). Yineleyen hışiltısı olan çocuklarda LXA4 ve ANXA-1 düzeyleri çalışılmamıştır.

Bu çalışmaya 59 hışiltılı çocuk ve 28 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hışiltılı çocuklar API pozitif (n=30) olanlar ve negatif (n=29) olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Yineleyen hışiltı epizodlarına ek olarak bir majör veya iki minör kriter var ise API pozitif kabul edilmiştir (51). Grupların aile öyküleri, eozinofil sayıları, IgE seviyeleri, atopi durumları, LXA4 ve ANXA-1 düzeyleri değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda artmış serum IgE düzeyi ve eozinofili astım, persistan hışiltı ve erken duyarlanma ile ilişkili bulunmuştur (74). Karakoç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocukluk çağında atopiden bağımsız eozinofili persistan astım ile ilişkilendirilmiştir. Parental astım ve eozinofil durumu arasında güçlü bir ilişki olduğu; genetiğin eozinofilik yanıtta önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürmüştür (75). Bizim çalışmamızda da istatistiksel

olarak anlamlı olmamakla beraber hışıltılı grupta ve API pozitif olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek serum IgE seviyeleri ve eozinofil sayıları saptanmıştır.

LT antagonisti olan lipoksinler 15-LO derivesi eikazonidler olup insan vücudunda endojen olarak üretilirler. LXA4'ün astımlı farelerde nötrofillerden LTB₄ üretimini ve BAL sıvısından CysLTs üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Diğer taraftan astımlı farelerde hava yolu aşırı duyarlılığının ve pulmoner inflamasyonun LXA4 analogları tarafından bloke edildiği gösterilmiştir (6). Ayrıca sentetik lipoksin analoglarının allerjen kaynaklı eotaksin formasyonunu ortadan kaldırdığı ve deneysel astım modellerinde hava yolu aşırı duyarlılığını ve pulmoner inflamasyonu engellediği de ileri sürülmüştür (6). Christie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nebülize LXA4'ün astımda LTC₄ aracılı bronkokonstriksiyondan koruduğu gösterilmiştir (76). Hışıltılı bebeklerde LXA4 düzeyleri belirsizdir. Çalışmamızda hışıltılı bebeklerdeki LXA4 düzeyleri kontrollerden daha düşük bulunmuştur. Antiinflamatuvar bir mediyatör olan LXA4'ün inflamatuvar bir durum olan hışıltı ataklarının gözlemlendiği bebeklerde azalmış olarak saptanması astımlı hastalarda yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir (6, 7, 77).

Lipoksin biyosentezi ve astımın ağırlığı arasında önemli ilişki olduğu ve dolaşımdaki bazal LXA4 düzeyinin ağır astımda orta düzeydeki astımlılara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (6). Bu durum hastalarda endojen üretimin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Farklı bir çalışmada da astımlı hastalardan bronkoalveolar lavaj sıvısı alınmış ve LXA4 düzeyi ve ilgili eikozonoidlerin seviyesi ölçülmüştür. Lipoksin biyosentez gen ekspresyonu polimeraz zincir reaksiyonu ile astımlı hastaların kanında ölçülmüştür. LXA4 reseptörleri de bronkoalveolar lavaj hücreleri ve endobronşiyal biyopsi örneklerinin lökositlerinde flowsitometri ile değerlendirilmiştir. Ağır astımlılarda ve aspirini tolere edemeyen astımlı hastalarda LXA4 düzeyi bronkoalveolar lavaj sıvısında ağır astımlı olmayanlara göre daha az saptanmıştır (7). Ayrıca LXA4 reseptör gen ve protein ekspresyonunun ağır astımlıların granülositlerinde önemli derecede azaldığı saptanmıştır (7). Sheng hua wu ve arkadaşlarının astımlı çocuklarda yaptığı bir çalışmada lökositlerde 15-LO ekspresyonu ve kan LXA4 düzeyinin hafif astımdan ağır astıma doğru kademeli olarak azaldığı, lökositlerde 5-LO ekspresyonu ve kandaki LTB₄, LTC₄, IL-5, IL-8, IL-13 ve hsCRP düzeyinin ise kademeli olarak arttığı gösterilmiştir. Kandaki LXA4 düzeyi ile pik ekspiratuar akım (PEF) ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün (FEV1) yüzde prediktif değerinden biri arasında pozitif ilişki, kandaki LTC₄ düzeyi ile PEF ve FEV1 yüzde prediktif değerinden biri arasında ise negatif ilişki tespit edilmiş. 15-LO, onun ürünü olan LXA4 ve 5-LO, onun ürünü olan LTB₄, LTC₄ arasında ağır astımdan

hafif astıma doğru ters değişiklikler gözlenmiştir (78). Bu durum astımın ağırlığına göre LXA4 üretiminde yetersizlik, LT üretiminde ise aşırılık olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ağır astımlılarda LXA4 düzeyinin azalmasından yola çıkarak API pozitif grupta LXA4 düzeylerinin daha düşük olabileceğini düşündük, ancak API negatif grupta daha düşük, API pozitif grupta ise daha yüksek bulunmuştur. Bu durum API negatif grubun içinde hışıltısı persistan seyredip astıma dönüşebilecek bebeklerin çoğunlukta olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca API pozitif grupta inflamasyona yanıt olarak LXA4'ün artmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ni CM ve arkadaşları tarafından 69 hastanın kaldığı bir çalışmada hastalar akut bronşiolit, bronşiyal astım ve akut gastroenterit şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Tüm olguların LXA4 düzeylerine bakılmış astımlı hastalarda en düşük düzeyler tespit edilmekle beraber gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada LXA4 düzeyinin yaşa bağımlı olarak değiştığı, erişkin astımlılarda olduğu gibi yaşı daha büyük olan astımlı grupta LXA4 düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (79).

Bizim çalışmamızda ilaç kullanımının da LXA4 düzeyini etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. API negatif grupta ilaç kullanan hastaların hepsi montelukast sodyum alırken, API pozitif grupta daha az sayıda hasta montelukast sodyum kullanmakta idi. Ancak ilaç alan ve almayanlar arasında LXA4 düzeyi istatistiksel olarak farklılık göstermemekte idi. Ayrıca yapılan çalışmalarda ilaç kullanımı ve LXA4 düzeyleri arasında bir ilişkiye de rastlanmamıştır.

Son zamanlarda ANXA1 ve ANXA1 derivesi Ac2-26 peptidin LXA4 reseptörlerini aktive ettiği gösterilmiştir (80). Bu durum ANXA1 derivesi Ac2-26 peptidin ve LXA4'ün inflamatuvar mediyatörlerin salınımını ve lökosit birikimini inhibe eden G protein -coupled reseptörler aracılığıyla birlikte hareket ettiğini düşündürmektedir (80). Ayrıca ratlarda ANXA1 ve LXA4 reseptörleri eksprese edilmiş ve LXA4 analogları tarafından eozinofil birikimi, ödem, eotaksin formasyonu ve allerjik plörezi gibi bazı allerjik durumlar inhibe edilmiştir (81) Son çalışmalar lipoksinleri antiallerjik tedaviler için güçlü adaylar olarak göstermiş ve sonrasında ANXA1'in bu alandaki etkileri merak konusu olarak çalışmalar yapılmıştır (82).

ANXA-1 ve deriveleri glukokortikoidler gibi, eikozanoid sentezini inhibe eder, lökositlerin göçünü engeller ve inflamatuvar hücrelerin apoptozisini uyarırlar (8). Sitokinler makrofaj ve

lenfosit gibi aktive hücrelerde polipeptitler tarafından üretilerek immün ve inflamatuvar cevabı düzenlerler (8).

IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12 gibi bazı sitokinler proinflammatuvar, bazıları da IL-4, IL-10 gibi antiinflammatuvar özelliğe sahiptirler (8). Bir çalışmada IL-10 salınımı ile ANXA-1'in antiinflammatuvar etki yaptığı gösterilmiştir.

Makrofaj hücre kültürü yapılarak rekombinant ANXA-1 ile IL-10 salınımının zaman ve doza bağımlı olarak arttığı, NO salınımını ve NO mRNA ekspresyonunun ise doza bağımlı olarak azaldığı gösterilmiştir (8).

Hava yollarındaki sıvılarda ANXA-1 bol miktarda salınmaktadır (12). Sigara içenlerde (10) ve kistik fibrozis (11) gibi akciğerlerinde inflamatuvar durum söz konusu olanlarda 37 kDa ağırlığındaki ANXA-1 yerine 33 kDa ağırlığında ANXA-1 salınmaktadır. Bu durum inflamatuvar durumlarda hasarlı ANXA-1 salınımının arttığını düşündürmektedir (12).

Yapılan çalışmalarda ANXA-1'in romatoid artrit ve kistik fibrozis gibi inflamatuvar hastalıklardaki önemi gösterilmiştir (12). Ng FS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Th2 hücre ağırlıklı ANXA-1 eksik pulmoner inflamasyonu olan farelerde dışarıdan verilen ANXA-1 N-terminal peptidin antiinflammatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (12).

Bandeira-Melo ve arkadaşları da ANXA1 derivesi Ac2-26 peptidin birçok sistemde antiinflammatuvar etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir (82). Plevral boşluğu ovalbumin verilerek duyarlılaştırılan farelere antiallerjik ajan olarak düşünülen Ac2-26 peptid vermişlerdir. Bu peptid mast hücre degranulasyonunu, plazma protein kaçağını, nötrofil ve eozinofillerin birikimini inhibe etmiştir. Allerjik yanıtta öncül mediyatör olan histamin ve eotaksin salınımı da önlenmiştir. Böylece allerjik inflamasyon varlığında ANXA1 derivelerinin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (82).

Astımlı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında ANXA1 proteini bulunmaktadır. Ancak allerji ve astım patogeneğinde ANXA-1'in fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. ANXA-1 eksik fareler ovalbuminle duyarlılaştırılıp sonrasında aerosolize ovalbumin ile provokasyon yapılmış, hava yolu direnci ve akciğer kompliyansına, total ve allerjene spesifik antikor cevabına bakılmıştır. Allerjene spesifik ve total IgE, IgG2a ve IgG2b düzeyi ANXA-1 eksik farelerde oldukça yüksek bulunmuştur. İn hale metakolinle yapılan test sonrasında da ANXA-1 eksik farelerde hava yolu aşırı duyarlılığında artış saptanmıştır. ANXA-1 eksik farelerde

allerjene spesifik ve total artmış antikor cevabının varlığı ve hava yolu aşırı duyarlılığı ANXA-1'in astım gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (12). Bizim çalışmamızda da hışıltılı bebeklerde kontrol grubuna göre daha düşük ANXA1 seviyeleri saptanmıştır.

Ayrıca API pozitif hışıltılı grupta da ANXA1 düzeyleri en düşük seviyede, API negatif olan grupta daha yüksek, kontrol grubunda ise en yüksek bulunmuştur. Bu durum inflamasyonun derecesi ile orantılı olarak ANXA1 düzeylerinin değişebileceğini düşündürmüştür.

Hışıltılı bebeklere anneksin deriveleri verilerek inflamasyonun baskılanıp astım gelişiminin önlenmesi açısından umut vericidir.

İnsan nötrofillerinden pleitropik reseptör formil peptit reseptör benzeri 1 (FPRL1)/LXA4 reseptörleri (ALX) eksprese edilir. Bu reseptörler akut faz reaktanı olan serum amiloid A ve antiinflamatuvar lipidlerden LXA4, 15-epi-LXA4 ve ANXA1 bağlarlar (83). Böylece nötrofil birikimi engellenerek dermal inflamasyon, iskemi ve reperfüzyon hasarı, astım, kistik fibrozis, peritonit, kolit ve glomerulonefrit gibi inflamatuvar durumlarda hastalığın ağırlığı önlenabilir (83). Son veriler FPRL1/ALX reseptörleri üzerinden etki eden iki endojen antiinflamatuvar mekanizmadan bahsetmektedir (84, 85). ANXA1 ve ANXA1 mimetik peptid Ac2-26, 15-epi-LXA4 nötrofil infiltrasyonunu ve hava keselerinden inflamatuvar mediyatörlerin üretimini azaltır. 15-epi-LXA4 ve Ac2-26 peptid mezenterik iskemi-reperfüzyon ve miyokard infarktüsünün olduğu fare modellerinde endotele yapışan lökositlerin ayrılmasına neden olur. Ayrıca LXA4 ve Ac2-26 peptid makrofajlar tarafından apoptotik nötrofillerin fagositozunu kolaylaştırır. Tüm bu bulgular inflamasyonun çözülmesi için endojen antiinflamatuvar ajan olan LXA4 ve ANXA1'in etkileşim halinde olduğunu göstermektedir (83). Bizim çalışmamızda da hışıltılı olan grupta hem LXA4 hem de ANXA1 seviyelerinin kontrol grubuna göre düşüklüğü bu iki antiinflamatuvar mekanizmanın birbirinden etkileştiğini düşündürmektedir. Ancak ANXA1 API pozitif grupta en düşük seviyede bulunurken, LXA4 API negatif grupta en düşük seviyede bulunmuştur. Ayrıca bu iki mediyatör arasında korelasyon analizi yapılmış ve anlamlı sonuç bulunmamıştır. Bu sonuçlar da bu iki antiinflamatuvar mekanizmanın birbirinden etkileştiği düşüncesinden uzaklaştırmıştır. Yapılacak yeni çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

Bu çalışma yineleyen hışıltılı olan bebeklerde LXA4 ve ANXA1 seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hışıltılı bebeklerde LXA4 ve ANXA1 seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu durum optimal tedavisi olmayan astımda yeni tedavi seçenekleri açısından umut vericidir.

6. SONUÇLAR

1. Hışılıtlı grupta ve API pozitif olan grupta serum total IgE düzeyi, yüzde eozinofil sayıları ve absolü eozinofil sayıları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).
2. LXA4 düzeyi hışılıtlı bebeklerde ve API negatif olan grupta düşük seviyelerde olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.05$).
3. ANXA1 düzeyi hışılıtlı bebeklerde ve API pozitif olan grupta düşük seviyelerde olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.05$).
4. Hışılıtlı grupta ve API pozitif olan grupta total serum IgE düzeyi ile eozinofil yüzdeleri ve absolü eozinofil sayıları arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$).
5. Gruplar arasında LXA4 ve ANXA1 seviyeleri, total serum IgE düzeyi, eozinofil yüzdeleri ve absolü eozinofil sayıları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Asher MI, Keil U, Anderson HR et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
2. Bisgaard H, Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723-28.
3. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007;62(2):102-12.
4. Humbert M, Kay AB. Chronic inflammation in asthma in *Asthma*, editors: Chung F, Fabbri LM. *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 126-37.
5. Chavis C, Vachier I, Chanez P, Bousquet J, Godard P. 5(S),15(S)-dihydroxyeicosatetraenoic acid and lipoxin generation in human polymorphonuclear cells: dual specificity of 5-lipoxygenase towards endogenous and exogenous precursors. *J Exp Med* 1996; 183: 1633-43.
6. Levy BD, De Sanctis GT, et al. Multipronged inhibition of airway hyperresponsiveness and inflammation by lipoxin A4. *Nat Med* 2002; 8: 1018–23.
7. Planagumà A, Kazani S, Marigowda G et al. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 574-82.
8. Ferlazzo V, D'Agostino P, Milano S et al. Anti-inflammatory effects of annexin-1: stimulation of IL-10 release and inhibition of nitric oxide synthesis. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1363-69.

9. Parente L, Solito E. Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein. *Inflamm Res* 2004; 53: 125-32.
10. Smith SF, Tetley TD, Guz A, Flower RJ. Detection of lipocortin 1 in human lung lavage fluid: lipocortin degradation as a possible proteolytic mechanism in the control of inflammatory mediators and inflammation. *Environ Health Perspect* 1990; 85: 135–44.
11. Vishwanatha JK, Davis RG, Rubinstein I, Floreani A. Annexin I degradation in bronchoalveolar lavage fluids from healthy smokers: a possible mechanism of inflammation. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2559–64.
12. Ng FS, Wong KY, Guan SP et al. Annexin-1-deficient mice exhibit spontaneous airway hyperresponsiveness and exacerbated allergen-specific antibody responses in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1793-803.
13. Jayesh M Bhatt, Alan R Smyth. The management of pre-school wheeze. *Paediatric Respiratory Reviews* 2011; 12: 70-77.
14. Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 77-79.
15. Herberto José Chong Neto, Nelson Augusto Rosário. Wheezing in infancy: epidemiology, investigation, and treatment. *Pediatr (Rio J)*. 2010; 86: 171-78.
16. Lowe L, Murray CS, Martin L et al. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child* 2004; 89: 540-43.
17. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 522-29.
18. Türктаş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World asthma meeting. 9-13 Aralık1998. Barselona/ İspanya. *Eur Respir J* 1998; 29:52
19. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-110.

20. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-94
21. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
22. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
23. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 169-74.
24. Balfour-Lynn IM. Why do viruses make infants wheeze? *Arch Dis Child* 1996; 74: 251-59.
25. Silvestri M, Sabatini F, Defilippi AC, Rossi GA. The wheezy infant – immunological and molecular considerations. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004; 5: 81-87.
26. Basyigit I, Yildiz F, Ozkara SK. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1400-5.
27. Warner JO, Pohunek P, Marguet C, Roche WR, Clough JB. Issues in understanding childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 473-76.
28. Çelik GE, Mısırlıgil Z. Astım. Mısırlıgil Z (Editör), *Allerjik Hastalıklar*, Birinci baskı, Ankara: Antıp A.S. Yayınları 2004; 170-221.
29. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-38.
30. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370: 758-64.
31. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004 ;5: 155-61.
32. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 661-75.
33. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 193-97.

34. Castro-Rodríguez JA. Association between asthma and viral infections. *An Pediatr* 2007; 67: 161-68.
35. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol* 2008; 36: 280-90.
36. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 78-85.
37. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1344-49.
38. Herrera-Trujillo M, Barraza-Villarreal A, Lazcano-Ponce E et al. Current wheezing, puberty, and obesity among Mexican adolescent females and young women. *J Asthma*. 2005; 42: 705-709.
39. Garcia-Marcos L, Arnedo A, Busquets-Monge R et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1174-78.
40. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-110.
41. Boehmer AL, Merkus PJ. Asthma therapy for children under 5 years of age. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 34-41
42. Kanengiser S, Dozor AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 144-49.
43. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute. Revised, 2011.
44. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 41-47.
45. Modified Keresmar CM. The respiratory system. In Behrman RE, Kleigman RM (eds): *Nelson Essentials of pediatrics*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, 445.
46. Hogg C, Bush A. Childhood asthma--all that wheezes is not inflammation. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 991-94.

47. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-75.
48. Martinez F. Clinical features of the wheezy infant. In: Martinez F, Godfrey S, editors. *Wheezing disorders in the preschool child*. New York: Martin Dunitz 2003; 55–72.
49. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Fernando D, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-406.
50. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105-10.
51. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-87.
52. Samuelsson B, Dahlén SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-76.
53. O'Byrne PM. Leukotriene bronchoconstriction induced by allergen and exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 68-72.
54. Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Trihydroxytetraenes: a novel series of compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 943–49.
55. Stables MJ, Gilroy DW. Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Prog Lipid Res.* 2011; 50: 35-51.
56. Kim SJ. Formation of lipoxins by alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 150: 870–76.
57. Cristol JP, Sirois P. Comparative activity of leukotriene D₄, 5,6 dihydroxyeicosatetraenoic acid and lipoxin A on guinea pig lung parenchyma and ileum smooth muscle. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1988; 59: 423–26.

58. Lee TH, Crea AE, Gant V et al. Identification of lipoxin A4 and its relationship to the sulfidopeptide leukotrienes C4, D4, and E4 in the bronchoalveolar lavage fluids obtained from patients with selected pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1453-58.
59. Edenius C, Kumlin M, Bjork T, Anggard A, Lindgren JA. Lipoxin formation in human nasal polyps and bronchial tissue. *FEBS Lett* 1990; 272: 25–28.
60. Bonnans C, Chanez P, Chavis C. Lipoxins in asthma: potential therapeutic mediators on bronchial inflammation? *Allergy* 2004; 59: 1027-41.
61. Bonnans C, Vachier I, Chavis C et al. Lipoxins are potential endogenous antiinflammatory mediators in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1531–35.
62. Christie PE, Spur BW, Lee TH. The effects of lipoxin A4 on airway responses in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1281-84.
63. Christmas, P., Callaway, J., Fallon, J., Jones, J., and Haigler, H. T. Selective secretion of annexin 1, a protein without a signal sequence, by the human prostate gland. *J Biol Chem* 1991; 266: 2499–507.
64. Lim LH, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule. *FASEB J* 2007; 21: 968-75.
65. Gerke V and Moss ES. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; 82: 331-71.
66. Rand JH. “Annexinopathies”—a new class of diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 1035–36.
67. Kaneko N, Matsuda R, Toda M, and Shimamoto K. Inhibition of annexin V-dependent Ca(2_i) movement in large unilamellar vesicles by K201, a new 1,4-benzothiazepine derivative. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1330: 1–7.
68. Hachida M, Lu H, Kaneko N et al. Protective effect of JTV519 (K201), a new 1,4-benzothiazepine derivative, on prolonged myocardial preservation. *Transplant Proc* 1999; 31: 996–1000.

69. Gunteskı-Hamblın AM, Song GJ, Walsh RA et al. Annexin VI overexpression targeted to heart alters cardiomyocyte function in transgenic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996; 270: 1091–100.
70. Hayes MJ, Moss SE. Annexins and disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 1166-70.
71. D'Acquisto F, Perretti M, Flower RJ. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 152-69.
72. Kim S-W, Rhee HJ, Ko J et al. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 by annexin I. Specific interaction model and mapping of the interaction site. *J Biol Chem* 2001; 276: 15712–19.
73. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Inhibitory effect of peptides derived from the N-terminus of lipocortin 1 on arachidonic acid release and proliferation in the A549 cell line: identification of E-QE-Y-V as a crucial component. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 975–83.
74. Sherrill DL, Stein R, Halonen M et al. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 28-36.
75. Karakoc F, Remes ST, Martinez FD, Wright AL. The association between persistent eosinophilia and asthma in childhood is independent of atopic status. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 51-56.
76. Christie PE, Spur BW, Lee TH. The effects of lipoxin A4 on airway responses in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1281-84.
77. Tahan F, Saraymen R, Gumus H. The role of lipoxin A4 in exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *J Asthma* 2008; 45: 161-64.
78. Wu SH, Yin PL, Zhang YM, Tao HX. Reversed changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with asthma in different severity degree. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 333-40.
79. Ni CM, Yang W, Wan KS. Serum levels of lipoxin A(4) do not predict the development of subsequent asthma among young children with acute bronchiolitis. *J Asthma* 2011; 48: 576-80.

- 80.** Perretti M. The annexin 1 receptor(s): is the plot unravelling? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 574-79.
- 81.** Chiang N, Takano T, Arita M, Watanabe S, Serhan CN. A novel rat lipoxin A4 receptor that is conserved in structure and function. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 89-98.
- 82.** Bandeira-Melo C, Bonavita AG, Diaz BL et al. A novel effect for annexin 1-derived peptide ac2-26: reduction of allergic inflammation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 1416-22.
- 83.** El Kebir D, József L, Filep JG. Opposing regulation of neutrophil apoptosis through the formyl peptide receptor-like 1/lipoxin A4 receptor: implications for resolution of inflammation. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 600-606.
- 84.** Gavins FN, Sawmynaden P, Chatterjee BE, Peretti M. A twist in anti-inflammation: annexin 1 acts via the lipoxin A4 receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005; 73: 211-19.
- 85.** Maderna P, Cottell CD, Toivonen T et al. FPR2/ ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A4 and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. *FASEB J* 2010; 24: 4240-49.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Dr. Hatice EKE GÜNGÖR'e ait "HIŞILTILI BEBEKLERDE LİPOKSİN A4 VE ANNEKSİN A1 DÜZEYLERİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları **Anabilim Dalı'** nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:24.8.2012

İmza:

Başkan Doç. Dr. Fulya TAHAN İmza

Üye Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU İmza

Üye Doç. Dr. Mehmet KÖSE..... İmza