

XXV. Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI)* Kongresi 2006 Viyana'da Türkiye'den En İyi Araştırma Ödülü Alan Çalışmalar



Üç-Altı Yaş Astımlı Çocuklarda Adenozin 5'-Monofosfat (AMP)'a Bronşiyal Yanıt

A. BAKIRTAŞ*, İ. TÜRKTAŞ*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astım Bilim Dalı, ANKARA

Giriş: Adenozin 5'-monofosfat (AMP) ile ölçülen bronşiyal hiperreaktivitenin astımda allerjik inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen her astımlı hastanın AMP'ye yanıt vermediği dikkat çekmektedir.

Amaç: Bu çalışma, departmanımızda astım tanısı ile izlenen üç-altı yaş grubundaki çocuklarda AMP provokasyonuna yanıtı belirleyen faktörleri araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Departmanımızda AMP ile bronş provokasyonu yapılmış 63 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş, sonuçlar lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm hastaların epidermal deri testleri, serum IgE düzeyleri, periferik kan eozinofil yüzdeleri ile metakolin ve AMP ile bronş provokasyon testleri yapılmıştır. Konsantrasyonların metakolinde < 16 mg/mL, AMP'de ≤ 200 mg/mL'de bulunması pozitif yanıt olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların üçte birinde aeroallerjen duyarlılığı saptanmıştır. Dört hasta dışında tüm hastalar metakolin provokasyonuna yanıt verdikleri halde, AMP yanıtı hastaların %46'sında alınabilmiştir. Metakolin ve AMP yanıtı alınan hastalarda ortalama konsantrasyonun sırasıyla 0.55 mg/mL (0.004-9.19) ve 10.53 mg/mL (0.59-342.89) olduğu görülmüştür. AMP'ye yanıt veren tüm hastalar metakoline de yanıt vermiştir. AMP'ye yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet,

* EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

doğum ağırlığı, astım süresi, ilk vizing epizodunda yaş, evde sigara teması, ailede astım öyküsü, deri testiyle atopik duyarlanma, atopik egzama, allerjik rinit ve ortalama metakolin konsantrasyonları açısından fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1). Serum IgE düzeyi ve periferik kan eozinofilisi ($> 4\%$), AMP provokasyonu pozitif bulunan hastalarda, bulunmayanlara göre önemli oranda yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p = 0.011$ ve $p = 0.019$). Serum IgE düzeyi, periferik kanda eozinofili ve deri testi ile belirlenen atopik duyarlanma çok değişkenli lojistik regresyon modelinde incelendiğinde, üç- altı yaş arası astımlı çocuklarda AMP yanıtını belirleyen bağımsız faktörün sadece periferik kan eozinofilisi olduğu görülmüştür (OR= 5.14; %95 CI= 1.23-2.47; $p = 0.025$).

Sonuç: Astımlı hastalarda AMP bronş provokasyonuna alınacak yanıt, erişkinlerden farklı olarak küçük çocuklarda atopi göstergeleri yerine periferik kan eozinofilisi ile öngörülebilir.

Tablo 1. Üç-altı yaş arasındaki astımlı çocukların AMP yanıtına göre karşılaştırılması.

	AMP provokatif konsantrasyonu (mg/mL)		p
	≤ 200	> 200	
Erkek (%)	16 (55.2)	21 (61.8)	0.596
Yaş (ort. ± SS)*	54.13 ± 10.40	51.55 ± 8.66	0.287
Doğum ağırlığı, (g) (ort. ± SS)*	3361.72 ± 520.00	3365 ± 414.75	0.978
Astım süresi, ay (aralık)	30 (24-56)	33.5 (24-64)	0.694
İlk vizing epizodunda yaş, ay (aralık)	18 (3-48)	12 (2-48)	0.203
Evde sigara maruziyeti (%)	15 (51.7)	12 (35.3)	0.189
Ailede astım öyküsü (%)	7 (24.1)	4 (11.8)	0.197
Aeroallerjen duyarlanma (%)	13 (44.8)	8 (23.5)	0.074
Atopik dermatit (%)	4 (13.8)	3 (8.8)	0.694
Allerjik rinokonjunktivit (%)	9 (31)	8 (24.2)	0.550
Serum IgE düzeyi, IU/mL (aralık)	56.4 (3.67-1548)	28.2 (2.32-3.99)	0.011
Periferik kan eozinofilisi, (%)	11 (37.9)	4 (11.7)	0.019
Ortalama provokatif metakolin konsantrasyonu (mg/mL) (aralık)	0.42 (0.05-8.77)	0.72 (0.04-9.19)	0.177

*: Ortalama ± standart sapma.

Not: Bu çalışma, Pediatric Allergy&Immunology Dergisi'nde basıma kabul edilmiştir.



Astımda Oksidatif Stres ve Antioksidan Enzimlerin Genetik Varyantlarının Rolü

H. ERCAN*, E. BİR BEN*, Ö. KESKİN*, Ç. KARAASLAN*,
Ö. UYSAL SOYER*, E. ALYAMAÇ DİZDAR*, C. SAÇKESEN*,
T. BESLER**, Ö. KALAYCI*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi,

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, ANKARA

Amaç: Oksidatif stres belirteçleri ve antioksidan savunma mekanizmaları ile astım tanısı, astım fenotipleri ve astım şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak; oksidatif strese etki eden klinik, laboratuvar, demografik ve genetik faktörleri belirlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 6-18 yaş arasında 196 hafif astımlı, 116 orta-ağır astımlı ve 187 sağlıklı çocuk alındı. Sistemik oksidatif stres göstergesi olarak plazma redükte glutatyon ve malondialdehid düzeyleri ölçüldü. Total IgE, eozinofil sayısı ve FEV₁ değerleri belirlendi. Cinsiyet, yaş, aile öyküsü, sigara dumanı ile karşılaşma ve evcil hayvan varlığı sorgulandı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve PCR-RFLP yöntemiyle glutatyon-S-transferaz enziminin GSTT1, GSTM1, GSTP1 alt grupları ve ekstraselüler süperoksit dismutazın (ECSOD) polimorfizmleri belirlendi. Oksidatif stresin astım hastalığına ve astım şiddetine olan etkileri analiz edildi.

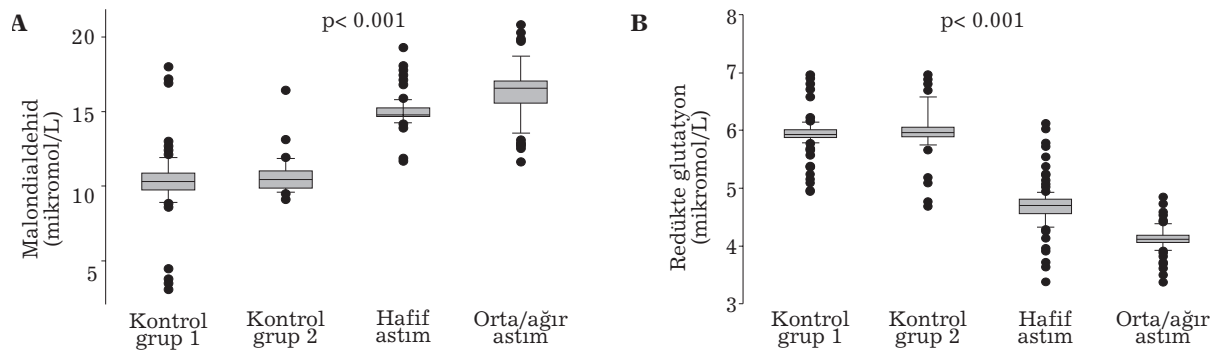
Bulgular: Redükte glutatyon ve malondialdehidin hafif astım, orta-ağır astım ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı düzeylerde olduğu görüldü (Şekil 1).

Lojistik regresyon analizinin sonuçları, glutatyon ve malondialdehid düzeyini etkileyen en önemli faktörün astım hastalığı ($p < 0.0001$, OR= 56.188, %95 CI= 22.142-142.582 ve $p < 0.0001$, OR= 17.980, %95 CI= 10.769-30.018) ve astımlı hastalarda da astımın ağırlık derecesi ($p < 0.0001$, OR= 44.692, %95 CI= 21.305-93.749 ve $p < 0.0001$, OR= 14.039, %95 CI= 7.819-25.207) olduğunu ortaya koydu.

Astım hastalarında GSTP1 genotipi ile glutatyon ve malondialdehid düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p = 0.017$ ve $p = 0.009$). GSTP1 Val/Val genotipine sahip olan astımlı hastaların GSTP1 İle/İle ve GSTP1 İle/Val genotipine sahip olan astımlı hastalara göre plazma glutatyon düzeylerinin daha düşük, malondialdehid düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Astım hastaları ve kontrol grubundaki çocuklarda genotiplendirilen enzimlerin polimorfizmlerinin görülme sıklığı arasında fark bulunamadı. Ancak GSTP1 Val/Val genotipinin orta-ağır astımlı hastalarda hafif astımlı hastalardan daha sık görüldüğü saptandı ($p = 0.003$). GSTP1 Val/Val genotipine sahip olmanın astım ağırlık derecesini bağımsız olarak artırdığı ortaya konuldu (OR= 4.2; %95 CI= 1.581-11.214, $p = 0.004$).

Sonuç: Bu çalışma, astım hastalarının sağlıklı bireylere göre çok daha güçlü bir oksidatif strese sahip olduklarını göstermektedir. Bu stres artan astım şiddeti ile doğru orantılı olarak belirgin hale gelmektedir. Sonuçlarımız, antioksidan enzimlerden GSTP1'e ait genetik varyantların astım tanısını etkilememekle beraber, oksidatif stres üzerinden astım şiddetini etkileyebileceğini düşündürmektedir.



Şekil 1. Hafif astım, orta-ağır astım ve sağlıklı kontrol gruplarında

A. Malondialdehid düzeyleri,

B. Redükte glutatyon.



İki-Beş Yaş Arası Çocuklarda Akut Astım Tedavisinde Oral Montelukast Kullanımı

K. HARMANCI*, A. BAKIRTAŞ*, İ. TÜRKTAŞ*, T. DEĞİM*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astım Bilim Dalı, ANKARA

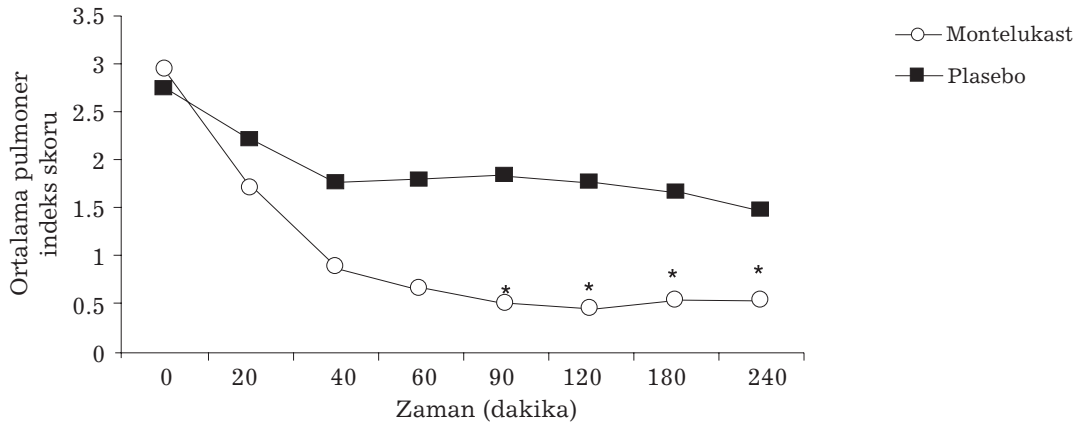
Giriş: Kronik astım tedavisinde oral yolla kullanılan lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)'nin akut astım tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Amaç: Bu çalışma, hafif-orta şiddette astım atağı ile gelen iki-beş yaş arası çocuklarda 4 mg oral montelukast tabletin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Pulmoner indeks skoru ve "Global Initiative for Asthma (GINA)" ya göre hafif-orta şiddette astım atağı tanısı alan 51 çocuk salbutamol nebulizasyonu ile aynı anda çift-kör, randomize yöntemle oral 4 mg montelukast ya da plasebo tablet almış ve dört saat süreyle departmanımızda izlenmiştir.

Bulgular: Pulmoner indeks skoru, montelukast grubunda plaseboya göre 90. dakikadan itibaren önemli oranda düşük bulunmuştur ($p= 0.01$). Bu fark tedavinin 120., 180. ve 240. dakikalarında da devam etmiştir (sırasıyla, $p= 0.008$, $p= 0.02$, $p= 0.048$) (Şekil 1). Oral steroid gereksinimi ve hastaneye yatış oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür (sırasıyla, $p= 0.22$, $p= 0.34$).

Sonuç: Beş yaşından küçük çocukların hafif-orta şiddetteki astım atağı tedavisinde bronkodilatör ile kombine kullanılan tek doz (4 mg) oral montelukast, steroid gereksinimi ve hastaneye yatış oranlarını etkilemeden klinik iyileşmede ek yarar sağlamaktadır.



Şekil 1. Pulmoner indeks skorunun zaman bağımlı değişimi.

Not: Bu çalışma, Annals of Allergy, Asthma&Immunology Dergisi'nin 2006 Mayıs sayısında yayınlanmıştır.



İntranazal OVA-İmmünoterapi Grubundan Splenositlerin Adoptif Transferi Alıcı BALB/c'lerde Astım Gelişiminde Histopatolojik Değişiklikleri Engeller ve IL-10 ve IFN- γ Sentezini Arttırır

T. AKKOÇ*, A. EİFAN*, M. AYDOĞAN*, S. ÖZKARA**, N. NADİR BAHÇECİLER*, I. BERAT BARLAN*

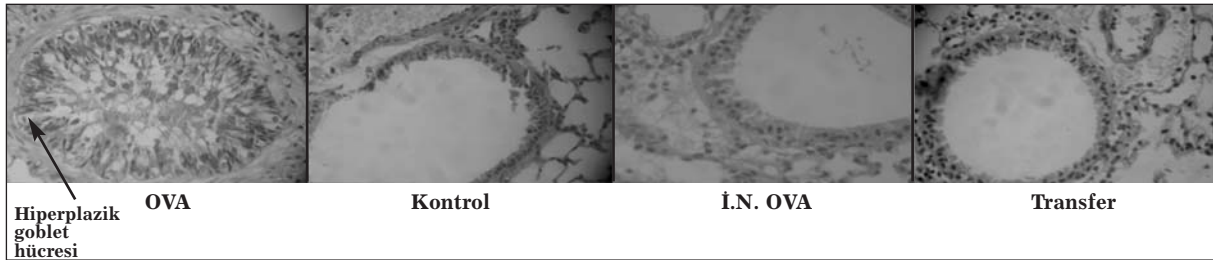
* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı,
** Haydarpaşa Numune Hastanesi, Patoloji Bölümü, İSTANBUL

Amaç: Bu çalışmada, intranazal ovalbumin (OVA) immünoterapisi alan BALB/c farelerden izole edilen splenositlerin astım modeli geliştirilmeden önce naive alıcı farelere transferinin akciğerlerdeki histopatolojik değişiklikler ve sitokin profili üzerine etkisi araştırılmıştır.

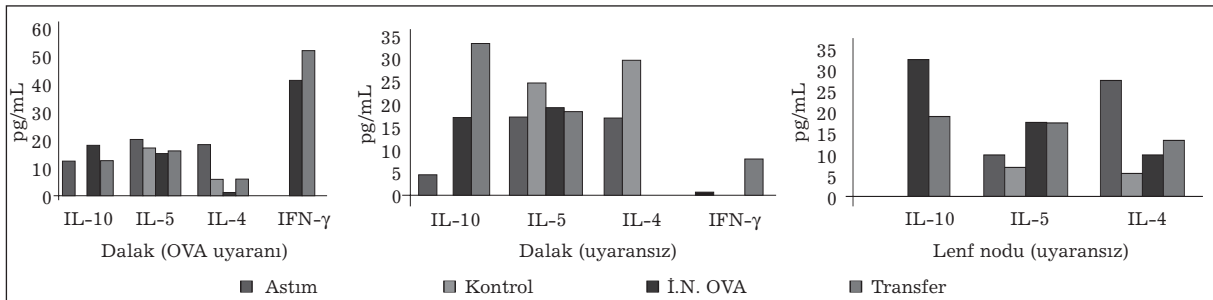
Materyal ve Metod: BALB/c fareler dört gruba ayrıldı. I. gruptaki BALB/c'lere 100 μ g OVA immünoterapisi altı gün intranazal (i.n.) yolla verildi (i.n. OVA grubu). II. gruptaki alıcı BALB/c'lere i.n. OVA immünoterapisi alan gruptan izole edilen splenositler CFSE ile işaretlenerek intravenöz (IV) yolla verildi (transfer grubu). I., II. ve III. (astım grubu) gruptaki farelerde iki adet intraperitoneal OVA (sensitizasyon) ve yedi adet aerosol OVA (challenge) uygulaması ile astım modeli oluşturuldu. IV. gruptaki farelere hiçbir uygulamada bulunulmadı (kontrol grubu). Çalışma sonunda tüm gruplardaki BALB/c'lerin akciğerlerinde histopatolojik inceleme, dalak ve lenf nodu splenositlerinden interlökin (IL)-4, IL-5, IL-10 ve interferon-gama (IFN- γ) düzeylerine ve flow-sitometrik analizle CFSE işaretli hücrelere bakıldı.

Bulgular: CFSE işaretli splenositler alıcı farelerin lenf nodunda ve dalaklarında görüldü. İ.n. OVA ve transfer grubundaki farelerin akciğer histopatolojik incelemelerinde büyük hava yollarında düz kas kütlesi ve tüm kalınlıktaki artışı astım grubuna göre baskıladı (Resim 1). Uygulanan adoptif transfer hava yolu inflamasyonunu da baskıladı. İ.n. OVA ve transfer grubunda splenosit kültür süpernatantlarında IL-10 ve IFN- γ düzeyleri artarken, IL-4 ve IL-5 düzeyleri kontrol ve astım gruplarına kıyasla baskılandı (Şekil 1). Lenf nodu lenfosit kültür süpernatantlarında i.n. OVA immünoterapisi alan grup ve transfer grubunda IL-10 düzeyi artarken, IL-4 düzeyi astım grubuna göre baskılandı.

Sonuç: i.n. OVA immünoterapisi alan BALB/c farelerden astım modeli oluşturulmadan önce naive BALB/c'lere yapılan adoptif transfer hava yollarında düz kas kütlesini ve inflamasyonu baskıladı, IL-10 ve IFN- γ sitokin salınımını arttırmaktadır.



Resim 1. BALB/c'ye göre akciğer histopatolojik incelemeleri; OVA, İ.N. OVA, transfer ve kontrol gruplarında hava yolu kesitleri.



Şekil 1. Astım, kontrol, İ.N. OVA ve transfer gruplarında IL-10, IL-5, IL-4 ve IFN- γ düzeyleri.



Yenidoğan Döneminde Sepsis Geçirmenin Yaşamın Daha Sonraki Yıllarında Allerjik Hastalıklar ve Astım Gelişmesine Etkisi

F. ÇETİNKAYA*, H.S. USLU*, A. NUHOĞLU*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Gereke: Yaşamın erken döneminde yüksek miktarda endotoksin ve diğer bakteriyel ürünlerle karşılaşma, daha sonraki yıllarda allerjik hastalıklar ve astım gelişmesini önleyebilir.

Amaç: Yenidoğan döneminde sepsis geçirmiş olan çocuklarda, yaşamlarının daha sonraki dönemlerinde astım, allerjik nezle ve atopik dermatit sıklığını araştırmak.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada, yaşları ortalama 48.7 ± 12.9 ay olan ve yenidoğan döneminde sepsis geçirmiş 85 çocukta allerjik hastalıkların sıklığı ve sık rastlanan allerjenlere duyarlılık araştırılmış ve kontrol grubu olarak aynı sayıda olan ve yaşları ortalama 61.81 ± 21.34 ay olan kardeşleri ile karşılaştırılmıştır.

Allerjik hastalıkların sıklığını ortaya koymak için "International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)" anket formları kullanılmıştır.

Bulgular: Yenidoğan sepsisi geçirmiş olan çocuklarda total IgE düzeyleri ve *Dermatophagoides pteronyssinus* ile yapılan deri testlerine duyarlılık anlamlı derecede daha az bulunmuştur (%25.9'a karşılık %9.4, $p=0.003$) (Tablo 1).

Ayrıca, yaşam boyu vizing, son 12 ayda vizing, doktor tanılı astım ve astım ilacı kullanma sıklığı da sepsis geçirmiş çocuklarda anlamlı derecede az görülmüştür. Buna karşılık allerjik nezle ve atopik dermatit sıklığı her iki grupta aynı bulunmuştur.

Sonuç: Yaşamın ilk günlerinde şiddetli infeksiyonlara maruz kalma sonucu daha sonraki yıllarda çevresel allerjenlere duyarlılık ve astım sıklığında azalma görülebilir.

Tablo 1. Yenidoğan sepsisi geçirmiş vakalar ve kontrol grubunda allerjik hastalıklar ve astım sıklığı.

	Vakalar	%	Kontroller	%	p
Yaşam boyu vizing	15	17.6	28	32.9	0.022
Son 12 ayda vizing	7	8.2	11	13	0.319
Son 12 ayda egzersizle oluşan vizing	4	4.7	2	2.4	0.682
Doktor tanılı astım	3	3.5	10	11.8	0.043
Astım ilacı kullanma	11	12.9	23	27.1	0.021
Akut vizing ile acile başvurma	7	8.2	11	13	0.319
Burun akıntısı (infeksiyon olmadan)	15	17.9	15	17.9	1.000
Doktor tanılı allerjik nezle	2	2.4	3	3.5	1.000
Son 12 ayda gözlerde kaşıntı	0		3	3.5	-
Önceki altı ayda belli bölgelerde uzun süreli kaşıntılı raş	4	4.7	5	5.9	1.000
Doktor tanılı atopik dermatit	2	2.4	1	1.2	-