

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ASTIMI ve PLAZMİNOJEN
AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 GEN POLİMORFİZMİ**

DR.RAMAZAN SOYLAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ASTIMI ve PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 GEN POLİMORFİZMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ramazan SOYLAR

Danışman Öğretim Üyeleri: Prof. Dr. Derya Erçal

Doç. Dr. Ayfer Ülgenalp

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İçindekiler.....	I
Şekiller Dizini.....	III
Tablolar Dizini.....	IV
Kısaltmalar.....	VII
Teşekkür.....	VIII
Türkçe Özet.....	1
İngilizce Özet (Summary).....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
1.1. Giriş.....	5
1.2. Amaç.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Bronşiyal Astım.....	7
2.2. Astım Patogenezi.....	18
2.3. Yeniden Yapılanma (“remodeling”).....	21
2.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1).....	24
2.5. Polimorfizm.....	28
2.6. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Geni.....	30
2.7. Deri Testleri.....	35
2.8. Total Serum IgE Düzeyi.....	35
3. ÖRNEKLER ve YÖNTEM.....	36
3.1. Araştırmanın Türü.....	36
3.2. Araştırmanın Grubu ve Özellikleri.....	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Cinsiyet ve Yaş.....	38
4.2. Akrabalık.....	41
4.3. Deri “prick” testi.....	42

4.4.	Total Serum IgE Düzeyleri.....	44
4.5.	PAI-1 Geni ve Polimorfizmleri.....	46
4.6.	Atopik Aile Bireylerindeki PAI-1 Geni ve Polimorfizmleri...	50
4.7.	Deri "Prick" Testi ve Total Serum IgE Düzeyleri ile PAI-1 Geni Alleleri ve Polimorfizmleri Arasındaki İlişki.....	51
5.	TARTIŞMA.....	58
6.	SONUÇ.....	67
7.	KAYNAKLAR.....	69

SEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Astım gelişimdeki risk faktörleri.....	8
2	Alerjik hastalıkların gelişimi.....	10
3	Kompleks genetik hastalıkların karakteristik özellikleri.....	11
4	Alerjik hastalıklardaki aday genler.....	13
5	Astım ve atopik hastalıklardan sorumlu kromozom ve genler ile bunların fenotipik ilişkileri.....	17
6	Astım patogenezi.....	18
7	Sitokinler ve etkileri.....	19
8	Astımda immunopatogenez.....	20
9	Astımda risk faktörleri.....	21
10	İnflamasyon sonucu bronş mukozasında oluşan değişiklikler.....	22
11	Serin proteaz inhibitör ailesi.....	24
12	Fibrinolizis ve koagülasyon yolağında PAI-1'in önemi ve PAI-1 ekspresyonunda çevresel ve genetik etkileşimler.....	26
13	PAI'nin fibrinolitik sistemdeki inhibitör rolü.....	27
14	SERPİN-1 geninde saptanan polimorfizm bölgeleri.....	30
15	PAI-1 genindeki polimorfizmler.....	31
16	PAI-1 genindeki 4G/5G polimorfizmi ile ilişkili bazı hastalıklar.....	32
17	PAI-1 geni promotor bölgesinin şematik gösterimi ve gende yer alan düzenleyici mediatörler.....	33

TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Hastalar ve kontrollerin cinsiyet ve yaş ortalamalarının dağılımı.....	39
2	Ailesinde atopi olan (Aile Öyküsü Olanlar) ve olmayan (Aile Öyküsü Olmayanlar) hastaların cinsiyet ve yaş ortalamalarının dağılımı.....	39
3	Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik.....	40
4	Kontroller ve hastaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik.....	40
5	Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranları.....	41
6	Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranlarının dağılımını gösteren grafik.....	42
7	Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranları.....	43
8	DT pozitiflik ve negatiflik bakımından ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocukları karşılaştıran grafik.....	43
9	Hasta grubunda DT pozitiflik ve negatiflik oranlarının sayısal gösterimi	44
10	Total serum IgE düzeyleri (tsIgE) ile ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	45
11	Hasta grubunda tsIgE düzeylerinin “cut-off” değerine göre, yüksek ve düşük olan olguların karşılaştırması.....	45

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
12	Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocuklar arasında tsIgE düzeylerinin “cut-off” değerine göre, yüksek ve düşük olanların karşılaştırması.....	46
13	Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan olgularda PAI-1 geni polimorfizmleri ve allelerinin dağılımı.....	47
14	Hastalarda ve kontrollerde PAI-1 geni polimorfizmleri ve allelerinin dağılımı.....	48
15	PAI geni allel tipinin, hasta ve kontrollerdeki sayısal dağılımı.....	48
16	PAI-1 gen polimorfizmlerinin hasta ve kontrollerdeki sayısal dağılımı...	49
17	Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocuklar arasında PAI-1 geni allel tiplerinin sayısal dağılımı.....	49
18	PAI-1 genindeki polimorfizmlerin ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocuklardaki sayısal dağılımı.....	50
19	Atopik aile bireylerindeki PAI-1 genindeki 4G ve 5G allellerinin dağılımı.....	51
20	Atopik aile bireylerindeki PAI-1 gen polimorfizmlerinin dağılımı.....	51
21	Astımlı çocukların atopik aile bireylerindeki PAI polimorfizmlerinin sayısal dağılımı.....	52
22	PAI-1 geninin 4G ve 5G allelleri ile deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranlarının karşılaştırılması.....	53
23	PAI-1 gen polimorfizmleri ile deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranlarının karşılaştırılması.....	54

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
24	PAI-1 gen polimorfizmleri ile DT pozitiflik ve negatiflik oranlarının sayısal dağılımı.....	54
25	PAI-1 geninin 4G ve 5G allelleri ile total serum IgE düzeyleri (tslgE) arasındaki dağılımı.....	55
26	PAI-1 gen polimorfizmleri ile total serum IgE düzeyleri (tslgE) arasındaki dağılımı.....	56
27	Total serum IgE düzeyleri yüksek ya da düşük olan hastaların PAI-1 gen polimorfizm tiplerine göre sayısal dağılımı.....	57

KISALTMALAR

PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
DT	: Deri “Prick” Test
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
ISAAC	: “International Study of Asthma and Allergies in Childhood”
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
ECM	: Ekstraselüler Matriks
PAS	: Plazminojen Aktivasyon Sistemi
G	: Guanin
A	: Adenin
C	: Sitozin
T	: Timin
OVA	: Ovalbumin
TIMP-1	: Doku Metalloproteinaz-1 İnhibitörü

TEŞEKKÜR

Eđitim sürem boyunca yetişmemde emeği geçen başta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Ören olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez konumun seçimi ve çalışmanın yürütülmesi aşamalarında katkılarını esirgemeyen tez danışmanlarım Prof. Dr. Derya Erçal ve Doç. Dr. Ayfer Ülgenalp'a,

Deđerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Nevin Uzuner ve Uzm. Dr. Barış Erdur'a,

Bana güç veren ve her konuda destek olan sevgili aileme,

Saygı, sevgi ve teřekkürlerimle...

Ramazan Soylar

İzmir, 2009

ÖZET

ÇOCUKLUK ASTIMI ve PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNİHİTÖR-1 GEN POLİMORFİZMİ

AMAÇ: Kronik inflamatuvar bir hastalık olan bronşiyal astım, çocukluk döneminde çok sık görülmektedir. Sık tekrarlayan alevlenmelere yol açarak önemli morbidite ve hastane yatışlarına neden olmaktadır. Aynı zamanda sağlık sisteminde ciddi ekonomik yüke yol açmaktadır. Astımın gelişiminde çevresel faktörler yanında genetik risk faktörleri de çok önemlidir. Hastalığın patogenezinde birçok sitokin rol oynamaktadır. Çalışmamızda bu sitokinlerden biri olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 geni(PAI-1)' ndeki polimorfizmler çalışılarak astımlı çocuklarda tanı aşamasında, tedavinin yönlendirilmesi ve devamında, hastalığın seyrinin öngörülmesinde bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda bronşiyal astım tanısı ile izlenen ve tedavi görmekte olan ailesinde atopik hastalık öyküsü olan ve olmayan çocuklar ve atopik aile bireyleri ile kontrol grubu olarak sağlıklı çocuklar alındı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, ebeveyn akrabalığı, deri "prick" testi, total serum IgE düzeyleri değerlendirmeye alındı. PAI-1 gen polimorfizmleri Çocuk Genetik Bilim Dalı Genetik Laboratuvarı'nda (DEGETAM) çalışıldı. Hastalar, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmada astım tanısı ile izlenen 102 olgunun 64'ü erkek (%62,7), 38'si kız (%37,3); kontrol grubundaki 101 olgunun 49'u erkek (%48,5), 52'si kız(%51,5) idi. Ailesinde atopi bulunan 53 astımlı hasta grubunda 33 erkek (%62,3), 20 kız (%37,7); ailesinde atopi bulunmayan 49 astımlı hasta grubunda ise 31 erkek (%63,3), 18 kız (%36,7) birey saptandı. Yaş dağılımlarına bakıldığında ise astımlı hasta grubunun yaş ortalaması 9,24 yaş (+/-2,92 yaş); kontrol grubunun yaş ortalaması 10,84 yaş (+/-3,15 yaş) olarak bulundu. Ailesinde atopi olan astımlı çocukların yaş ortalaması 9,25 yaş (+/-3,15 yaş); ailesinde atopi olmayan astımlı çocukların yaş ortalaması ise 9,22 yaş (+/-2,69 yaş) olarak bulundu. Ailesinde atopi öyküsü bulunan ve bulunmayan astımlı hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranlarına bakıldığında iki grupta da yedi ebeveyn arasında akrabalık saptandı.

Ailesinde atopi öyküsü bulunan 53 hastanın 29'unda deri "prick" testi pozitif, 41'inde total serum IgE yüksek; ailesinde atopi öyküsü olmayan 49 hastanın 29'unda deri "prick" testi pozitif, 26'sında total serum IgE yüksek saptandı. Ailesinde atopik hastalık yükü fazla olanlarda total serum IgE düzeyi yüksek olan olgu sayısının daha fazla olduğu görüldü. Hasta ve kontrol gruplarında PAI-1 geninin allelleri karşılaştırıldığında astımlı 87 çocukta 4G alleli (%85,3), 15 çocukta 5G alleli (%14,7); kontrol grubunda ise 64 çocukta 4G alleli (%63,4), 37 çocukta 5G alleli (%36,6) saptandı. PAI-1 genindeki polimorfizmlerin gruplar arasındaki dağılımı incelendiğinde astımlı çocuklarda 4G/5G polimorfizmi, kontrol grubunda ise 5G/5G polimorfizmi daha yüksek bulundu. Ailesinde atopi olan ya da olmayan astımlı çocuklardan oluşan grup arasında 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G polimorfizmlerinin görülme oranları bakımından fark görülmedi. Atopik aile bireylerinde ise 4G alleli ve 4G/4G ile 4G/5G polimorfizmleri fazla bulundu. Deri "prick" testi pozitif ve total serum IgE düzeyi yüksek olan olgu sayısı, 4G alleli ve 4G/4G ile 4G/5G polimorfizmleri ile korele olduğu görüldü. İki grup arasında da 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G genotipleri ile deri "prick" testi pozitifliği ile total serum IgE yüksekliği arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi.

SONUÇ: Astımlı çocuklarda ve atopik aile bireylerinde PAI-1 geninin 4G alleli ile 4G/4G ve 4G/5G polimorfizmlerinin sıklığı fazla bulunmuştur. Kontrollerde ise 5G/5G genotipi daha fazla saptanmıştır. DT pozitif ve tsIgE düzeyi yüksek olan hastalarda 4G alleli ile 4G/5G polimorfizminin sıklığı fazla bulunmuştur; fakat istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. Hastalar arasında tsIgE düzeyi yüksek olan çocuk sayısı ailesinde atopi öyküsü olan grupta fazla bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *Çocukluk astımı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 geni polimorfizmi*

SUMMARY

CHILDHOOD ASTHMA AND PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR -1 GENE POLYMORPHISM

AIM: Bronchial asthma is a frequently encountered chronic inflammatory disease in childhood. With recurrent exacerbations, it leads to significant morbidity and increased hospitalization rates. Moreover it causes a serious economical burden for health systems of the countries. Besides the environmental factors, genetic risk factors are also important in the development process of asthma. Many cytokines play role in the pathogenesis of the disease. Plasminogen activator inhibitor-1 gene (PAI-1) is one of these cytokines. In our study, by determining the polymorphisms in PAI-1, we aimed to denote its possible role as a marker in the diagnostic stage for early diagnosis, directing treatment and prevision of the course of the disease.

PATIENTS AND METHODS: Pediatric patients followed and treated in Dokuz Eylul University School of Medicine Pediatric Allergy Department for bronchial asthma with or without family history of atopy, and healthy children for the control group were included in the study. Age, gender, cognation of the parents, skin prick tests, total serum IgE levels of all patients were evaluated. PAI-1 gene polymorphisms were studied in the laboratory of the pediatric genetic department (DEU Genetic Diagnosis Center). Patients with asthma were compared with the healthy control group.

RESULTS: In the asthma group 64 of the 102 patients (62,7%) were male, 38 patients (37,3%) were female. In the control group 49 of the 101 children (48,5%) were male, 52 children (51,5%) were female. In the group of the asthmatic patients with positive family history for atopy 33 of the 53 patients (62,3%) were male, 20 patients (37,7%) were female. In the group with negative family history for atopy 31 of the 49 patients were male and 18 patients (36,7%) were female. The medium age of the asthmatic patient group was 9,24 years (+/-2,92 years); and the control group was 10,84 years (+/-3,15years). The median age of the asthmatic patients with positive family history for atopy was 9,25 years (+/-3,15 years); with negative family history was 9,22 years (+/-2,69 years). The parental consanguinity rates were the same with 7 patients in each group. In patients with positive family history of atopy,

skin prick tests were positive in 29 of the 53 patients, serum total IgE levels were found high in 41 of the 53 patients. In patients with negative family history for atopy 29 of the 49 patients had positive skin prick tests and 26 of the 49 patients had high IgE levels. The group with atopy load in the family history had more patients with high IgE. When alleles of the PAI-1 gene were compared in the patient and control group, 87 children with asthma had 4G allele (85,3%), 15 children had 5G allele (14,7%); in the control group 64 children had 4G allele (63,4%) and 37 children had 5G allele (36,6%). The comparison of the polymorphisms in PAI-1 gene between the groups revealed that in the asthmatic patients 4G/5G polymorphism, in the control group 5G/5G polymorphism were higher. No significant difference was found in the frequency of 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G polymorphisms between the patients with and without atopic family history. In the members of atopic family, the frequency of 4G alleles and 4G/4G and 4G/5G polymorphisms were determined higher. The number of the patients with positive skin prick test and high serum IgE levels were positively correlated with 4G alleles and 4G/4G and 4G/5G polymorphisms. 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G genotypes and skin prick test and high serum IgE levels did not display any significant difference between the two groups.

CONCLUSION: The frequency of 4G allele of PAI-1 gene and 4G/4G and 4G/5G polymorphisms was found to be high in children with asthma and their atopic relatives. Although statistical significance was not observed, the frequency of 4G allele and 4G/5G polymorphism was high in patients with positive skin prick test ve elevated tsIgE. Among the patients, the number of children with elevated tsIgE levels was detected to be high in patients with a history of atopy.

Key words: *Childhood asthma, plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Bronşiyal astım, tekrarlayıcı solunumsal semptomlar, geri dönüşümlü ve değişken derecelerde gözlenen havayolu tıkanıklığı ve artmış bronşiyal aşırı duyarlılık ile karakterize havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Astım gelişiminde bazı risk faktörlerinden söz edilmektedir. Ailesel faktörler, genetik faktörler ve ailede atopi varlığı en önemli risk faktörleridir. Son yıllarda özellikle gelişmiş toplumlarda çocukluk çağı allerjik hastalıkları ve bronşiyal astım sıklığında önemli düzeyde bir artış söz konusudur (2). Astım ve allerji, kompleks ve multifaktöriyel hastalıklardır. Genetik ve çevresel etkenler hastalık oluşumunda önemli rol oynamaktadır (3-5). Dünyada yaklaşık 300 milyon kişi astım nedeniyle izlenmektedir ve her yıl 180,000 kişi bu hastalıktan etkilenmektedir (6). Astım ve atopik hastalıklarda çok fazla ailesel birikim görülmektedir (4). Günümüzde atopik hastalıkların etyolojisinde genetik faktörlerin rolünün %50-70 civarında olduğu kabul edilmektedir (7). Bu nedenle genetik araştırmalar hastalığın patofizyolojisine ışık tutarak yeni ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından umut vermektedir. Astım ve allerji ile ilgili genlerin saptanması hiç kuşkusuz; erken tanı konulması, risk altındaki bireylere yönelik korunma stratejilerinin geliştirilmesi ve tedaviye verilen yanıtlar arasındaki bireysel farklılıkların belirlenmesi gibi oldukça önemli gelişmelere yol açacaktır. Astım patogenezinde rol oynayan sitokinlerden biri olan plazminojen aktivatör inhibitör-1, havayollarında inflamasyona, fibrotik değişikliklere ve yeniden yapılanmaya (“remodeling”) neden olmaktadır. Bu sitokine ait gendeki polimorfizmlerin saptanması, astım ve atopik hastalıklara sahip bireylerde, bu hastalıkların seyrinin, koruyucu ve etkili tedavi yöntemlerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Astım ve allerjiye yol açan genetik varyasyonların tam olarak tanımlanması, atopik ya da astımlı bireylerin çocuklarının taranması ve semptomlar ortaya çıkmadan hastalığın belirlenmesine olanak sağlayacaktır. Aynı zamanda spesifik genetik farmakolojik yöntemlerin geliştirilmesine yol açacaktır (5, 8).

1.2. AMAÇ

Bu çalışmada bronşiyal astımlı çocuklar ve bu çocukların atopik aile bireylerinde, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gen polimorfizmleri çalışılmıştır. Sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmıştır. Genetik faktörlerin atopik hastalıklardaki rolü belirlenmiştir. Bu faktörlerin belirlenmesi ile hem tanı ve tedavi almakta olan bireylerde hastalığın seyri ve tedavi sürecinin etkinliği hem de risk altındaki bireylerde hastalık oluşmadan gerekli önlemlerin alınması, yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi ve hastalık izlem politikalarının oluşturulması konusunda literatüre yeni bilgiler kazandırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşiyal Astım

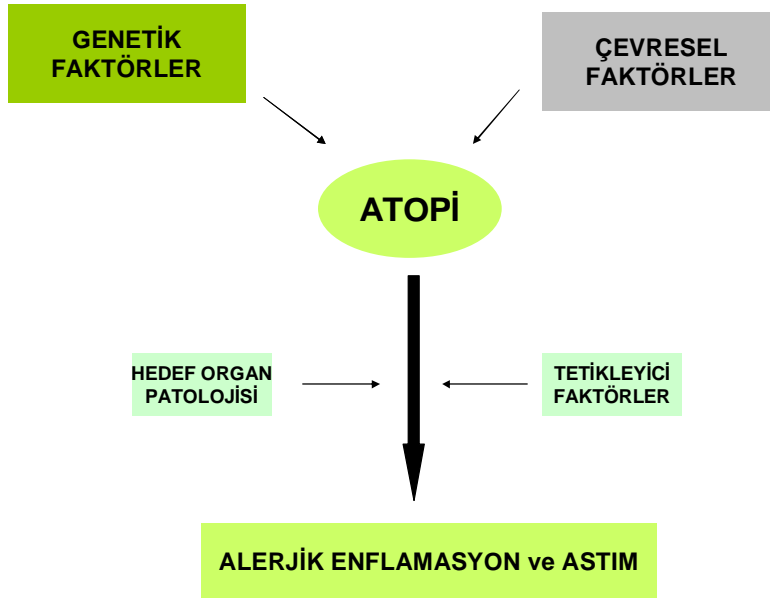
Bronşiyal astım, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir (9). Patogenezinde eozinofil ve mast hücrelerinin temel rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Kronik inflamasyon nedeni ile özellikle sabahın erken saatlerinde ya da gece artan aşırı hava yolu cevabı, tekrarlayan hışıltılı solunum, solunum sıkıntısı, göğüste sıkışma ve öksürük ataklarına yol açar. Bu ataklar sonucu ortaya çıkan yaygın ve değişik derecelerde hava akımı obstrüksiyonları sıklıkla tedavi ile ya da kendiliğinden geri dönüşümlü olarak sona erer (3, 10). Ataklar halinde gelen bu alevlenmeler, önemli morbidite ve hastane yatışlarına neden olmaktadır (9, 11).

Son 20 yıl içinde allerjik hastalıkların prevalansında özellikle çocukluk dönemi ve genç erişkinlerde belirgin artış görüldüğü bildirilmektedir (12). Bu durum “noninfeksiyöz epidemi” olarak isimlendirilmiştir (13). Günümüzde toplam nüfusun %15-30 kadarı çağdaş toplumun hastalıkları olarak kabul edilen astım, saman nezlesi ve egzema ile yaşamlarının bir dönemlerinde karşılaşmaktadır (14, 15). “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC)’ın raporuna göre farklı ülkelerdeki çocukluk çağı astımı prevalansı %3-20, allerjik rinit %10-15 ve atopik dermatit %5-10 arasında değişmektedir (16, 17). “ISAAC” protokolünün uluslararası “ISAAC” grubu ile bağlantılı olarak Türkiye’de ilk uygulanması 1999-2000 yılları arasında Ankara’da gerçekleşmiştir. 9-11 yaş arası 3041 öğrenciye anket doldurulmuş ve deri testi yapılmış, random seçilen 333 çocuğa bronş provokasyon testi yapılmıştır. Bu çalışmada son bir yılda hışıltı %11.5, doktor tanılı astım %6.9 olup deri testi ile atopi %20.6, bronş hiperreaktivitesi oranı %22 bulunmuştur. Ülkemizde “ISAAC” protokolü ile yapılan en geniş ve çok merkezli çocukluk dönemi astım epidemiyolojik araştırması Türkteş ve arkadaşları tarafından 27 ilin kent ve kırsal kesiminde 46813 çocukta yapılmıştır. Astımın kümülatif prevalansı %14.7 ve doktor tanılı astım prevalansı da %0.7 bulunmuştur. Kişisel ve ailesel atopi öyküsü en

önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (18). İzmir’de 2112 öğrenci ile yapılan bir çalışmada da doktor tanılı astım prevalansı %4.9 olarak bulunmuştur (19).

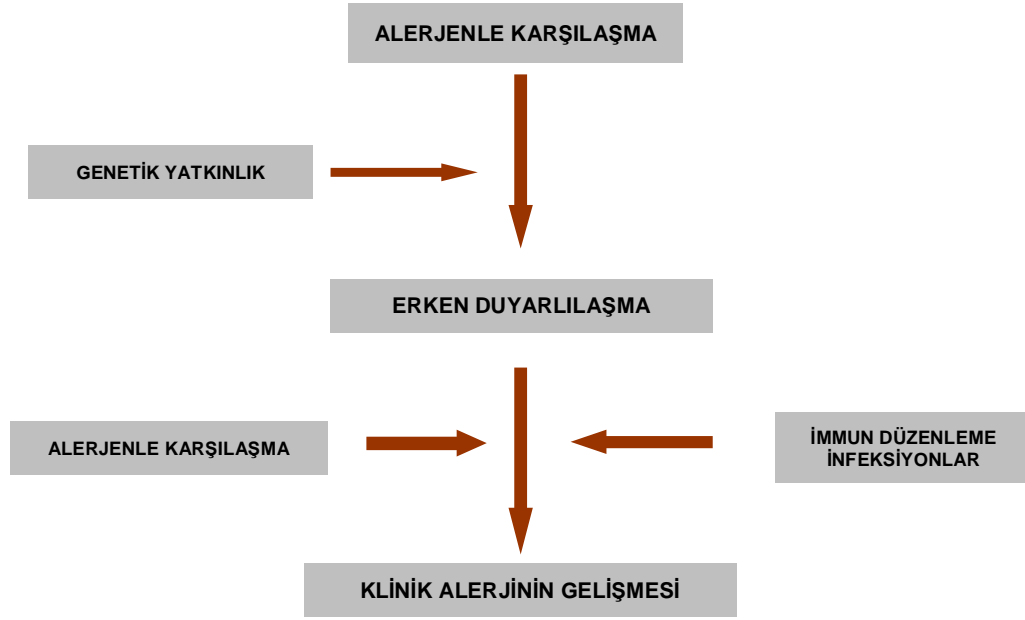
Astım her yaşta ortaya çıkabilir; ancak insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Hastaların % 30’u 1 yaşında semptom verir, % 80 - % 90’ı dört ya da beş yaşlarında semptomatik hale gelir. Çocuklukta hafif hastalığı olanlarda ileride erişkin yaşlarda ya tamamen gerilemekte ya da hastalık hafif olarak devam etmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır; ancak ağır hastalığı olanlar, erişkin yaşa geldiklerinde kalıcı ağır astım hastası olmaktadır (20-22).

Astım gelişimini ve ortaya çıkmasını kolaylaştıran risk faktörleri; genetik yatkınlığı olan bireylerdeki çevresel faktörler ve kişiyi astıma yatkın kılan konak faktörleri olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (Şekil-1 ve 2). Ailesel faktörler, genetik faktörler, ailede atopi varlığı en önemli risk faktörleridir (23).



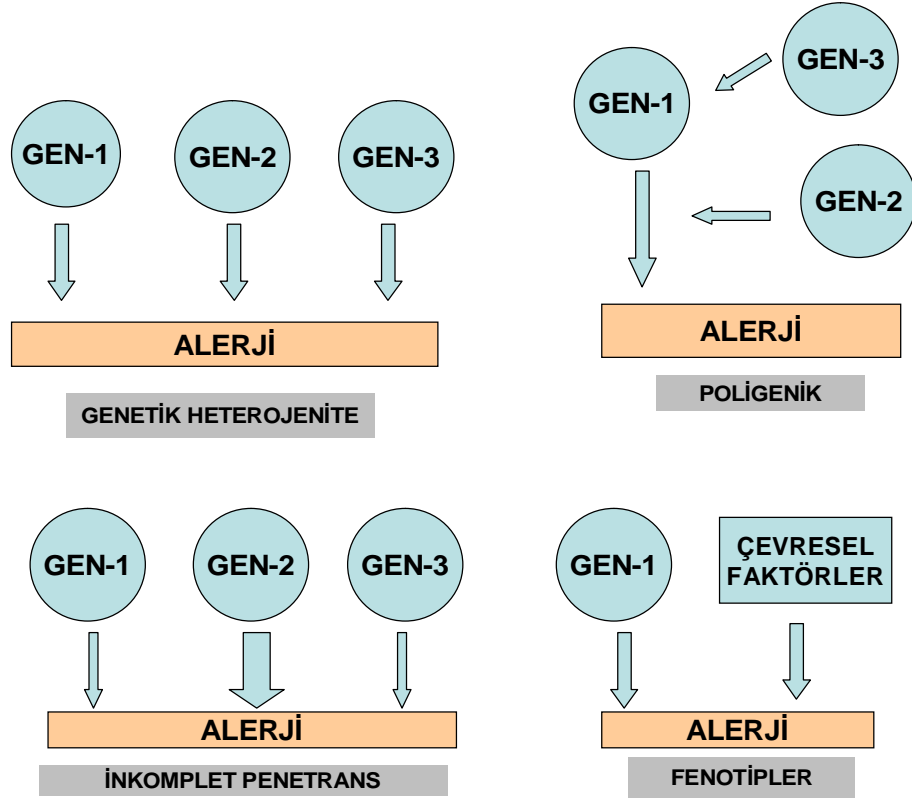
Şekil-1: Astım gelişimdeki risk faktörleri

Bir yakını (anne, baba ya da kardeş) atopik olanların yaklaşık %20-30'unda, hem annesi hem de babası atopik olanların ise %40-50'sinde atopik hastalık gelişmektedir (24, 25). Ailesinde atopi öyküsü olan çocuklar, olmayan çocuklardan daha düşük dozda alerjenlerle karşılaşmaları durumunda bile duyarlılık geliştirmektedirler. Günümüzde atopik hastalıkların etyolojisinde genetik faktörlerin rolünün %50-70 civarında olduğu kabul edilmektedir (7). Epidemiyolojik verilere bakıldığında bu hastalıkların görülme sıklığında bölgesel farklılıkların ve değişik çevre koşulların etkili olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 2) (26). Çevresel etkenler ile gen polimorfizmleri arasında da güçlü ilişki bulunmaktadır. Sigara içenlerde görülen glutatyon-S transferaz gen polimorfizmi, hava kirliliği ile tetiklenen glutatyon-S transferaz P1 gen polimorfizmi ve çiftçilik ile uğraşanlarda ortaya çıkan "toll-like reseptör-2" gen polimorfizmleri buna en iyi örnektir. Hijyen hipotezine göre de modern koşullarda büyüyen çocuklarda, köy ortamında büyüyenlere göre allerjik hastalık gelişme sıklığı daha fazladır. Bu çocuklarda atopi gelişiminin patofizyolojisinde önemli olan T-helper 2 immun yanıtı daha baskın olmaktadır. Oysa ki mikroorganizmalara maruziyetin çok daha fazla olduğu çiftlikte büyüyen çocuklarda T-helper 1 immun yanıtı daha baskın görülmektedir. Astım ve atopi ile ilgili genlerin ve polimorfizmlerin belirlenmesi, risk altındaki bireylerde genetik profilin çıkartılmasına ve gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlayacaktır (27).



Şekil 2: Allerjik hastalıkların gelişimi

Astım ve allerjinin ailesel özelliği uzun yıllardır bilinmektedir. İlk kez 1916 yılında Cooke ve Van der Veer isimli araştırmacılar, 504 aileyi inceleyerek “duyarlılığa eğilim”in otozomal dominant yolla aile bireylerine geçebileceğini belirtmişlerdir. Schwartz ise astmatik olguların aile bireylerinde bu monogenetik geçişi %13 oranında, non-astmatik aile bireylerinde ise %4 oranında saptamıştır (28). Astımın tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerinden daha fazla birlikte görülmesi, atopik bireyin diğer aile fertlerinde de atopinin sık bulunması, hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerin de rolü olduğunu göstermektedir; ancak astım için tek bir sorumlu gen veya gen grubundan söz etmek mümkün değildir. Astım, kompleks poligenik bir hastalık olarak ele alınmaktadır (Şekil 3) (5, 9, 27, 29).



Şekil 3: Kompleks genetik hastalıkların karakteristik özellikleri

Astımda genetik çalışmalar son 20 yılda artış göstermiştir (27). Literatürde astım ya da atopi ile ilişkili 100'den fazla gen tanımlanmıştır (Şekil 4) (30). Belirlenen genlerle ilgili bildiklerimiz sınırlıdır. Birçok araştırma grubu 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 20. kromozomlar üzerinde yoğunlaşmaktadır (27, 31-34). 2q32-q33 kromozomunda sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein-4(CTLA-4) geni, aday genlerden biridir. Bu protein T-hücre fonksiyonu ve immunglobulin E(IgE) düzenlenmesinde rol oynar.

5q31 kromozomu, astım ve atopi ilişkili inflamasyon ve bu inflamasyonun ciddiyetini belirleyen interlökin-4(IL-4), IL-5, IL-13, CD-14, Granülosit Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör(GM-CSF) gen bölgelerini içerir. Kromozom 6 ise MHC("Major Histocompatibility Complex") ilişkili gen bölgesini kapsar ve spesifik immünite ile bağlantılıdır. Kromozom 13q14 bölgesi serum total IgE düzeyleri ile ilgili bölgedir (27). Astım ve atopi ile ilgili gen analiz çalışmalarında 6p22.3-p21.1 bölgesinin bronş aşırı duyarlılığı ile, 5q11.2-q14.3 ve 6pter-p22.3 bölgesinin IgE düzeyleri ile, 3p22.1-q22.1, 17p12-q24.3 bölgesinin de alerjen cilt "prick" test pozitifliği ile ilişkili bölgeler olduğu saptanmıştır (4).

KROMOZOM	GEN	GÖREVLERİ
20p13	ADAM33	Bronş düz kasında kasılma Havayolu remodellingi
16p12	IL-4RA	IL-4 ve IL-13 reseptörlerinin biçimlendirilmesi
14q11	TCR α/\bullet	Alerjenlere karşı T-lenfosit yanıtı
13q14	PHF11	Lenfosit aktivasyonu ve Ig sentezinin düzenlenmesi
11q13-21	Fc ϵ RI- β	Mast hücrelerinin yüzey reseptörlerinin aktivasyonunun düzenlenmesi
7p15	NSR1	Bronş düz kası hücresi ve epitelinde bulunur
6p21-24	MHC TNF LT α	Alerjen yanıtında IgE sınırlayıcı İnflamatuvar yanıt mediyatörü TNF gen ekspresyonunu düzenler
5q23-35	Sitokin kümesi TIM ailesi p40 ADBR2 CD14	IL-4, IL-13, GM-CSF ve IL-9 üretimini düzenler IL-4, IL-13 üretimini düzenler IL-12 subünitlerinden birini kodlar Havayolu düz kas yanıtını düzenler Bakteriyel LPS'lere yüksek afinite gösterir
2q14	DPP10 T-bet, GATA-3 FOXP3	Farklı sitokin ve kemokinlerin aktivitesini düzenler Th1, Th2, ve Treg hücrelerinin birbirlerine dönüşümünü düzenler

ADAM33: Alfa disintegrin ve metalloproteinaz 33, IL-4RA: IL-4 reseptörünün alfa zinciri, TCR α/\bullet : T hücre reseptörü α/\bullet , PHF11: PHD finger protein 11, Fc ϵ RI- β : IgE reseptörünün yüksek afiniteli beta zinciri, NSR1: Nöropeptid S Reseptor 1, MHC: Major Histocompatibility Complex, TNF: tümör necrosis faktor, LT α : lemfotoksin alfa, GM-CSF: granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, TIM: T hücre Immunoglobulin ve Musin domain, ADRB2: beta-2 adrenerjik reseptor, DPP10: dipeptidil peptidaz-10, FOXP3: forkhead box P3

Şekil 4: Allerjik hastalılardaki aday genler

Astımlı hastaların yakın akrabalarında astım prevalansının artmış olması hereditenin rolünü düşündürmektedir. Astımlı çocukların birinci derecedeki akrabalarında astım görülme prevalansının üç kat fazla olduğu ve bu farkın atopik astımlılarda nonatopiklere göre daha da fazla olduğu bildirilmiştir (35). İsveç’li 7000 ikiz üzerinde yapılan bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde semptom birlikteliği %19, çift yumurta ikizlerinde ise %4.8 olarak bildirilmiştir (36). Başka bir çalışmada da iki kardeşte birden hava yolu aşırı duyarlılığı, serum total ya da spesifik IgE düzeyi yüksekliğinin saptanması ve deri testi pozitifliği monozigot ikizlerde dizigotlara göre daha sık bulunmuştur (37).

Atopi varlığı astım için bilinen en önemli genetik risk faktörüdür (38, 39). Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Allerji Organizasyonu verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %40’ının atopik olduğu tahmin edilmektedir (13). “ISAAC” çalışmasında da astım ve atopi arasında çok güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (38). Astım ve atopi ile ilgili birçok çalışmada genetik belirteçler tanımlanmıştır. Astım ve atopik fenotipler çevresel etmenlerden çok fazla etkilenmektedir. Aspirin ilişkili astım bunun en iyi örneğidir (5). Atopik hastalıklar özellikle sanayileşmiş ülkeler başta olmak üzere tüm Dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Bu durum atopik hastalıkların hem çok sık görülmelerinden hem de sağlık sistemlerine getirdikleri büyük ekonomik yükten kaynaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda okul çağı çocuklarındaki atopi oranı %25-65 arasında bulunmuştur (40-43).

Atopi, bir kişinin ya da ailenin çevresel alerjenlere karşı IgE yapısında antikor oluşturma eğilimidir (44). Atopi, in vitro olarak serumda total veya spesifik IgE yüksekliği ile in vivo olarak ciltte “prick” testi pozitifliği ile değerlendirilir (45). Atopik bireylerde genetik faktörler, hastalığın ağırlığını belirlemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 11. kromozomun uzun kolundaki bir genin atopiyi belirlediği ve dominant özellikte olduğu ortaya konmuştur. Bu geni taşıyanların çoğunda allerjik semptomlar bulunmuş ve bir kısmı astımlı olarak tanımlanmıştır. Bu 11. kromozomun uzun kolu “alerjenin non-spesifik duyarlılık kromozomu” olarak isimlendirilmiştir (46, 47).

Serum total IgE düzeyleri ile 2,4,6,9,10,11 ve 15. kromozomlar arasında ilişki olduğu ifade edilmiştir (5). Başka bir çalışmada da insan lökosit antijen (HLA) haplotiplerinin aspirine duyarlılık gösteren atopik astımlılarda rolü olduğu bulunmuştur (48). Birçok yazar deri testi pozitif olan kişilerde HLA-B8, HLA-Dw2 ya da HLA-Dw3 artışını bildirmiştir (49).

Astım için bir risk faktörü olan hava yolu aşırı duyarlılığının genetik kontrol altında olduğu düşünülmektedir. Longo ve ark. astımlı çocukların non-astmatik ebeveynlerinde hava yolu aşırı yanıtılığını %50 oranında bulurken; astımlı olmayan çocukların ebeveynlerinde bu oran %10 düzeyinde bulunmuştur. Bu sonuçlar havayolu aşırı duyarlılığının otozomal dominant geçişini düşündürmektedir (50). Bronş aşırı duyarlılığının IL-3, IL-4 ve GM-CSF'yi kapsayan sitokin genlerinin bulunduğu bir kromozomal bölgeye (5q31) bağlanmış olduğu bildirilmiştir. Kolinerjik uyarılara karşı bronşlardaki aşırı duyarlılığın bağımsız bir otozomal resesif genle geçtiği deneysel olarak gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı bronşiyal astmada tam olmayan poligenik bir sistem ile geçiş olduğu düşünülmektedir. Tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- α), β 2 adrenerjik reseptör(B2AR), disintegrin, metalloproteaz-33(ADAM-33), CD-14 ve lökotrien C4 sentaz(LTC4S) gibi astımla ilişkili gen bölgelerinin tekli nükleotid polimorfizmleri de tanımlanmıştır (Şekil-4) (51-60).

Hava yolunda oluşan "remodeling"de, bronşiyal inflamasyon ve bronş epitel aktivasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin rolü olduğu saptanmıştır. Pozisyonel klonlama ve aday gen ilişkisi üzerindeki araştırmalarda belli popülasyonlarda astım ile ilişkili olan genom bölgeleri saptanmıştır (61).

Genetik farklılıkların astım ve astımla ilişkili fenotipler üzerindeki etkisi yüksek seviyede heterojenite göstermekte olup, çevresel faktörlerin yoğun etkisi altında olabilir (62-64). Dolayısıyla astım gelişen pek çok çocuğun ebeveynlerinde astım yokken, astım görülen pek çok ebeveynin çocuklarında da astım ortaya çıkmamaktadır (65). Yapılan çalışmalarda IL-4 kodlanması ve IL-4RA geninin Arg551 alleli arasındaki ilişkinin ya da IL4RA-S478P ve IL13-1111C/T gen polimorfizmlerinin,

astım gibi allerjik hastalıklarda farklı fenotipik özelliklere neden olduğu gösterilmiştir (65, 66).

Bir hastalığın genetik geçişli olup olmadığı araştırılırken ilk koşul fenotipin iyi tanımlanmasıdır. Ancak allerjik hastalıklarda ve özellikle astımda, hastalığın tümünü içine alan objektif bir kriterin olmaması genetik araştırmaları zorlaştırmaktadır. Genetik araştırmalara bakıldığında bu amaçla; anket formlarıyla astmatik yakınmaların sorgulanması, bronş aşırı duyarlılığı, total IgE düzeyleri, inhalan alerjenlerle cilt testi ve spesifik IgE pozitifliğinin, fenotipik özellikler olarak araştırıldığı görülmektedir.

Genetik araştırmalar hastalığın patofizyolojisine ışık tutarak yeni ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından umut vermektedir. Moleküler genetik alanındaki teknolojinin gelişmesiyle astımda kişisel risk faktörleri daha iyi belirlenmektedir. Astım ve allerji ile ilgili genlerin saptanması hiç kuşkusuz; erken tanı konulması, risk altındaki bireylere yönelik korunma stratejilerinin geliştirilmesi ve tedaviye verilen yanıtlar arasındaki bireysel farklılıkların belirlenmesi gibi oldukça önemli gelişmelere yol açacaktır.

Genetik serilere göre multipl populasyon örneklerinde astım ve atopi ile ilişkili olabilecek yaklaşık 19 kromozom belirlenmiştir. Birçok araştırma grubu özellikle 5q, 11q, 6p, 12q, 13q gibi bazı lokalizasyonlar üzerinde yoğunlaşmaktadır (67). Bu lokalizasyonlarda bulunan beta-2 adreno-reseptör geni, IL-4 sitokin demeti, IL-13 geni ve CD-14 geni allerji ve astımla ilişkili aday genlerdir (29, 68).

Astımda inflamatuvar hücrelerin rolünü etkileyen farklı düzenleyici genlerin belirlenmesi, bu hastalıkta hangi genlerin rol oynadığının gösterilmesi açısından önemlidir. Bazı çalışmalarda mast hücrelerinde eksprese edilen farklı genler raporlanmıştır (69). Dünya çapında farklı populasyonlarda çok sayıda aday gen belirlenmiştir. Bunlar; immunité ve immun regülasyonda rol alan genler, T helper-2 hücre farklılaşması ve efektör fonksiyonlarda rol alan genler, epitel biyolojisi ve mukozal immunité ile ilişkili genler ve akciğer fonksiyonları, havayolu "remodelling"i

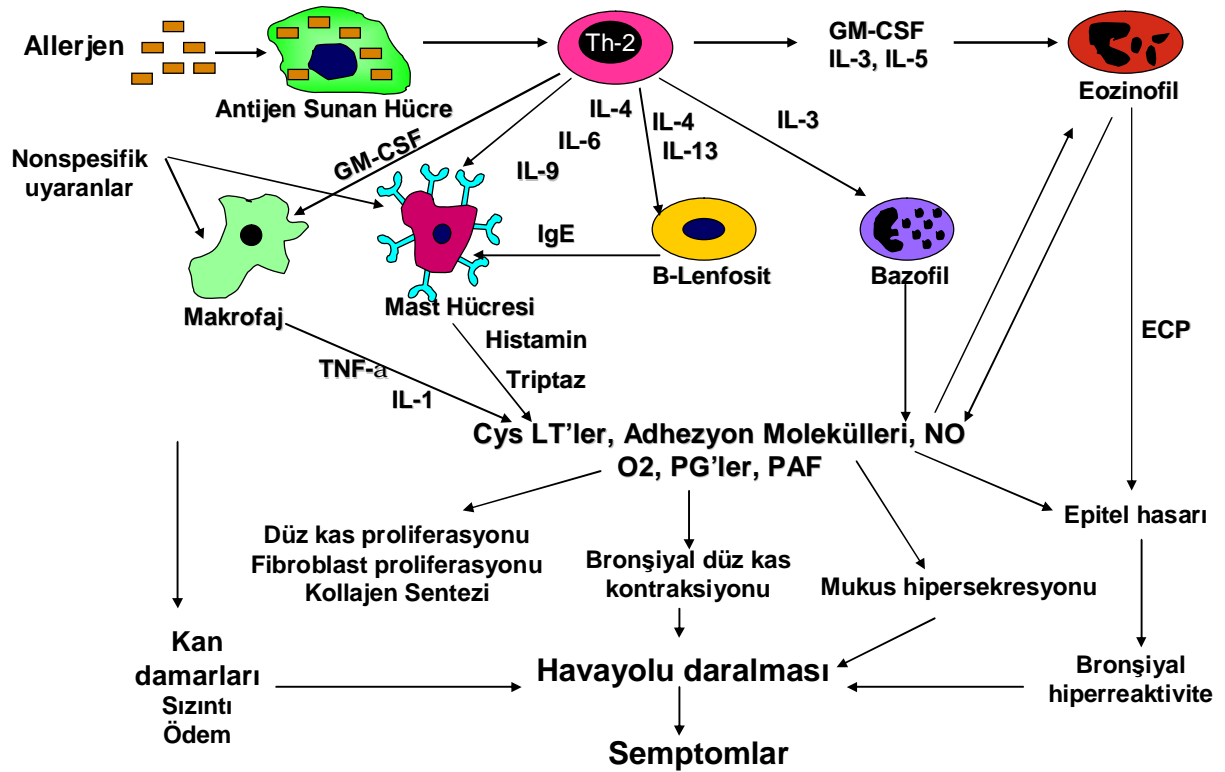
ve hastalık ciddiyetini belirleyen genler olmak üzere dört kategoriye ayrılabilir (70). Başka bir çalışmada da astım ve atopi ile ilişkili 118 gen tanımlanmıştır (61). (Şekil-5)

KROMOZOM	GEN	İLİŞKİLİ FENOTİP
2q14	DPP10	Astım IgE
5q33	CYF1P2	Astım
6p21	HLA-G	Astım
7p14	GPRA	Astım Bronşiyal Aşırı Duyarlılık Atopi IgE
1q32	CHI3L1	Astım Bronşiyal Aşırı Duyarlılık Akciğer Fonksiyonlarında Etkilenme
20p13	ADAM33	Astım Bronşiyal Aşırı Duyarlılık Akciğer Fonksiyonlarında Etkilenme
13q14	PHF11	Astım IgE Atopik Dermatit
12q24	SFRS8	Astım
17q21	ORMDL	Astım

Şekil-5: Astım ve atopik hastalıklardan sorumlu kromozom ve genler ile bunların fenotipik ilişkileri (71).

2.2. Astım patogenezi

Astım patogenezi (Şekil-6, 8) oldukça karışık ve henüz yeterince açıklanamamış olmakla birlikte esas mekanizmanın havayolu duvarındaki inflamasyon ve bunun yol açtığı havayolu akımında kısıtlanma ve artmış havayolu duyarlılığı olduğu öne sürülmektedir. Astım patogenezinde sitokinler önemli rol oynamaktadır (Şekil-7).



Şekil-6: Astım patogenezi

Sitokinler	Hüresel kaynak	Hedef hücre	Hedef hücredeki primer etki
<u>1-Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler</u>			
Tip 1 interferonlar (IFN)	Mononükleer fagositler	NK hücresi	Antiviral Antiproliferatif
Tümör nekrotizan faktör (TNF)	Mononükleer fagositler ve T hücresi	Endotel hücresi, hipotalamus, adipoz doku, karaciğer, kas	İnflamasyon, koagülasyon, ateş, katabolizma, akut faz reaksiyonu
İnterlökin-1 (IL-1)	Mononükleer fagositler	Timositler, endotel hücresi	İnflamasyon, koagülasyon,
İnterlökin-6 (IL-6)	Mononükleer fagositler, T hücresi, endotel hücresi	Timositler, matür B hücresi, karaciğer	Akut faz reaksiyonu
Kemokinler	Mononükleer fagositler, T hücresi, endotel hücresi, fibroblast, trombosit	Lökositler	Lökosit kemotaksisi ve aktivasyonu
<u>2-Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarına yanıtı temin eden sitokinler</u>			
İnterlökin-2 (IL-2) (T-hücresi büyüme faktörü)	T hücresi	T hücresi B hücresi NK hücresi	Büyüme Sitokin yapımı Aktivasyon
İnterlökin-4 (IL-4) (IgE sentez regülatörü)	Mast hücresi CD4+ T hücresi	T hücresi B hücresi Mononükleer fagositler	Ig E zincir üretimi
Transforming büyüme faktörü-beta (TGF-b)	Mononükleer fagositler, T hücresi	Mononükleer fagositler, T hücresi	Büyüme aktivasyonu Proliferasyon
<u>3-Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler</u>			
İnterferon gama (IFN-g) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)	T hücresi NK hücresi	Mononükleer fagositler NK hücresi Endotel hücresi	Klas 1 MHC kompleks artışı
Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)	T hücresi	Nötrofiller	Aktivasyon
İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)	T hücresi	Mononükleer fagositler	Aktivasyon İnhibisyon
İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)	T hücresi	Eozinofil B hücresi	Aktivasyon Büyüme
İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)	Makrofaj	NK hücresi T hücresi	Büyüme ve farklılaşma
<u>4-İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler</u>			
c-kit-ligand	Kemik iliği	Potent ana hücreler	Aktivasyon
İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)	T hücre	İmmatür progenitör hücreler	Büyüme ve farklılaşma
Granulosit-makrofaj koloni stimulatör faktör (GM-CSF)	T hücre, mononükleer fagosit, endotel, fibroblast	İmmatür progenitör hücreler	Büyüme ve farklılaşma
Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)	Mononükleer fagosit, endotel, fibroblast	Tüm progenitör hücreler	Mononükleer hücre farklılaşması
Granulosit koloni stimulatör faktör (G-CSF)	Mononükleer fagosit, endotel, fibroblast	Tüm progenitör hücreler	Granülositlerin farklılaşması
İnterlökin-7 (IL-7)	Fibroblast	İmmatür progenitör hücreler	B lenfosit büyüme ve farklılaşması
İnterlökin-9 (IL-9)	Kemik iliği, T hücre	Mast hücresi	Büyüme ve farklılaşma
İnterlökin-11 (IL-11)	Kemik iliği	Kemik iliği	Megakaryopoez

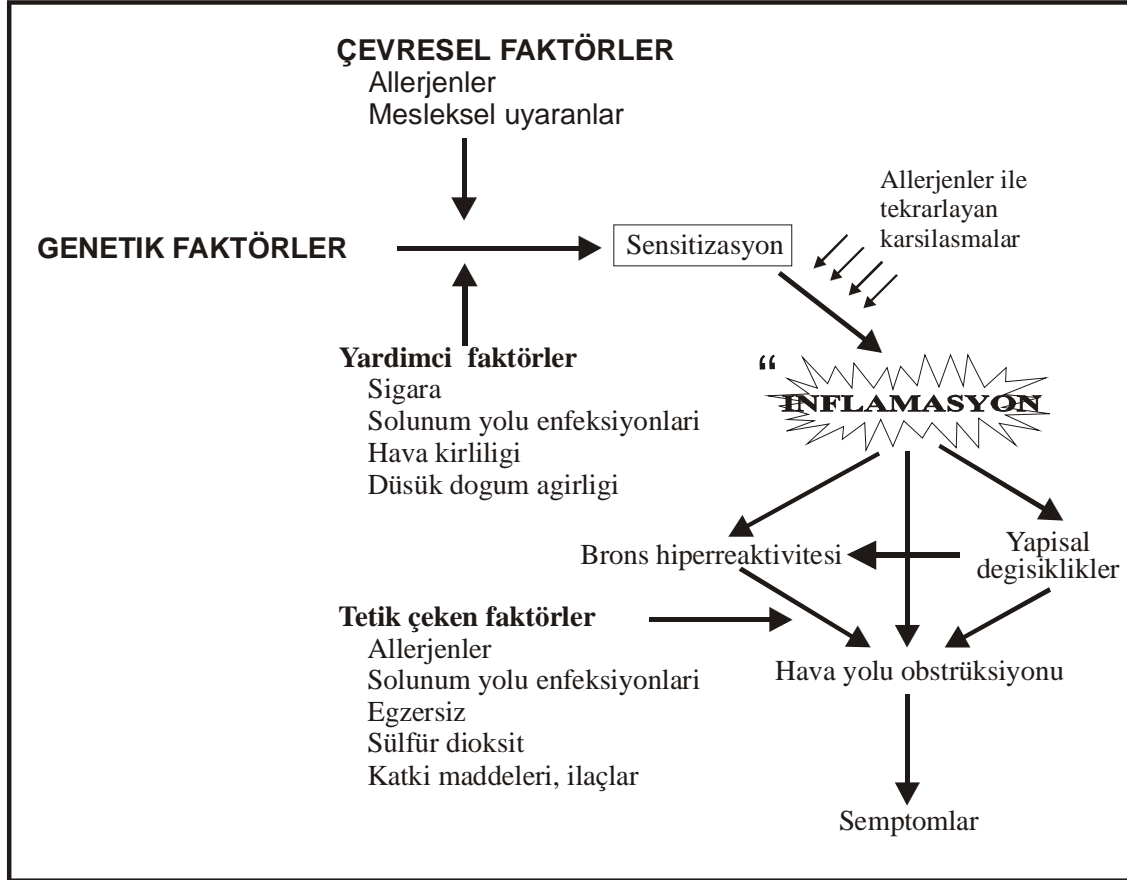
Şekil-7: Sitokinler ve etkileri

İnhalasyonla alınan antijen, CD4 T lenfositlere sunulur. CD4 T lenfositler, IL12, İnterferon-gama (IFN- γ) veya Tümör Nekrozis Faktör-beta (TNF- β) aracılığıyla Th1 yönünde; IL4 aracılığıyla Th2 yönünde diferansiye olurlar. Th2 yönünde diferansiye olan hücreden IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve GM-CSF salınmaktadır. Bu sitokinler allerjik inflamasyonda önemli rol oynayan mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitel hücresi gibi birçok hücreyi aktive ederek inflamatuvar süreci başlatırlar. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi, B hücresine dönüşerek IgE sentezlemektedir (Şekil-6). IgE, mast hücresine bağlanarak mast hücresindeki ürünlerin degranüle olmasına yol açar. Bu ürünler bronş düz kasında kasılmaya ve damar geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Geç fazda eozinofillerin de salınmasıyla vasküler geçirgenlikte artma, düz kas kontraksiyonu, düz kas hipertrofisi, mukus bezlerde hipertrofi gözlenir. Sonuç olarak akut ve kronik yapısal değişikliklere neden olur (Şekil-10) (72-74).



Şekil-8: Astımda immunopatogenez

Konak faktörleri ve genetik belirteçlerin; egzersiz, soğuk maruziyeti, alerjenler ve enfeksiyonlar gibi çevresel tetikleyicilerin etkileşimi sonucunda aşırı duyarlı havayolu zemininde enflamatuvar bir süreç oluşmaktadır. Bu da öksürük, hışıltı ve nefes darlığı semptomlarına neden olmaktadır (Şekil-9).

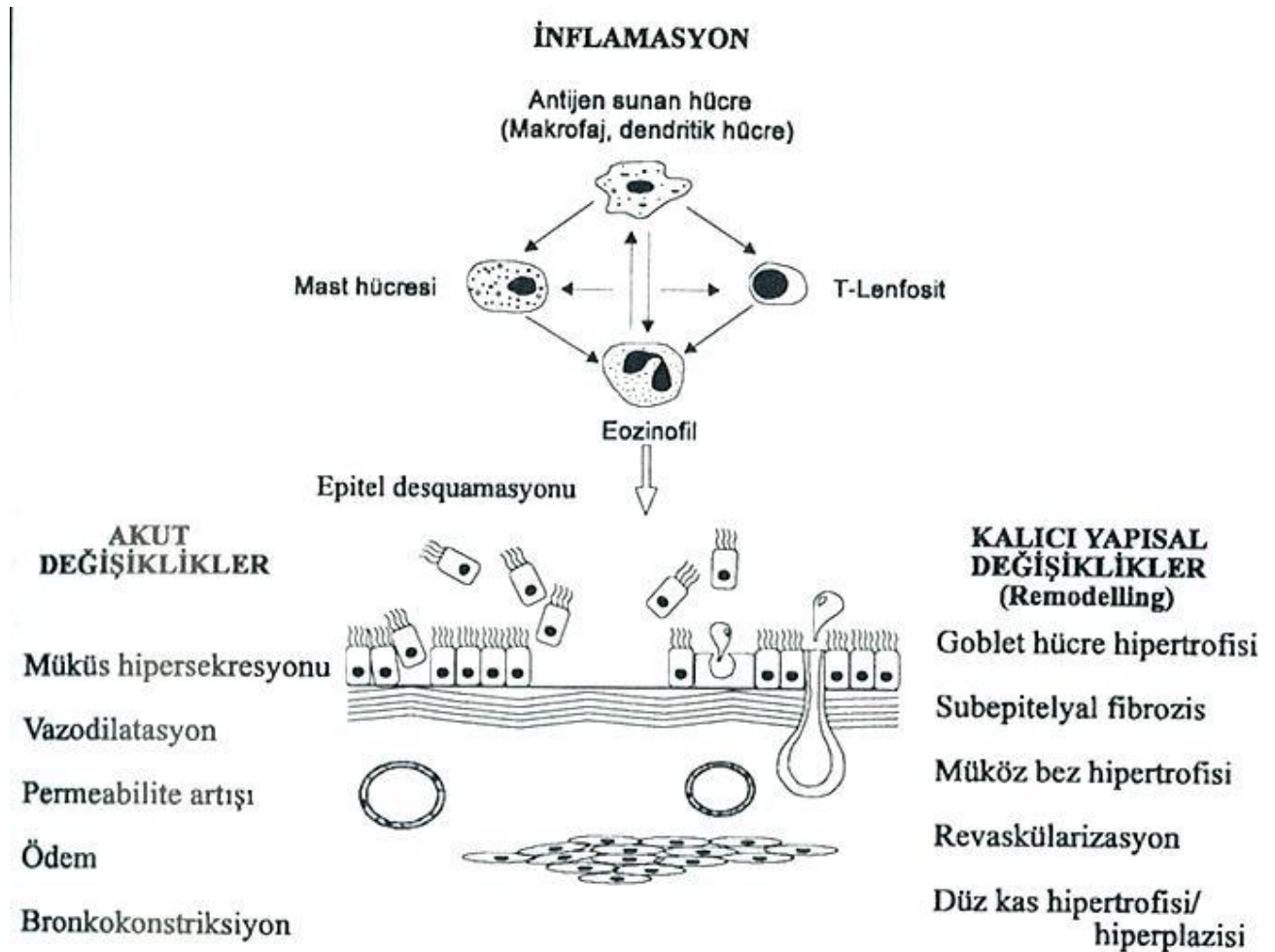


Şekil-9: Astımda risk faktörleri

2.3. Yeniden Yapılanma ("remodeling")

Yapılan biyopsi çalışmaları asemptomatik olgularda bile kronik inflamatuvar değişikliklerin olduğunu ve inflamasyonun yoğunluğu ile hastalık şiddetinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Kronik inflamasyona paralel olarak hasar

görmüş epitelde bir tamir süreci başlamakta ve havayolu yeniden yapılanması (**“remodeling”**) olarak bilinen bazı yapısal ve fonksiyonel kronik değişikliklerin oluşmasına yol açmaktadır. Bunlar goblet hücre hipertrofisi, submukozada ekstraselüler matriks(ECM) birikimi, anjiyenez ve yüksek vaskülarite, kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bazal membran kalınlaşması, solunum duvarının elastikiyetinde azalma, düz kas hiperplazi ya da hipertrofisi, fibroblast ya da miyofibroblast hiperplazi ya da hipertrofisini içerir (72, 75, 76) (Şekil-10) (33). Bu anormallikler erişkin hastalarda çocuk popülasyonuna kıyasla daha fazla gözlenmektedir (77-79). “Remodeling”in bebeklik dönemi sona erene dek başlamadığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (80).



Şekil-10: İnflamasyon sonucu bronş mukozasında oluşan değişiklikler

Astımlı hastalarda tanımlanmış olan “remodeling”, çevresel uyaranlar ile genetik etkileşim sonucu ortaya çıkan bir durumdur (81, 82). “Remodeling”, astım alevlenmelerinin sıklığını artırır ve akciğer fonksiyonlarının kısıtlanmasına neden olur (83). Astımlı hastalarda hava yolu “remodeling”i rinovirus gibi bazı mikroorganizmalarla da tetiklenebilmektedir. Rinovirus enfeksiyonlarında, havayolu epitel hücrelerinde in vitro olarak bir proanjiojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) ekspresyonu artmaktadır. Semptomların aktif olduğu dönemde de nazal lavaj sıvısında VEGF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (84). Disintegrin ve metalloproteaz-33(ADAM-33) proteinlerindeki tekli nükleotid polimorfizmlerinin, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış bronş aşırı duyarlılığı, erken dönemde akciğer fonksiyonlarının bozulması ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarında akciğer fonksiyonlarında çok hızlı bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (85, 86).

2.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1(PAI-1)

Astım patogenezinde rol oynayan sitokinlerden biri de **plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1)**'dir. Her ne kadar PAI-1'in renal ve pulmoner fibrozis gibi başka dokuların onarımında önemli rolünün olduğu bilinse de astım patogenezindeki rolüne ait bilgiler sınırlıdır.

PAI-1, amino-terminal bölgesinde farklılık göstererek 379 ya da 381 aminoasitten oluşan, Arg345-Met346 peptid bölgesini içeren, serin proteaz inhibitor ailesinin bir üyesidir (87, 88) ve sadece plazmadaki değil, alveolar boşluktaki plazminojen aktivasyon sisteminin(PAS) de inhibisyonunda anahtar rol oynar (89, 90). İn vivo salınan temel PAI olup, 50 kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir. PAI-1, bir akut faz proteinidir. Dolaşımında aktif, inaktif ve latent form olmak üzere üç formda bulunur (91). Sabah erken saatlerde plazma düzeyleri pik yapar (92). Üç potansiyel glikozilasyon bölgesinden Asn209 ve Asn265'i içeren iki bölgeyi kullanır; sistein bölgesini ise kullanmaz (93). S-protein ya da vitronektin olarak tanımlanan PAI-1

bağlayıcı proteine bağlanarak stabilize olur (94). Hayvan çalışmalarında PAI-1'in ateroskleroz, obezite, insülin direnci, kronik stres, tümoral yeni damarlanma, kemik yeniden yapılanması, astım, romatoid artrit, fibrozis, glomerülonefrit, sepsis gibi hastalıklarda birçok fonksiyonel rolü olduğu gösterilmiştir (87).

Peptid bağlarını parçalamak için substrat bağlanma bölgelerindeki aktif serin rezidülerini kullanan enzimlere 'serin proteazlar' adı verilmektedir. Serin proteazlar, görevlerini yaptıktan sonra çeşitli proteinler tarafından inhibe edilirler. Serin proteaz inhibitörlerine "serpin" ler adı verilir. Serpin ailesinin bir üyesi de PAI'dir (Şekil-11).

Serin proteaz inhibitörleri	
İnhibitör	Etki
α_1 -proteinaz inhibitör	Nötrofil elastaz ve doku proteazlarını inhibe eder
α_1 -antikimotripsin	Nötrofil, bazofil ve mast hücrelerine kimotripsin benzeri aktiviteleri olan katepsin G ve kimaz'ı inhibe eder
İnter- α -tripsin inhibitör	Plazmade serin proteazları inhibe eder
α_2 -antiplazmin	Plazmini inhibe eder
Antitrombin III	Trombini inhibe eder
C_1 inhibitör	Kompleman reaksiyonlarını inhibe eder
α_2 -makroglobulin	Genel proteaz inhibitörü
Proteaz nexin 1	Trombin, ürokinaz ve plazmini inhibe eder
Proteaz nexin II	Growth faktör ilişkili serin proteazları inhibe eder
Plazminojen aktivatör inhibitör I	Plazminojen aktivatörü inhibe eder
Plazminojen aktivatör inhibitör II	Ürokinaz plazminojen aktivatörü inhibe eder

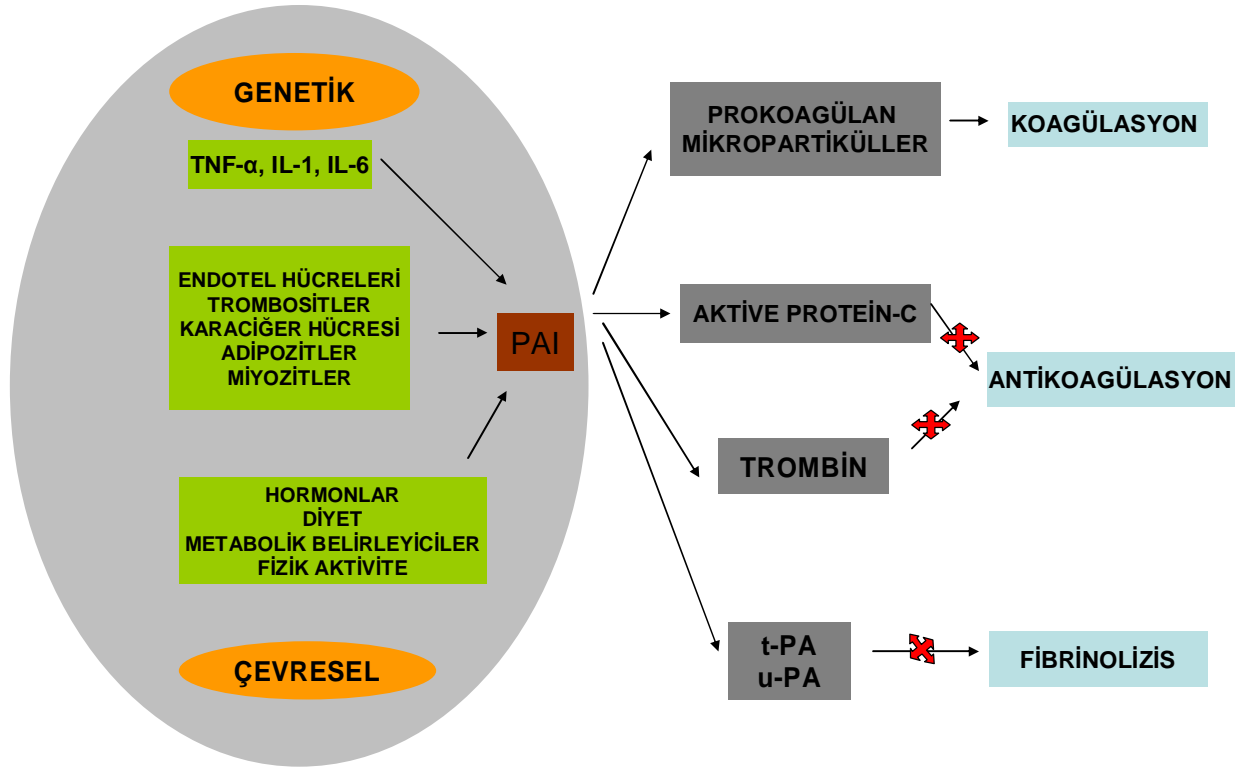
Şekil-11: Serin proteaz inhibitör ailesi

PAS inhibisyonu, spesifik PAI'ler (PAI-1, PAI-2, PAI-3) ve alfa-2 antiplazmin aracılığıyla olur (95). PAS, doku remodeling'i ile ilgili ekstraselüler matriks

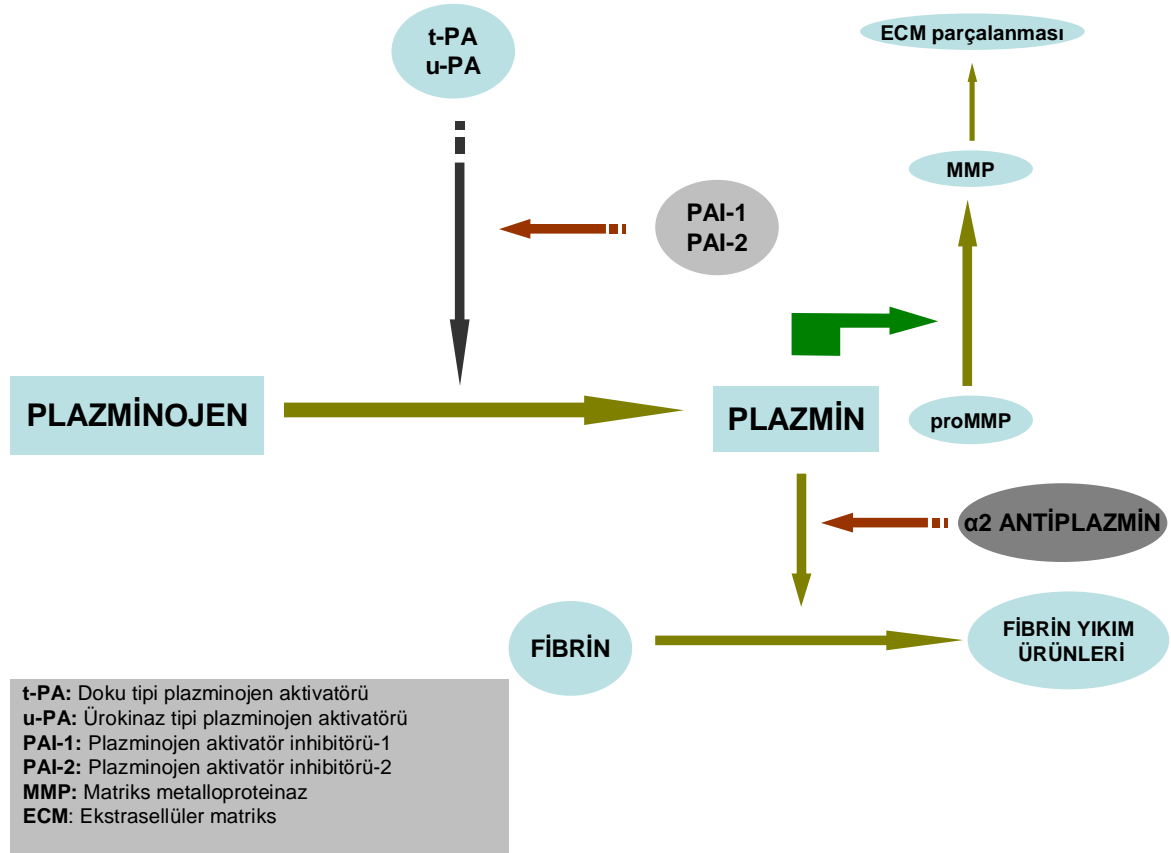
proteolizisinin düzenlenmesi ve fibrozis sürecinde önemli rol oynar (96). Astımda da olduğu gibi her inflamatuvar süreç, koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengeyi içermektedir.

PAI-1 gen ekspresyon düzeyleri ile akciğerdeki kollejen birikimi arasında güçlü bir korelasyon vardır. Akciğerde inflamatuvar hasara karşı yanıtın belirlenmesinde en önemli belirleyicilerden biri de fibrinolitik sistemdir. Fibrinolitik sistem, akciğer hasarı ya da inflamasyonu sonrası doku yeniden yapılanması ile ilişkili ECM birikimi ve fibrozisle yakından ilişkilidir (97). Kronik inflamasyonun havayollarında hasarlanma ve fibrojenesisinin oluşmasıyla, son dönem fibrotik skarlanmaya gittiği bilinmektedir. En son kanıtlar kronik astımda havayollarında ECM birikimi ve subepitelyal fibrozis gibi doku yeniden yapılanmasının olduğunu göstermektedir. Akciğer fibrotik hastalıkları ve deneysel olarak oluşturulmuş fibrotik hastalıklarda PAI-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (98).

PAI-1, tek ve çift zincirli doku plazminojen aktivatör ve ürokinaz plazminojen aktivatöre hızlıca bağlanarak inhibisyon sağlar. Bu yolla endojen fibrinolizisi düzenler. İnflamatuvar ve fibrotik akciğer hastalıklarında aşırı prokoagülan ve azalmış fibrinolitik etkinlik pek çok kere gösterilmiştir (Şekil-12, 13) (91, 99, 100).



Şekil-12: Fibrinolizis ve koagülasyon yolağında PAI-1'in önemi ve PAI-1 ekspresyonunda çevresel ve genetik etkileşimler



Şekil-13: PAI'nin fibrinolitik sistemdeki inhibitör rolü

PAI-1'in esas kaynağı hepatosit ve endotel hücrelerdir; ancak trombosit, düz kas hücresi ve yağ hücresinde de sentezlenmektedir (101). PAI-1, fibrinolizis, doku yenilenmesi, ECM yapım ve yıkımı, koagülasyon, trombolizis, ovulasyon, embriyogenezis, anjiogenezis, hücre adezyon ve migrasyonu gibi fizyolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır (102). Normalde PAI-1 düzeyleri dokuda düşük seviyelerdedir. Enfeksiyon, inme, miyokard infarktüsü, diyabet, obezite, sepsis ve kanser gibi patolojik pek çok durumda PAI-1 düzeylerinde yükselme gözlenir. Astımda da benzer yükselme görülmektedir (103).

Allerjik inflamasyon boyunca PAI-1 sentezi, IL-1, TNF- α , TGF- β , IL-4, IL-13 gibi birçok inflamatuvar sitokin ve büyüme faktörü ile endotoksin, fibroblast büyüme

faktörü, insülin, glukoz, çok düşük dansiteli lipoproteinler, glukokortikoidler ve lipidler gibi fizyolojik mediyatörler tarafından uyarılır (Şekil-17). Bu proteinlerin çoğu astım patofizyolojisinde çok önemli roller üstlenmiştir (104-108).

Astımlı hastaların akciğerlerinde mast hücreleri ve eozinofillerinden PAI-1 geninin aktifleştiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Astımdaki dokunun yeniden yapılanması ve fibrozisinde PAI-1'in önemli rol oynadığı gösterilmiştir (109). Alerjenle uyarılmış mast hücreleri yoluyla, PAI-1 mRNA ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörü reseptörü(uPAR) mRNA genlerinin yüksek oranda uyarıldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada insan kord kanından elde edilmiş mast hücreleri, IgE reseptörleri çapraz bağlanma yöntemi ile uyarıldıktan sonra PAI-1 sentezinin arttığı görülmüştür (89).

2.5. Polimorfizm

PAI-1 genindeki polimorfizmlerin saptanması, atopik hastalıkların patogenezi, klinik seyri ve tedavi politikalarının belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bir lokusta birden fazla allelin bulunması şeklindeki DNA nükleotid değişimlerine “**polimorfizm**” adı verilir. Grekçe “poly” ve “morphos” kelimelerinden oluşur, çeşitli form anlamına gelir. Bir populasyonda ya da populasyonlar arasında, bir genin allelleri ya da bir kromozomun homologlarıyla birleşen çeşitli fenotipik formların varlığı ile karakterizedir. Tür içinde değişiklikler oluşmasını sağlayan genetik farklılıklardır. Polimorfizmlere mutasyonlardan daha sık rastlanır. Farklı populasyonlarda polimorfizm sıklığı değişken olabilmektedir. Allellerin genel popülasyondaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması "genetik polimorfizmi" oluşturur. Allelik sıklığı %1'den küçük ise buna “nadir varyantlar” denir. Genlerin regülatuar(düzenleyici) bölgelerinde bulunan polimorfik alleller genlerin transkripsiyonel regülasyonunu etkileyerek fenotipik değişikliklere neden olabilir. Gen polimorfizmleri popülasyonda yaygın görülür, etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler. İnsan genomundaki genlerin birçoğu polimorfiktir. Yani aynı lokusta iki ya da daha çok farklı allel bulunabilir. Böylece bir populasyonda farklı allellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotip görülebilir.

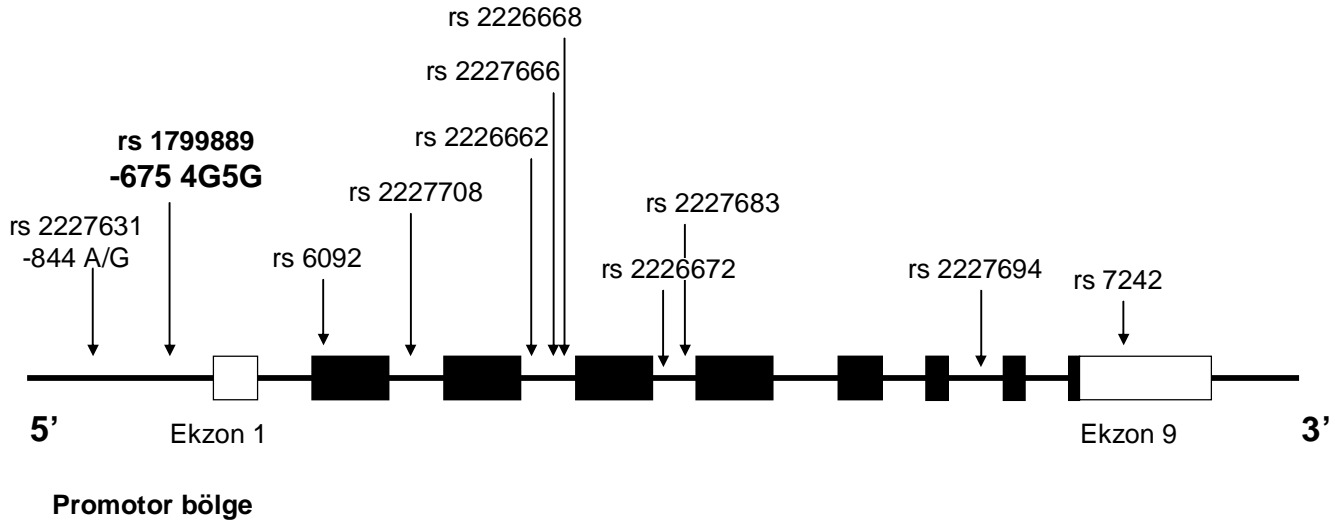
Polimorfizmler, herhangi bir hastalık ya da bozuklukla doğrudan ilişkili değildir ve sıklıkla protein kodlamayan DNA dizilerinde yer alırlar. Birçok polimorfizm klinik özellik ortaya çıkarmaz. Çoğu polimorfizmler değişmiş gen ürünlerini tanıyarak saptanır (110, 111). İnsan genomunda en çok bulunan genetik çeşitlilik tipi, her 1000 bazda bir görülen tek nükleotit polimorfizmleridir: "Single Nucleotid Polymorphisms" (SNPs). Genomda binlerce aday polimorfik genin bulunması ve genomunda bu farklılıkları taşıyan kişilerin atopi gelişimine olan duyarlılıklarını etkileyebilecek olması pek çok araştırmacıyı bu çalışma alanına sürüklemektedir. Astım, sigaraya bağımlı hastalıklar, AIDS ve obezite gibi çevresel ve davranışsal risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinen bazı hastalıklar gen/genlerdeki modifikasyonlarla indirekt olarak ilişkilidir.

DNA dizilimindeki değişkenlik yani polimorfizm, yaklaşık her 500 nükleotidde bir görülür. Sağlıklı toplumlarda bu değişiklikler kodlanmış proteinin işlevinde herhangi bir değişikliğe neden olmayan noktalarda veya DNA'nın kodlayıcı olmayan bölgelerinde görülür.

Polimorfizmlerin; morfolojik polimorfizm, immunolojik polimorfizm, protein polimorfizmi, DNA dizi polimorfizmi olmak üzere alt grupları mevcuttur. Morfolojik polimorfizmler, bireyler arasındaki fenotipik farklılıkları ifade etmektedir. Protein polimorfizmleri, birçok plazma proteinlerinde gözlenmektedir: α -1 antitripsin, haptoglobin, transferrin, seruloplazmin, apolipoproteinler, immunglobulinler gibi. Bu farklılıklar klinik önem taşımaktadır. Immunolojik polimorfizmler, kan grubu antijenleri, bazı enzim sistemleri, doku greft uyumunda görevli selüler antijenlerdeki HLA sistemindeki polimorfizmleri kapsamaktadır. DNA dizi polimorfizmleri, bazı çiftlerindeki değişiklikleri içermektedir (112).

2.6. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Geni

PAI-1 geni, 7. kromozom (7q21.3-q22) üzerinde bulunmaktadır. 12.2 kilobaz-çift (kbç) büyüklüğünde dokuz ekson ve sekiz introndan oluşmaktadır (113, 114). Her intron bölgesi guanin-timin(GT) ile başlar, adenin-guanin(AG) ile sonlanır. Ekson bölgeleri, 83 bç'den 1829 bç'ne değişen büyüklükte bulunmaktadır (113). PAI-1 geni 5' düzenleyici bölgesinin sonunda Sp1 aktive edici protein-1 (AP-1), nükleer faktör-kB (NF-kB), Smad3 ve Smad4 olarak bilinen trans-aktive edici faktörlere bağlanan çeşitli cis düzenleyici elementleri içerir (112-116). Bu genin promotor bölgesini içeren 5' ucunda ve kodlanmayan 3' terminal ucunda çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır (Şekil-14) (117). Dördüncü intronda (CA)_n, -153 bazçift(bç) uzağında (CA)_n, -675 bç uzağında 4G/5G ve -844 bç uzağında G/A olmak üzere, 8. eksonda 9785 bç'de G/A ve 3' terminal uçta 11053 bç'de T/G, 11320 bç +/- CGCGCCCC, 12078 bç'de G/A değişimleri yaygın olarak gösterilmektedir (Şekil-15) (114-116).



*Beyaz ekzonlar "untranslated" bölge; siyah ekzonlar kodlanan bölgeleri içermektedir
Dokuzuncu ekzon, kodlanan bölgenin son kısmını içermektedir*

Şekil-14: SERPİN-1 geninde saptanan polimorfizm bölgeleri

Lokalizasyon	Baz Çifti	Polimorfizm Tipi
Promotor	- 844	G/A
	- 675	4G/5G
	- 153	(CA)n
Intron 4	7,843	(CA)n
Ekzon 8	9,785	G/A
3' UT (untranslated bölge)	11,053	T/G
	11,320	+/- CGCGCCCC
	12,078	G/A
	18.9 k	<i>HindIII</i>

G: Guanin, A: Adenin, C: Sitozin, T: Timin, n: Tekrar sayısı

Şekil-15: PAI-1 genindeki polimorfizmler

PAI-1 geninin promotor bölgesinde 675. baz çifti bölgesinde 4G ve 5G isimli iki allel bulunur (114). PAI-1 geninin transkripsiyonunun oluşumunda 5G alleli uyarıcı olmayan yönde işlev görürken; 4G alleli, aktive edici rol oynamaktadır (118). 4G/4G genotipli hastalardaki plazma PAI-1 düzeyleri, 5G/5G genotipli hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Oysaki 4G/5G genotipinde orta düzeyde bulunmaktadır (107, 119-121). Başka bir deyişle 5G alleli hem eksprese edici protein hem de PAI-1 transkripsiyon oranının düşük olmasına yol açan suprese edici protein bağladığı halde, 4G alleli sadece eksprese edici protein bağlar. Bu nedenle sadece 4G alleli olan kişilerde 5G alleli olan kişilerden daha yüksek PAI-1 aktivitesi bulunmaktadır. PAI-1 genindeki 4G/5G polimorfizmi allerjik astım ve diğer allerjik hastalıklarla ilişkilidir (115); ancak moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bireysel ve etnik faktörlerin yanı sıra genetik polimorfizmlerin de plazma PAI-1 düzeylerini etkileyerek farklı klinik sonuçlara neden olabileceği vurgulanmıştır (107, 122). Hooper

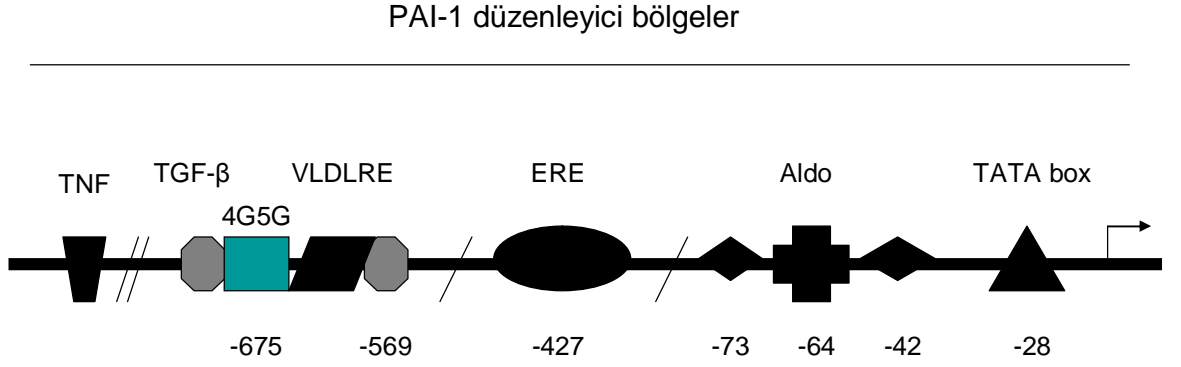
ve arkadaşları (123) da 4G allel sıklığını Afrika'lı Amerikalılarda beyazlara göre daha fazla bulmuşlardır. 4G ve 5G allelleri ile plazma PAI-1 düzeyleri arasındaki ilişki çevresel ve mevcut hastalıklara bağlı faktörlerden etkilenebilmektedir (92).

4G/5G gen polimorfizmi PAI-1 geninin promotor bölgesindeki 675. baz çiftindeki tek bir nükleotiddeki insersiyon/delesyon sonucunda ortaya çıkan sık görülen bir polimorfizmdir. Temel mekanizma mast hücrelerinde 4G/5G bağımlı PAI-1 ekspresyonunun olmasıdır (69). 4G alleli plazma PAI-1 düzeylerinin artışı ile koreledir (124). Bu polimorfizm birçok hastalığın patofizyolojisinde oldukça önemlidir (Şekil-16).

HASTALIKLAR	REFERANS
Venöz tromboz	127
Meningokokal hastalıklar	128
Sepsis	129
Prostat kanseri	130
Meme kanseri	131
Miyokard infarktüsü	132
Arteriyel hipertansiyon	133
Koroner kalp hastalığı	134
Pnömoni	126
Astım	125, 135-138

Şekil-16: PAI-1 genindeki 4G/5G polimorfizmi ile ilişkili bazı hastalıklar

Astım patofizyolojisinde anahtar role sahip olan IL-1 uyarıldıktan sonra 4G alleleline paralel olarak PAI-1 düzeyleri de artar. 4G/5G polimorfizminin sitokin yanıtında fonksiyonel bir rol oynadığı gösterilmiştir (Şekil-17) (139).



*RE: Response Element, TNF: Tümör Nekrozis Faktör
VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, E: Östrojen, Aldo: Aldosteron*

Şekil-17: PAI-1 geni promotor bölgesinin şematik gösterimi ve gende yer alan düzenleyici mediatörler

PAI-1 düzeylerinin bazı çalışmalarda hem allerjik astıma sahip insanlarda hem de hayvan deneylerinde hava yolları epitelinde artmış olmasının bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (109, 140). Başka çalışmalarda da allerjik rinitli insanlarda ve hayvan modellerinde burun dokusu epitel hücrelerinde PAI-1 düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (141, 142). Bu bulgular PAI-1'nin allerjik hastalıklarda allerjik inflamasyon ve doku yeniden yapılanmasında önemli rol oynadığını göstermektedir. PAI-1 eksikliği olan sıçanlarda bleomisin ilişkili pulmoner fibrozis, lipopolisakkarid ilişkili kronik havayolu hastalığı, ovalbumin(OVA) ilişkili astım ve OVA ilişkili nazal allerji gelişiminde PAI-1 in önemli rol oynadığı gösterilmiştir (143, 144).

Mast hücreleri ve eozinofiller astım ve diğer allerjik hastalıklarda kilit role sahiptir. IgE ile uyarılmış mast hücrelerinde oldukça yüksek miktarda PAI-1 olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (124). PAI-1'in allerjik bronş duyarlılığı geliştirme mekanizması net olarak bilinmemektedir. Bu durum, PAI-1'in IgE üzerindeki etkileri ile açıklanabilir. Alerjene bağlanan mast hücreleri üzerindeki Fc epsilon R1 reseptörleri ile IgE'nin bağlanmasının; allerjik bronş aşırı duyarlılığına neden olan birtakım mediyatörlerin salınımına yol açabileceği düşünülmektedir. Farelerde alerjen uyarımlı bronşiyal aşırı duyarlılık ve alerjen uyarımlı IgE yapımı tartışmalı olmasına rağmen mast hücre yetersizliği olan farelerde ovalbüminle sensitize bronş aşırı duyarlılığının azaldığı ve mast hücreleri üzerindeki Fc epsilon R1 reseptörlerinin bronş aşırı duyarlılığını uyarabileceği düşünülmektedir (145).

Eozinofillerin allerjik hastalık oluşturulmuş hayvan modellerinde IL-6 sekresyonu ve mRNA ekspresyonu aracılığıyla doku yeniden yapılanmasında rol oynadığı ve eozinofil-fibroblast etkileşimi sonucu ECM proteinleri, tip-1 kollejen, fibronektin, PAI-1 ve doku metalloproteinaz-1 inhibitörü(TIMP-1) mRNA ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, astımda mast hücreleri ve eozinofillerin PAI-1 için temel kaynak olduğunu göstermektedir. PAI-1 eksikliği olan farelerde fibrinolizis ve matriks metalloproteinaz-9 aktivitesinin inhibe edildiği gözlenmiştir (89). Bütün bu bulgular PAI-1'in astım patofizyolojisinde önemli role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

4G/5G genotipine sahip bireylerde PAI-1 polimorfizminin ev tozu akarlarıyla ilişkili astım riskini arttırdığı söylenmektedir. Bu hasta grubunda allerjik astım, bronşial hiperreaktivite, total serum IgE düzeyleri ve sabah ölçülen PAI-1 düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir. "Nottingham Asthma Family" çalışması ve "Czech" çalışmasının sonuçları 4G allelinin astımla ilişkili olduğunu göstermiştir (89, 124).

Gelecek yıllarda, astımlı hastalara genetik özelliklerine göre yararlanabilecekleri en uygun tedaviyi seçmek mümkün olabilecek gibi görünmektedir. Astım ve allerjiye yol açan genetik varyasyonların tam olarak tanımlanması hem atopik ya da astımlı bireylerin çocuklarının taranması ve semptomlar ortaya çıkmadan hastalığın

belirlenmesine hem de spesifik genetik farmakolojik yöntemlerin geliştirilmesine yol açacaktır (146). Bu nedenle astımın genetiğini belirlemeye yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Alerjen ilişkili bronkokonstrüksiyonda PAI-1 üretiminin artması ve -675. pozisyondaki 4G/5G PAI-1 polimorfizminin saptanması havayolu “remodeling”inin belirlenmesinde bir belirleyici faktör olabilir. PAI-1 aktivitesinin değerlendirilmesinin astım gelişiminin önlenmesinde ve tedavideki kilit noktaların belirlenmesinde yol gösterici olabilir (147).

2.7. Deri Testleri

Tüm astım hastalarının allerji açısından değerlendirilmesi gerekir. Hikayesinde bir alerjen tarafından indüklenen semptomların bulunduğu bir hastaya deri testi uygulaması, halen IgE tarafından oluşan allerjik hastalıkta tercih edilen bir yöntemdir. Deri testlerinin tanıya etkileri kısıtlı olmakla beraber risk faktörünün belirlenmesinde ve uygun çevresel kontrol önlemlerinin alınmasında faydalıdır. Antijenlerin sulandırılmış solüsyonu epikutan (çizme, delme ve “prick” teknikleri) veya intrakutan (intradermal) şekilde deriye uygulanır. Epikutan yolu uygulaması kolaydır, ucuzdur, test solüsyonları stabildir ancak testin sensitivitesi düşüktür. İntrakutan testleri ise uygulaması daha zahmetlidir ve uygulama esnasında sistemik reaksiyon riski vardır. Yüksek sensitiviteye bağlı yalancı pozitif cevaplara da yol açabilirler.

2.8. Total Serum IgE Düzeyi:

Total serum IgE düzeyleri atopik kişilerde yüksek bulunur. Ancak astım hastalığında yüksek IgE düzeyleri tanı koydurmadığı gibi, düşük düzeyler de hastalığı dışlamaz.

3. ÖRNEKLER ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu araştırma, astım tanısı ile izlenmekte olan çocuklar ve atopik aile bireyleri ile akut ya da kronik sistemik hastalığı olmayan, benzer yaş grubundaki çocuklarda plazminojen aktivatör inhibitör-1 gen polimorfizmlerini inceleyen ve bu polimorfizmlerin cilt “prick” test pozitifliği ile total serum IgE düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren, Çocuk Genetik ve Allerji BD’nda ortak yapılan prospektif ve kontrollü bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Grubu ve Özellikleri

Çalışma grubu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji Bilim Dalı’nda “Global Initiative For Asthma” (GINA) rehberinde belirtilen kriterler esas alınarak astım tanısı alan ve son üç ay içinde sistemik kortikosteroid tedavisi verilmemiş olan hastalardan oluşturuldu. Moleküler analizler Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Genetik BD DEGETAM(Dokuz Eylül Genetik Tanı Merkezi)’da yapıldı. En az bir yıldır astım tanısı ile izlenen 5-15 yaşları arasındaki 53 atopik çocuk (deri testi en az bir alerjene karşı pozitif) ve ailelerinde atopik hastalık öyküsü bulunanlar (astım ve allerjik rinit) ile aynı yaş ve özellikleri taşıyan ve ailesinde atopi öyküsü olmayan 49 astımlı çocuk çalışmaya dahil edildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı değerlendirmeye alındı. Ailesinde hastalık öyküsü olan 128 bireyde de PAI-1 gen polimorfizmleri analiz edildi. Çocuk polikliniğine muayene için başvuran, tetkik için kan örneği alınan, akut ya da kronik sistemik hastalığı olmayan 5-15 yaşları arasındaki 101 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Bu grupta yaş, cinsiyet ve PAI-1 gen polimorfizmleri değerlendirildi. Astımlı hastaların ihtiyaç halinde inhale steroid, inhale kısa veya uzun etkili beta-2 agonist kullanmalarına izin verildi. Çalışmaya dahil edilen tüm astımlı çocuklarda ve atopik astımlı çocukların ailelerinde atopik hastalık öyküsü bulunanlarda PAI-1 gen polimorfizmi bakıldı. Olgu grubu muayene için hasta çocuk polikliniğine başvuran atopik olmayan çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Son 1 ay içinde astım atağı geçirenlerden, PAI-1 düzeyini

etkileyebilecek akut veya sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar (Örn: İnflamatuvar barsak hastalığı, kollajen doku hastalıkları vb.) çalışma dışı bırakıldı.

PAI-1 gen polimorfizmleri için, hastalar ve çalışma ile ilişkilendirilmiş aile bireylerinden EDTA'lı tüplere alınan 10ml kan örneklerinden, standart uygulamalara göre DNA izolasyonları yapıldı. Elde edilen DNA'ların spektrofotometrik olarak değerleri ölçüldü. Ölçümleri yapılan DNA örnekleri uygun primerler kullanılarak tek bir multipleks polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) yöntemi ile çoğaltıldıktan sonra, amplifikasyon ürünleri revers-hibridizasyon temeline dayanan stripler kullanılarak aynı anda değerlendirmeye alındı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik değerlendirme için veriler "Scientific Package for Social Sciences" (SPSS 15.0) programına yüklenerek çözümlenmeler bu program üzerinden yapıldı. İstatistiksel anlamlılığı yansıtan değer olarak, $p < 0.05$ seçildi. Olgu ve kontrol grupları arasında PAI-1 gen polimorfizmi varlığı ile cilt "prick" testi ve total serum IgE düzeylerinin istatistiksel anlamlılığı için ki-kare testi kullanıldı. Total serum IgE düzeylerinin ortalama değerlerinin karşılaştırması için "T-test" ve "Mann-Whitney-U Test" kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 5-15 yaşları arasındaki 53 atopik çocuk ve ailelerinde atopik hastalık öyküsü bulunan bireyler ile aynı yaş ve özellikleri taşıyan ve ailesinde atopi öyküsü olmayan 49 astımlı çocuk ve kontrol grubu olarak akut ya da kronik sistemik hastalığı olmayan 5-15 yaşları arasındaki 101 çocuk olgunun özellikleri aşağıda dökümlendirilmiştir.

4.1.Cinsiyet ve Yaş

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımları tablo-1 ve tablo-2'de özetlenmiştir. Hasta grubundaki 102 olgunun 64'ü erkek (%62.7), 38'si kız (%37.3); kontrol grubundaki 101 olgunun 49'u erkek (%48.5), 52'si kız(%51.5) idi. Hasta grubundaki erkek cinsiyet baskınlığı ile kontrol grubundaki kız cinsiyet baskınlığı arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0,05$). Ailesinde atopi bulunan 53 astımlı hasta grubunda 33 erkek (%62.3), 20 kız (%37.7); ailesinde atopi bulunmayan 49 astımlı hasta grubunda ise 31 erkek (%63.3), 18 kız (%36.7) birey saptandı. Aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yaş dağılımlarına bakıldığında ise astımlı hasta grubunun yaş ortalaması 9.24 yaş (+/-2.92 yaş); kontrol grubunun yaş ortalaması 10.84 yaş (+/-3.15 yaş) olarak bulundu. Aralarında istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$). Ailesinde atopi olan astımlı çocukların yaş ortalaması 9.25 yaş (+/-3.15 yaş); ailesinde atopi olmayan astımlı çocukların yaş ortalaması ise 9.22 yaş (+/-2.69 yaş) olarak bulundu. Aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

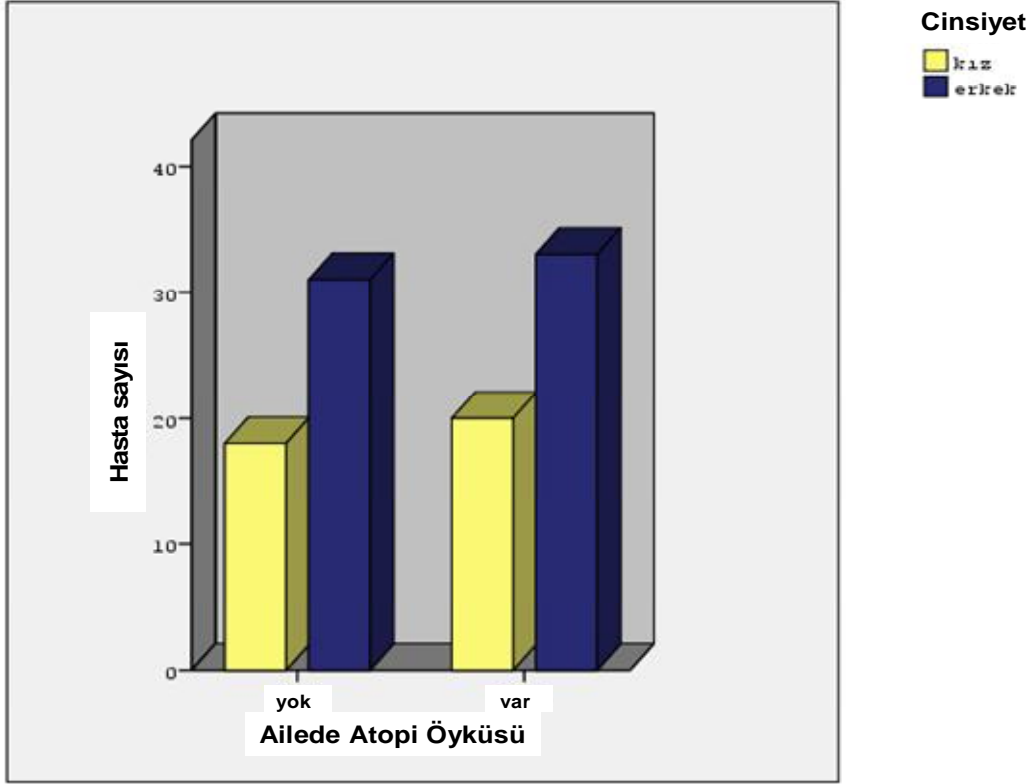
	Yaş Ortalaması (yıl) (+/-)	Erkek Sayısı (n) (%)	Kız Sayısı (n) (%)	Toplam (n) (%)
Astımlı Çocuklar	9.24 (2.92)	64 (62.7)	38 (37.3)	102 (100.0)
Kontroller	10.84 (3.15)	49 (48.5)	52 (51.5)	101 (100.0)
Toplam		113 (55.6)	90 (44.4)	203 (100.0)

Tablo-1: Hastalar ve kontrollerin cinsiyet ve yaş ortalamalarının dağılımı

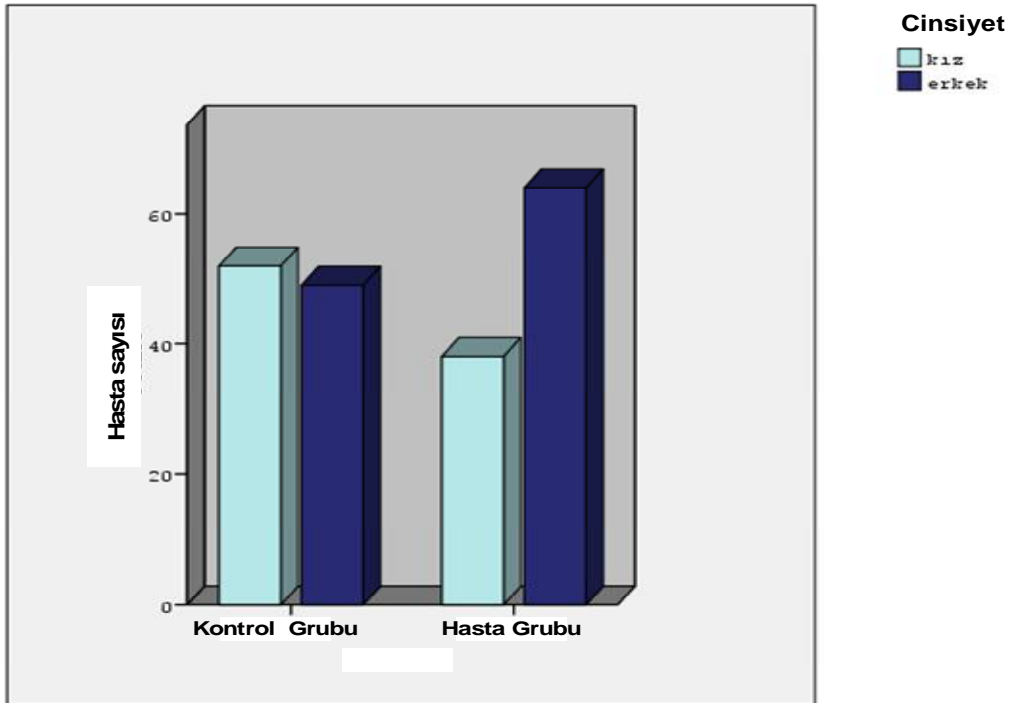
	Yaş Ortalaması (yıl) (+/-)	Erkek Sayısı (n) (%)	Kız Sayısı (n) (%)	Toplam (n) (%)
Aile Öyküsü Olanlar	9.25 (3.15)	33 (62.3)	20 (37.7)	53 (100.0)
Aile Öyküsü Olmayanlar	9.22 (2.69)	31 (63.3)	18 (36.7)	49 (100.0)
Toplam		64 (62.7)	38 (37.3)	102 (100.0)

Tablo-2: Ailesinde atopi olan (Aile Öyküsü Olanlar) ve olmayan (Aile Öyküsü Olmayanlar) hastaların cinsiyet ve yaş ortalamalarının dağılımı

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımlarını gösteren grafikler tablo-3 ve tablo-4'de gösterilmiştir.



Tablo-3: Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik



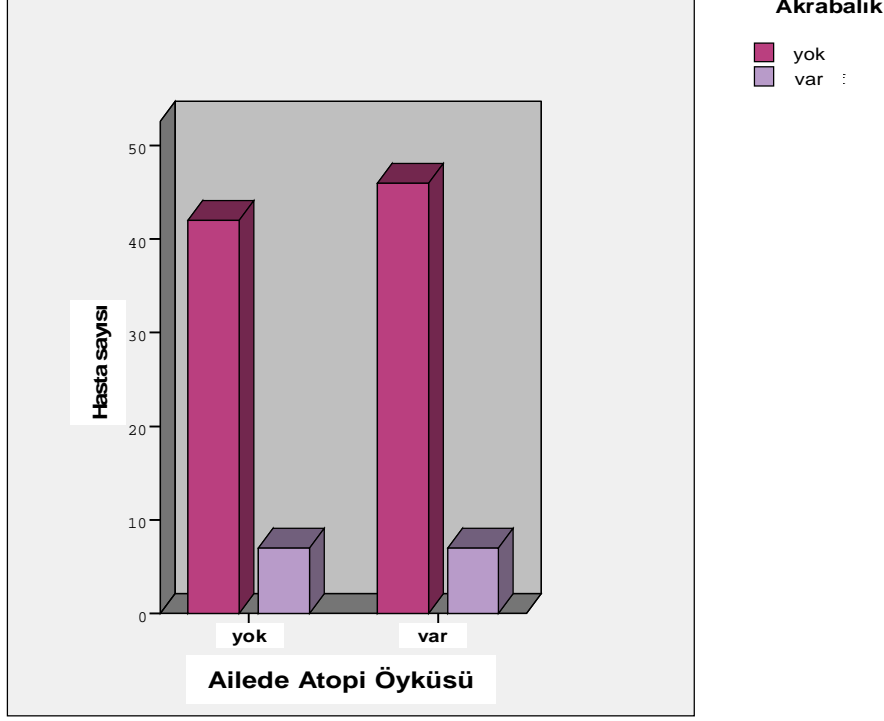
Tablo-4: Kontroller ve hastaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik

4.2. Akrabalık

Ailesinde atopi öyküsü bulunan ve bulunmayan astımlı hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranlarına bakıldığında iki grupta da yedi ebeveyn arasında akrabalık saptandı (Tablo-5). Gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0.05$).

	Ailede Atopi Öyküsü Olanlar (n) (%)	Ailede Atopi Öyküsü Olmayanlar (n) (%)	p değeri
Ebeveyn Akrabalığı Var	7 (50)	7 (50)	>0.05
Ebeveyn Akrabalığı Yok	46 (52.3)	42 (47.7)	>0.05
Toplam (n) (%)	53 (52.0)	49 (48.0)	102 (100.0)

Tablo-5: Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranları



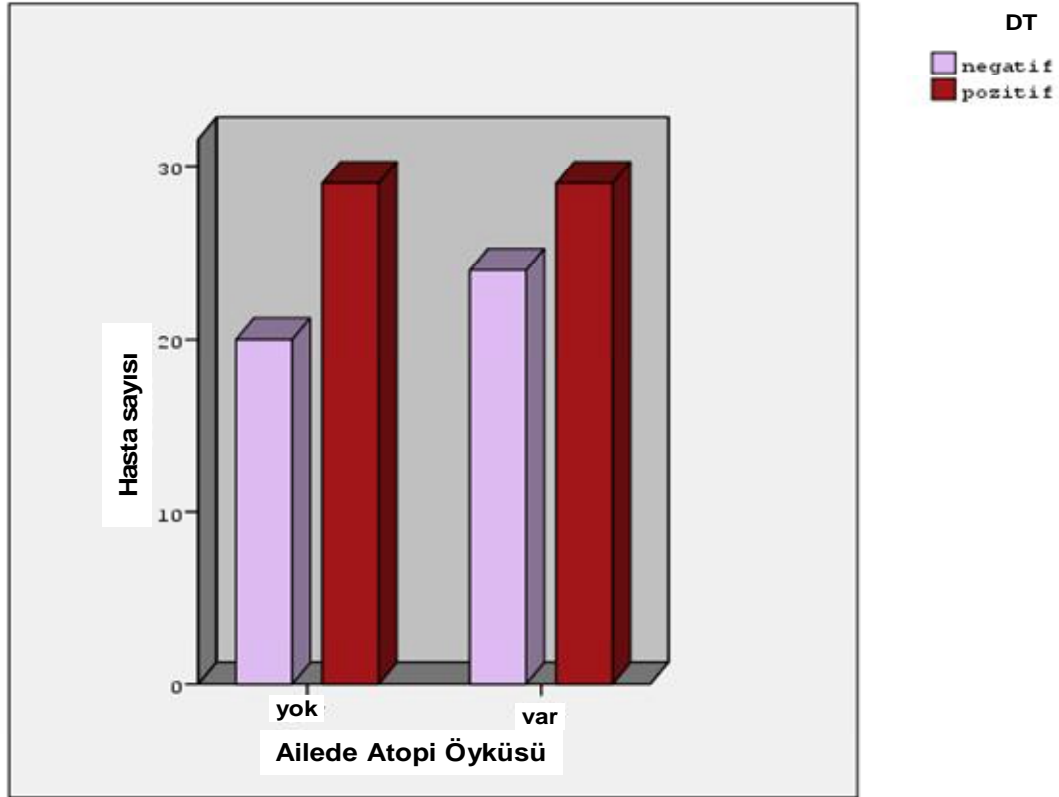
Tablo-6: Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranlarının dağılımını gösteren grafik

4.3. Deri “Prick” Testi

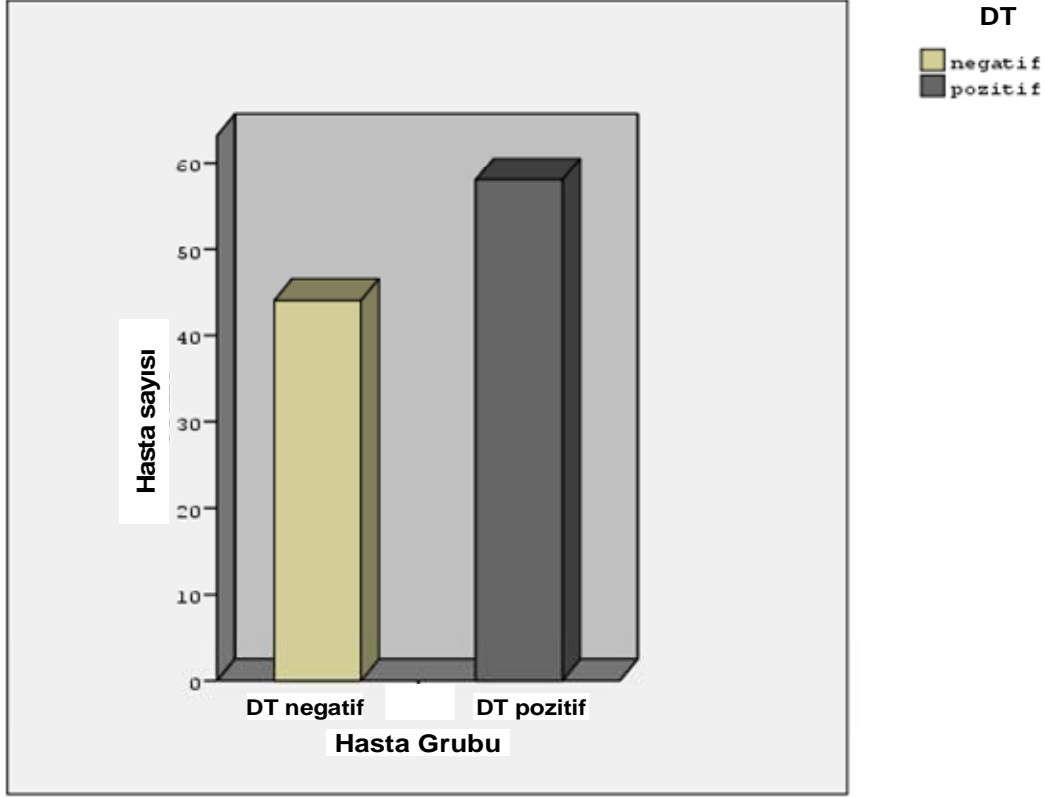
Ailesinde atopi öyküsü bulunan ve bulunmayan astımlı hastaların deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranları tablo-7’de verilmiştir. Her iki grupta da 29 hastada pozitif sonuç saptandı. Gruplar arasında DT sonuçları bakımından istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0.05$).

	Aile Öyküsü Olan Çocuk Sayısı ve Oranı (n) (%)	Aile Öyküsü Olmayan Çocuk Sayısı ve Oranı (n) (%)	p değeri
DT pozitif	29 (54,7)	29 (59,2)	>0.05
DT negatif	24 (45,3)	20 (40,8)	>0.05

Tablo-7: Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranları



Tablo-8: DT pozitiflik ve negatiflik bakımından ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocukları karşılaştıran grafik



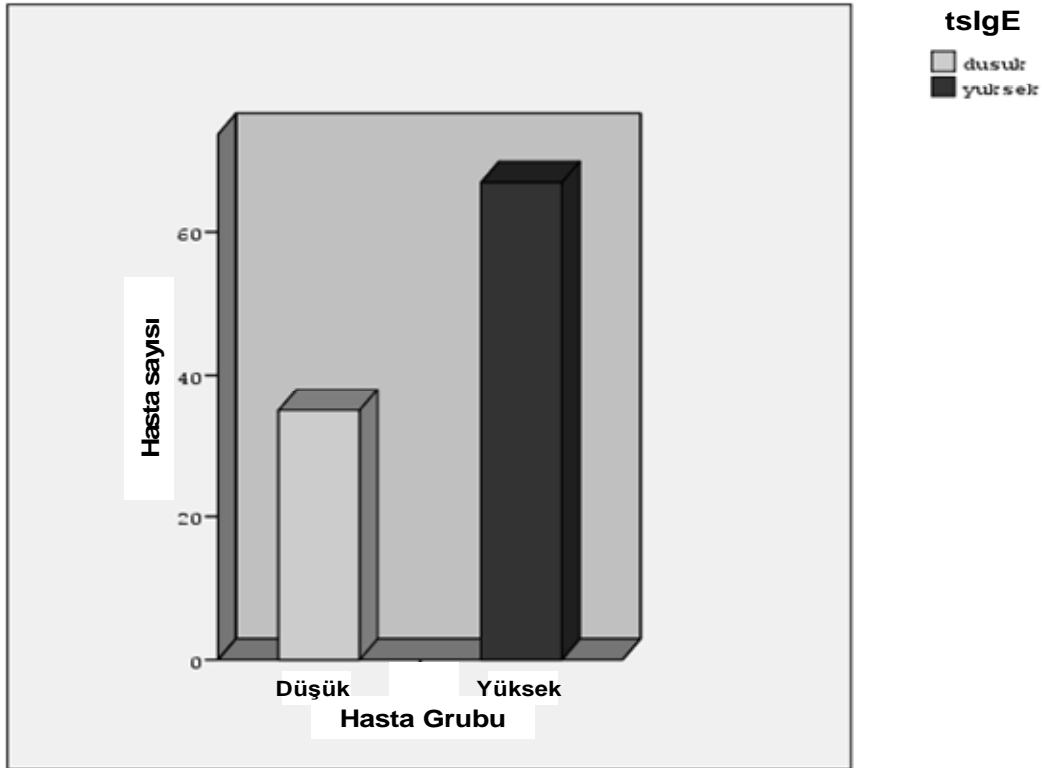
Tablo-9: Hasta grubunda DT pozitiflik ve negatiflik oranlarının sayısal gösterimi

4.4.Total Serum IgE Düzeyleri

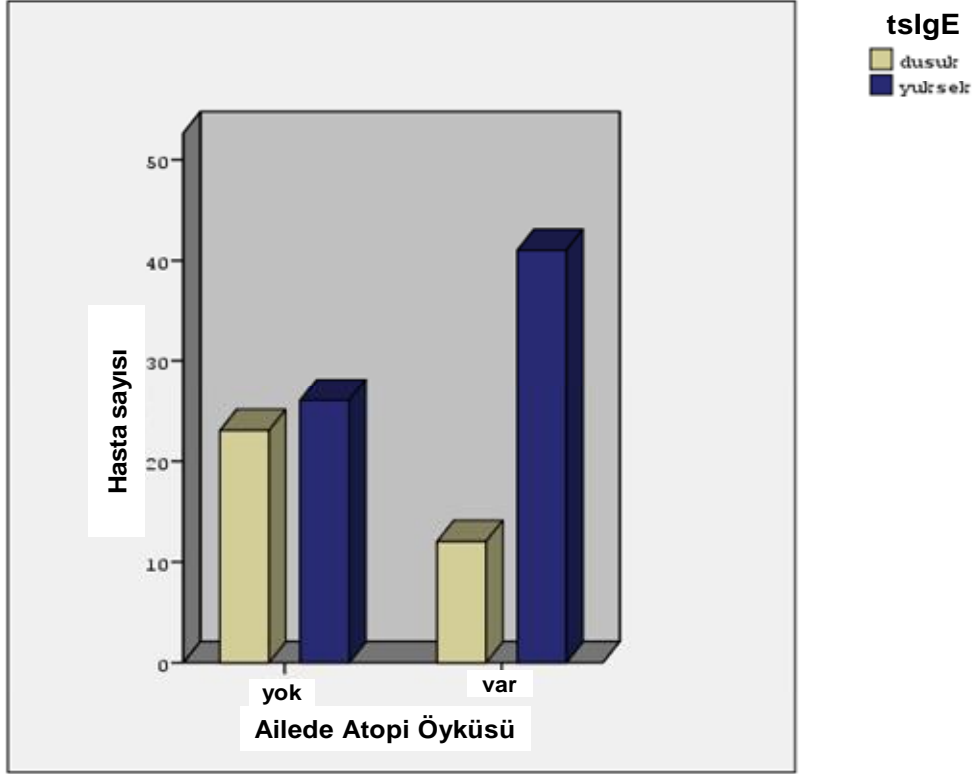
“T-test” uygulanarak ailesinde atopi olan hastaların ortalama total serum IgE(tslgE) düzeyi 221.3 IU/mL (+/-231.7), ailesinde atopi olmayan hastalarda ise 238.6 IU/mL (+/-397.3) saptandı (Tablo-10). İstatistiksel olarak t-değeri ve p-değerinde fark görülmedi. Total serum IgE düzeylerinin dağılımı homojen olmadığı için standart sapmaları çok yüksek bulundu. Bu nedenle Mann-Whitney U Testi uygulandı. Total serum IgE düzeyi için Mann-Whitney U değeri 1100.5 bulundu. Bu ölçümler sonucunda istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında tslgE düzeylerinin “cut-off” değerleri incelendiğinde ailesinde atopi olan hasta grubunda 41 olguda (%77.4) tslgE düzeyleri yüksek bulundu (Tablo-9). Ailesinde atopi olmayan hastaların ise 26’sında (%53.1) tslgE düzeyleri yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

	Aile Öyküsü Olan Çocuk Sayısı ve Oranı (n) (%)	Aile Öyküsü Olmayan Çocuk Sayısı ve Oranı (n) (%)	p değeri
tslgE düzeyi ortalaması (IU/mL) (+/-)	221.3 (231.7)	238.6 (397.3)	>0.05
tslgE düzeyi yüksek	41 (77.4)	26 (53.1)	>0.05
tslgE düzeyi düşük	12 (22.6)	23 (46.9)	

Tablo-10: Total serum IgE düzeyleri (tslgE) ile ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması



Tablo-11: Hasta grubunda tsgE düzeylerinin “cut-off” değerine göre, yüksek ve düşük olan olguların karşılaştırması



Tablo-12: Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocuklar arasında tSIgE düzeylerinin “cut-off” değerine göre, yüksek ve düşük olanların karşılaştırması

4.5. PAI-1 Geni ve Polimorfizmleri

Hasta ve kontrol gruplarında PAI-1 geninin allelleri karşılaştırıldığında astımlı 87 çocukta 4G alleli (%85.3), 15 çocukta 5G alleli (%14.7); kontrol grubunda ise 64 çocukta 4G alleli (%63.4), 37 çocukta 5G alleli (%36.6) saptandı (Tablo-13). Hasta grubunda 4G allel sıklığının ve kontrol grubundaki 5G allel sıklığının fazla olması istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). Ailesinde atopi olan ya da olmayan astımlı çocuklar arasında 4G ve 5G allel sıklıkları bakımından istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

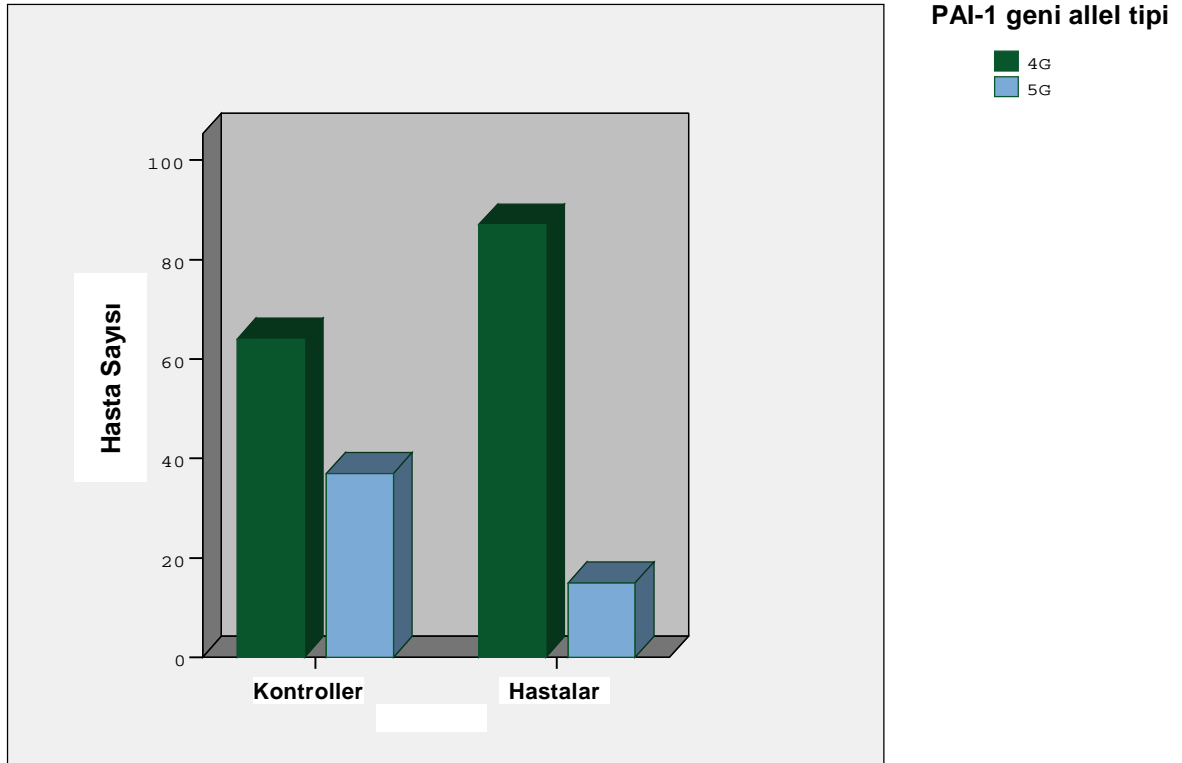
	Aile Öyküsü Olan Çocuk Sayısı ve Oranı (n) (%)	Aile Öyküsü Olmayan Çocuk Sayısı ve Oranı (n) (%)	p değeri
4G	44 (83.0)	43 (87.8)	>0.05
5G	9 (17.0)	6 (12.2)	>0.05
4G/4G	12 (22.6)	12 (24.5)	>0.05
4G/5G	32 (60.4)	31 (63.3)	>0.05
5G/5G	9 (17.0)	6 (12.2)	>0.05

Tablo-13: Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan olgularda PAI-1 geni polimorfizmleri ve allelerinin dağılımı

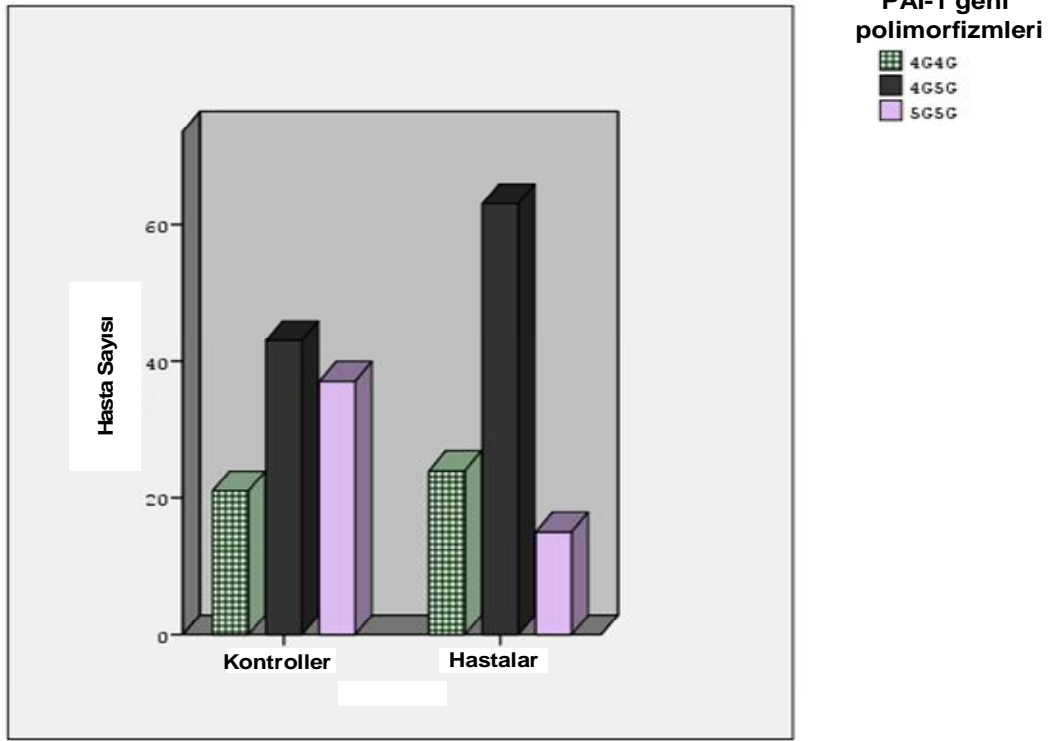
PAI-1 genindeki polimorfizmlerin gruplar arasındaki dağılımı incelendiğinde astımlı çocuklarda 4G/5G polimorfizmi, kontrol grubunda ise 5G/5G polimorfizmi daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). İki grup arasında 4G/4G polimorfizmleri bakımından istatistiksel olarak fark görülmedi. Ailesinde atopi olan ya da olmayan astımlı çocuklardan oluşan grup arasında 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G polimorfizmlerinin görülme oranları tablo-14'de verilmiştir. Gruplar arasında bu polimorfizmlerin dağılımı bakımından istatistiksel fark görülmedi ($p > 0.05$).

	Hastalar (n) (%)	Kontroller (n) (%)	p değeri
4G	87 (85.3)	64 (63.4)	<0.05
5G	15 (14.7)	37 (36.6)	<0.05
4G/4G	24 (23.5)	21 (20.8)	>0.05
4G/5G	63 (61.8)	43 (42.6)	<0.05
5G/5G	15 (14.7)	37 (36.6)	<0.05

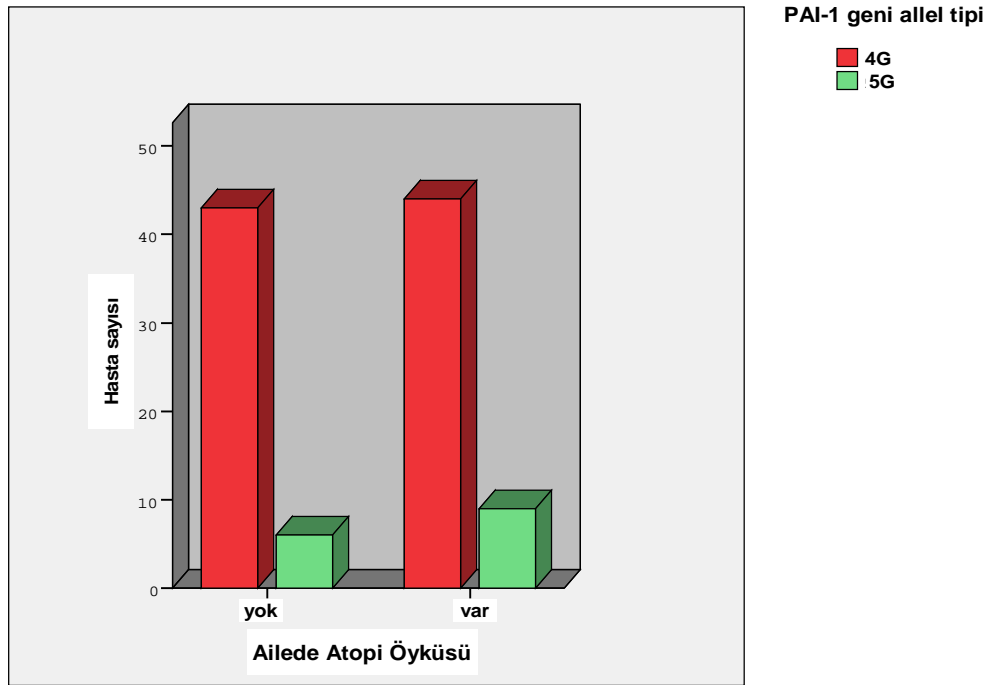
Tablo-14: Hastalarda ve kontrollerde PAI-1 geni polimorfizmleri ve allelerinin dağılımı



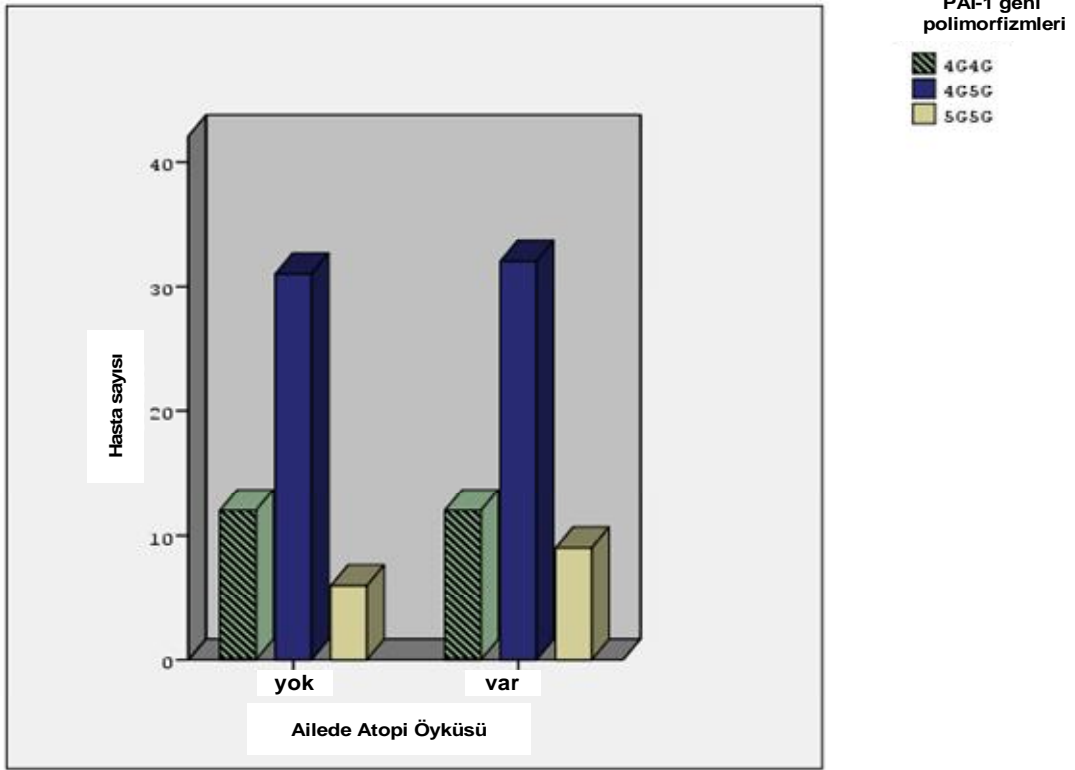
Tablo-15: PAI geni allel tipinin, hasta ve kontrollerdeki sayısal dağılımı



Tablo-16: PAI-1 gen polimorfizmlerinin hasta ve kontrollerdeki sayısal dağılımı



Tablo-17: Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocuklar arasında PAI-1 gen allel tiplerinin sayısal dağılımı



Tablo-18: PAI-1 genindeki polimorfizmlerin ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan çocuklardaki sayısal dağılımı

4.6. Atopik Aile Bireylerindeki PAI-1 Geni ve Polimorfizmleri

Astımlı çocukların atopik aile bireyleri incelendiğinde 128 olgunun 105'i (%82.0) 4G alleleline, 23'ü (%18.0) ise 5G alleleline sahipti (Tablo-19).

PAI-1 Geni Allel Tipi	Birey Sayısı (n)	Oran (%)
4G	105	82.0
5G	23	18.0
Toplam	128	100.0

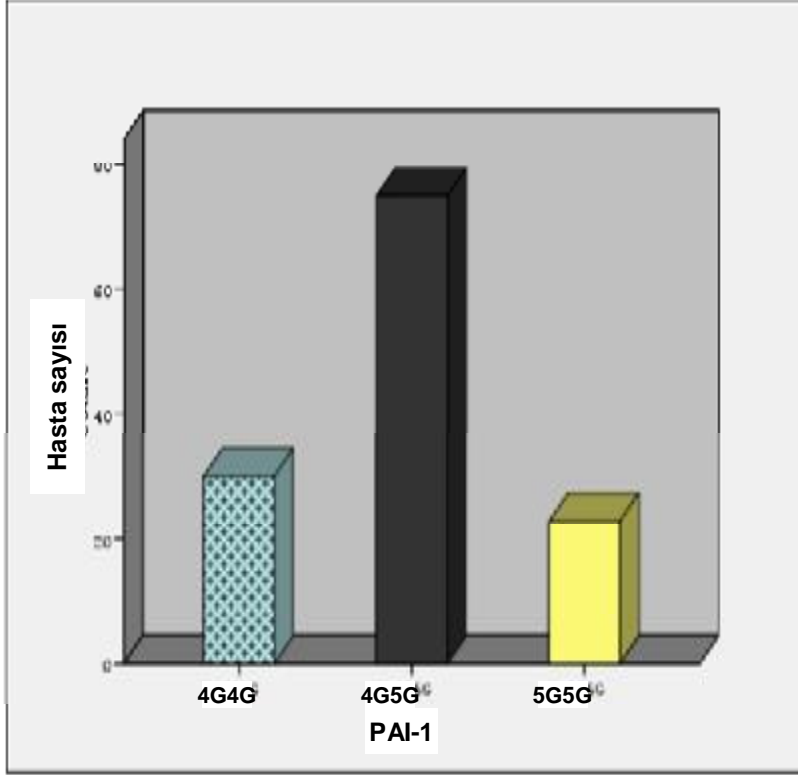
Tablo-19: Atopik aile bireylerindeki PAI-1 genindeki 4G ve 5G allellerinin dağılımı

PAI-1 gen polimorfizmlerinin dağılımına bakıldığında atopik özellikteki 128 aile bireyinden 30'unun (%23.4) 4G/4G polimorfizmini, 75'inin (%58.6) 4G/5G polimorfizmini, 23'ünün (%18.0) de 5G/5G polimorfizmini taşıdığı görüldü (Tablo-20).

PAI-1 Geni Polimorfizmi	Birey Sayısı (n)	Oran (%)
4G/4G	30	23.4
4G/5G	75	58.6
5G/5G	23	18.0
Toplam	128	100.0

Tablo-20: Atopik aile bireylerindeki PAI-1 gen polimorfizmlerinin dağılımı

**Atopik Aile
Bireylerindeki
PAI-1 geni
Polimorfizmleri**



Tablo-21: Astımlı çocukların atopik aile bireylerindeki PAI-1 gen polimorfizmlerinin sayısal dağılımı

4.7. Deri “Prick” Testi ve Total Serum IgE Düzeyleri ile PAI-1 Geni Allelleri ve Polimorfizmleri Arasındaki İlişki

Deri “prick” testi pozitif olan 58 hastanın 48’i (%82.7) 4G allele, 10’u (%17.3) 5G allele; deri “prick” testi negatif olan 44 hastanın 39’u (%88.6) 4G allele, 5 tanesi (%11.4) 5G allele sahipti (Tablo-22). Gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0.05$).

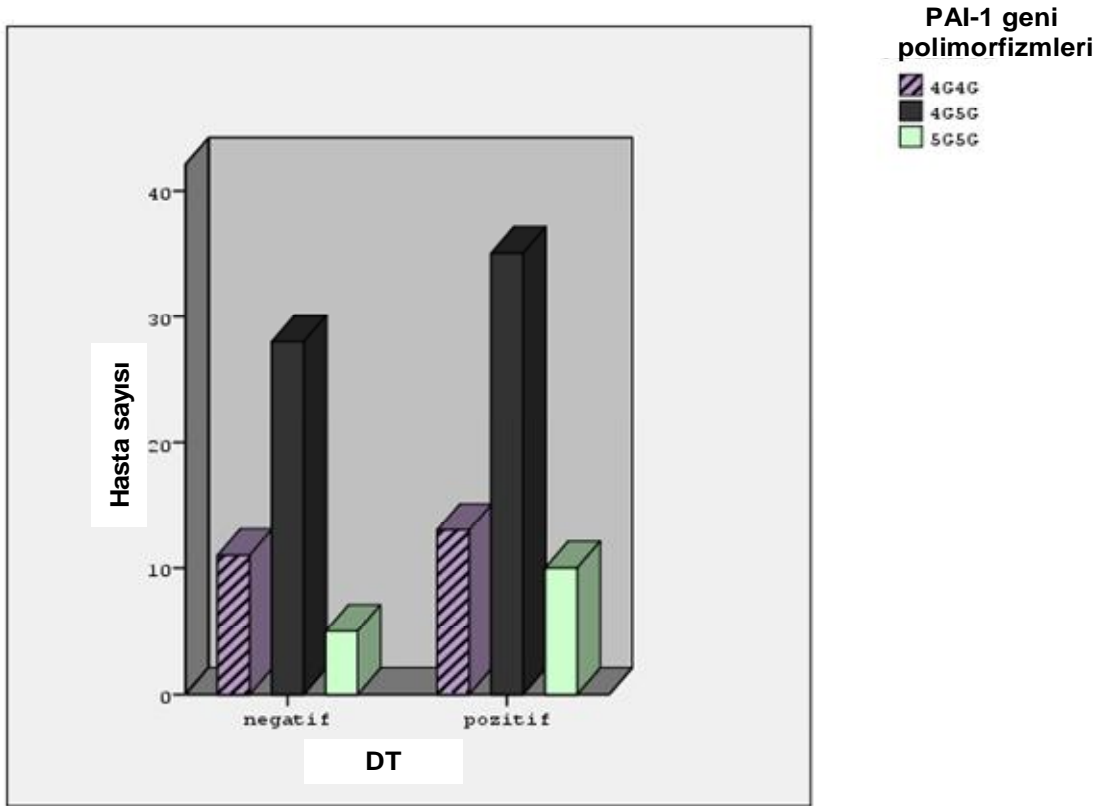
	DT pozitif olan olgu sayısı ve oranı (n) (%)	DT negatif olan olgu sayısı ve oranı (n) (%)	p değeri
4G	48 (82.7)	39 (88.6)	>0.05
5G	10 (17.3)	5 (11.4)	>0.05

Tablo-22: PAI-1 geninin 4G ve 5G allelleri ile deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranlarının karşılaştırılması

Deri “prick” testi pozitiflik ve negatiflik oranlarının PAI-1 genindeki polimorfizmlere göre dağılımı değerlendirildiğinde 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G polimorfizmleri arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0.05$).

	DT pozitif olan olgu sayısı ve oranı (n) (%)	DT negatif olan olgu sayısı ve oranı (n) (%)	p değeri
4G/4G	13 (54.2)	11 (45.8)	>0.05
4G/5G	35 (55.6)	28 (44.4)	>0.05
5G/5G	10 (66.7)	5 (33.3)	>0.05

Tablo-23: PAI-1 gen polimorfizmleri ile deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranlarının karşılaştırılması



Tablo-24: PAI-1 gen polimorfizmleri ile DT pozitiflik ve negatiflik oranlarının sayısal dağılımı

Total serum IgE düzeyi yüksek olan 67 astımlı hastanın 57'sinde (%85.0) 4G alleli, 10'unda (%15.0) 5G alleli bulundu. Total serum IgE düzeyi düşük olan 35 astımlı hastanın ise 30'unda (%85.7) 4G alleli, 5'inde (%14.3) bulundu (Tablo-25). Gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0.05$).

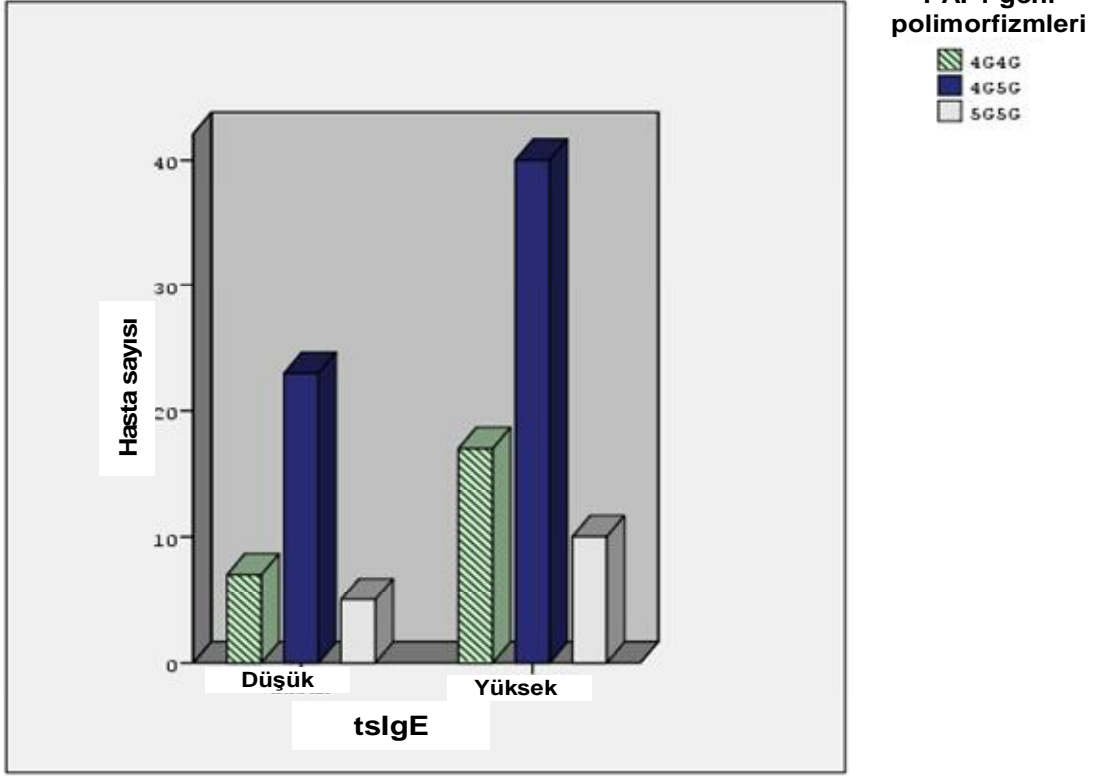
	tsIgE düzeyi yüksek olgu sayısı (n) (%)	tsIgE düzeyi düşük olgu sayısı (n) (%)	Toplam (n) (%)
4G	57 (65.5)	30 (34.5)	87 (100.0)
5G	10 (66.7)	5 (33.3)	15 (100.0)
Toplam	67 (65.7)	35 (34.3)	102 (100.0)

Tablo-25: PAI-1 geninin 4G ve 5G allelleri ile total serum IgE düzeyleri (tsIgE) arasındaki dağılımı

Total serum IgE düzeyi yüksek 67 hastadan 40'ında (%59.7) 4G/5G polimorfizmi, 17'sinde (%25.4) 4G/4G polimorfizmi, 10'unda (%14.9) 5G/5G polimorfizmi; total serum IgE düzeyi düşük 35 hastadan 23'ünde (%65.7) 4G/5G polimorfizmi, 7'sinde (%20.0) 4G/4G polimorfizmi, 5'inde (%14.3) 5G/5G polimorfizmi saptandı. Total serum IgE düzeylerinin yüksek ya da düşük olması ile PAI-1 genindeki 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G polimorfizmleri arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0.05$).

PAI-1 Geni Polimorfizm Tipi	tsIgE düzeyi yüksek olgu sayısı (n) (%)	tsIgE düzeyi düşük olgu sayısı (n) (%)	p değeri
4G/4G	17 (70.8)	7 (29.2)	>0.05
4G/5G	40 (63.5)	23 (36.5)	>0.05
5G/5G	10 (66.7)	5 (33.3)	>0.05

Tablo-26: PAI-1 gen polimorfizmleri ile total serum IgE düzeyleri (tsIgE) arasındaki dağılımı



Tablo-27: Total serum IgE düzeyleri yüksek ya da düşük olan hastaların PAI-1 gen polimorfizm tiplerine göre sayısal dağılımı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda bronşiyal astım patogenezinde önemli rol oynayan, “remodeling” oluşumuna büyük katkıda bulunan ve hastalığın klinik seyirinin ciddiyetini belirleyen inflamatuvar bir sitokin olan plazminojen aktivatör inhibitör-1’in genetik polimorfizmleri incelenmiştir. Ailesinde atopi yükü fazla olan ve hiç olmayan astımlı çocuklar; kronik sistemik hastalığı olmayan, sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Hastalığın klinik olarak ciddiyetinin belirlenmesinde “remodeling” aracılığıyla PAI-1 önemli rol oynamaktadır. Özellikle de 4G alleli, atopik bireylerde daha sık görülmekte ve bu allele sahip bireylerde “remodeling” daha fazla oluşmaktadır (103). “Remodeling”, astım alevlenmelerinin sıklığını artırır ve akciğer fonksiyonlarının sınırlandırılmasına neden olur (83). Astım çocukluk çağında çok sık görülmektedir. Hastaların çoğu bebeklik döneminde semptom vermektedir. Astım puberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla iki kat daha fazla görülmektedir; ancak puberte sonrasında ve erken yetişkinlikte kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir (148). Çalışmamızda da hasta grubundaki olguların çoğu prepubertal dönemde erkeklerdi. Aynı zamanda ailesinde atopi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında her iki grupta da erkek cinsiyetin fazla olduğu görüldü (ailesinde atopi bulunan 53 astımlı hasta grubunda 33 erkek (%62,3), 20 kız (%37,7) hasta; ailesinde atopi bulunmayan 49 astımlı hasta grubunda ise 31 erkek (%63,3), 18 kız (%36,7) hasta). Bu bulgular literatürle uyumlu idi.

Olgularımızın yaş ortalamaları literatürde belirtilen astımın semptomatik hale geldiği yaş grubunun üzerinde bulunmuştur. Ancak çalışmaya alınan hastalar en az bir yıl süreyle takipte olan hastalardan oluşmaktaydı ve birçoğu küçük yaşlardan beri semptomatik olarak izlenmekteydi.

Astım ve diğer allerjik hastalıkların günümüzde ailesel birikim gösterdiği çok iyi bilinmektedir. Bundan dolayı özellikle ebeveynlerde ya da diğer aile bireylerinde atopik hastalık öyküsünün olması, ebeveynler arasında akrabalık olması, yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin daha baskın hale gelmesine neden olacaktır. Çalışmamızda ailesinde atopi olan ve olmayan astımlı çocukların ebeveynleri

arasındaki akrabalık oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Her iki grupta da ebeveynler arasında akrabalık olan yedi çocuk olgu bulunmaktadır. Sonuçlar ülkemizde yapılan akraba evliliklerinin günümüzde halen çok sık olduğunu göstermektedir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması da olgu sayılarının az olması ile açıklanabilir.

Bir hastalığın genetik geçişli olup olmadığı araştırılırken ilk koşul fenotipin iyi tanımlanmasıdır; ancak allerjik hastalıklarda ve özellikle astımda, hastalığın tümünü içine alan objektif bir kriterin olmaması genetik araştırmaları zorlaştırmaktadır. Genetik araştırmalara bakıldığında bu amaçla; anket formlarıyla astmatik yakınmaların sorgulanması, bronş aşırı duyarlılığı, total IgE düzeyleri, inhalan alerjenlerle cilt testi ve spesifik IgE pozitifliğinin, fenotipik özellikler olarak araştırıldığı görülmektedir.

Cilt “prick” testleri özellikle okul öncesi çocuklarda yararlı bilgiler sağlamaktadır. Astıma neden olan alerjeni belirleyen, hızlı, güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Günümüzde halen IgE tarafından oluşan allerjik hastalıkta tercih edilen bir yöntemdir. Çalışmamızda ailesinde atopi bulunan ve bulunmayan astımlı çocuk hastaların deri “prick” testi(DT) pozitiflik ve negatiflik oranlarına bakıldığında her iki grupta da 29 hastada pozitif DT saptanmıştır. DT pozitiflik ve negatiflik oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Ailede atopi yükünün fazla olması DT pozitiflik oranını etkilemiyor görünse de gruptaki hasta sayısının kısıtlı olmasının bu yorumu etkileyebileceği düşünülmüştür.

Total serum IgE düzeyleri atopik kişilerde yüksek bulunur. Ancak astım hastalığında yüksek IgE düzeyleri tanı koydurmadığı gibi, düşük düzeyler de hastalığı dışlatmaz. IgE, mast hücrelerine bağlanarak mast hücreindeki ürünlerin degranüle olmasına yol açar. Bu ürünler bronş düz kasında kasılmaya ve damar geçirgenliğinde artışa neden olarak semptomları ortaya çıkarır. Hasta çocuklardan oluşan iki grup kendi içinde kıyaslandığında ailesinde atopi olan çocukların tsIgE düzeylerinin ortalaması 221,3+/-231,7 IU/mL; ailesinde atopi olmayan çocukların tsIgE düzeylerinin ortalaması ise 238,6+/-397,3 IU/mL bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak farkın olmaması ölçülen serum IgE düzeylerinin en alt ve en üst değerleri arasındaki farkın çok fazla olmasından kaynaklanabilir (en alt değeri: 0,00

IU/mL, en üst değeri: 1959 IU/mL). tSIgE düzeylerinin “cut-off” değeri (50 IU/mL) baz alındığında ailesinde atopi olan 53 hasta grubunda 41 olguda (%77,4); ailesinde atopi olmayan 49 hasta grubunda 26 olguda (%53,1) tSIgE düzeyleri yüksek ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta grubundaki 102 astımlı olgunun %65,7'sinde (67 hasta) tSIgE düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumlu olup atopik hastalıklardan biri olan astımda tSIgE düzeylerinin yüksek olduğu çalışmamızın sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Aynı zamanda çalışmamızda atopik aile bireylerinin fazla olduğu hasta grubunda da tSIgE düzeylerinin yüksek olduğu hasta sayısı fazla bulunmuştur. Bu da ailedeki atopi yükü ile tSIgE düzeylerinin yüksekliğinin pozitif yönde ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatür incelendiğinde astım ve allerjik hastalıklarda tSIgE düzeylerinin yüksek olabileceği belirtilmektedir; fakat allerjik hastalık yükünün fazla olduğu ailelerinde astımlı çocuklarında tSIgE düzeylerinin yüksek olabileceğini gösteren bir veri ya da çalışmanın olmadığı görülmektedir. Bu yönüyle de çalışmamızın literatüre yeni katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Astım patofizyolojisinde PAI-1'in etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (89, 97, 124, 140); fakat astım patogenezindeki PAI-1 genindeki polimorfizmlerin rolüne ait bilgiler azdır. Astımda mast hücrelerinden PAI-1 salgılandığı, bunların da ciddi astımlı hastalarda havayolunu infiltre ettiği gösterilmiştir (89). Chu ve arkadaşları (149) tekrarlayan mekanik uyarılar sonrasında insan bronş epitel hücrelerinde PAI-1 ekspresyonunu, Tutluoğlu ve arkadaşları (150) da astım alevlenmeleri nedeni ile hastanede yatan hastalarda plazma PAI-1 düzeylerinin önemli derecede arttığını göstermişlerdir. Hatta tedavi sonrası yedinci günde bile serum PAI-1 seviyesinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Birçok çalışmada mast hücre kökenli eksprese edilen genler raporlanmıştır (89, 151-154). Raporlanmış olan genler içerisinde yer alan PAI-1 mRNA geninin ekspresyonu, “human mast cell line(HMCL)-1” hücrelerinin uyarılmasından sonra önemli derecede artmaktadır (89, 109).

PAI-1 geninin iki alleli (4G ve 5G) ve tanımlanmış üç polimorfizmi (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) bulunmaktadır. Hasta ve kontrol grupları arasında PAI-1 geninin allelleri karşılaştırıldığında astımlı çocuklarda 4G allel sıklığı %85,3 (102 bireyden 87'si); sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda ise %63,4 oranında (101 bireyden 64'ü) saptanmıştır. PAI-1 genindeki 5G allel sıklığının oranına bakıldığında

hasta grubunda %14,7 (15 çocuk); kontrol grubunda ise %36,6 (37 çocuk) olduğu görülmüştür. Hasta grubunda 4G allel sıklığının, kontrol grubunda da 5G allel sıklığının fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş; ailesinde atopi olan ya da olmayan hastalar arasında ise 4G ve 5G allel sıklığı bakımından fark saptanmamıştır. Literatürde bu şekilde gruplama yapıp değerlendirmeye alınan çalışma bulunmamaktadır. Literatür incelendiğinde çalışmamızda da olduğu gibi 4G allelinin astımla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmaların olduğu görülmektedir (69, 89, 118). PAI-1 geni ve polimorfizmleri ile ilgili çalışmalarda 4G allelinin plazma PAI-1 düzeylerinin artışında uyarıcı, 5G allelinin ise uyarıcı olmayan yönde çalıştığını göstermektedir. Sonuçta hastalık klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın sonuçları da bu bilgileri desteklemektedir (107, 155, 156).

Astımlı bireylerden oluşan 102'si çocuk olmak üzere 51 aileden 211 kişinin değerlendirildiği "Nottingham Asthma Family" çalışmasında 4G allel sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; fakat bu çalışmada DT pozitifliği 'atopik birey' olarak tanımlandığında 4G allel sıklığı atopik bireylerde atopik olmayanlara göre fazla saptanmamıştır (97). Çalışmamızda da ailesinde atopi olan ya da olmayan gruplar karşılaştırıldığında DT pozitifliği ile 4G allelinin görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. "Czech" çalışmasının sonuçları da 4G allelinin astımla ilişkili olduğunu göstermiştir (124). Japonya'da Hizawa ve arkadaşlarının (157) yaptığı bir çalışmada, 16-81 yaş arasında doktor tanılı astımı olan 374 hasta ve 374 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmıştır. PAI-1 geninin 4G allelinin sıklığı astımlı grupta anlamlı olarak fazla ve aynı zamanda tsIgE düzeyleri de hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da 67 astımlı hastada (%65,7) tsIgE düzeyleri yüksek bulunmuştur; aynı zamanda atopik aile bireylerinin bulunduğu grupta tsIgE düzeylerinin yüksekliği bakımından anlamlı fark saptanmıştır. Hasta grubu kendi içinde karşılaştırıldığında tsIgE düzeylerinin yüksekliği ile 4G alleli sıklığı arasında ilişki bulunmamıştır. Başka bir çalışmada da 127 astımlı, 89 sağlıklı kontrol grubunda PAI-1 gen polimorfizmleri çalışılmış ve hasta grubunda 4G allel sıklığı fazla saptanmıştır. Bu grupta tsIgE düzeyleri de yüksek bulunmuştur (158). Genom haritasına bakıldığında kromozom 7q21-q22 bölgesinin Alman ailelerde total serum IgE düzeyleri ile ilişkili olduğu ve PAI-1 gen bölgesini de içerdiği görülmüştür (159). Bu durum, özellikle atopi ve PAI-1 geni arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir (160). Birçok çalışmada da bu ilişki desteklenmiştir. Genetik yapıdaki etnik farklılıklar da

serum IgE düzeylerini etkileyebilmektedir (124, 157-159, 161). Bu bilgiler, çalışmalardaki tsIgE düzeyleri ile genetik belirteçler arasındaki ilişkinin benzer olarak sonuçlanmamış olmasını açıklamaktadır. Yapılan bir çalışmada da SERPİN-1 proteini olmayan farelerde, OVA ile uyarılma sonrası nazal aşırı duyarlılıkta ve IgE sentezinde önemli düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir (141). Literatür verileri ve çalışmamızın sonuçları PAI-1 geninin 4G allelinin, tsIgE düzeylerinin belirlenmesinde önemli olduğunu desteklemektedir.

Astımlı çocukların aile bireylerinde astım, allerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların bulunması, tüm bu hastalıkların ailesel ya da kalıtsal temeli olduğunu düşündürmektedir. Ebeveynlerden her ikisinde de atopi olması durumunda çocuklarında atopik hastalık görülme sıklığı %70'lere kadar çıkmaktadır. Bundan dolayı ailedeki atopi varlığı astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (23, 28). Astımlı çocukların birinci derecedeki akrabalarında özellikle atopik astım görülme prevalansının daha fazla olduğu bildirilmiştir (35). Başka bir çalışmada da astımlı çocukların non-astmatik ebeveynlerinde hava yolu aşırı yanıtılık oranları daha yüksek bulunmuştur (50). Çalışmamızda astımlı çocukların ailelerinde atopik özelliği olan 128 bireyde PAI-1 gen polimorfizmleri çalışılmış olup, 105 aile bireyinde (%82,0) 4G alleli, 23 bireyde (%18,0) 5G alleli ile 30 bireyde (%23,4) 4G/4G polimorfizmi, 75 bireyde (%58,6) 4G/5G polimorfizmi, 23 bireyde de (%18,0) 5G/5G polimorfizmi saptanmıştır. PAI-1 geninin 4G allele ve 4G/5G polimorfizmine sahip birey sayısının fazla olduğu görülmüştür. Polimorfizmlerden 5G/5G tipine sahip dokuz çocuğun toplam 24 aile bireyi incelendiğinde 11 bireyin 5G/5G polimorfizmine, 13 bireyin 4G/5G polimorfizmine sahip olduğu; iki çocukta da tüm aile bireylerinin 5G/5G polimorfizmine sahip oldukları görüldü. Ailesinde atopik hastalık bulunan çocuklarda 5G/5G polimorfizmine sahip olanların aile bireylerinin yarısında 4G/5G genotipinin görülmesi de bu genotipin astım ve diğer atopik hastalıklarla sık birliktelik gösterdiğini desteklemektedir. Literatür incelendiğinde astımlı çocuklarla birlikte atopik aile bireylerinin de değerlendirildiği tek bir çalışma bulunmaktadır (97). Bu çalışmada da 4G allel sıklığı astımlı aile bireylerinde yüksek bulunmuştur; DT pozitifliği olan tanımlanan atopik aile bireylerinde 4G ve 5G allel sıklığı bakımından fark saptanmamıştır (97). Hem astımlı çocuklarda hem de aile bireylerinde 4G allelinin sıklığı ile 4G/4G ve 4G/5G polimorfizmlerinin sıklığı fazla bulunmuştur. Türk

toplumunda akraba evliliklerinin fazla olması bu ilişkiyi daha da destekleyebilmektedir; ancak çalışmamızda böyle bir ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda DT pozitiflik oranları PAI-1 genindeki polimorfizmler bakımından incelendiğinde DT pozitif olan 58 hastadan 13'ünde (%22,4) 4G/4G polimorfizmi, 35'inde (%60,3) 4G/5G polimorfizmi saptanmıştır. DT negatif olan 44 hastadan 11'inde (%25,0) 4G/4G polimorfizmi, 28'inde (%63,6) 4G/5G polimorfizmi gözlenmiştir. Literatürde de DT pozitifliği ile 4G/5G polimorfizmi arasındaki pozitif ilişkiyi destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (158, 161, 162). Çalışmamızda da DT pozitif olan hasta grubunun %60,3'ünde 4G/5G polimorfizmi saptanmış olup, bulgular literatürle uyumludur.

Total serum IgE düzeyleri allerjik hastalıklarda genellikle artmaktadır. PAI-1 mRNA ve protein ekspresyonu, hem forbol miristat asetat(PMA) ve kalsiyum ionofor A23187 ile uyarılmış insan mast hücre dizisi-1 hücreleri(HMCL-1) ile hem de IgE ile uyarılmış primer kültüre edilmiş insan mast hücreleri tarafından aktive edilmektedir (109). Uyarılan bu hücreler PAI-1 gen aktivitesini de arttırmaktadır (163, 164). Kalsiyum ionofor ve IgE ilişkili uyarı ile TGF- β aracılığı ile mast hücrelerinden PAI-1 ekspresyonu artmaktadır (165, 166). 4G/4G alleleline sahip bireylerde hem nonspesifik hem de alerjen spesifik bronşiyal aşırı yanıtılık ile total serum IgE düzeyleri daha fazladır (103). Başka bir çalışmada da 372 akar allerjisi olan astımlı bireyde 4G allel sıklığı ile tsIgE yüksekliği korele bulunmuştur (161). Çalışmamızda hasta grubundaki tsIgE yüksekliği olan 67 hastanın 40'ında (%59,7) 4G/5G polimorfizmi, 17'sinde (%25,4) 4G/4G polimorfizmi, 10'unda (%14,9) 5G/5G polimorfizmi saptanmıştır. Total serum IgE yüksekliği olan hastaların çoğunda 4G/5G polimorfizmi bulunmuştur.

Hayvan deneylerinde kronik alerjen maruziyetinden sonra bronşiyal duvardaki hücrelerde PAI-1 mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (167, 168). Tekrarlayan hışıltı astıma neden olabilmektedir ve yapılan bir çalışmada da tekrarlayan hışıltısı olan hastalarda PAI-1 seviyeleri yüksek bulunmuştur (169). Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunun semptomları da küçük yaş gruplarında başlamış olup tekrarlayan hışıltı atakları bulunmaktaydı.

Bir çalışmada 16 kronik inflamatuvar sinüzitli, 51 kronik hiperplastik eozinofilik sinüzitli ve aspirin ilişkili solunumsal hastalığı olan hastalarda PAI-1 gen polimorfizmlerine bakılmış ve kronik inflamatuvar sinüzitli olgularda 4G allel sıklığı diğer gruplara göre fazla bulunmuştur (170). Bu sonuç, kronik inflamasyonda 4G allelinin önemli rol oynadığını desteklemektedir.

Doktor tanılı astımı olan 106, allerjik riniti olan 99 hasta ile yapılan bir çalışmada 4G allel prevalansının hem allerjik rinit hem de astımlı hastalarda yüksek olduğu görülmüştür. 4G/5G polimorfizmi olanlarda serum total IgE düzeyleri, total eozinofil sayımları daha yüksek; cilt "prick" testi pozitifliği de daha fazla saptanmıştır. 5G/5G genotipinde, FVC ve FEV1 değerlerinin 4G/4G ve 4G/5G genotipli bireylere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (160). Çalışmadaki olgularımızın çoğunda da 4G alleli ve 4G/5G genotipi ile tsIgE düzeyleri ve DT pozitifliği arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

Alerjen ilişkili bronkokonstrüksiyonda 4G/5G PAI-1 polimorfizmi, "remodeling" oluşumunda önemli olduğu için (147) bu hastaların izleminde daha uyanık olunmalı, tedavi uyumları daha çok sağlanmalı; ayrıca hastalar çevresel tetikleyicilerden ve DT pozitifliğine yol açan alerjen ya da alerjenlerden uzak durmalıdırlar. 4G alleli taşıyan hastalarda da astım patogenezinde baskın olan Th-2 tip immun cevap gelişimi ve IgE üretimi daha fazla olmaktadır (162).

Literatürde astım ve IgE aracılı allerjik hastalıkların gelişiminde 4G/5G polimorfizminin bir risk faktörü olarak kullanılabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Atopik 207 hasta ve 186 non-atopik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada hastaların %47,8'sinde 4G/5G alleli, kontrollerin %26,9'nda 5G/5G alleli saptanmıştır (124). Başka bir çalışmada da 127 orta-ciddi astımlı hastalar ile 89 non-atopik sağlıklı birey kıyaslanmış. Hasta grubunda %42 olguda 4G/5G alleli, kontrol grubunda %25 olguda 5G/5G alleli saptanmıştır (158). Her iki çalışmanın sonuçları, sağlıklı kontrollere göre kıyaslandığında astımlı grupta 4G/5G genotipinin, kontrollerde de 5G/5G genotipinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise astımlı hasta grubundaki 102 çocuğun 63'ünde (%61,8) 4G/5G polimorfizmi, 24'ünde (%23,5) 4G/4G polimorfizmi, 15'inde (%14,7) 5G/5G polimorfizmi; kontrol grubunda ise 101 olgudan 43'ünde (%42,6) 4G/5G polimorfizmi,

21'inde (%20,8) 4G/4G polimorfizmi, 37'sinde (%36,6) 5G/5G polimorfizmi saptanmıştır. Kontrol grubunda 5G/5G polimorfizminin anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalarda olduğu gibi araştırmamızın sonuçları, sağlıklı bireylerde de 4G alleli ve 4G/4G ile 4G/5G polimorfizminin fazla olabileceğini göstermiştir.

Ailesinde atopi olan ve olmayan hasta grupları kıyaslandığında her iki grupta da 4G/5G polimorfizmi ile 4G allel sıklığının fazla olduğu; fakat aralarında 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G genotiplerinin görülme sıklığı açısından bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, 4G allel sıklığı ile PAI-1 genindeki polimorfizmlerin dağılımının ailede atopik hastalık yükünün artışı ile korele olmadığını göstermektedir. Başka bir deyişle, ailesinde astım ve diğer allerjik hastalık yükü bulunmayan astımlı çocuklarda da 4G alleli ve ilişkili polimorfizmler sık görülmektedir. Literatür incelendiğinde PAI-1 geninin transkripsiyonunun oluşumunda 5G allelinin uyarıcı olmayan yönde işlev gördüğü; 4G allelinin de aktive edici yönde rol oynadığı bildirilmektedir (107, 118, 120). PAI-1 plazma düzeyleri de 4G allele ve 4G/4G genotipine sahip bireylerde daha yüksek bulunmaktadır. Aynı zamanda bu hastalarda hastalık daha ağır seyretmektedir. Bu bilgiler ışığında 4G allele ve 4G/4G ile 4G/5G genotipine sahip bireylerde, plazma PAI-1 düzeyleri daha yüksek olacağından astım ve diğer PAI-1 ilişkili hastalıkların gelişiminin 5G allele ve 5G/5G genotipine sahip bireylere göre daha sık ortaya çıkabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda da hastalarda ve aile bireylerinde, kontrollere göre kıyaslandığında 4G alleli ile 4G/4G ve 4G/5G polimorfizmleri daha sık bulunmuştur.

Çalışmamızda ortaya çıkan tüm bu sonuçlar, hastaların serum PAI-1 düzeyleri ile karşılaştırılabilirdi. Ancak serum PAI-1 düzeylerinin ölçülmesi ile çalışmanın maliyetini daha da arttırması, daha fazla ekonomik yüke neden olması ve kısıtlı olan bütçe nedeni ile bu değerlendirmeler yapılamamıştır.

Sağlıklı bireylerde de değişen yüksek seviyelerde hem plazma PAI-1 antijeni hem de PAI-1 aktivitesi saptanmıştır (158). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da sağlıklı bireylerde 4G alleli ve 4G/5G genotipi yüksek oranda bulunmaktadır. "Stockholm Heart Epidemiology Program" (SHEEP), PAI-1 4G/5G polimorfizmi ile sigara içiciliği, fiziksel hareket azlığı, hipertansiyon, kilo

fazlalığı, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, yüksek C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişkiyi de bildirmiştir (171).

Astım ve atopik hastalıkların genetiği günümüzde halen net değildir. Özellikle genom ilişkili yeni çalışmaların yapılması ve teknolojik gelişmenin sağlanması atopik hastalıkların izlemi, önceden tanınması ve tedavi planlarının yapılmasında yeni ufuklar açacaktır (5, 8). Kişiler arasındaki genetik çeşitlilikler astımın ciddiyeti, remisyona girmesi ve klinik seyrinin belirlenmesinde önemlidir. Genetik profiller ile gen ekspresyon profillerini inceleyen çalışmaların yapılması astım patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır (71). PAI-1 ile ilgili yeni çalışmalar; astım ve diğer PAI-1 ilişkili hastalıkların önlenmesi, tedavide yeni hedef noktaların belirlenmesi ve yeni prognostik bir faktör olarak dikkate alınmasını sağlayacaktır (103, 167). Gelecek yıllarda, astımlı hastalara genetik özelliklerine göre yararlanabilecekleri en uygun tedaviyi seçmek mümkün olabilecek gibi görünmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- PAI-1 geninin 4G allel sıklığı astımlı çocuklarda ve atopik ailelerinde fazla bulunmuştur ($p<0.05$).
- 2- PAI-1 genindeki 4G/5G ve 4G/4G polimorfizmlerinin sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre kıyaslandığında hasta grubu ile atopik aile bireylerinde yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.05$).
- 3- Sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda PAI-1 genindeki 5G/5G polimorfizm sıklığı fazla bulunmuştur ($p<0.05$).
- 4- Bronşiyal astım ve diğer atopik hastalıkların ortaya çıkışında PAI-1 genindeki 4G alleli ve 4G/4G ile 4G/5G polimorfizmleri bir risk faktörü olarak kullanılabilir.
- 5- Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan astımlı çocuklardan oluşan gruplar arasında 4G allel sıklığı ile 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G polimorfizmlerinin görülme sıklığı bakımından fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
- 6- Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan astımlı çocuklardan oluşan gruplar arasında tsIgE düzeyleri kıyaslandığında ailesinde atopi olan grupta daha fazla çocukta yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).
- 7- Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan astımlı çocuklardan oluşan gruplar arasında tsIgE düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p>0.05$).
- 8- Hem DT pozitif hem de tsIgE düzeyi yüksek olan astımlı çocuklarda 4G alleli ve 4G/5G polimorfizminin daha sık olduğu görülmüştür.
- 9- Hasta ve kontrol gruplarındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında hasta grubunda erkek hastaların fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

10-Ailesinde atopi olan ve olmayan astımlı çocuklardan oluşan gruplar arasında da cinsiyet dağılımı bakımından benzer sonuçlar bulunmuştur ($p>0.05$).

11- Ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan astımlı çocuklardan oluşan gruplar arasında ebeveyn akrabalığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR ve ark: Asthma. *Lancet*, 2002, 360(9342):1313-1322.
2. Goren IA, Helmann S. Changing prevalence of asthma among school children in Israel. *Eur Respir J*, 1997; 10: 2279-84.
3. Erika von Mutius. Gene-environment interactions in asthma Munich, Germany *J Allergy Clin Immunol*, 2009;123: 3-11.
4. Denham S, Koppelman G H, Blakey J ve ark. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits *Respiratory Research*, 2008, 9:38
5. Contopoulos-Ioannidis DG, Kouri IN, Ioannidis JP. Genetic Predisposition to Asthma and Atopy. *Respiration*, 2007;74(1):8-12 (Review).
6. Braman SS: The global burden of asthma. *Chest*, 2006, 130:4S-12S.
7. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE ve ark. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history *Clin Exp Allergy*, 1997 Jul;27(7):752-60.
8. Evans DM, Cardon LR: Genome-wide association: a promising start to a long race. *Trend Genet*, 2006; 22: 350–354.
9. Imada Y, Fujimoto M, Hirata K ve ark. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. *BMC Res Notes*, 2009 Mar 31;2:54.
10. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ ve ark. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, 2008 Jan;31(1):143-78.
11. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, 1998; 351:1225-1232.
12. Vieira V, Ronana AM, Windt MR ve ark. Elevated atopy in healthy obese women. *Am J Clin Nutr*, 2005;82:504-9.
13. Asher I, Baena-Cagnani C, Boner A ve ark. World Allergy Organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Immunol*, 2004; 135:83-92.
14. Lee YA, Wahn U, Kehrt R ve ark. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet*, 2000; 26(4): 470-3.

15. Niels M, Dahl R, Pedersen S ve ark. Önsöz. Çınar F, ed. Artan Ş, çev. Allerji el kitabı, İstanbul: Turgut yayıncılık, 1999: 9.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet, 1998;351:1225-32.
17. Asher MI, Keil U, Anderson HR ve ark. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J, 1995;8:483-91.
18. Türктаş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. Turk J Pediatr, 2000;43:1-11.
19. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N ve ark. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. Allergy Asthma Proc, 2006 Jul-Aug;27(4):319-24.
20. Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. Pediatrics, 2002 Feb; 109 (2 Suppl) :357-61.
21. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. BMJ, 1994 Jul 9; 309 (6947) : 90-3.
22. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children Pediatrics, 2002 Feb; 109 (2 Suppl):362-7.
23. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? Pediatrics, Feb 2004;113(2):345-350.
24. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. Allergy, 1997 Jun;52(6):689-90.
25. Tuncer A. Çocukluk Çağında Bronşial Astım. Katkı Pediatri Dergisi, 1997;18(6).
26. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J ve ark. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy, 2001 Sep;56(9):813-24.
27. Bierbaum S, Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children- Respiratory Medicine, 2007. 101, 1369–1375.

28. Demoly P, Bousquet J, Godard P ve ark. The gene or genes of allergic asthma? *Presse Med*, 1993 May 15;22(17):817-21.
29. Jian Zhang, Peter D Paré, Andrew J Sandford. Recent advances in asthma genetics. *Respir Res*, 2008 Jan 15;9:4.
30. Alexandros P. Grammatikos The genetic and environmental basis of atopic diseases Review Article *Annals of Medicine*, 2008; 40: 482-495.
31. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2000 ;106:192-200.
32. Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R ve ark. Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:485-91.
33. Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ. Genetics of hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;111:495-501.
34. Koppelman GH. Gene by environment interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2006 Mar;6(2):103-11.
35. Sibbald B, Horn ME, Brain EA, Gregg I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax*, 1980 Sep;35(9):671-4.
36. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol*, 1971 Aug;26(4):249-85.
37. Dold S, Wjst M, von Mutius E ve ark. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis.. *Arch Dis Child*, 1992 Aug;67(8):1018-22.
38. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B ve ark. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007;176:565-74.
39. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B ve ark. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120:1139–1145.
40. Kurz H, Riedler J. An increase in allergic diseases in childhood--current hypotheses and possible prevention. *Wien Med Wochenschr*, 2003;153(3-4):50-8.
41. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A ve ark. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006 Jun;17(4):269-77.

42. Govaere E, Van Gysel D, Verhamme KM ve ark. The prevalence, characteristics of and risk factors for eczema in Belgian schoolchildren. *Pediatr Dermatol*, 2009 Mar-Apr;26(2):129-38.
43. Liao PF, Sun HL, Lu KH. Prevalence of childhood allergic diseases in central Taiwan over the past 15 years. *Pediatr Neonatol*, 2009 Feb;50(1):18-25.
44. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust*, 2005 ;182:298-304.
45. Morton NE. Statistical consideration for genetic analysis of atopy and asthma. *The Genetics of Asthma*, 1996; 367- 378.
46. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;13:1749-65.
47. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA ve ark. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*, 1989 Jun 10;1(8650):1292-5.
48. Kim SH, Park HS. Genetic markers for differentiating aspirin-hypersensitivity. *Yonsei Med J*, 2006 Feb 28;47(1):15-21.
49. Soothill JF, Stokes CR, Turner MW ve ark. Predisposing factors and the development of reaginic allergy in infancy. *Clin Allergy*, 1976 Jul;6(4):305-19.
50. Longo G, Strinati R, Poli F ve ark. Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity. An epidemiologic study. *Am J Dis Child*, 1987 Mar; 141(3):331-4.
51. Aoki T, Hirota T, Tamari M ve ark. An association between asthma and TNF - 308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*, 2006; 51: 677–685.
52. Gao J, Shan G, Sun B ve ark. Association between polymorphism of tumour necrosis factor alpha-308 gene promoter and asthma: a meta-analysis. *Thorax*, 2006; 61: 466–471.
53. Hall IP, Blakey JD, Al Balushi KA ve ark. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study. *Lancet*, 2006; 368: 771–779.
54. Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 963–972.

55. Migita O, Noguchi E, Jian Z ve ark. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004; 134: 150–157.
56. Thakkestian A, McEvoy M, Minelli C ve ark. Systematic review and meta-analysis of the association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2005; 162: 201–211.
57. Blakey J, Halapi E, Bjornsdottir US ve ark. Contribution of ADAM33 polymorphisms to the population risk of asthma. *Thorax*, 2005; 60: 274–276.
58. Kedda MA, Duffy DL, Bradley B ve ark. ADAM33 haplotypes are associated with asthma in a large Australian population. *Eur J Hum Genet*, 2006; 14: 1027– 1036.
59. Kedda MA, Lose F, Duffy D ve ark. The CD14 C-159T polymorphism is not associated with asthma or asthma severity in an Australian adult population. *Thorax*, 2005; 60: 211–214.
60. Kedda MA, Shi J, Duffy D ve ark. Characterization of two polymorphisms in the leukotriene C4 synthase gene in an Australian population of subjects with mild, moderate, and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 889–895.
61. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*, 2006;7:95–100.
62. Eder W, Klimecki W, Yu L ve ark. Opposite effects of CD 14/-260 on serum IgE levels in children raised in different environments. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:601–607.
63. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U ve ark. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*, 2002;347:869–877.
64. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS ve ark. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114:1282– 1287.
65. Illi S, von ME, Lau S ve ark. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*, 2006;368:763–770.
66. Lee SG, Kim BS, Kim JH ve ark. Gene-gene interaction between interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha in Korean children with asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004;34:1202-8.

67. Howard TD, Koppelman GH, Xu J ve ark. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet*, 2002;70:230-6.
68. Hoffjan S, Ober C: Present status on the genetic studies of asthma. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14:709-717.
69. Ma Z, Jhun B, Jung SY ve ark. Binding of upstream stimulatory factor 1 to the E-box regulates the 4G/5G polymorphism-dependent plasminogen activator inhibitor 1 expression in mast cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2008 Apr;121(4):1006-1012.
70. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*, 2008;8:169-82.
71. Postma DS, Koppelman GH. Genetics of asthma: where are we and where do we go? *Proc Am Thorac Soc*, 2009 May 1;6(3):283-7.
72. Stevens PT, Kicic A, Sutanto EN ve ark. Dysregulated repair in asthmatic paediatric airway epithelial cells: the role of plasminogen activator inhibitor-1. *Clin Exp Allergy*, 2008 Dec;38(12):1901-10.
73. Mungan D. Astım tanı ve tedavisi. *Türk Toraks Derneği birinci mesleki gelişim kursu program ve özet kitabı*, 2004;43-52.
74. Global Initiative For Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute Of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006.
75. Margaret M. Kelly, Richard Leigh, Philippe Bonniaud ve ark. Epithelial Expression of Profibrotic Mediators in a Model of Allergen-Induced Airway Remodeling *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005. Vol 32. pp 99–107.
76. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW ve ark. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;161:1720–1745.
77. Pohunek P, Warner JO, Turzikova J ve ark. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005;16:43–51.
78. Barbato A, Turato G, Baraldo S ve ark. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:798–803.

79. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E ve ark. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;167:78–82.
80. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS ve ark. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;171: 722–727.
81. Boyce JA, Broide D, Matsumoto K ve ark. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2008. *J Allergy Clin Immunol*, 2009 Mar;123(3):569-74 (Review).
82. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:560-70.
83. O’Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ ve ark. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179:19-24.
84. Leigh R, Oyelusi W, Wiehler S ve ark. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:1238-45.
85. Puxeddu I, Pang YY, Harvey A ve ark. The soluble form of a disintegrin and metalloprotease 33 promotes angiogenesis: implications for airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:1400-6.
86. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J ve ark. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*, 2002;418:426-30.
87. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost*, 2005 Jan;3(1):35-45.
88. Stefansson S, McMahon GA, Petitclerc E, Lawrence DA. Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Curr Pharm Des*, 2003; 9: 1545–64.
89. Cho SH, Ryu CH, Oh CK. Plasminogen activator inhibitor-1 in the pathogenesis of asthma. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004 Feb;229(2):138-46.
90. Idell S, James KK, Levin EG ve ark. Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 84:695–705, 1989.
91. Hermans PW, Hazelzet JA. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Gene Polymorphism and Sepsis. *Clin Infect Dis*, 2005 (Review).

92. Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG ve ark. Plasminogen activator inhibitor–type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk. *Thromb Haemost*, 2004; 91:861–72.
93. Gils A, Pedersen KE, Skottrup P ve ark. Biochemical importance of glycosylation of plasminogen activator inhibitor-1. *Thromb Haemost*, 2003; 90: 206–17.
94. Declerck PJ, DeMol M, Alessi MC ve ark. Purification and characterization of a plasminogen activator inhibitor-1 binding protein from human plasma. Identification as a multimeric form of S protein (Vitronectin). *J Biol Chem*, 1988; 263: 15454–61.
95. Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost*, 1999, 82:259–270.
96. Kucharewicz I, Kowal K, Buczek W, Bodzenta-Lukaszyk A. The plasmin system in airway remodelling. *Thromb Res*, 2003;112:1–7.
97. Cho SH, Hall IP, Wheatley A ve ark. Possible role of the 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene in the development of asthma *J Allergy Clin Immunol*, 2001 Aug;108(2):212-4.
98. Liu RM. Oxidative stress, plasminogen activator inhibitor 1, and lung fibrosis *Antioxid Redox Signal*, 2008 Feb;10(2):303-19.
99. Wygrecka M, Markart P, Ruppert C, Petri K ve ark. Cellular origin of pro-coagulant and (anti)-fibrinolytic factors in bleomycin-injured lungs. *Eur Respir J*, 2007 Jun;29(6):1105-14.
100. Argirios E, Tsantes , Georgios K, Nikolopoulos. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk, Greece, *Thrombosis Research*, 2008, 122, 736–742.
101. Wiecek A, F Kokot, J Chudek ve ark. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nefrol Dial Transplant*, 2002; 17 : 191-19.
102. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci*, 2007; 12:2957–66.
103. Ma Z, Paek D, Oh CK. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. *Clin Exp Allergy*, 2009 Aug;39(8):1136-44.

104. Schleef RR, Bevilaqua MP, Sawdey M ve ark. Cytokine activation of vascular endothelium: effects on tissue- type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Biol Chem*, 1988; 263: 5797–5803.
105. Dennler H, Itoh S, Vivien D ve ark. Direct binding of Smad3 and Smad4 to critical TGF-inducible elements in the promoter of human plasminogen activator inhibitor-type 1 gene. *EMBO J*, 1998; 17: 3091–3100.
106. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG ve ark. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk *Thromb Res*, 2008;122(6):736-42 (Review).
107. Francis CW. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels and Polymorphisms *Arch Pathol Lab Med*, 2002 Nov;126(11):1401-4 (Review).
108. Irigoyen JP, Munoz-Canoves P, Montero L ve ark. The plasminogen activator system: biology and regulation. *Cell Mol Life Sci*, 1999; 56:104–32.
109. Cho SH, Tam SW, Demissie-Sanders S ve ark. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human mast cells and its possible role in asthma. *J Immunol*, 2000;165:3154-61.
110. Nussbaum RL Principles of clinical cytogenetics. Thompson Genetics in medicine, 6th edition; 2001. page:135-55.
111. Hartl DL Mechanisms of mutation and DNA repair. Essential genetics a genomics perspective, third edition; 2002. page: 249-85.
112. Deligezer U, Akışık E, Dalay N. Gen Polimorfizm Analizinde LightCycler Floresan PCR Tekniğinin Kullanılması: Myeloid Lösemili Çocuk ve Yetişkin Hastalarda MTHFR C677T Gen Polimorfizm Dağılımının Belirlenmesi, *Türk Onkoloji Dergisi*, Cilt 19, Sayı 4, 2004.
113. Strandberg L, Lawrence D, Ny T. The organization of the humanplasminogen- activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine-protease inhibitor family. *Eur J Biochem*, 1988 Oct 1;176 (3): 609-16.
114. Nordt TK, Lohrmann J, Bode C. Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms. Impact on atherogenesis. *Thromb Res*, 2001 Sep 30;103 Suppl 1:S1-5.
115. Ding J, Nicklas BJ, Fallin MD ve ark. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms and haplotypes are associated with plasma

- plasminogen activator inhibitor type 1 levels but not with myocardial infarction or stroke. *Am Heart J*, 2006 Dec;152 (6): 1109-15.
116. Nordt TK, Lohrmann J, Bode C ve ark. Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms. Impact on atherogenesis. *Thromb Res*, 2001 Sep 30;103 Suppl 1:S1-5.
117. Morange PE, Saut N, Alessi MC ve ark. Association of plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 (SERPINE1). SNPs with myocardial infarction, plasma PAI-1, and metabolic parameters: the HIFMECH study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007 Oct;27(10):2250-7.
118. Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM ve ark. Allelespecific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92:1851–1855.
119. Ye S, Green FR, Scarabin PY ve ark. The 4G/5G genetic polymorphisms in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Thromb Haemost*, 1995;74:837–841.
120. Burzotta F, DiCastelnuovo A, Amore A ve ark. 4G/5G promoter PAI-1 gene polymorphism is associated with plasmatic PAI-1 activity in Italians: a model of gene-environment interaction. *Thromb Haemost*, 1998;79:354–358.
121. Margaglione M, Grandone E, Vecchione G ve ark. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen plasma levels in subjects attending a metabolic ward: relation to polymorphisms of PAI-1 and angiotensin converting enzyme (ACE) genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997;17:2082–2087.
122. Kalay N ve ark 22.ulusal kardiyoloji kongresi. Sözlü bildiri.
123. Hooper WC, Lally C, Austin H ve ark. The role of the t-PA I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms in African-American adults with a diagnosis of myocardial infarction or venous thromboembolism. *Thromb Res*, 2000;99:223–230.
124. Buckova D, Izakovicova Holla L, Vacha J. Polymorphism 4G/5G in the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with IgE-mediated allergic diseases and asthma in the Czech population. *Allergy*, 200257:446–448.

125. Pampuch A, Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A et al. The -675 4G/ 5G plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism in house dust mite-sensitive allergic asthma patients. *Allergy*, 2006; 61:234–8.
126. Yende S, Angus DC, Ding J et al. for the Health ABC Study. 4G/5G plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms and haplotypes are associated with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 176:1129–37.
127. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2007; 97:907–13.
128. Binder A, Endler G et al. European Meningococcal Study Group. 4G/4G genotype of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism associates with disseminated intravascular coagulation in children with systemic meningococemia. *J Thromb Haemost*, 2007; 5:2049–54.
129. Hermans PW, Hazelzet JA. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis. *Clin Infect Dis*, 2005; 41 (Suppl. 7):S453–8.
130. Eroglu A, Ulu A, Cam R, Akar N. Plasminogen activator inhibitor -1 gene 4G/5G polymorphism in patients with breast cancer. *J BUON*, 2006; 11:481–4.
131. Jorgenson E, Deitcher SR, Cicek M et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) polymorphism 4G/5G is associated with prostate cancer among men with a positive family history. *Prostate*, 2007; 67:172–7.
132. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med*, 2002; 347:1916–23.
133. Martínez-Calatrava MJ, González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, Luque-Otero M, Serrano-Ríos M. Is the plasminogen activator inhibitor-1 gene a candidate gene predisposing to hypertension? Results from a population-based study in Spain. *J Hypertens*, 2007; 25:773–7.
134. Loew M, Hoffmann MM, Hahmann H, Maerz W, Brenner H, Rothenbacher D. Genotype combinations of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin-converting enzyme genes and risk for early onset of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13:449–56.

135. Cho SH, Hall IP, Wheatley A et al. Possible role of the 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene in the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108:212–4.
136. Bucková D, Izakovicová Holá L, Vácha J. Polymorphism 4G/5G in the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with IgE-mediated allergic diseases and asthma in the Czech population. *Allergy* 2002; 57:446–8.
137. Hizawa N, Maeda Y, Konno S ve ark. Genetic polymorphisms at FCER1B and PAI-1 and asthma susceptibility. *Clin Exp Allergy*, 2006; 36:872–6.
138. Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Pampuch A et al. Analysis of -675 4G/5G SERPINE1 and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008; 18:284–92.
139. Joseph L. Izzo Jr, Domenic A. Sica, Henry R. Black. *Hypertension Primer*. Fourth Edition, 2007.
140. Oh CK, Ariue B, Alban RF, Shaw B, Cho SH. PAI-1 promotes extracellular matrix deposition in the airways of a murine asthma model. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002;294:1155-60.
141. Sejima T, Madoiwa S, Mimuro J ve ark. Protection of plasminogen activator inhibitor-1-deficient mice from nasal allergy. *J Immunol*, 2005;174:8135-43.
142. Sejima T, Madoiwa S, Mimuro J ve ark. Expression profiles of fibrinolytic components in nasal mucosa. *Histochem Cell Biol*, 2004; 122:61-73.
143. Savov JD, Brass DM, Berman KG ve ark. Fibrinolysis in LPS-induced chronic airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003; 285:L940–L948.
144. Eitzman DT, McCoy RD, Zheng X ve ark. Bleomycin induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest*, 1996; 97: 232–237.
145. S.H. Cho and C.K. Oh, unpublished data, December 2003.
146. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;13:1749-65.

147. Ward C, Pais M, Bish R ve ark. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*, 2002; 57: 309–316.
148. Weis ST. Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW. Peartman DS (eds). *Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood*. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472-484.
149. Chu EK, Cheng J, Foley JS et al. Induction of the plasminogen activator system by mechanical stimulation of human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006; 35:628–38.
150. Tutluoglu B, Gurel CB, Ozdas SB et al. Platelet function and fibrinolytic activity in patients with bronchial asthma. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2005; 11:77–81.
151. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*, 1995;270:467–470.
152. Shalon D, Smith S, Brown PO. A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization. *Genome Res*. 1996, 6:639–645.
153. Cho JJ, Vliagoftis H, Rumsaeng V, Metcalfe DD, Oh CK. Identification and categorization of inducible mast cell genes in a subtraction library. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 242:226–230.
154. Cho SH, Cho JJ, Kim IS, Vliagoftis H, Metcalfe DD, Oh CK. Identification and characterization of the inducible murine mast cell gene, imc-415. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 252:123–127.
155. Festa A, D'Agostino R, Rich SS ve ark. Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in blacks, Hispanics and non-Hispanics whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, 2003;107: 2422–7.
156. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, 2000;95: 1517–32.

157. Hizawa N, Maeda Y, Konno S ve ark. Genetic polymorphisms at FCER1B and PAI-1 and asthma susceptibility. *Clin Exp Allergy*, 2006; 36:872–6.
158. Pampuch A, Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A et al. The -675 4G/ 5G plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism in house dust mite-sensitive allergic asthma patients. *Allergy*, 2006; 61:234–8.
159. Xu J, Postma DS, Howard TD ve ark. Major genes regulating total serum immunoglobulin E levels in families with asthma. *Am J Hum Genet*, 2000;67:1163– 1173.
160. Ozbek OY, Ataç FB, Ogus E ve ark. Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2009 Jan-Feb;30(1):41-6.
161. Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Pampuch A et al. Analysis of -675 4G/5G SERPINE1 and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008; 18:284–92.
162. Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Pampuch A ve ark. Plasminogen activator inhibitor-1 plasma concentration in allergic asthma patients during allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007; 144:240–6.
163. Ma Z, Jhun B, Oh CK. Upstream stimulating factor-1 mediates the E-box-dependent transcriptional repression of the plasminogen activator inhibitor-1 gene in human mast cells. *FEBS Lett*, 2007; 581:4485–90.
164. Nakajima T, Inagaki N, Tanaka H et al. Marked increase in CC chemokine gene expression in both human and mouse mast cell transcriptomes following Fcepsilon receptor I cross-linking: an interspecies comparison. *Blood*, 2002; 100:3861–8.
165. Murakami M, Ikeda T, Saito T et al. Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor-1 by transforming growth factor-beta, activin A and microphthalmia-associated transcription factor. *Cell Signal*, 2006; 18:256–65.
166. Wojta J, Kaun C, Zorn G et al. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils. *Blood*, 2002; 100:517–23.

167. Kelly MM, Leigh R, Bonniaud P et al. Epithelial expression of profibrotic mediators in a model of allergen-induced airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005; 32:99–107.
168. Kucharewicz I, Mogielnicki A, Kasacka I, Buczko W, Bodzentadukaszyk A. Plasmin System regulation in an ovalbumininduced rat model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008; 147:190–6.
169. Lee Chung H, Kim SY, Kim SG. Vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 in children with recurrent early wheeze. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119:1541–2.
170. de Alarcón A, Steinke JW, Caughey R ve ark. Expression of leukotriene C4 synthase and plasminogen activator inhibitor 1 gene promoter polymorphisms in sinusitis. *Am J Rhinol*, 2006 Sep-Oct;20(5):545-9.
171. Leander K, Wiman B, Hallqvist J ve ark. PAI-1 level and the PAI-1 4G/5G polymorphism in relation to risk of non-fatal myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program(SHEEP). *Thromb Haemost*, 2003; 89: 1064–71.

