



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN BRONŞİYOLİT TANILI HASTALARDA  
SERUM YKL-40, PERİOSTİN, NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Oğuzhan AYKURT**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA, 2017**



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN BRONŞİYOLİT TANILI HASTALARDA  
SERUM YKL-40, PERİOSTİN, NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Oğuzhan AYKURT**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Özlem YILMAZ ÖZBEK**

**ANKARA, 2017**

## TEŞEKKÜR

Tecrübeleri ve bilgileri ile bana yol gösteren, eğitimime ve bilim anlayışıma katkısı bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Esra Baskın olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimin gerek planlanmasında gerekse yürütülmesinde ve yazılması esnasında desteğini, emeğini ve ilgisini hiçbir zaman sakınmayan; çalışma azmi, isteği ve düşüncesini her zaman örnek alacağım Prof. Dr. Özlem Yılmaz Özbek'e;

Tezimin yürütülmesi sırasında emeğini ve desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Nilüfer Bayraktar'a;

Tez sürecim boyunca klinik deneyimlerini benimle paylaşan veri toplamama yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Burcu Tahire Köksal'a

Ömrümün her anında bana hep büyük destek veren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan aileme ve eşim Ayşe Aykurt'a teşekkür ederim.

Oğuzhan Aykurt

## ÖZET

Hışiltı küçük havayollarında daralmanın neden olduğu, genellikle ekspiryumda uzamanın eşlik ettiği ince ıslığa benzer bir sestir. Hışiltılı bebek; iki yaş altı en az bir ay devam eden hışiltı ya da iki aylık sürede üç veya daha fazla hışiltı atağı geçiren ve altta yatan hastalık bulunmayan çocuklar için kullanılmaktadır. Hışiltılı çocuk, astım ve alerjik hastalıkların görülme insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda hışiltının prevalansı %15-32 olarak bulunmuştur. Tekrarlayan hışiltı atakları geçiren çocuklarda hışiltının süresi ve zamanına göre tanı ve takip kolaylığı açısından epizodik hışiltı ve çoklu tetikleyici hışiltı olmak üzere 2 fenotip belirlenmiştir. Bu çalışmanın amacı tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda neopterin, YKL-40, periostin düzeylerini değerlendirmek, epizodik hışiltısı ve çoklu tetikleyici hışiltısı olan hastalar arasında fark olup olmadığı değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmaya Temmuz 2016 – Haziran 2017 tarihleri arasında bir yıl boyunca Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Acil ve Çocuk Alerji Polikliniğine en az 4 defa hışiltı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arası cinsiyet farkı gözetmeksizin atak döneminde olmayan 61 epizodik hışiltılı çocuk, 51 çoklu tetikleyici hışiltılı çocuk ve benzer yaş ve cinsiyette 56 sağlam çocuk alındı. Hasta ve kontrol grubundan YKL-40, periostin, neopterin bakılabilmesi için rutin biyokimya testlerinde kullanılan tüplere 2 ml kan örneği alındı. YKL-40, periostin, neopterin değerleri gruplar arasında değerlendirildi.

Çalışmaya katılan 168 hastanın tamamı 3 yaş altı çocuklardan alınmıştır. neopterin, YKL-40, periostin değerleri tekrarlayan hışiltı tanılı grupta kontrol grubuna göre daha düşük görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Astım Prediktif İndeks'e göre; neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Montelukast tedavisi altında olan hışiltılı çocukların YKL-40 ve periostin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yaş ile neopterin, periostin ve YKL-40 düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda tekrarlayan hışılıta atağı geçiren çocuklarda; hışılıttının fenotipine ve Astım Prediktif İndeks'e göre periostin, YKL-40, neopterin değerleri arasında bir farklılık saptanmadı. Bu alışma literatürde 3 yaş altı tekrarlayan hışılıtlı çocuklarda serum periostin ve neopterin düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu konuda hasta sayısını daha fazla olduğu ve atak dönemi ile karşılaştırmaların yapılacağı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler :** tekrarlayan hışılıta, periostin, YKL-40, neopterin, astım prediktif indeks

**Bu alışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA16/236) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.**

## ABSTRACT

The wheezing is caused by the narrowing of the small airways, a scale similar to that of a thin one, often accompanied by extension in the expiration. Sweet baby; it is used for wheezing that lasts for at least one month under two years, or for children who have had three or more wheeze shots for two months and no underlying disease. The incidence of wheezing, asthma and allergic diseases is increasing day by day. The prevalence of wheezing in children under five years in developed countries was found to be 15-32%. In children with recurrent wheeze episodes were identified in terms of the duration and timing of wheezing and the ease of diagnosis and follow-up episodic wheeze and multiple trigger wheeze to be two phenotypes. The aim of this study in children with recurrent wheezing was to evaluate neopterin, YKL-40, periostin levels and to assess whether there is any difference between patients with episodic wheezing and multiple triggering wheeze.

This study, between July 2016 and June 2017 Başkent University Medical Faculty Hospital, Child Health and Disease, Pediatric Emergency and Child Allergy Polyclinic were admitted to aged between 0-3 years who with at least 4 occasions whispering for a year wheezing non-attack period a total of 61 epizodic children, 51 multiple-triggering wheeze, and 56 healthy children of similar age and gender. Patients and control group received 2 ml blood samples from tubes used in routine biochemistry tests for YKL-40, Periostin, Neopterin. YKL-40, periostin and neopterin values were evaluated among the groups.

All 168 patients participating in the study were from children under 3 years of age. Neopterin, YKL-40, periostin values were lower in the recurrent wheezing group than in the control group, but no statistically significant difference was found. According to Asthma Predictive Index; neopterin, periostin and YKL-40 values were not statistically different. YKL-40 and periostin values were found to be statistically lower in the wheezy children under montelukast treatment ( $p < 0,05$ ). There was a negative correlation between age and neopterin, periostin and YKL-40 levels ( $p < 0.05$ ).

As a result, in our study, children who had recurring wheeze; There was no difference in periostin, YKL-40, neopterin levels according to the wheeze phenotype and Asthma Predictive Index. This is the first study of serum periostin and neopterin levels in children with recurrent wheezing in the literature. In this regard, there is a need for more patient numbers and extensive studies to compare with the episode.

**Key words:** recurrent wheezing, periostin, YKL-40, neopterin, asthma predictive index

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Hışılıtlı Çocuk.....	3
2.1.1. Hışılıtlı Çocuk Tanımı .....	3
2.1.2. Etiyolojik Faktörler.....	3
2.1.3. Prevelans ve İnsidans .....	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	5
2.1.5. Risk Faktörleri .....	6
2.1.6. Hışılıtlı Fenotipleri .....	8
2.1.6.1. Geçici Erken Hışılıtlı.....	9
2.1.6.2. Non – Atopik Hışılıtlı ( Persistan, Erken Başlangıçlı Hışılıtlı) .....	9
2.1.6.3. Geç Başlangıçlı Hışılıtlı / Atopik Hışılıtlı .....	9
2.1.6.4. Epizodik Hışılıtlı .....	10
2.1.6.5. Çoklu Tetikleyici Hışılıtlı.....	10
2.1.7. Astım Prediktif İndeksi .....	11
2.1.8. Tedavi .....	12
2.1.8.1. Kullanılan ilaçlar.....	12
2.2. YKL-40.....	13
2.3. Periostin .....	15
2.4. Neopterin.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
4. BULGULAR.....	25
4.1. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	25



4.2. Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması .....	29
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	46
7. KAYNAKLAR .....	49

## KISALTMALAR

EH	: Epizodik hışılı
ÇTH	: Çoklu tetikleyici hışılı
YKL-40	: tirozin (Y), lizin (K), lösin (L) – 40kDa
kDa	: Kilodalton
CHI3L1	: Chitinase-3-like protein 1
Th	: T helper
FAS - 1	: Fasciclin 1
TGF	: Transforming Growth Factor
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
RSV	: Respiratory Syncytial Virus
AİDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
İSAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LT	: Lökotrien
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
Ig	: Immunoglobulin
PEF	: Peak Expiratory Flow
API	: Astım Prediktif İndeks
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
Hc gp - 39	: Human cartilage glycoprotein 39
BRP-39	: Breast Regression Protein 39
DNA	: Deoxyribonucleic acid
mRNA	: Messenger Ribonucleic acid
IL	: İnterlökın
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
BMP-2	: Bone Morphogenetic Protein 2
FeNO	: Fractional exhaled Nitric Oxide

GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony – Stimulating Factor
MMP	: Matrix Metalloproteinase
mg	: miligram
IFN	: Interferon
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
rpm	: rounds per minute
ml	: mililitre
ELISA	: Enzyme – linked Immunosorbent Assay
SD	: standart deviation
FEV 1	: Forced Expiratory Volume – one second

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1</b> Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (112). .....	6
<b>Şekil 2</b> Çocukluk çağında hışıltı prevelansının yaşlara göre seyri (Tucson çalışması)8	
<b>Şekil 3</b> YKL-40 inflamasyon patogenezi (110). .....	14
<b>Şekil 4</b> Periostin inflamasyon patogenezi (111). .....	17
<b>Şekil 5</b> Evinde sigara içilen hışıltılı çocuklarda son bir yıl içinde geçirilen atak sayısının karşılaştırılması.....	29
<b>Şekil 6</b> Tekrarlayan hışıltı ve kontrol grubunda Neopterin değerlerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Şekil 7</b> Tekrarlayan hışıltı ve kontrol grubunda YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması .....	30
<b>Şekil 8</b> Tekrarlayan hışıltı ve kontrol grubunda Periostin değerlerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Şekil 9</b> Gruplar arasında Neopterin değerlerinin karşılaştırılması.....	32
<b>Şekil 10</b> Gruplar arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması .....	33
<b>Şekil 11</b> Gruplar arasında Periostin değerlerinin karşılaştırılması .....	33
<b>Şekil 12</b> Yaş ile Neopterin, YKL-40, Periostin değerleri arasında ki korelasyonun karşılaştırılması.....	37

## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b> 4 yaş altı çocuklarda hışıltı nedenleri (3) .....	4
<b>Tablo 2.</b> Hışıltı gelişimindeki risk faktörleri (10). .....	6
<b>Tablo 3.</b> Modifiye astım prediktif indeksi (15). .....	11
<b>Tablo 4.</b> Grupların demografik özellikleri.....	26
<b>Tablo 5.</b> Hasta grupların ilk hışıltı atağı geçirme zamanı. ....	27
<b>Tablo 6.</b> Hasta grupların son bir yılda geçirdikleri hışıltı atak sayısının karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 7.</b> Ailede alerjik hastalık öyküsü bulunan çocukların son bir yılda geçirdikleri hışıltılı atak sayısının karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 8.</b> Bronşiyolit ve kontrol grubunda hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 9.</b> Gruplar arasında hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması .	32
<b>Tablo 10.</b> Astım Prediktif İndeksine göre hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 11.</b> Montelukast tedavisi altında olan hışıltılı çocuklar ile tedavi almayan çocukların neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 12.</b> İnhal steroid tedavisi altında olan hışıltılı çocuklar ile tedavi almayan çocukların neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 13.</b> Koruyucu tedavi almayan hışıltılı çocuklar ile kontrol grubu hastalarının neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 14.</b> Montelukast tedavisi almayan hışıltılı çocuklar ile kontrol grubu hastalarının neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 15.</b> İnhal steroid tedavisi almayan hışıltılı çocuklar ile kontrol grubu hastalarının neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması .....	37

## 1. GİRİŞ

Hışiltı küçük havayollarında daralmanın neden olduğu, genellikle ekspiryumda uzamanın eşlik ettiği ince ıslığa benzer bir sestir. Bu ses tekli veya çoklu hava yolu daralmasını gösterir (1). Hışiltı, çocuklarda en sık rastlanan semptomların başında gelmektedir. Hışiltılı bebek; iki yaş altı en az bir ay devam eden hışiltı ya da iki aylık sürede üç veya daha fazla hışiltı atağı geçiren ve altta yatan hastalık bulunmayan çocuklar için kullanılmaktadır (2).

Hışiltılı çocukta, astım ve alerjik hastalıkların görülme insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda hışiltının prevalansı %15-32 olarak bulunmuştur (5). Türkiye’de yapılan bir araştırmada da hışiltı prevalansı %15,1 olarak saptanmıştır (6). Üç yaşından önce her üç çocuktan biri en az bir kez hışiltı atağı geçirir, altı yaşında ise bu oran %50’dir (7). Tekrarlayan hışiltı atakları geçiren çocuklarda hışiltının süresi ve zamanına göre tanı ve takip kolaylığı açısından epizodik hışiltı (EH) ve çoklu tetikleyici hışiltı (ÇTH) olmak üzere 2 fenotip belirlenmiştir (80).

YKL-40, 40 kilodalton (kDa) ağırlığında, heparin ve chitin bağı bir glikoproteindir. Chitinase-3 (CHI3L1) benzeri protein olarak da adlandırılır (44). YKL-40, aktive ve diferansiyonun son evresindeki makrofajlar tarafından salınır. Astımda alerjen maruziyeti sonrasında Th 2 lenfositler, makrofajlar, eozinofiller ve mast hücreleri akciğerde inflamasyon alanında toplanırlar. Astım hastalarında bronş biyopsilerinde düz kas hücrelerinde YKL-40 ekspresyonu gösterilmiştir (54). Ayrıca ağır astım ataklarında daha yüksek olduğu görülmüş, astım hastalığının gelişiminde prognozunda önemli rolü olduğu ve bu nedenle astım ağırlığının belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (54).

Periostin, 90 kDa ağırlığında, ekstraselüler olarak sekrete edilen, yapısal olarak adhezyon molekülü olan fasciclin I (FAS I) benzeyen ve ilk olarak osteoblast hücrelerinde tespit edilen fakat diğer organların mezenkimal dokularında da bulunan bir moleküldür (58). Hava yolu epitel hücrelerinde üretilen periostin ve lokal TGF- $\beta$  aktivasyonunun, hava yolunun alerjik immün yanıtlara olan regülasyonunda önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır (59). Son zamanlarda yapılan genetik çalışmalarda

sağlıklı kontrol grubuna göre astımlı hastalarda periostin düzeyinin 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (62).

Neopterin pteridin halka yapısına sahip bir moleküldür (64). Neopterin, günümüzde hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonunun biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (67). Vücut sıvılarındaki neopterin düzeyi çeşitli enfeksiyonlar, sepsis, otoimmün hastalıklar, maligniteler, allograft reddi, sarkoidoz, tüberküloz, multipl sklerozun aktivasyonu, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, viral enfeksiyon, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu, prostat kanseri, hepatosellüler kanser, gastrointestinal kanser, akciğer kanseri, SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), hepatit C, tüberküloz, çocukların merkezi sinir sistemi hastalıkları, böbrek, karaciğer, kalp, pankreas ve kemik iliği transplantlarının rejeksiyon derecesi gibi durumlarda artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda da alerjik astımlı hastalarda neopterin düzeyi yüksek bulunmuştur (75).

Literatürde astımlı okul çocukları ve erişkinlerde ilgili çalışmalar olmasına karşın beş yaş öncesi tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışma tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda neopterin, YKL-40, periostin düzeylerini araştırmak, epizodik hışıltılı ve çoklu tetikleyici hışıltılı çocuklar arasında fark olup olmadığı değerlendirmeyi amaçlamıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hışılıtlı Çocuk**

#### **2.1.1. Hışılıtlı Çocuk Tanımı**

Hışılıtlı genellikle ekspiryumda uzamanın eşlik ettiği, kulakla işitilebilen ince ıslığa benzer müzikal bir sestir. Sıklıkla küçük havayollarında daralmayı gösterir. Havanın daralmış solunum yolları çeperlerinde oluşturduğu titreşime bağlı olarak gelişir (1). Anatomik olarak; Kohn delikleri ve Lambert bronkoalveolar kanallarının sayı ve boyutundaki yetersizlik darlığa neden olurken, fizyolojik olarak; artmış periferel ve nazal havayolu rezistansı hışılıtlı oluşumunu tetikler (1).

Hışılıtlı çocuklarda rastlanan en sık semptomlardan birisidir, genellikle pulmoner hastalıklarının sonucu oluşan inflamasyon, mukozal ödem ve bronkospazmın havayolunu daraltması ile ortaya çıkar. Hışılıtlı çocukluk döneminde tek bir atak şeklinde ya da yineleyen ataklar şeklinde de görülebilir. İki yaş altı en az bir ay devam eden hışılıtlı ya da iki aylık sürede üç veya daha fazla hışılıtlı atağı geçiren ve altta yatan hastalık bulunmayan çocuklarda “hışılıtlı bebek” terimi kullanılmaktadır (2).

#### **2.1.2. Etiyolojik Faktörler**

Hışılıtlı süt çocukluğu döneminde sık görülmektedir. Başlıca nedenleri arasında en sık respiratuvar sinsityal virus (RSV) gelmektedir (3). Çocukluk çağında persistan veya tekrarlayan hışılıtlı ataklarının çeşitli nedenleri olabilir (Tablo 1) (3).



**Tablo 1.** 4 yaş altı çocuklarda hışıltı nedenleri (3)

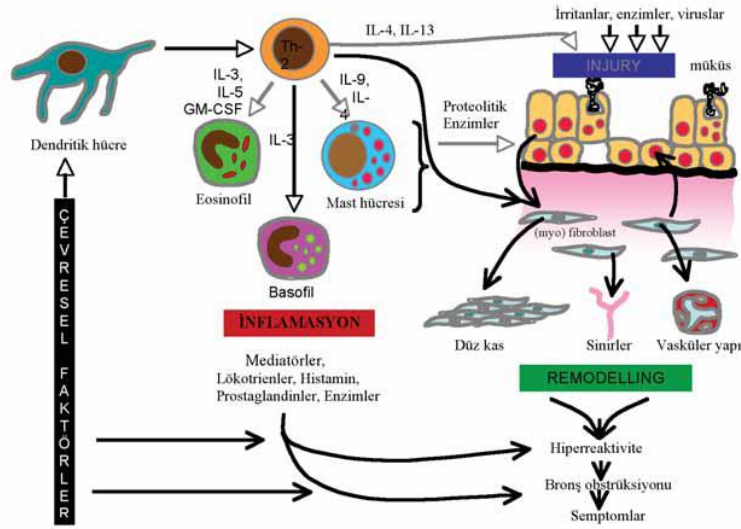
<b>Enfeksiyon</b>  <b>Viral</b> Respiratuvar Sinsityal Virus İnsan Metapnömovirus Parainfluenza Adenovirus İnfluenza Rhinovirus Bokavirus  <b>Diğer</b> Chlamidia Trachomatis Tüberküloz Histoplazmozis Papillomatozis	<b>Anatomik Anormallikler</b>  <b>Santral Havayolu Anormallikleri</b> Larinks, Trakea Ve Bronş Malazisi Trakeoözofageal Fistül Laringeal Yarık  <b>Ekstrinsik Havayolu Anomalileri</b> Vasküler Halka Mediastinal Kitle/Tümör Özofageal Yabancı Cisim  <b>İntrinsik Havayolu Anomalileri</b> Havayolu Hemanjiomu Bronşiyal Veya Akciğer Kisti Kistik Adenomatoid Malformasyon Konjenital Lober Amfizem Aberran Trakeal Bronkus Sekestrasyon
<b>İmmun Yetersizlik Durumları</b>  Ig A Eksikliği B Hücre Eksiklikleri Primer Siliyer Diskinezi Bronşektazi AİDS	<b>Aspirasyon Sendromları</b>  Gastroözefageal Reflü Hastalığı Faringeal / Yutkunma Disfonksiyon
<b>Kalıtsal ( Genetik)</b> Kistik Fibrozis	
<b>Astım</b>	
<b>Konjenital Kalp Hastalığı</b>	
<b>Bronkopulmoner Displazi</b>	
<b>Bronşiyolitisi Obliterans</b>	
<b>Kalp Yetmezliği</b>	

### 2.1.3. Prevelans ve İnsidans

Tüm çocukların %20'si bir yaşına kadar, %33'ü üç yaşına kadar ve yaklaşık %50'si altı yaşına kadar en az bir kere hışıltı atağı geçirmektedir (3). İngiltere'de yapılan bir araştırmada 3 yaşına kadar izlenen 454 çocuktan %40,9'unun ailesi tarafından, %28,6'sında doktor tarafından en az bir defa hışıltı atağı geçirdiği doğrulanmıştır (4). 56 ülkede yapılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması'nda (ISAAC) hışıltı prevelansı %4-32 arasında olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışıltı prevelansı %15-32 arasındadır (5). Türkiye'de yapılan ve 46813 çocuğu kapsayan araştırmada ise hışıltı prevelansı %15,1 olarak saptanmıştır (6). Yapılan başka bir çalışmada yaşamın ilk yılında hışıltılı çocuklar arasında ki olası astım insidansı %3 olarak saptanmıştır (7).

### 2.1.4. Patofizyoloji

Hışıltı ataklarında en önemli bulgu havayolu inflamasyondur. İnflamasyonda havayolu epitel hücreleri, T ve B lenfositler, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, alveolar makrofaj ve dendritik hücreler rol oynar. Bunların içinden en önemli hücreler havayolu epitel hücreleridir. Respiratuar sinsityal virus (RSV), epitel hücrelerinde hasara neden olan antijen ve allerjenlerin geçirgenliğini artırarak etki eder. Epitel hasarı nedeniyle substance P gibi bronkomotor mediyatörlerin metabolizmasında değişiklik meydana gelir ve bronkokonstrüksiyona yol açar. Aynı zamanda substance P damar geçirgenliğini artırır, lökositlerin aktivasyonuna ve inflamasyon oluşumunu sağlar (8). Mast hücreleri astımda inflamatuvar süreçte etkilidir ve histamin, lökotrien (LT) C4 ve LT D4 gibi mediyatörler viral enfeksiyon seyrinde artmaktadır. Nötrofiller hışıltı atağı sırasında havayolundan toplanan inflamatuvar hücrelerin yaklaşık %76'sını oluşturur. Nötrofillerin taşınmasında en önemli mediyatörler interlökin 8 ve LT B4'dür (9). Nötrofilden salgılanan miyeloperoksidaz ve nötrofil elastaz enzimleri mukus sekresyonunu artırır ve epitel hücrelerinde hasar meydana getirirler. İntersellüler adezyon molekülü – 1 (ICAM –1) hava yolu epitel hücrelerinde bulunan eozinofik ve nötrofillerin reseptörlerini etkiler ve dolaşımdan dokuya geçmesini sağlar (16).



**Şekil 1** Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (47).

### 2.1.5. Risk Faktörleri

Hışılıta oluşumunda birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar kişiye ait ve çevresel olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hışılıta gelişimindeki risk faktörleri (10).

Kişiye ait risk faktörleri	Çevresel faktörler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetik yatkınlık</li> <li>Perinatal faktörler</li> <li>Anatomik ve fizyolojik nedenler</li> <li>Atopi</li> <li>Havayolu aşırı duyarlılığı</li> <li>Cinsiyet</li> <li>Etnik köken, ırk</li> <li>Obezite</li> <li>Anne sütü ile beslenememe</li> <li>Kreş ve bakımevi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sigara</li> <li>Hava kirliliği</li> <li>Sosyoekonomik durum</li> <li>Alerjenler</li> </ul>

Süt çocukluğu döneminde hışıltısı olan çocukların %80'inin ergenlik dönemine kadar hışıltısının kaybolduğu ancak atopi öyküsü olan çocukların %60'ında astım gelişmektedir (17). Başka bir çalışmada da 3 yaşına kadar 2 veya daha fazla hışıltı atağı geçiren çocuklarda ailede atopi öyküsü varsa astım riskinin 12 kat daha fazla artırdığı gösterilmiştir (19). Ev tozu, yumurta, inek sütüne karşı spesifik Immunoglobulin (Ig) E değerleri, tekrarlayan hışıltılı çocuklarda yüksek saptanmıştır (18).

Anne sütü ile ilgili yapılan çalışmalarda anne sütü alan bebeklerde hışıltı atağı riski daha düşük olduğu gösterilmiştir. Anne sütü hem viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık oluşturması, hem de antijenik uyarıyı engellemesi nedeniyle astım gelişimine karşı koruyucudur (20,21). Ayrıca anne sütü gastrointestinal florayı geliştirmesi nedeniyle atopiye karşı da etkilidir (22). Anne sütünde bulunan Transforming Growth Faktör Beta (TGF- $\beta$ ), Ig A üretimini sağlar ve hışıltı oluşumunu engeller (23) .

Sigara hışıltı atakları için önemli bir risk faktördür. Evde sigara içilmesi çocuklarda hışıltı riskini artırmaktadır (24,25). Hamilelikte sigara kullanan annelerin çocuklarında tekrarlayan hışıltı riskinin arttığı gösterilmiştir (26). Polen, ev tozu akarları gibi inhaler alerjenlere yoğun maruziyetin ve hava kirliliğinin hışıltı ataklarının artırabileceği bildirilmiştir (27).

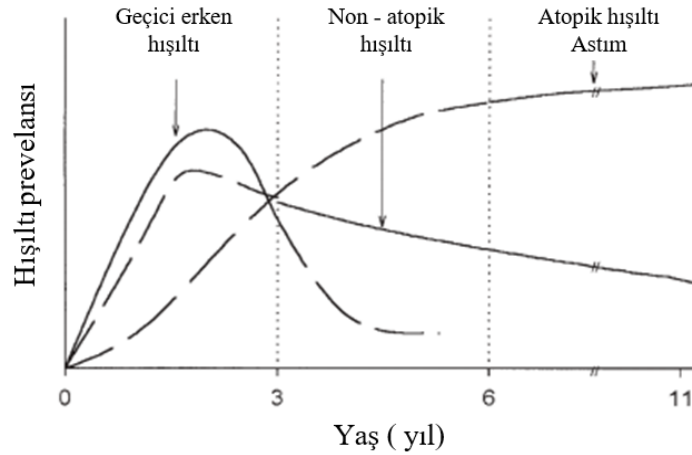
Anne yaşının küçük olması, düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) prematüre öyküsü (<33 gestasyonel hafta) hışıltı oluşumunu artıran faktörlerdendir (28). Ayrıca mekanik ventilatörde takip edilen ve bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda da hışıltı riski yüksektir (29). Yapılan bir çalışmada 33. gestasyonel haftadan önce doğan prematüre bebeklerde tekrarlayan hışıltı ataklarının term bebeklere göre 5 kat fazla olduğu saptanmıştır (30).

### 2.1.6. Hışılı Fenotipleri

Hışılı çocuklarda astım dışı nedenler mutlaka araştırılması gerekmektedir. Beş yaş altı çocuklarda hışılının karakterini belirlemek gelecekte astım gelişip gelişmeyeceğini öngörmeye yardımcı olabilir. Çocukluk çağında hışılı fenotiplerini saptamak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Martinez ve arkadaşları 1980-1984 yılları arasında 1246 çocuğu doğumdan itibaren izleme almış ve astım gelişimini etkileyen faktörleri saptamaya çalışmışlardır (11). Çalışmanın sonunda;

1. Hışılısız çocuklar: Altı yaşına kadar hiç hışılı atağı geçirmeyen çocuklar (%51)
2. Geçici hışılı çocuklar : İlk 3 yaşta en az 1 hışılı atağı geçiren ancak 3 yaşından sonra hışılı atağı geçirmeyen çocuklar (%20)
3. Persistan hışılı çocuklar : İlk 3 yaşta en az 1 hışılı atağı geçiren ve sonrasında da hışılı atağı devam eden çocuklar ( %14)
4. Geç başlangıçlı hışılı çocuklar : İlk 3 yaşta hışılı atağı geçirmeyen ancak sonrasında hışılı atağı geçiren çocuklar (%15)

Bu çalışmada hışılı ataklarının başlama yaşı enfeksiyon, tetikleyici etkenler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonlarla veya tetikleyicilerle erken karşılaşarlarda semptomların erken, geç karşılaşarlarda ise semptomların geç ortaya çıkacağından Martinez ve arkadaşları persistan ve geç başlangıçlı grubun ayrı bir grupta toplanmasını ve atopiye göre ikiye ayrılmasını tercih etmişlerdir. Bu nedenle hışılı fenotiplerini erken geçici hışılı, non-atopik hışılı ve atopik hışılı olarak üç gruba ayırmıştır (Şekil 2).



Şekil 2 Çocukluk çağında hışılı prevalansının yaşlara göre seyri (tucson çalışması)

### **2.1.6.1. Geçici Erken Hışılı**

İlk 3 yıl içinde en az 1 hışılı atağı geçiren ancak 6 yaşında hiç hışılı olmayan gruptur. Hışılı fenotiplerinden en sık görülendir. Bu hastalar incelendiğinde ailede astım öyküsü, atopik dermatit, eozinofil sayısında artış, yüksek serum Ig E düzeyi gibi alerjen özelliklere sahip olmadıkları görülmüştür. Genellikle bir viral enfeksiyon sırasında görülmektedir (12). En önemli risk faktörleri; prematüre doğum, annenin gebelik sırasında ve sonrasında sigara içmesi, erkek cinsiyet, okula giden kardeş ve kreşe gitmektir (31). Doğumda solunum fonksiyonları düşük saptanır, yaş ilerledikçe solunum fonksiyon değerlerinde giderek düzelme gözlenmektedir. Bu gruptaki çocuklarda 11 yaşında büyük zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) ve metakolin bronş provakasyon testinde metakoline yanıtı yaşlılarına göre benzerdir (13).

### **2.1.6.2. Non – Atopik Hışılı ( Persistan, Erken Başlangıçlı Hışılı)**

İlk 3 yıl içerisinde akut solunum yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği en az 1 hışılı atağı geçiren ve 6 yaşına geldiğinde hışılı atağı devam eden çocuklardan oluşmaktadır. Hışılı atakları genelde solunum yolu viral enfeksiyonları ile tetiklenir. RSV iki yaş altı ataklardan sorumlu tutulmaktadır (14). Ailede atopi ve alerjik hastalık hikayesi aranmaz. Semptomlar okul çağında da devam etmektedir. Doğumda solunum fonksiyonları normal bulunmuş, ancak alt solunum yolu enfeksiyonları sonucu akciğer fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir (31).

### **2.1.6.3. Geç Başlangıçlı Hışılı / Atopik Hışılı**

Bu fenotipte alerjik rinit, egzema, besin alerjisi gibi hastalıklar eşlik edebilir ve ailede astım ve atopi öyküsü mevcuttur. Eozinofili, yüksek Ig E düzeyi, bronşiyal hiperaktivite ve erken aeroallerjen duyarlılığı vardır (14). Doğumda akciğer fonksiyonları hışılı olmayan çocuklar ile benzer olduğu görülmüştür (42).

Yapılan bir çalışmada okul öncesi dönem çocuklarda atopik ve non-atopik hışıltı fenotipleri karşılaştırılmıştır. Altı yaşında hışıltı prevalansının her iki fenotipte eşit olduğu, fakat 13 yaşında atopik hışıltı fenotipindeki çocukların yarısından fazlasında hışıltı atağının görülmeye devam ettiği, non-atopik fenotipindeki çocuklarda ise neredeyse hiç hışıltı atağına rastlanmadığı saptanmıştır (65).

Brand ve arkadaşları hışıltı fenotiplerinin pratikte kullanımının zor olduğunu belirterek yeni bir hışıltı fenotip sınıflandırması önermişlerdir. Bu sınıflandırmaya göre hışıltı fenotipleri epizodik hışıltı ve çoklu tetikleyici hışıltı olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (80).

#### **2.1.6.4. Epizodik Hışıltı**

Hışıltı belirli dönemlerde görülür. Ataklar arasında hışıltı görülmez ve çocuk sağlıklıdır. Hışıltı genellikle viral solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenir. En sık neden olan viral enfeksiyonlar; rinovirus, RSV, human coronavirus, human metapneumovirus, human parainfluenza virus ve adenoviruslardır (80).

Atakların şiddeti yaş, prematüre doğum ve sigara maruziyeti ile ilişkilidir. Epizodik hışıltı 6 yaşından sonra görülmeyebilir, çoklu tetikleyici hışıltıya dönüşebilir veya devam edebileceği de belirtilmiştir (80).

#### **2.1.6.5. Çoklu Tetikleyici Hışıltı**

Epizodik hışıltıdan farklı olarak ataklar arasında hışıltı görülebilir, bunun en önemli nedeni viral enfeksiyonlar dışında sigara dumanı, alerjen maruziyeti, ağlama, gülme ve efordur (80).

### 2.1.7. Astım Prediktif İndeksi

Aktivite ile artan, sık tekrarlayan hışıltı atakları, viral enfeksiyonun eşlik etmediği gece öksürükleri ve semptomların 3 yaşından sonrada devam etmesi ailede astım öyküsünün olması, besin allerjenlerine maruziyet, hava kirliliği, sigara astım riskini artıran faktörlerdir (34,35). Ancak kesin astım olacağını gösteren bir belirteç bulunmamaktadır. 2000 yılında “Tucson Children’s Respiratory Study” verilerinden yararlanılarak Astım Prediktif İndeksi (API) belirlenmiştir (36). “Expert Panel Report 3” 2007 yılında API kriterlerini yeniden düzenlemiştir. Major kriterlerin içine aeroallerjene duyarlılık eklenmiş, minör kriterlerden alerjik rinit kaldırılmış ve besin alerjisi eklenmiştir. Modifiye Astım Prediktif İndeksi oluşturulmuştur (37,38).

Zayıf pozitif indekste olan çocukların astım olma riski 2,6 kat artarken, güçlü pozitif indekse sahip çocukların astım olma riski 4,3 kat arttığı gösterilmiştir. İndeksin spesifitesi %97, pozitif prediktif değeri %77’dir (36). 6-13 yaşlar arasında indeksi pozitif olanlarda astım gelişme olasılığı 4-10 kat artarken, negatif olanların %95’inde astım gelişmemektedir (15).

**Tablo 3.** Modifiye Astım Prediktif İndeksi (15).

Major risk faktörleri	Minor risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ebeveynde astım</li><li>• Atopik dermatit</li><li>• Aeroallerjen duyarlılığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eozinofili (&gt;%4)</li><li>• Soğuk algınlığı olmadan hışıltı</li><li>• Besin duyarlılığı</li></ul>

- **Güçlü indeks;** üç yaşından önce sık tekrarlayan hışıltı atakları ile birlikte 1 major veya 2 minör kriterin olması
- **Zayıf indeks;** üç yaşından önce bir hışıltı atağı ile birlikte 1 major veya 2 minör kriterin olması



### 2.1.8. Tedavi

Tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuran çocuklarda mutlaka astım dışı diğer nedenler ekarte edilmeli ve nedene yönelik tedavi yapılmalı ve astım için risk faktörleri belirlenmelidir. Ayrıca tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda semptomları kontrol altına almak, hışıltı ataklarını engellemek, hastanın günlük aktivitesinin bozulmasını önlemek amacıyla tedavi planlanır. Bu çocuklarda astıma ilerlemeyi önleyici bir tedavi bulunmasa da, sigara maruziyetinin önlenmesi, enfeksiyonlardan korunma, alerjen duyarlılığı olan alerjenlere maruziyetin engellenmesi tedavinin ana kısmıdır (80).

#### 2.1.8.1. Kullanılan ilaçlar

- 1.  $\beta$ 2 agonistler :** Bu ilaçlar  $\beta$ 2 reseptörelere etki eder ve bronşlarda dilatasyon yaparlar. Oral ve inhaler yolla kullanılabilirler. Oral formunun etkisi inhaler formuna göre daha geç başlar ve sistemik yan etkisi daha fazladır. Bu nedenle kullanımı sınırlı olup akut atak döneminde önerilmemektedir (80).
- 2. İn hale Kortikosteroidler :** Bu ilaçlar hava yollarında ki inflamasyonu baskılayarak etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan hışıltısı olan ve özellikle API pozitif çocuklarda günlük inhaler steroid astım ataklarını azalttığı gösterilmiştir. İn hale steroid hem hışıltı tedavisinde hem de hışıltı atakları tekrarlarının önlenmesinde etkili bir ilaçtır (39).
- 3. Sistemik kortikosteroidler :** Bu ilaçlar acil servise başvuruları ve hastaneye yatışı azalttıkları, nüksü önledikleri gösterilmiştir. Ancak yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanımı önerilmemektedir (40).
- 4. Lökotrien reseptör antagonistleri :** Lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) inhale kortikosteroid tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan tekrarlayan hışıltılı çocuklarda inhale kortikosteroidde ek olarak ve viral enfeksiyonların tetiklediği hışıltı ataklarının önlenmesine alternatif tedavi olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (41).

## 2.2. YKL-40

YKL-40, 40 kDa ağırlığında, heparin ve chitin bağlı bir glikoproteindir. Chitinase-3 benzeri protein olarak da adlandırılır. Bunun dışında “Human cartilage glycoprotein (HC-gp39)“, “Breast regressing protein 39 ( BRP-39)”, adlarıyla da anılmaktadır (44). Protein zincirdeki ilk 3 kodu N-terminal amino asitlerdir, bunlar trozin, lizin ve lösindir (42). İnsan YKL-40 proteinin geni 1997 yılında izole edilmiştir. 10 ekson ve 8 kilobazlık genomik DNA içerip, CHI3L1 geni olarak adlandırılır ve kromozom 1q31-q32 yerinde lokalizedir (43). YKL-40, glikozil hidrolaz enzim ailesinin bir üyesidir, ancak katalitik glutamik asitin lösine, aspartik asitin alanine mutasyonu nedeniyle YKL-40’ın enzimatik özelliği yoktur (44,45,46).

YKL-40 mRNA ve proteini in vivo ve in vitro olarak ektoderm, mezoderm ve endodermden köken alan farklı hücre tiplerinden salınabilir. Makrofajlar, monositler, kondrositler, sinovositler, kemik hücreleri, düz kas hücreleri ve havayolu epitel hücreleri YKL-40’ın kaynağını oluştururlar (44,48).

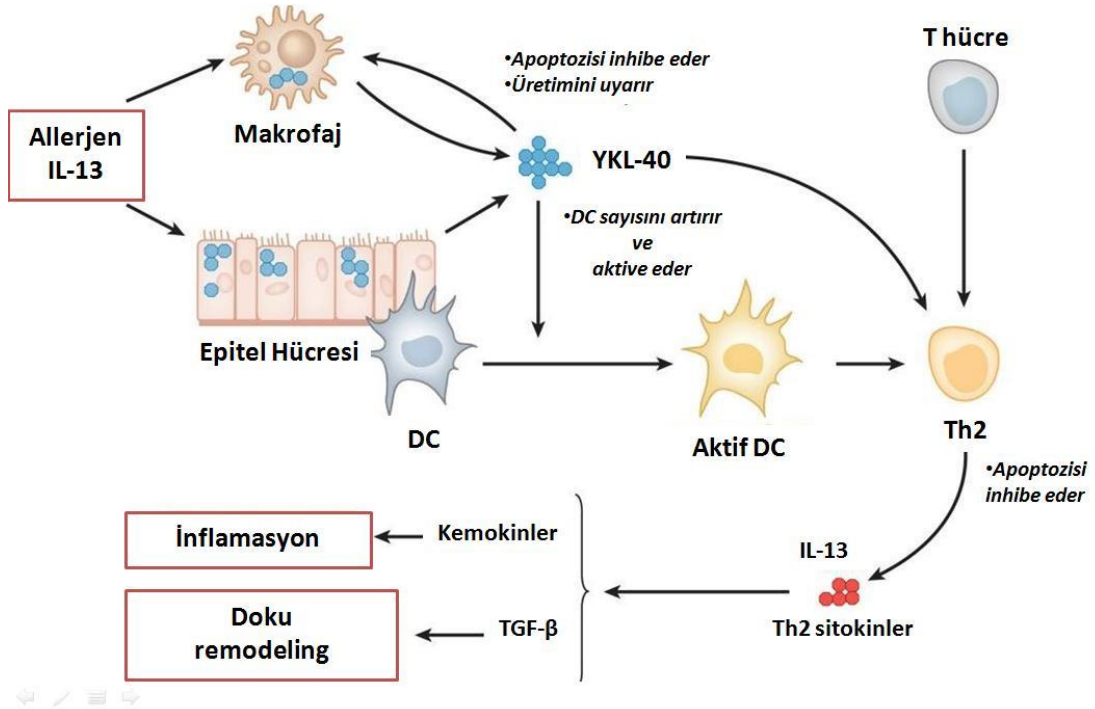
Yüksek YKL-40 düzeyleri bazı kanser tiplerinde gösterilmiştir (49,50). Ancak organ ya da tümör spesifik değildir. Kanser hastalığında kesin fonksiyonu bilinmemekle birlikte hücrelerin proliferasyonunda, invazyonunda, inflamatuvar süreçte, anjiogenezde rol oynayabilmektedir (51,52). Apoptozise karşı koruyucudur (53).

YKL-40 inflamasyonda önemli görevleri olan bir kitinaz benzeri proteindir. Alerjen tarafından başlatılan inflamasyonda IL-13, makrofaj ve epitel hücrelerden YKL-40’ın salınımını uyarır, YKL-40 makrofajların apoptozisini önler, makrofaj aktivasyonu ve dendritik hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Makrofajlar gibi Th 2 hücrelerinde apoptozisi inhibe eder. Th 2 hücrelerinden salınan sitokinler de inflamasyonu ve doku iyileşmesini sağlayan TGF- $\beta$  ve kemokinleri uyarır (54). Antijenler antijen sunan hücrelerle ilişkiye girerek YKL-40 oluşumuna neden olurlar. Sonuç olarak Th 2 inflamasyonu, mukus metaplazisi ve fibrozis oluşmasında rol oynamaktadır (55).

YKL-40 inflamasyon ilişkisi havayolunda da gösterilmiştir. Ober ve ark.’nın yaptığı çalışmada inhale edilen akar ve diğer organizmalarla gelen kitin polimerleri,

bronş duvarında doğal immün yanıtı başlatır ve daha sonra sitokinler, kitinazlar ve kitinaz benzeri proteinlerin (YKL-40) nötrofil, makrofaj ve eozinofillerden salınımını stimüle eder. Kitin polimerleri YKL-40 gibi kitinaz benzeri proteinler tarafından bağlanarak immün yanıtta biyolojik etkiyi değiştirirler (56).

YKL-40 menenjit ve pnömonide lokal olarak aktive olan makrofajlar ve nötrofillerden salınmaktadır. Streptococcus Pneumoniae bakteriyemisinde YKL-40 düzeyi yüksek saptanırken antibiyotik tedavisi sonrası düzeyinde azalma görülmüştür. Bakteriyemide YKL-40 düzeyi hastalığın prognozu ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (44).



Şekil 3 YKL-40 inflamasyon patogenezi (54).

İnterlökin 13 gibi sitokinler ve alerjenler makrofaj ve epitelyum hücrelerinde YKL-40 üretimini uyarırlar. YKL-40 dendritik hücrelerin sayısını artırarak aktive eder ve Th 2 hücrelerinin apoptozisini inhibe ederek, makrofaj apoptozisini önler. Th 2 sitokinlerinin üretimi sonrası TGF- $\beta$  ve kemokinler üretimi ile inflamasyon ve doku remodeling oluşur (Şekil 3) (54).

Astımda alerjen maruziyeti sonrasında Th2 lenfositler, makrofajlar, eozinofiller ve mast hücreleri akciğerde inflamasyon alanında toplanırlar. Astım hastalarında bronş biyopsilerinde düz kas hücrelerinde YKL-40 ekspresyonu gösterilmiştir (57). Ayrıca ağır astım ataklarında daha yüksek olduğu görülmüş, astım şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilir bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (54). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda (KOAH) sigara içen hastaların bronkoalveolar lavajında kitinaz aktivitesi artmıştır. Hava yolu obstrüksiyonunda artan makrofaj ve nötrofil sayısı ile orantılı olarak YKL-40 düzeyi de balgam örneklerinde yüksek bulunmuştur. Bu durum YKL-40'ın KOAH'ta pulmoner inflamasyon ve amfizematöz değişikliklerde görevli olduğunu düşündürmektedir (57).

### **2.3. Periostin**

Periostin; glutamat içeren matriselüler bir protein olup, hem büyüme dönemi hem de yetişkin bağ dokusunda üretilerek, kemik, periosteum, periodontal ligament, tendonlar, kalp kapakçıkları ve deriye mekanik güç kazandırır. Fakat sonraları, daha çok izole edildiği yer periosteum olduğu için, periostin olarak adlandırılmıştır.

Periostin 90 kDa ağırlığında ve yapısal olarak adezyon molekülü olan fasciclin I (FAS I) benzemektedir bu nedenle hücrelerin tutunmasında görev almaktadır. Ayrıca karboksi ucunda 4 adet N-glikozilasyon yeri ve bir heparin bağlayan bölge içerir bu nedenle glikoproteinler, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar için potansiyel bir bağlanma bölgesi yapısı gösterir (58).

Parathormon, östrojen ve leptin gibi hormonlar ve büyüme faktörleri periostin üretimini düzenlenmektedir. Ayrıca TGF- $\beta$ , BMP-2 (bone morphogenetic protein), aktivin ve retinoik asit, periostin üretimini uyarmaktadır.

Ayrıca biyolojik belirteç arayışı nedeniyle yapılan araştırmalarda astım hastalarının hava yolu epitel hücrelerinde periostin üretiminin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda bronşiyal epitelyumda Th 2 sitokinleri ile indüklenebilen genlerin üretimleri ile tanımlanabilecek bir astım alt grubu gösterilmiştir. Bu gen ürünleri arasında periostin de bulunmaktadır ve periostin eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile korelasyon göstermektedir. Periostinin bu alt grup hastaların tanısı için kullanılabilceği ve Th2 inflamasyonunu hedefleyen tedaviler için uygun olduğu önerilmiştir (59).

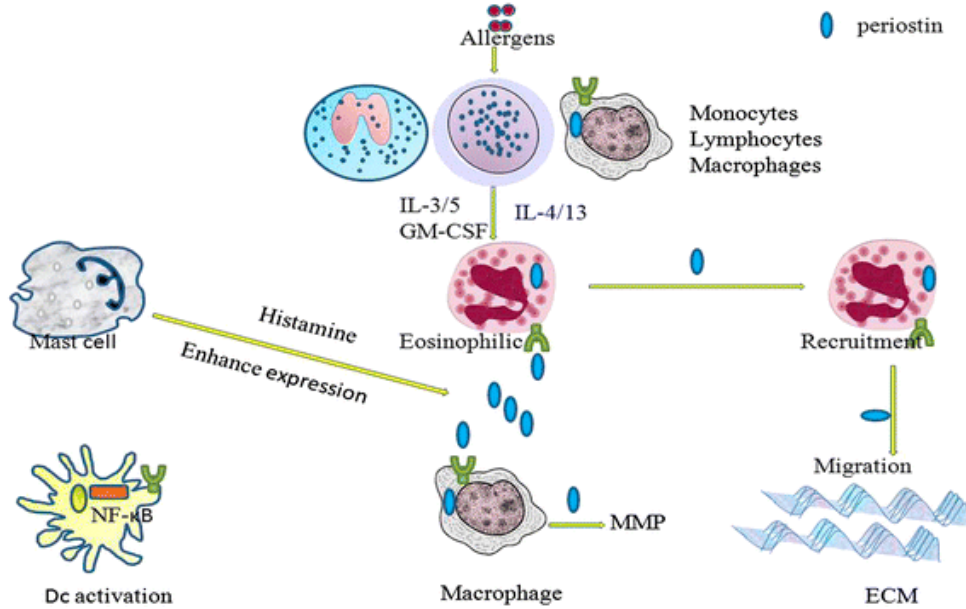
Periostinin akciğer fibrozisi (idiyopatik pulmoner fibrozis) için biyokimyasal tanı testi olarak düşünöldüğü ve tanı testi standartlarına uygunluğunun araştırıldığı bir çalışma Okamoto ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada idiyopatik pulmoner fibrozis tanılı hastalarda serum periostin düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görölmüştür. Ayrıca periostin düzeyleri yüksek olan hastalarda pulmoner fonksiyonların düşük olduğu da gösterilmiştir (60).

Hem fibrozis hem de Ig E aracılı ve eozinofilik inflamasyonda periostinin hastalığın ilerleyişine katkıda bulunan bir göreve sahip olup olmadığı araştırılmaktadır. Blanchard ve ark. farelerle yaptığı çalışmada ise periostinden yoksun ve normal farelere aspergillus fumigatus antijeni uygulanması sonrasında bronkoalveoler lavajda eosinofil düzeyi incelenmiştir. Sonuç olarak periostin yoksun farelerde anlamlı derecede eosinofil düşüklüğü akciğerde periostinin eozinofilik inflamasyonda rol oynadığını tespit etmişlerdir (61).

Woodruff ve ark. Th 2'ye bağılı inflamasyonda periostinin ilk defa biyobelirteç olarak kullanılabilceğini vurgulayan bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışmada periostinin gen ekspresyon microarray analiziyle astımlı hastaların havayolu epitel hücrelerinde arttığı, kortikosteroid tedavisine yanıt verdiği ve sonuçta tedavi sonrası azaldığı tespit edilmiştir (62).

Jia ve ark. yaptığı çalışmada ise kontrol altında olmayan ciddi astımlı hastalarda serum periostin düzeyi biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Hastalardan serum, balgam örneğı alınmış ve bronkoskopi uygulanmıştır. Sonuç olarak serum periostin düzeyi; doku eozinofilisi, serum Ig E, serum eosinofil düzeyi ve Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit (FENO) ile korele olarak saptanmıştır. Ayrıca serum periostin

düzeyinin balgam ve serum nötrofil düzeyleriyle korele olmaması eozinofilik inflamasyonda periostinin biyobelirteç olarak anlamını arttırmıştır (63).



Şekil 4 Periostin inflamasyon patogenezi (33).

Periostin, eozinofillerin ve Th 2 tipi astımın patojenik sürecinde yer alır. Alerjenler bazı immün hücrelerden IL 4 ve IL 13 salınımını uyararak, eozinofil hücrelerinden periostin üretimini teşvik eder. IL 5, IL 3, Granulocyte Macrophage Colony – Stimulating Factor (GM-CSF) eozinofillerin yapışmasını uyarır. Ayrıca makrofajlar periostin üretir ve Matrix Metalloproteinazların (MMP) salınımını artırır. Histamin varlığında diğer hücreler tarafından periostin atılımı artırılır (Şekil 4) (33).

Sonuç olarak son zamanlarda yapılan tüm çalışmalarda periostinin Th 2 aracılı ve eozinofilik inflamasyonda rol aldığı düşünülmektedir.

## 2.4. Neopterin

Neopterin pteridin halka yapısına sahip bir moleküldür. Pteridin ise pirazin ile pirimidin halkasının birleşmesinden oluşmuş halka sistemini ifade etmektedir (64,66,70). Kapalı formülü  $C_9H_{11}N_5O_4$  tür. Moleküler ağırlığı düşük olup 253,22 daltondur (67). Neopterin dolaşım sistemindeki yarılanma ömrü ortalama 90 dakikadır. Metabolize olmadan böbrekler aracılığı ile atılır. Neopterin klirensi inülin klirensinden yüksek olduğu için, atılımı sadece glomerüler filtrasyonla değil tubuler sekresyonla da gerçekleşir (70). Neopterin ilk kez 1963 yılında işçi arılarda, arı sütü ve larvalarında keşfedilmiştir (67,68). İnsanda ise ilk kez 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından 500 litre idrardan 25 miligram (mg) neopterin elde edilmiştir. 1976 yılında fenilketonürlü çocukların idrarlarında ve benzer şekilde viral enfeksiyon ve malign hastalıklarda idrarda konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. 1982-83 yıllarında ilk kez in vitro olarak insan periferik kan mononükleer hücrelerinden neopterin sentez edildiği gösterilmiştir. 1984 yılında in vitro olarak interferon (INF)  $\gamma$ 'nın makrofajlardan büyük miktarlarda neopterin üretimine yol açtığı gösterilmiştir (68,69,70). Literatürdeki çalışmalarda enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, maligniteler, allogreft rejeksiyonları, kardiyak ve renal yetmezlik, koroner arter hastalıkları ve miyokard enfarktüsünde vücut sıvılarında neopterin düzeyi yüksek bulunmuştur (71,72).

Vücut sıvılarında neopterin ölçümü hücrel immün yanıtın durumu hakkında bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın progresyonunu öngörmeye yardımcı olmaktadır (69). T lenfosit, yabancı bir madde ile karşılaştığında lenfokin denilen INF  $\gamma$  gibi farklı mediyatörler üretmeye başlamaktadır. INF  $\gamma$  daha sonra monosit ve makrofajları neopterin üretmeleri için uyarmaktadır. IL 2 ve IL 12 de neopterin yapımını artırmaktadır. Neopterin, inert bir maddedir ve yarı ömrü sadece böbrekten atılımına bağlıdır. Artmış neopterin konsantrasyonları yoğun monosit / makrofaj aktivitesinin görüldüğü hastalıklarda izlenmektedir. Yapılan birçok çalışma sonucunda viral, bakteriyel enfeksiyonlarda, septik şok, birçok malignitede, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda koroner arter hastalığı ve nefropatilerde kan ve vücut sıvılarında neopterin seviyesinin arttığı gösterilmektedir (73).

Neopterin, sadece Th 1 aracılı hücrel immun sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (67).

Yapılan pek çok çalışmada reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin ve oksidatif stresin neopterin ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Neopterin, invaziv patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada önemli rol oynamaktadır. Neopterin, IFN- $\gamma$ 'nın stimüle ettiği monosit, makrofaj ve muhtemelen monosit köken alan dentritik hücrelerin ekstrasellüler sitotoksik savunma mekanizmasının bir parçası durumuna gelmektedir. Serum neopterin düzeylerinin artışı ile inflamasyon, enfeksiyon ve malignitenin şiddetinin artması, neopterin savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (74).

Bakteriyel enfeksiyonlarda serum neopterin düzeyleri yüksek bulunmaktadır. En yüksek neopterin konsantrasyonları septik komplikasyonların varlığında görülmektedir (72, 75). Sepsisli hastalarda neopterin düzeyleri ile mortalite arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmektedir. Ancak serum neopterin düzeyleri, inflamasyon ile enfeksiyon ayırımında yetersiz kalabilmektedir (75).

Özellikle intrasellüler bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda, savunmadan sorumlu IFN- $\gamma$  olduğundan, bu tür enfeksiyonlarda yüksek serum neopterin düzeyleri görülebilmektedir (71).

Artmış neopterin seviyeleri bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda olduğu kadar insan bağışıklık yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus – HIV), sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüs, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, influenza, hepatit B ve hepatit C gibi virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda da görülebilmektedir (70).

Vücut sıvılarında yükselmiş neopterin düzeyleri enkübasyon süresinin sonunda klinik semptomlar başlamadan hemen önce saptanmakta ve klinik semptomların başlamasıyla birlikte belirgin bir artış göstermektedir. En yüksek düzeyleri virüse karşı spesifik antikor tespitinden hemen öncesinde saptanmaktadır. Konvelesan dönemde nötralizan antikorların ortaya çıkışından sonra ise azalarak normale döndüğü görülmektedir (76).



Malarya ve şistozomiazis gibi paraziter enfeksiyonlarda da neopterin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (70).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada en az 4 defa hışıltı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arası çocukların serum YKL-40, periostin, neopterin düzeylerinin hışıltı fenotipleri (epizodik hışıltı, çoklu tetikleyici hışıltı) ve API ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hışıltı atakları belirli dönemlerde olan, ataklar arasından hışıltısı bulunmayan ve genellikle viral enfeksiyonların tetiklediği çocuklar epizodik hışıltı grubuna alınmıştır. Ataklar arasında hışıltının devam ettiği viral enfeksiyonlar dışında sigara dumanı alerjen, gülme, efor gibi nedenlerin tetiklediği çocuklar ise çoklu tetikleyici hışıltı grubuna dahil edilmiştir.

2007 yılında düzenlenen API'de major kriterler; ebeveynde astım, atopik dermatit, aeroallerjen duyarlılığı, minor kriterler; eozinofili, soğuk algınlığı olmadan hışıltı ve besin duyarlılığıdır. Dörtten fazla atak geçiren hışıltılı çocukta 1 major veya 2 minor kriterin bulunması API pozitif, kriterleri karşılamaması API negatif olarak ayrılmıştır.

Bu araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: KA16/236) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Örneklem genişliği yapılmış olan istatistik ön değerlendirme ile belirlenmiştir.

#### **Hasta Seçimi**

Projenin kabul edimesinden itibaren Temmuz 2016 – Haziran 2017 tarihleri arasında bir yıl boyunca Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Acil ve Çocuk Alerji Polikliniğine en az 4 defa hışıltı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arasındaki çocuklar alındı. Bu çocuklardan 61'i epizodik hışıltılı çocuk, 51 çoklu tetikleyici hışıltılı grubundaydı.

Kontrol grubu olarak Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki 56 hışıltısı olmayan çocuk alındı.

## **Her İki Grup İçin Çalışmaya Kabul Kriterleri**

Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar, tekrarlayan hışıltı tanısıyla çalışmaya dahil edilecektir;

1. 0- 3 yaş arasında olması
2. En az dört hışıltı atağının olması
3. Büyüme ve gelişiminin yaşına uygun olması
4. Hışıltıyı açıklayacak başka bir hastalığının olmaması
5. Son 3 aydır hışıltı atağı geçirmemiş olması

## **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

1. Prematüre doğum (37 hafta altı) öyküsü olması
2. Büyüme ve gelişme geriliği olması
3. Yoğun bakıma yatış gerektiren ağır hışıltı atağı olması
4. Kistik fibrozis, BPD, tüberküloz, konjenital malformasyonlar, yabancı cisim aspirasyonu, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalığı olması
5. Son 3 ayda hışıltı atağı geçirmiş olması

Tüm katılımcıların velilerine bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldıktan sonra hasta grubunun sosyodemografik bilgileri, özgeçmiş ve soygeçmiş, çevresel koşulları, hışıltı atak ağırlığı, hışıltı atağı sırasında ve uzun süreli koruyucu olarak (inhale steroid, montelukast) verilen tedaviler ile ilgili; kontrol grubunun da sosyodemografik bilgileri ve çevresel koşulların yer aldığı bilgiler kaydedildi. Tüm olguların fizik muayeneleri yapıldı.

## **Örneklerin Alınması ve Saklanması**

Hasta ve kontrol grubundan YKL-40, periostin, neopterin bakılabilmesi için rutin biyokimya testlerinde kullanılan tüplere 2 ml kan örneği alındı. Örnekler alındıktan en geç 30 dk sonra Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına soğuk zincir kurallarına uyularak getirilerek 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra serum kısmı ayrıldı ve eppendorf tüplerine koyularak Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında  $-80^{\circ}\text{C}$ ’ deki derin dondurucuda saklandı.

## **Kan Ürünleri Çalışma Yöntemi**

Çalışma gününde tüm örnekler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında derin dondurucudan çıkartılarak oda ısısına getirildi.

## **YKL-40 Düzeylerinin Ölçümü**

YKL-40 düzeyleri, Human Cartilage Glycoprotein 39 (HCgp-39 / YKL-40) ELISA Kiti (SunRed Biotechnology Company, Cat No: 201-12-2144) marka kullanılarak kit prosedürüne uygun, kantitatif sandviç enzim immüno analiz prensibine dayalı olarak çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 2ng/ml – 360ng/ml, sensitivitesi 1,25 ng/ml idi.

## **Periostin Düzeylerinin Ölçümü**

Periostin düzeyleri, Human Periostin (POSTN) ELISA Kiti (SunRed Biotechnology Company, Cat No: 201-12-4519) kullanılarak kit prosedürüne uygun, kantitatif sandviç enzim immüno analiz prensibine dayalı olarak çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 1ng/ml – 180ng/ml, Intra-Assay CV<10%, Inter-Assay CV<12%, sensitivitesi 0,625 ng/ml idi.

## **Neopterin Düzeylerinin Ölçümü**

Neopterin düzeyleri, Human Neopterin ELISA Kiti (SunRed Biotechnology Company, Cat No: 201-12-5580) kullanılarak kit prosedürüne uygun, kantitatif sandviç enzim immüno analiz prensibine dayalı olarak çalışıldı. Sonuçlar nmol/L olarak belirtildi. Ticari kitin ölçüm aralığı 0,15 nmol/L – 30nmol/L, Intra-Assay CV<10%, Inter-Assay CV<12%, sensitivitesi 0,117 nmol/L idi.

## **İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda istatistiksel analizler ‘SPSS for Windows Version 22’ programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ikiden fazla grup arasındaki farklılığın karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise frekans ve yüzde şeklinde sunuldu.  $p < 0,05$  olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hasta grubu; Haziran 2016 – Haziran 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine ve Çocuk Alerji Polikliniğine en az 4 defa hışıltı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arası 112 çocuğu kapsamaktadır. Hışıltı fenotiplerine göre 61 epizodik hışıltılı (EH) çocuk, 51 çoklu tetikleyici hışıltılı (ÇTH) çocuk ile benzer yaş grubunda 56 sağlıklı çocuk yer almaktadır.

### 4.1. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan 168 hastanın tamamı 3 yaş altı çocuklardan alınmıştır. Ortalama başvuru yaşı EH grubunda  $27,3 \pm 7,08$  ay; ÇTH grubunda  $26,88 \pm 8,04$  ay, kontrol grubunda ise  $28,2 \pm 8,16$  aydır. Gruplar içinde başvuru yaşları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Çalışma kapsamına alınan olguların cinsiyetlerine bakıldığında EH grubunda 36 (%59) erkek, 25 (%41) kız hastadan oluşurken; ÇTH grubunda 29 (%56,9) erkek, 22 (%43,1) kız hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubunda hasta grupları ile benzer şekilde 31 (%55,4) erkek, 25 (%44,6) kız çocuktan oluşmaktadır. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Çalışmaya katılan çocuklardan vücut ağırlıklarını değerlendirdiğimizde EH grubunda vücut ağırlığı ortalaması  $12,86 \pm 1,80$  kg; ÇTH grubunda  $12,67 \pm 1,69$  kg'dır. Kontrol grubunda ise  $12,88 \pm 1,90$  kg bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

EH grubunda öncesinde alerji testi yapılan 5 çocuğun 1 (%1,6)'inde besin alerjisi saptanmış, ÇTH grubunda öncesinde alerji testi yapılan 30 çocuğun ise 13 (%25,5)'ünde besin alerjisi, 5 (%9,8)'inde ev tozu alerjisi, 2 (%3,9) 'sinde polen alerjisi ve sadece 1 (%2)'inde küf alerjisi saptanmıştır. Besin alerjisi saptanan 5 (%9,8) hastada süt alerjisi olduğu görülmüştür.

Ayrıca EH grubunda 1 (%1,6) hastanın, ÇTH grubunda 1 (%2) hastanın, kontrol grubunda 2 (%3,6) hastanın evinde hayvan beslendiği, EH grubunda 4 (%6,6) hastanın, ÇTH grubunda 10 (%19,6) hastanın, kontrol grubunda 5 (%8,9) hastanın evinde sigara içildiği bulunmuştur (Tablo 4).

Hışiltılı çocukları tedavi açısından karşılaştırdığımızda EH grubunda tedavi alan toplam 8 çocuk bulunmaktadır. Bunlardan 4 (%6,6) hasta inhale steroid, 2 (%3,3) hasta montelukast, 2 (%3,3) hasta inhale steroid ile montelukast kombine tedavisini almaktadır. ÇTH grubunda bulunan toplam 21 çocuğun 5 (%9,8)'i inhale steroid, 9 (%17,6)'u montelukast, 7 (%13,7)'si ise inhale steroid ve montelukast tedavisini birlikte almaktadır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Grupların demografik özellikleri

	EH (n=61)	ÇTH (n=51)	Kontrol (n=56)	P
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	25/36	22/29	25/31	0,92
<b>Yaş (ay±SD)</b>	27,3±7,08	26,8±8,04	28,2±8,16	0,59
<b>Vücut Ağırlığı (kg±SD)</b>	12,8±1,80	12,7±1,69	12,9±1,90	0,80
<b>Alerjik rinit n(%)</b>	7 (%11,5)	8 (%15,7)	-	0,51
<b>Atopik egzema n(%)</b>	3 (%4,9)	16 (%31,4)	-	<b>0,001</b>
<b>Evde Sigara n(%)</b>	4 (%6,6)	10 (%19,6)	5 (%8,9)	0,07
<b>Evde Hayvan n(%)</b>	1 (%1,6)	1 (%2)	2 (%3,6)	0,77
<b>Ailede allerjik hastalık n(%)</b>	7 (%11,5)	29 (%56,9)	-	<b>0,001</b>
<b>API pozitif n(%)</b>	9 (%14,8)	40 (%78,4)	-	<b>0,001</b>
<b>Koruyucu tedavi n(%)</b>	8(%13,2)	21(%41,1)	-	<b>0,001</b>
<b>İnhale steroid n(%)</b>	4 (%6,6)	5 (%9,8)	-	0,53
<b>Montelukast n(%)</b>	2 (%3,3)	9 (%17,6)	-	<b>0,02</b>
<b>İnh steroid + Montelukast n(%)</b>	2 (%3,3)	7 (%13,7)	-	<b>0,04</b>

Hasta gruplarda API karşılaştırıldığında; EH grubunda 9 (%14,8) hastada pozitif, 52 (%85,2) hastada API negatif olarak bulunmuştur. ÇTH grubunda API; 40 (%78,4) hastada pozitif, 11 (%21,6) hastada negatif olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4) (p=0,001).

Çalışmaya alınan çocukların ilk hışıltı atağını geçirme yaşına baktığımızda EH grubunda 6 aydan önce 21 (%34,4) çocuk, 6 aydan sonra 40 (%65,6) çocuk, ÇTH grubunda 6 aydan önce 23 (%45,1) çocuk, 6 aydan sonra 28 (%54,9) çocuk görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta grupların ilk hışıltı atağı geçirme zamanı

	<b>EH (n=61)</b>	<b>ÇTH (n=51)</b>	<b>P</b>
<b>0-6 ay n(%)</b>	21 (%34,4)	23 (%45,1)	0,252
<b>&gt; 6 ay n(%)</b>	40 (%65,6)	28 (%54,9)	

Cinsiyete göre ilk hışıltı atağı zamanına bakıldığında erkeklerde  $8,44 \pm 3,43$  ay, kızlarda  $7,56 \pm 3,94$  ay olduğu bulunmuştur. Cinsiyete göre ilk hışıltı atağı zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Cinsiyete göre son bir yılda geçirilen hışıltı atak sayısı karşılaştırıldığında; erkeklerde  $3,87 \pm 0,75$  atak/yıl, kızlarda  $3,63 \pm 0,87$  atak/yıl olduğu bulunmuştur. Cinsiyete göre son bir yılda geçirilen atak sayısı arasından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hasta gruplarının son bir yılda geçirdikleri hışıltı ataklarına baktığımızda; EH grubunda 29 (%47,5) çocuk 3'den az atak, 32 (%52,5) çocuk 3'den daha fazla atak geçirmiştir. ÇTH grubunda 16 (%31,4) çocuk son bir yılda 3'den az atak, 35 (%68,6) çocuk 3'den daha fazla atak geçirdiği gözlenmiştir. Atak sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 6).



**Tablo 6.** Hasta grupların son bir yılda geçirdikleri hışılı atak sayısının karşılaştırılması

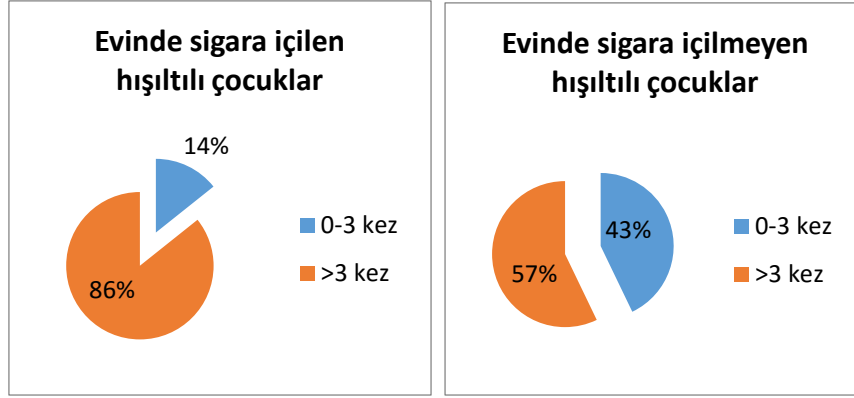
	<b>EH (n=61)</b>	<b>ÇTH (n=51)</b>	<b>P</b>
<b>0-3 kez n(%)</b>	29 (%47,5)	16 (%31,4)	0,084
<b>&gt; 3kez n(%)</b>	32 (%52,5)	35 (%68,6)	

Ailesinde alerjik hastalık öyküsü olan 36 çocuğun 6'sı (%16,7) son bir yılda 3'den az, 30'u (%83,3) 3'den fazla hışılı atağı geçirmiştir. Ailesinde alerjik hastalık öyküsü olmayan 76 çocuğun yarısı (%50) son bir yılda 3'den az, yarısı (%50) 3'den fazla hışılı atağı geçirmiştir. Ailede alerjik hastalık bulunan çocuklarda son bir yılda geçirilen hışılı atağında ki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 7) (p=0,001).

**Tablo 7.** Ailede alerjik hastalık öyküsü bulunan çocukların son bir yılda geçirdikleri hışılı atak sayısının karşılaştırılması.

	<b>Alerjik hastalık öyküsü var (n=36)</b>	<b>Alerjik hastalık öyküsü yok (n=76)</b>	<b>P</b>
<b>0-3 kez n(%)</b>	6 (%16,7)	38 (%50)	<b>0,001</b>
<b>&gt; 3kez n(%)</b>	30 (%83,3)	38 (%50)	

Evlerinde sigara içilen 14 çocuğun 12'si (%85,7) son bir yılda 3'den fazla, sadece 2'si (%14,3) 3'den az hışılı atağı geçirmiştir. Evlerinde sigara içilmeyen 98 çocuğun 42'si (%42,9) son bir yılda 0-3 kez hışılı atağı geçirirken, 56'sı (%57,1) 3'den fazla hışılı atağı geçirmiştir (Şekil 5). Evde sigara içilmesi ile son bir yılda geçirilen hışılı atak sayısı arasından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p<0,042).



**Şekil 5** Evinde sigara içilen hışıltılı çocuklarda son bir yıl içinde geçirilen atak sayısının karşılaştırılması

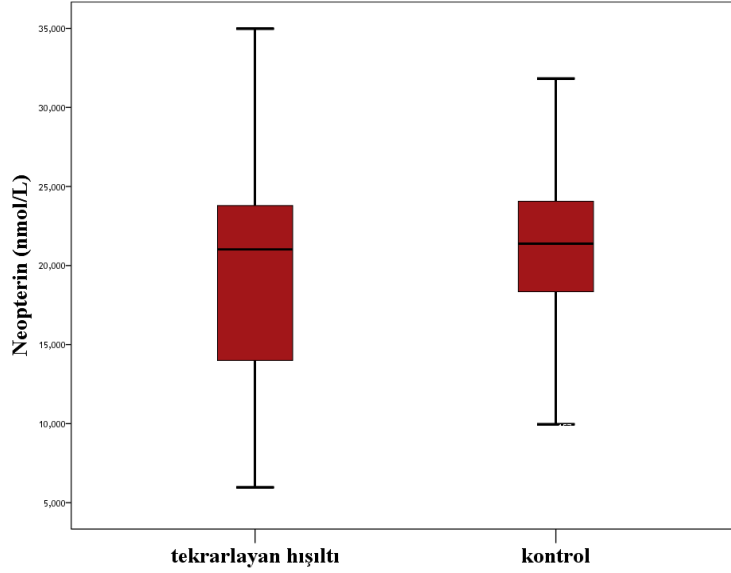
#### 4.2. Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Tekrarlayan hışıltı atakları geçiren hastalar ile kontrol grubu sağlıklı çocukların hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırması Tablo 8’de gösterilmiştir. Eozinofil yüzdesi ve eozinofil sayısı değerlerinin tekrarlayan hışıltılı hastalarda yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

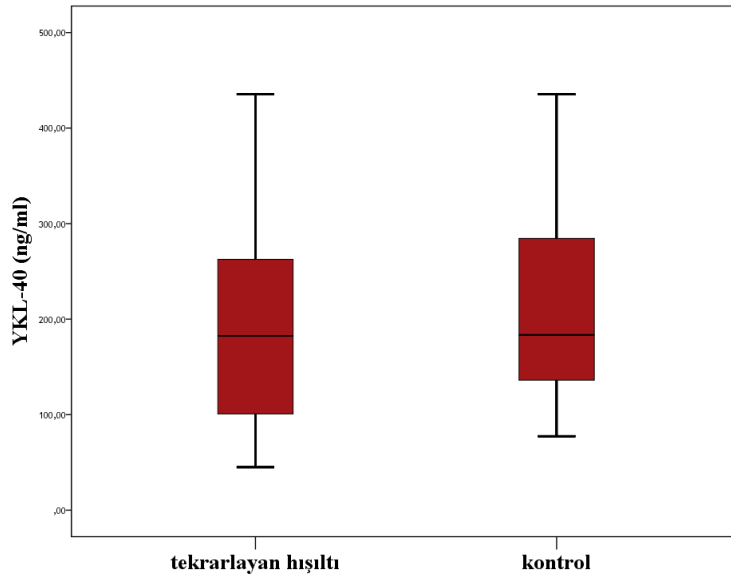
**Tablo 8.** Tekrarlayan hışıltı ve kontrol grubunda hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	Tekrarlayan Hışıltı (n=112) Ortalama $\pm$ SD	Kontrol (n=56) Ortalama $\pm$ SD	P
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,30 $\pm$ 0,83	12,35 $\pm$ 0,84	0,506
<b>Lökosit (n/ml)</b>	10525,9 $\pm$ 4117,4	9497,5 $\pm$ 4192,5	0,135
<b>Trombosit (n/ml)</b>	304410,7 $\pm$ 83235,9	298339,2 $\pm$ 75244,6	0,616
<b>Eozinofil (%)</b>	1,31 $\pm$ 0,46	1,07 $\pm$ 0,25	<b>0,001</b>
<b>Eozinofil (n/ml)</b>	238,87 $\pm$ 248,95	142,23 $\pm$ 121,32	<b>0,013</b>
<b>Neopterin (nmol/L)</b>	19,77 $\pm$ 6,90	21,29 $\pm$ 6,28	0,364
<b>YKL-40 (ng/ml)</b>	185,98 $\pm$ 90,86	203,73 $\pm$ 95,58	0,341
<b>Periostin (ng/ml)</b>	97,19 $\pm$ 37,05	102,74 $\pm$ 31,97	0,496

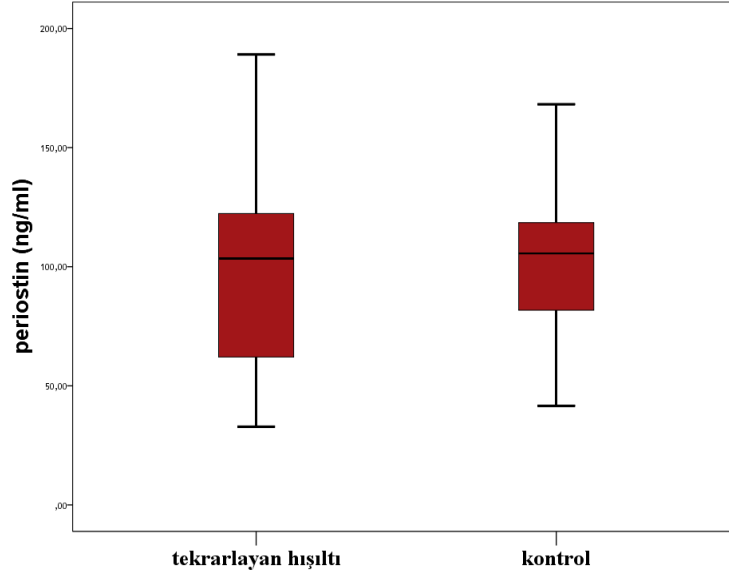
Neopterin, YKL-40, periostin ise tekrarlayan hışıltı tanılı grupta kontrol grubuna göre daha düşük görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Şekil 6,7,8).



**Şekil 6** Tekrarlayan hışıltı ve kontrol grubunda Neopterin değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 7** Tekrarlayan hışıltı ve kontrol grubunda YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması



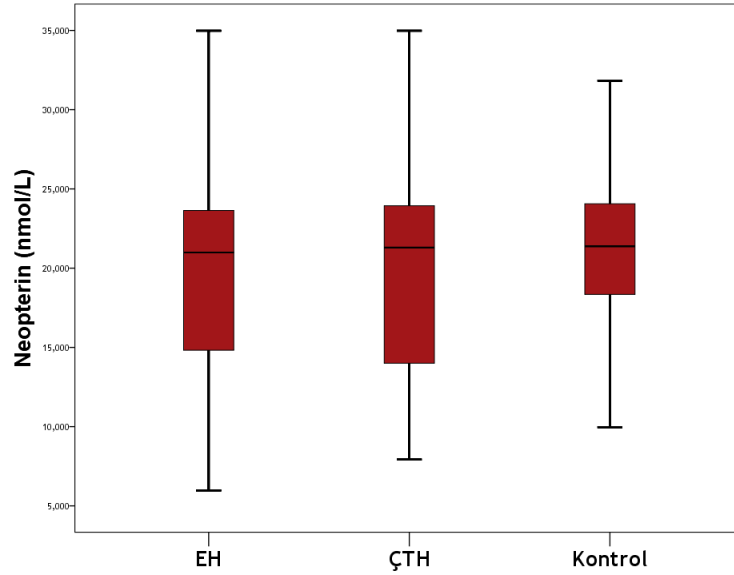
**Şekil 8** Tekrarlayan hışılı ve kontrol grubunda periostin değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında hemoglobin, l6kosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil y6zdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerini Tablo 9'da karşılaştırılmıştır. Eozinofil sayısı ve eozinofil y6zdesi; TH grubunda y6ksek olduğu g6zlenerek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

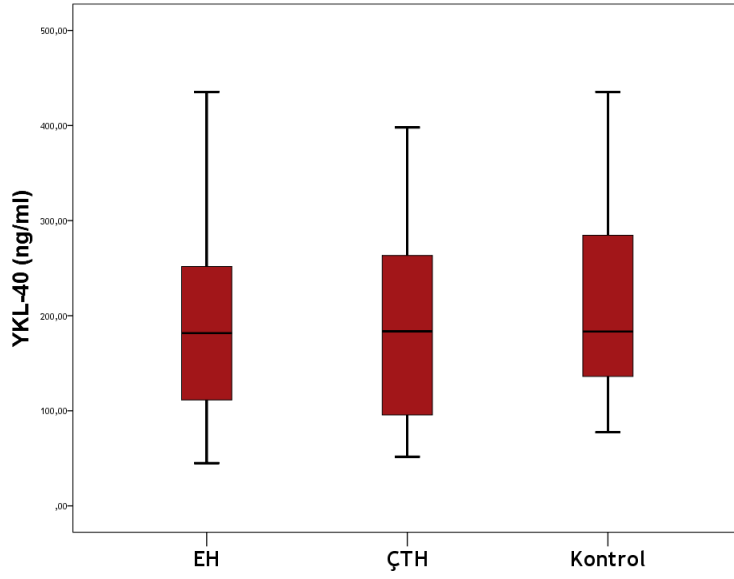
**Tablo 9.** Gruplar arasında hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	<b>EH (n=61)</b> Ortalama ± SD	<b>ÇTH (n=51)</b> Ortalama ± SD	<b>Kontrol (n=56)</b> Ortalama ± SD	<b>P</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,26±0,92	12,20±0,79	12,35±0,84	0,793
<b>Lökosit (n/ml)</b>	10636±4651,7	10394±3411,2	9497±4192,5	0,118
<b>Trombosit (n/ml)</b>	296213±100082,6	314215±56398,3	298339±75244,6	0,093
<b>Eozinofil (%)</b>	1,19±0,40	1,37±0,48	1,07±0,25	<b>0,001</b>
<b>Eozinofil (n/ml)</b>	199,6±291,4	311,2±226,4	142,2±121,3	<b>0,001</b>
<b>Neopterin (nmol/L)</b>	19,48±6,82	20,13±7,05	21,29±6,28	0,615
<b>YKL-40 (ng/ml)</b>	184,5±89,1	190,11±98,47	203,73±95,58	0,629
<b>Periostin (ng/ml)</b>	96,41±34,97	98,11±39,72	102,74±31,97	0,788

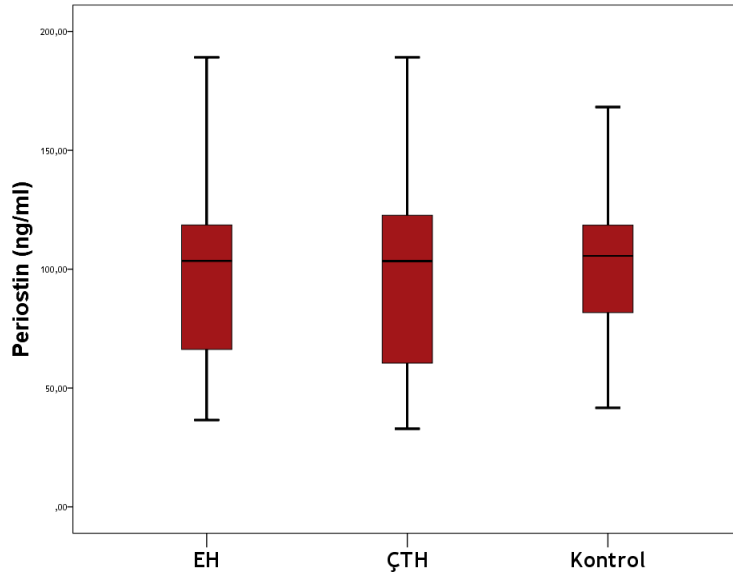
Neopterin, YKL-40, periostin ise epizodik hışıltı, çoklu tetikleyici hışıltı grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Şekil 9,10,11).



**Şekil 9** Gruplar arasında Neopterin değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 10 Gruplar arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 11 Gruplar arasında Periostin değerlerinin karşılaştırılması

Astım Prediktif İndeks'e göre; hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Astım Prediktif İndeksine göre hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	API Pozitif (n=49)	API Negatif (n=63)	P
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,37±0,79	12,25±0,86	0,439
<b>Lökosit (n/ml)</b>	10240±3820	10748±4351	0,519
<b>Trombosit (n/ml)</b>	307428±68240	302063±93732	0,737
<b>Eozinofil (%)</b>	1,40±0,49	1,23±0,42	0,055
<b>Eozinofil (n/ml)</b>	257,1±184,1	224,6±290,2	0,497
<b>Neopterin (nmol/L)</b>	20,0±6,8	19,6±7,0	0,765
<b>YKL-40 (ng/ml)</b>	187,2±91,0	185,0±91,4	0,897
<b>Periostin (ng/ml)</b>	96,6±38,7	97,6±35,9	0,889

Cinsiyete göre hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılmasında, cinsiyete göre sonuçlarda farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İlk hışıltılı atağı 6 aydan erken olanlar ile 6 aydan sonra olanlarda; hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hışıltılı çocuklarda son bir yılda geçirilen atak sayısına göre; hemoglobin, lökosit, trombosit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi, neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Montelukast tedavisi altında olan hışıltılı çocukların hiç tedavi almayan hışıltılı çocuklar ile neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Montelukast tedavisi altında olan çocuklarda YKL-40 ve periostin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 11.** Montelukast tedavisi altında olan hışıltılı çocuklar ile tedavi almayan çocukların neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	Montelukast kullanan (n=20) Ortalama $\pm$ SD	İlaç kullanmayan (n=83) Ortalama $\pm$ SD	P
Neopterin (nmol/L)	17,71 $\pm$ 7,22	20,43 $\pm$ 6,85	0,118
YKL-40 (ng/ml)	149,52 $\pm$ 82,33	196,83 $\pm$ 91,28	<b>0,046</b>
Periostin (ng/ml)	82,79 $\pm$ 41,73	101,11 $\pm$ 35,80	<b>0,049</b>

İnhale steroid tedavisi altında olan hışıltılı çocukların hiç tedavi almayan hışıltılı çocuklar ile neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 12).

**Tablo 12.** İnhale steroid tedavisi altında olan hışıltılı çocuklar ile tedavi almayan çocukların neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	İnh Steroid kullanan (n=18) Ortalama $\pm$ SD	İlaç kullanmayan (n=83) Ortalama $\pm$ SD	P
Neopterin (nmol/L)	19,02 $\pm$ 7,10	20,43 $\pm$ 6,85	0,713
YKL-40 (ng/ml)	177,72 $\pm$ 95,78	196,83 $\pm$ 91,28	0,589
Periostin (ng/ml)	92,16 $\pm$ 35,22	101,11 $\pm$ 35,80	0,737



Koruyucu tedavi almayan 83 hasta ile kontrol grubunda bulunan 56 hasta arasında neopterin, YKL-40, periostin değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** Koruyucu tedavi almayan hisşiltılı çocuklar ile kontrol grubu hastalarının neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Koruyucu tedavi almayan (n=83)</b> <b>Ortalama ± SD</b>	<b>Kontrol (n=56)</b> <b>Ortalama ± SD</b>	<b>P</b>
<b>Neopterin (nmol/L)</b>	20,41±6,84	21,29±6,28	0,359
<b>YKL-40 (ng/ml)</b>	197,70±91,90	203,73±95,58	0,876
<b>Periostin (ng/ml)</b>	100,80±35,64	102,74±31,97	0,360

Montelukast tedavisi almayan 92 hasta ile kontrol grubunda bulunan 56 hasta arasında neopterin, YKL-40, periostin değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14.** Montelukast tedavisi almayan hisşiltılı çocuklar ile kontrol grubu hastalarının neopterin, periostin, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

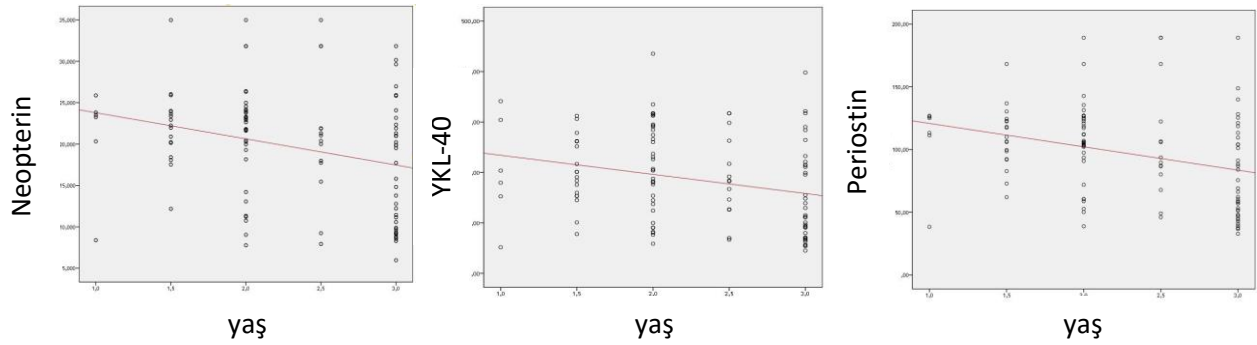
	<b>Montelukast almayan (n=92)</b> <b>Ortalama ± SD</b>	<b>Kontrol (n=56)</b> <b>Ortalama ± SD</b>	<b>P</b>
<b>Neopterin (nmol/L)</b>	20,22±6,79	21,29±6,28	0,343
<b>YKL-40 (ng/ml)</b>	193,91±91,10	203,73±95,58	0,534
<b>Periostin (ng/ml)</b>	100,32±35,42	102,74±31,97	0,676

İnhale steroid tedavisi almayan 94 hasta ile kontrol grubunda bulunan 56 hasta arasında neopterin, YKL-40, periostin değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 15).

**Tablo 15.** İn hale steroid tedavisi almayan hışılıtlı çocuklar ile kontrol grubu hastalarının neopterin, periostin, YKL-40 değ erlerinin karşı laştırılması

	İnhale steroid almayan (n=94) Ortalama ± SD	Kontrol (n=56) Ortalama ± SD	P
Neopterin (nmol/L)	19,92±6,89	21,29±6,28	0,226
YKL-40 (ng/ml)	187,57±90,33	203,73±95,58	0,301
Periostin (ng/ml)	98,15±37,49	102,74±31,97	0,446

Çalışmaya alınan çocukların yaş ile neopterin, YKL-40, periostin düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla Spearman rho= -304, -273, -365) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (Şekil 12).



**Şekil 12** Yaş ile neopterin, YKL-40, periostin değ erleri arasında ki korelasyonun karşı laştırılması

Neopterin, YKL-40, periostin ile eozinofil sayısı, API ve hışılıtlı fenotipleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Hayatın erken dönemlerinde başlayan hışıltı bir çok nedenden kaynaklanabilir. Bunlar içinde viral bronşiyolit, reaktif hava yolu hastalığı veya infantil astım yineleyen hışıltılı solunumun en sık nedenleri arasındadır. Tüm çocukların %20'si bir yaşına kadar, %33'ü üç yaşına kadar ve yaklaşık %50'si altı yaşına kadar en az bir kere hışıltı atağı geçirmektedir (3). Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışıltı prevalansı %15-32 arasındadır (5). Çocukluk çağı astımının prevalansı ise tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Martinez ve arkadaşları Tucson çalışmasında 1246 yenidoğanı 6 yaşına kadar prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Çocukların % 51'inde hiç hışıltılı solunum olmamıştır. Hışıltısı olan çocukları ise 3 fenotipe ayrılmıştır. Çocukların %20'si erken geçici hışıltı grubunu oluşturur ve hışıltı ilk 3 yaşında başlar, 6 yaşına kadar geçmektedir. Çocukların %14'ü persistan hışıltı grubunu oluşturur ve ilk hışıltı atağı 3 yaşından önce başlayan, 6 yaşında hala hışıltısı olan çocukları kapsamaktadır. Çocukların %15'i ise 3 ile 6 yaş arası hışıltısı olan çocuklardır ve geç başlangıçlı hışıltı grubunu oluşturur. Bu çocuklar 16 yaşlarında tekrar değerlendirildiğinde başlangıçta hışıltısı olmayan veya geçici hışıltısı olan çocukların sadece % 25' inde hışıltı olduğu; geç başlangıçlı veya kalıcı hışıltısı olanların yaklaşık % 50' sinde hışıltının devam ettiği gözlemlenmiştir (11). Yunginger ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise yaşamın ilk yılında hışıltılı çocuklar arasında ki olası astım insidansı 20 yıllık sürede %1,8'den %3'e yükselmiştir (7). Literatürde astımlı okul çocukları ve erişkinlerde ilgili çalışmalar olmasına karşın üç yaş öncesi tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Hışıltılı çocukların hangilerinde ilerleyen dönemlerde astım gelişeceği net bilinmemektedir. Bu nedenle astım belirteçleri önem kazanmaktadır. Bu çalışmanın amacı tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda neopterin, YKL-40, periostin düzeylerini araştırmak, epizodik hışıltısı ve çoklu tetikleyici hışıltısı olan hastalar arasında fark olup olmadığı değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Heparin ve chitin bağlı bir glikoprotein olan YKL-40, 40 kDa ağırlığındadır. Astım hastalarına yapılan bronş biyopsi sonuçlarına bakıldığında; düz kas hücrelerinde YKL-40 ekspresyonu gösterilmiştir (57). YKL-40 düzeyi ile astım ilişkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu konuda yapılan

çalışmalarda çıkan sonuçlar tartışmalıdır. Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada YKL-40 düzeylerinin ağır astım ataklarında daha yüksek olduğu görülmüş, astım hastalığının gelişiminde prognozunda önemli rolü olduğu ve bu nedenle astım ağırlığının belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç olabileceği düşünmüşlerdir (54). Chupp ve ark. tarafından erişkin yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada 24 hafif, 29 orta ve 44 ağır astım atak geçiren hastanın YKL-40 düzeyi hem serumda hem de bronkoskopi ile alınan akciğer biyopsisinde incelenmiştir. Serum ve akciğer dokusunda YKL-40 düzeylerinin kontrol grubuna göre astımlı olgularda daha yüksek bulunduğu ve yüksek YKL-40 düzeylerinin astım şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91).

Watanabe ve ark'nın erişkin hastalarda yaptığı bir çalışmada; astımlı hastalarda solunum fonksiyon testi, YKL-40 düzeylerini araştırmış ancak astım ve hışıltı sıklığı, FENO düzeyleri ile serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (93).

Useman ve ark'nın sağlıklı term yenidoğan 170 bebek ile yaptığı çalışmada; kord kanında YKL-40 düzeyi ve CHI3L1 polimorfizmi llmştir. Takiplerinde akciğer fonksiyonları için 5. haftada, astım tanısı ve alerjik duyarlılık ise 6. yılda değerlendirilmiştir. Kord kanından bakılan YKL-40 düzeyleri ile astım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (94).

James ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, 6-44 ay arası hışıltılı 128 çocuğun; atak sırasında, 3 ay sonra ve 12 ay sonra YKL-40 düzeyleri ile benzer yaş grubunda sağlıklı 100 ocuğun YKL-40 düzeyleri karşılaştırılmışlardır. Akut atak sırasında 14,7 ng/ml, 3 ay sonraki kontrol YKL düzeyleri 15,9 ng/ml, 1 yıllık izlem sonrası YKL-40 düzey ortalamaları 11,9 ng/ml olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise YKL-40 ortalaması 13,6 ng/ml olarak bulunmuştur. Yaş ile YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunurken tekrarlayan hışıltı karakteri ile ilgili korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca API pozitif olan 55 hasta ve negatif olan 64 hasta olarak 2 gruba ayırmış ve hışıltı atak döneminde YKL-40, API pozitif grupta daha yüksek, 3 aylık ve 1 yıllık kontrollerde ise YKL-40 düzeyi daha düşük olduğu grlmştir. Ancak API ile YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Montelukast ile devamlı koruyucu tedavi alan 12 ocuk

ile almayan çocukların YKL-40 düzeylerini karşılaştırdıklarında akut hışıltı döneminde montelukast kullanan çocukların YKL-40 düzeylerini yüksek, kontrol dönemlerinde ise benzer düzeyde gözlemlemişlerdir (92).

Bizim yaptığımız çalışmada ise YKL-40 ile tekrarlayan hışıltı atakları, hışıltı fenotipleri, son bir yılda geçirilen atak sayısı ve ilk atak zamanı arasından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. James ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde Astım Prediktif İndeksi pozitif olan grupta YKL-40 düzeylerini düşük saptamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Montelukast tedavisi alan 20 hastamızda YKL-40 düzeylerini almayan çocuklara göre diğer çalışmalardan farklı olarak daha düşük saptandı. Bu farklılık çalışmamıza aldığımız hastalar hışıltı atak döneminde olmamaları, hasta sayısının azlığı ve koruyucu tedavi alan hastaların bulunmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Ober ve ark.'nın yaşları 6 ile 92 arasında olan 632 hastada yaptığı çalışmada, yaş arttıkça YKL-40 düzeylerinin azaldığını aralarında negatif korelasyon saptandığı belirtilmiştir, ancak cinsiyetler ile YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Astımlı veya bronş duyarlılığı olan grup ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında YKL-40 düzeyleri astımlı grupta yüksek düzeyde saptanmıştır. Ancak atopi ile YKL-40 düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca FEV 1 değeri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (95). Bojesen ve ark.'nın 20 ile 80 yaş arasında değişen herhangi bir hastalığı olmayan 1837 kadın ve 1293 erkek olmak üzere toplamda 3130 katılımcıda plazma YKL-40 düzeylerini ölçtükleri çalışmada YKL-40, yaş ile korelasyon göstermekte ancak cinsiyet ile ilişki saptanmamıştır (96). Yaşları 18 ile 79 arasında değişen 245 sağlıklı bireyin alındığı başka bir çalışmada ise YKL-40'ın yaş ile azalma gösterdiği ancak cinsiyet ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.(53,98).

Bizim çalışmamızda da bir çok çalışmada olduğu gibi yaş ile YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon görülmüş, yaş arttıkça YKL-40 değerinde azalma izlenmiştir. Ayrıca Ober ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde cinsiyet ile YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Periostin 90 kDa ağırlığında ve yapısal olarak adhezyon molekülü olan FAS I'e benzemektedir bu nedenle hücrelerin tutunmasında görev almaktadır (58). Jia ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada kontrol altında olmayan ciddi astımlı hastalarda serum periostin düzeyi biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Ayrıca serum periostin düzeyinin balgam ve serum nötrofil düzeyleriyle korele olmaması eosinofilik inflamasyonda periostinin biyobelirteç olarak anlamını artırmıştır (63).

Literatürde 3 yaş altı tekrarlayan hışıltılı çocuklarda periostin düzeyi ile ilgili çalışma saptanmamıştır. Bu çalışma 3 yaş altı tekrarlayan hışıltılı çocuklarda yapılan ilk çalışmadır. Anderson ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum periostin düzeyi 2 yaş civarında çok yüksek, 4-11 yaş arasında fazla değişmediğini saptamışlardır. Bunun nedeni olarak ise kemik gelişimi ve yenilenmesinin hızlı olduğu yaş döneminde periostinin yüksek saptanabileceği vurgulanmıştır (101). Arron ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre periostinin yüksek bulunduğunu bunun da akciğer dışından kaynaklanan büyüme ve gelişmede rol alan osteoblastlara bağlı olduğunu belirtmişlerdir (102). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde yaş ile periostin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Song ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı bir çalışmada serum periostin düzeyi alerjik astımlı çocuklarda metakolin ve mannitol provokasyon testleriyle karşılaştırmalı olarak çalışılmış ve alerjik astımlı çocuklarda yüksek saptanmıştır (104). Fingleton ve ark.'nın son 1 yılda hışıltılı ve nefes darlığı bildirilen 18-75 yaş arası 386 erişkin hastada yaptığı çalışmada; astım hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptamamış olsalarda FENO, kan eozinofil sayısı ve total Ig E ile arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (106). Yuzaburo ve ark. tarafından 2015 yılında Japonya'da okul yaş grubunda yaptıkları çalışmada alerjik astımlı çocuklarda serum periostin düzeyinde artış saptamadıklarını belirtmişlerdir (103).

Bizim çalışmamızda tekrarlayan hışıltılı çocuklar ile normal sağlıklı çocukların periostin düzeyleri arasında bir farklılık görülmedi. Hışıltılı çocukların kendi aralarında karşılaştırıldığında yine anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ayrıca eozinofil sayısı ile periostin düzeyleri arasında literatürdeki çalışmaların aksine bir ilişki saptanmadı. Çalışmamıza aldığımız hışıltılı çocukların atak döneminde

olmaması, gruplarda inhale steroid ve montelukast gibi koruyucu tedavi alan çocukların bulunması sonuçları etkilemektedir. Bu konuda atak döneminde olan daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

James ve ark. tarafından 2013 yılında periostinin steroid tedavisine olan cevabını karşılaştırmak üzere yapılan bir çalışmada, tedavi öncesi periostin değerleri birbirine yakın olan 118 ciddi astım tanılı hastaya steroid tedavisi sonrası bakılan periostin değerlerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu grlmüştür (105).

Bizim alışmamızda koruyucu dozda inhale steroid kullanan hastaların periostin düzeyleri inhale steroid tedavisi almayan hışıltılı çocuklara göre daha düşük olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hem okul öncesi dönemde sınırlı sayıda hem de atak döneminde olmayan hasta üzerinden araştırmanın yapılması ayrıca tedavi öncesi ve sonrasında periostin düzeylerinin bakılmaması nedeniyle ilaç yanıtıyla serum periostin arasındaki ilişki net değerlendirilememiştir.

Literatürde tekrarlayan hışıltılı çocuklarda neopterin ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Bu alışma 3 yaş altında tekrarlayan hışıltılı atağı geçiren çocuklarda neopterin düzeyine bakılan ilk çalışma olmaktadır. Neopterin pteridin halka yapısına sahip bir moleküldür. Pteridin ise pirazin ile pirimidin halkasının birleşmesinden oluşmuş halka sistemini ifade etmektedir (64,66,70). Literatürdeki çalışmalarda enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, maligniteler, allogreft rejeksiyonları, kardiyak ve renal yetmezlik, koroner arter hastalıkları ve miyokard enfarktüsünde vücut sıvılarında neopterin düzeyi yüksek bulunmuştur (71,72). Neopterin, sadece yardımcı Th 1 aracılı hücrel immun sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (67).

Pino ve ark'nın 65 yaş üstü erişkinlerde yaptıkları çalışmada, 64 astımlı hasta ve 41 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Astımlı hasta grubu deri testi sonrası alerjik ve alerjik olmayan olmak üzere 2 grupta incelenmiş ve çalışma sonucunda kontrol grubuna göre neopterin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca alerjik hasta grubunda neopterin düzeyi alerjik olmayan astım grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (77).

Neale ve ark'nın erişkinlerde yaptığı bir çalışmada akut astım atağında olan hastaların serum ve idrar neopterin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır ve astım şiddeti ile serum ve idrar neopterin düzeyi arasından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (97).

Horak ve ark'nın yaptıkları çalışmada; 505 yenidoğan bebeğin kordon kanı alınmıştır. 6 yıllık takip sonrası hastaların %4'ü astım, %6'sı alerjik rinit, %14'ü atopik dermatit, %20'si hışıltılı çocuk tanısı almıştır. Kord neopterin düzeyleri ile gruplar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (100).

Bizim çalışmamızda 3 yaş altı tekrarlayan hışıltı atakları geçiren çocuklarda ve hışıltı fenotiplerine göre neopterin düzeyleri arasında farklılık bulunamamıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışma olmaktadır ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza 61 epizodik hışıltılı çocuk, 51 çoklu tetikleyici hışıltılı çocuk ve 56 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. EH grubunda 36 (%59) erkek, 25 (%41) kız hastadan oluşurken; ÇTH grubunda 29 (%56,9) erkek, 22 (%43,1) kız hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise hasta gruplar ile benzer şekilde 31 (%55,4) erkek, 25 (%44,6) kız çocuktan oluşmaktadır. Cinsiyetin risk faktörü olarak araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Sherriff ve ark.'nın yaptığı çalışmada hışıltı ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunamamıştır (78). Ancak birçok çalışmada ise erkek cinsiyet hışıltı açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (79,80,81,82). Bizim çalışmamızda erkek sayısı fazla olmasına rağmen hem hasta ve kontrol grubu arasında hem de grupların kendi içlerinde cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Ailede alerjik hastalık öyküsünün olması tekrarlayan hışıltı için önemli bir etkidir. Literatürdeki birçok çalışmada birinci derecede akrabalarda atopi ve astım hikayesinin olmasının erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı ve ilerleyen dönemlerde astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (81,83,84,85). Melen ve ark.'nın yaptığı çalışmada özellikle beş yaş altı çocuklarda annede astım öyküsü ile hışıltı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (86). İnal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 ay-3 yaş arasında en az üç kez hışıltı atağı geçirmiş olan 170 çocuk etiyolojik açıdan araştırılmıştır. Annede astım ve ailede



atopi öyküsü; atopinin eşlik ettiği hışıltılı çocuklarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (92). Çalışmamızda ailesinde alerjik hastalık öyküsü bulunan çocuklar daha sık hışıltı atağı geçirdiği görülmüştür. Özellikle ÇTH grubu çocukların aile öyküsü daha fazladır. Tekrarlayan hışıltısı olan hastaların ailesinde alerjik hastalık öyküsünün bulunması bize tekrarlayan hışıltıda genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sigaraya maruziyet hışıltı atakları için önemli risk faktörlerinden biridir. Küçük çocuklardaki tekrarlayan hışıltılarda gerek başlangıçta gerekse de atakların alevlenme döneminde pasif sigara maruziyetinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (80). Arshad ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1456 çocuk 10 yıl takip edilmiş ve 0-4 yaş arasında sigara dumanı maruziyeti olmasının tekrarlayan hışıltı atakları için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (87). Burke ve ark.'nın yaptığı çalışmada annenin prenatal dönemde sigaraya maruz kalmasının ve postnatal dönemde sigara içmesinin çocukta hışıltı ve astım gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (88). Sahine ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada hamilelik sırasında içilen sigaranın tekrarlayan hışıltı atakları için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda prenatal sigara maruziyeti incelenmemekle birlikte tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda doğum sonrası dönemde sigara maruziyetinin daha fazla olduğu saptandı. Evde sigaraya maruz kalan hışıltılı çocuklarda son bir yılda geçirilen hışıltılı atak sayısı, evde sigaraya maruz kalmayan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında sigara maruziyetinin astım ve hışıltı atakları için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda tekrarlayan hışıltı atağı geçiren çocuklarda; hışıltının fenotipine ve Astım Prediktif İndeks'e göre periostin, YKL-40, neopterin değerleri arasında bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması, çocukların atak anında olmaması, inhale steroid veya montelukast gibi koruyucu tedavi alan çocukların bulunması çalışmayı kısıtlayıcı etkenlerdi. Bu çalışma literatürde 3 yaş altı tekrarlayan hışıltılı çocuklarda serum periostin ve neopterin düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Hışıltılı çocuklarda periostin, YKL-40, neopterin düzeylerinin ilişkisini açığa çıkarmak amacıyla hasta sayısının

daha fazla olduğu, atak dönemi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine ve Çocuk Alerji Polikliniğine Haziran 2016 – Haziran 2017 tarihleri arasında en az 4 defa hışıltı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arası 112 çocuk ve benzer yaş grubunda 56 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır.

1. Çalışmaya katılan 168 hastanın tamamı 3 yaş altı çocuklardan alınmıştır. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
2. Çalışma kapsamına 96 erkek hasta, 72 kız hasta alınmıştır. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).
3. Hastaların boy, vücut ağırlığı, evde sigara içimi, evde hayvan besleme hikayesi, alerjik rinit sorgulandığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0,05$ ).
4. Atopik egzema öyküsü çoklu tetikleyici hasta grubunda 16 (%31,4), epizodik hışıltı grubunda 3 (%4,9) hastada bulunmaktadır. Atopik egzema öyküsü ÇTH grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p<0,01$ ).
5. Epizodik hışıltı grubunda toplam 8 hasta, çoklu tetikleyici hışıltı grubunda toplan 21 hasta koruyucu tedavi almaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ( $p<0,01$ ).
6. Epizodik hışıltı grubunda 9 (%14,8) hastada API pozitif, ÇTH grubunda 40 (%78,4) hastada API pozitif saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,01$ ).
7. İlk hışıltı atağını 6 aydan önce geçiren EH grubunda 21 (%34,4) çocuk, ÇTH grubunda 23 (%45,1) çocuk saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).
8. Cinsiyete göre ilk hışıltı atağı zamanına ve son bir yılda geçirilen atak sayısına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
9. Epizodik hışıltı grubunda 32 (%52,5) çocuk, çoklu tetikleyici hışıltı grubunda 35 (%68,6) çocuk son bir yılda 3'den daha fazla atak

geçirmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

10. Ailesinde alerjik hastalık öyküsü olan 36 çocuğun 30'u (%83,3) son bir yılda 3'den fazla hışıltı atağı geçirmiştir ( $p<0,01$ ).
11. Evlerinde sigara içilen 14 çocuğun 12'si (%85,7) son bir yılda 3'den fazla, sadece 2'si (%14,3) 3'den az hışıltı atağı geçirmiştir ( $p<0,05$ ).
12. Eozinofil yüzdesi ve eozinofil sayısı değerleri tekrarlayan hışıltılı çocuklarda yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca hışıltı fenotiplerine göre çoklu tetikleyici hışıltı grubunda eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
13. Astım Prediktif İndeks'e göre neopterin, periostin, YKL-40 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
14. Neopterin, YKL-40, periostin tekrarlayan hışıltı tanılı grupta kontrol grubuna göre daha düşük görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
15. Neopterin, YKL-40, periostin kontrol grubuna göre diğer iki hışıltı grubunda daha düşük olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).
16. Koruyucu tedavi almayan 83 hasta ile kontrol grubunda bulunan 56 hasta arasında neopterin, YKL-40, periostin değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
17. Montelukast tedavisi alan çocuklarda YKL-40 ve periostin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
18. İn hale steroid tedavisi alan hışıltılı çocuklarda neopterin, periostin, YKL-40 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
19. Montelukast tedavisi almayan çocuklar ve inhale steroid almayan çocuklar ile kontrol grubu sağlıklı çocuklara arasında YKL-40

neopterin, periostin değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

20. Yaş ile neopterin, periostin ve YKL-40 düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla Spearman  $\rho = -304, -273, -365$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
21. Neopterin, YKL-40, periostin ile eozinofil sayısı, API ve hışıltı fenotipleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 77-79.
2. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007;62(2):102-12.
3. Krawiec M, Lemanske RF. Wheezing in infants. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 17th ed. 2004 p.1417-19
4. Lowe L, Murray CS, Martin L et al. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child* 2004; 89: 540-43.
5. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 522-29.
6. Türkteş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World asthma meeting. 9-13 Aralık1998. Barselona/ İspanya. *Eur Respir J* 1998; 29:52
7. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-94
8. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
9. Basyigit I, Yildiz F, Ozkara SK. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1400- 5.
10. Çelik GE, Mısırlıgil Z. Astım. Mısırlıgil Z (Editör), *Allerjik Hastalıklar, Birinci baskı*, Ankara: Antıp A.S. Yayınları 2004; 170-221.
11. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(3):193.
12. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370: 758-64.
13. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004 ;5: 155-61.
14. Taussing L.M, Wright A.L, Holberg C.J, Halonen M, Morgan W.S, Martinez F.D et al. Tuscon Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J. AllergyClin. Immunol* 2003; 111: 661-75.
15. Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2010; 62-64
16. Warner JO, Pohunek P, Marguet C, Roche WR, Clough JB. Issues in understanding childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 473-476.
17. Cochran D. Diagnosing and treating chesty infants. A short trial of inhaled corticosteroid is probably the best approach. *BMJ* 1998; 316: 1546-1547.
18. Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 640-645.
19. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics* 2006; 117: 1132-1138.
20. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast- feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139(2): 261-266.

21. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Host A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58(9): 833-843.
22. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breastfed infant. *Vaccine* 2003; 21(24): 3382-3388.
23. Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, Guerra S, Wright AL. TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(4): 723-8.
24. Duff A, Pomeranz E, Gelber L, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TA, Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergen. *Pediatrics* 1993; 92: 535-534.
25. Chang MY, Hogan AD, Rakes CP. Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. *Ped Pulmonol* 2000; 29: 257-263.
26. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7(1): 3.
27. Tang EA, Matsui E, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In Adkinson NF, Busse WW, Bochner B, Burks W, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. Eighth Edition China: Elsevier, 2013: 754-790.
28. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258-68.
29. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(6): 1185-203.
30. Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR, French NP. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74: 165-71.
31. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE. *Middleton's allergy: principles and practice*. Eighth Edition England: Elsevier Health Sciences, 2013:1764
32. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367
33. Wei Li, Peng Gao, Yue Zhi, Wei Xu, Yanfeng Wu, Jinzhi Yin and Jie Zhang Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target *Respiratory Research* 2015 16:57
34. Wright AL, Stern DA, Kauffman F, Martinez FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tuscon Children's Respiratory Study. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 318-325
35. Matricardi P, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, Lau S. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *European Respiratory Journal* 2008; 32: 585-592.
36. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Fernando D, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162: 1403-1406.
37. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-87.
38. Prevention P. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 94-138.

39. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet* 2014; 383: 1593-1604.
40. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, Kuehni CE, Merkus PJ, Pedersen S. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172-1177.
41. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org>
42. Hauschka PV, Mann KG, Price P, Termine JD. Report of the Ad Hoc Committee on Nomenclature and standards for Bone Proteins and growth factors. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 485-486.
43. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, Bos E, Dijkstra BW. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J Biol Chem* 2003; 278: 37753-37760.
44. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer. *Dan Med Bull* 2006; 53: 172-209.
45. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage 9P-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem* 1993; 268: 25803-25810.
46. Boot RG, Renkema GH, Strijland A, van Zonneveld AJ, Aerts JM. Cloning of cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 1995; 270: 26252-26256.
47. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Bölüm 1.3 Sayfa 14
48. Schultz N a, Johansen JS. YKL-40-A protein in the field of translational medicine: A Role as a biomarker in cancer patients ? *Cancers (Basel)*, 2010 Jan;2(3):1453-91.
49. Johansen JS, Hoyer PE, Larsen LA, Price PA, Mollgard K. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues-an immunohistochemical study. *J Mol Histol* 2007; 38: 33-43.
50. Lau SH, Sham JST, Xie D, Tzang CH, Tang D, Ma N, hu L, Wang Y, Wen JM, Xiao G, Zhang WM, Lau GK, Yang M, Guan Y. Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene* 2006; 25: 1242-1250.
51. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price P a. Serum YKL-40, A new Prognostic Biomarker in Cancer Patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Feb;15(2):194-202
52. Özdemir E, Çiçek T, Kaya MO. Association of serum YKL-40 level with tumor Burden and metastatic stage of prostate cancer. *Urol J.* 2012 Jan;9(3):568-73
53. Thöm I, Andritzky B, Schuch G, Burkholder I, Edler L, Johansen JS, et al. Elevated Pretreatment Serum Concentration of YKL-40- An Independent Prognostic Biomarker for Poor Survival in Patients with Metastatic nonsmall Cell Lung Cancer, *Cancer.* 2010 Sep 1;116(179):4114-21
54. Lee CG, Silva CA, Cruz CS Dela, Ahangari F, Ma B, Kang J, et al. Role of Chitin and Chitinase/Chitinase – like proteins in inflammation, Tissue remodelind, and injury. *Annu Rev Physiol.* 2011;73,1-28
55. Lok IH, Briton-Jones CM, Yuen PM, Haines CJ, Variable expression of oviductin mRNA at different stages of human reproductive cycle. *J Assist reprod genet.* 2002 Dec;19(12):569-76
56. Ober C, Chupp GL, the Chitinase and Chitinase – like proteins: A review of genetic and functinal studies in Asthma and immune – mediated diseases *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009;9:401-8
57. Duru S, Yücege M, Ardiç S. Chitinases and lung disease. *Tuberk Toraks* 2013 Mar 29;61(1):71,-5.
58. Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012; 99-212.



59. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- $\beta$  activation, collagen production and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107;14170-75.
60. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2011;37:1119-27.
61. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol* 2008; 1:289–296.
62. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:388–395.
63. Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:647–654.
64. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Weiss G, Werner ER, Werner-Felmayer G. Neopterin, biochemistry, methods, clinical application. Berlin, Walter de Gruyter, 1992.
65. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368(9537): 763-70.
66. Vrecko K, Staedtler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodontitis and concentrations of the cellular immune activation marker neopterin in saliva and urine. *Clin Chim Acta*. 1997;268:31-40.
67. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2003;52(8):313-21. Epub 2003/09/25.
68. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Advances in clinical chemistry*. 1989;27:81-141. Epub 1989/01/01.
69. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International archives of allergy and immunology*. 1993;101(1):1-6. Epub 1993/01/01.
70. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(5):319-29. Epub 2001/10/27.
71. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Swetly P, Troppmair J, Wachter H. Immune response-associated production of neopterin release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med*. 1984;160:310-16.
72. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1992;29:307-41.
73. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life sciences*. 1984;35(18):1895-901. Epub 1984/10/29.
74. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochemical pharmacology*. 1997;53(6):755-63. Epub 1997/03/21.
75. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(4):398-404. Epub 2002/04/16.

76. Kern P, Rokos H, Dietrich M. Raised serum neopterin levels and imbalances of T-lymphocyte subsets in viral diseases, acquired immune deficiency and related lymphadenopathy syndromes. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 1984;38(8):407-11. Epub 1984/01/01.
77. Mota Pinto A, Todo Bom A, Vale Pereira S, Alves V, Santos Rosa M. Elevated neopterin levels in non-allergic asthma. *Pathophysiology* 2006;14:35–39.
78. Sherriff A, Peters TJ, Henderseon J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3,5 years. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473-1484.
79. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
80. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souëf P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.
81. Taveras EM, Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, Gillman MW. Association of birth weight with asthma related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(7): 643-648.
82. Çevik D, Ecevit Ç, Altınöz S, Kocabağ Ö, Kavaklı T, Öztürk A. Hıçılmalı Çocuklarda Risk Faktörleri ve Etyoloji. *Toraks Dergisi* 2007; 8: 149-155.
83. Bozaykut A, Paketci A, Sezer RG, Paketci C. Evaluation of risk factors for recurrent wheezing episodes. *J Clin Med Res* 2013; 5(5): 395-400.
84. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 212-216.
85. Han YY, Lee YL, Guo YL. Indoor environmental risk factors and seasonal variation of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20(8): 748-56.
86. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(6): 839-44.
87. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127(2): 502-508.
88. Burke H, Leonardi-Bee j, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, Mckeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma an wheeze: systematic review an meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-744.
89. Sahine UM, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yılmaz EA, Soyer O, Saçkesen C, Tuncer A, Sekererl BE. Recurrent wheezing in the first three years of life: short-term prognosis and risk factors. *J Asthma* 2013; 50(4): 370-375.
90. İnal A., Güneşer Kendirli S., Altıntaş D., Yılmaz M, Bingöl G., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ,Pediatrik Allerji-İmmünoloji.
91. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2016-27
92. James A, Stenberg Hammar K, Reinius L, Konradsen JR, Dahlen SE, Söderhall C, Hedlin G. A longitudinal assessment of circulating YKL-40 levels in preschool children with wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:79-85
93. Watanabe M, Kurai J, Sano H, Kitano H, Shimizu E. Prevalance of asthma and wheezes among snow crab workers in western Japan: a cross- sectional study. *The Journal of Medical Investigation* vol.63 Feb 2016

94. Usemann J, Frey U, Mack I, Schmidt A, Gorlanova O, Rössli M, Hartl D, Latzin P. BMC pulmonart medicine (2016) 16:81
95. Ober C, Tan Z, Sun Y, Possick J, Pan L, Nicolae R, Radford S at all. N Engl J Med 2008 April 17;358(16):1682-1691
96. Bojesen S, Johansen JS, Nordestgaard B. Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. Clin Chim Acta. 2011;412(9-10):709-12.
97. Neale T. J., Windom H., Hill J, Dunbar R, Cook R, Crane J, Beasley R. Neopterin quantification in acute severe asthma . Clinical and Experimental allergy, 1991, Volume 21 p 417-424
98. Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen J, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of knee joint. Br J Rheumatol. 1996;35:553-9
99. Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, Favret H, Bienvenu J, Vignon E. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. Ann Rheum Dis 2000; 59: 828-831.
100. Horak E, Murr C, Streif W, Schroecksadel K, Schennach H, Fuchs D. Association between neopterin in cord blood, urinary neopterin in early childhood and the development of atopic dermatitis, asthma and hay fever. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 11-16
101. Halie M. Anderson<sup>1</sup>, Dr. Robert F. Developmental Assessment Of Serum Periostin As An Asthma Biomarker In Children. J Allergy Clin Immunol Volume 133, number 2.
102. Joseph R. Arron , MD, PhD Range And Distribution Of Type 2 Inflammatory Biomarkers In Children And Adolescents With And Without Asthma, www.atsjournal.org, 189;2014 A3846
103. Yuzaburo Inoue , Kenji Izuhara, Shoichiro Ohta, Junya Ono, No increase in the serum periostin level is detected in elementary school age children with allergic diseases. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2015.04.001>.
104. Song JS, You JS, Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. Allergy. 2015 Jun;70(6):674-81. doi: 10.1111/all.12599.
105. Anna James , Junya Ono , Maciek Kupczyk , Shoichiro Ohta , Kenji Izuhara , Sven-Erik K. Dahlen , Controlled Oral Steroid Intervention Decreases Serum Periostin Levels In Asthmatic Patients [atsjournals.org/doi/abs/10.1164](http://atsjournals.org/doi/abs/10.1164) Publication Date: 2013
106. Fingleton J, Braithwaite I, Travers J, Bowles D, Strik R, Siebers R, Holweg C, Matthews J, Weatherall M, Beasley R. Serum periostin in obstructive airways disease. Eur Respir J. 2016 May;47(5):1383-91
107. Mota Pinto A, Todo-Bom A, Vale Pereira S, Alves V, Santos Rosa M. The evaluation of neopterin and antioxidants in long lasting asthma. Pathophysiology 14(2007) 35-39