

129597

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROF. DR. SEVİM KARAASLAN

ANABİLİM DALI BAŞKANI

AKUT ASTIM ATAĞI İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA
CHLAMYDIA PNEUMONIAE SEROPREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

DR. MELİKE KESER

129597

Tez Danışmanı

YRD. DOÇ. DR. İSMAİL REİSLİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİLİMLER, TEKNOLOJİ VE
KÜLTÜR BAKANLIĞI

KONYA-2003

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. Giriş ve Amaç	(1)
2. Genel Bilgiler	(3)
2.1. Astım fizyopatolojisi	(5)
2.1.1. Predispozan faktörler	(6)
2.1.1.1. Genetik faktörler	(6)
2.1.1.2. Çevresel faktörler	(7)
2.1.2. İmmün yanıtın gelişimi	(8)
2.1.3. Erken ve geç astmatik yanıt	(10)
2.2. <i>Chlamydia pneumoniae</i>	(13)
2.2.1. Hayat siklusu	(14)
2.2.2. Epidemiyoloji	(15)
2.2.3. Klamidyaya karşı meydana gelen immün yanıt	(15)
2.2.4. Persistan <i>Chlamydia pneumoniae</i> enfeksiyonu	(17)
2.2.5. İmmünopatolojik mekanizmalar	(17)
2.2.6. Klinik	(18)
2.2.7. Tedavi	(19)
2.2.8. Astımda <i>Chlamydia pneumoniae</i> 'nin rolünü düşündüren bulgular	(20)
3. Materyal ve Metod	(23)
3.1. Çalışma grubunun seçimi	(23)
3.2. Örneklerin toplanması	(25)
3.3. Serumda <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgG ve IgA antikor düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi	(25)
3.3.1. Serumda <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgG antikor düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi	(26)
3.3.2. Serumda <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgA antikor düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi	(27)
3.4. İstatistiksel değerlendirme	(29)
4. Bulgular	(30)
4.1. Astımlı olgularla kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması	(30)
4.2. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların genel özellikleri ve <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgG ve IgA antikor değerleri	(31)

4.3. Akut astım atağı ile başvuran astımlı olguların genel özellikleri	(32)
4.4. Akut astım atağı ile başvuran astımlı olguların başvuru sırasında ve akut astım atağı tedavisinden sonra 4. ve 12. haftalarda ölçülen <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesi	(34)
4.5. Astımlı olguların ve kontrol grubunun <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliğinin karşılaştırılması	(36)
4.6. Astımlı olguların <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgG ve IgA antikor titreleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	(36)
4.7. Astımlı olguların <i>Chlamydia pneumoniae</i> spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliğine klinik, laboratuvar ve uygulanan tedavi parametrelerinin etkilerinin olup olmadığının araştırılması	(38)
4.8. Elde edilen bulguların özeti	(39)
5. Tartışma ve Sonuç	(40)
6. Özet	(50)
7. Summary	(51)
8. Kaynaklar	(52)
9. Teşekkür	(57)

KISALTMALAR

bFGF	: Basic fibroblast growth factor
BHR	: Bronş aşırı duyarlılığı
CC	: Amino ucunda ilk iki sisteini komşu kemokin
CCR	: CC kemokin reseptörü
CD	: Cluster of differentiation
CD4+	: Yardımcı T hücre
CD8+	: Sitotoksik T hücre
C.pneumoniae	: Chlamydia pneumoniae
EB	: Elementer cisimcik
ECP	: Eozinofil katyonik protein
ELISA	: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
EPO	: Eozinofil peroksidaz
FcεRI	: Yüksek affiniteli IgE reseptörü
FEV₁	: Zorlu ekspiratuar hacim birinci saniye
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
hsp	: Heat shock protein
ICAM	: İnterselüler adhezyon molekülü
IFN	: İnterferon
IgA	: İmmünglobulin A
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
ISAAC	: Uluslararası Çocukluk Çağında Astma ve Allerjik Hastalıklar Çalışması
kDa	: Kilo Dalton
MBP	: Major Basic Protein
µg	: Mikrogram
MHC	: Major doku uygunluk kompleksi
MIF	: Mikroimmünfloresan
MOMP	: Major dış membran proteini
M.pneumonia	: Mycoplasma pneumoniae
nm	: Nanometre

PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEF	: Peak expiratory flow (tepe akım hızı)
PG	: Prostaglandin
RANTES	: Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted
RB	: Retikülat cisimcik
RSV	: Respiratuar sinsitial virus
TGF	: Transforming growth factor
Th	: Yardımcı T hücre
TNF	: Tümör nekrozan faktör
VCAM	: Damar hücresi adhezyon molekülü
VLA	: Very late antigen
$\bar{x} \pm SD$	: Ortalama $\pm$ standart sapma



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Astım, dünyada en sık rastlanan kronik hastalıklardan birisi olup, başta çocukluk çağı olmak üzere her yaş grubunda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Son 20-30 yılda çocuk ve genç erişkinlerde daha belirginleşen astım sıklığındaki artış ile birlikte doktor tanılı astım oranı %4'lerden %7-10'lara yükselmiştir. Özellikle yaşam koşulları iyi toplumlarda astım sıklığında artış gözlenmesi, hastalığın gelişiminde etkili olabilecek yeni faktörlerin araştırılmasına yol açmıştır. Astımın patogenezinde genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, inhaler allerjenler, hava kirliliği ve sigara dumanı gibi birçok faktör rol oynar. Baskın özelliği bronş inflamasyonu olan astımda inflamasyonun nasıl başladığı, tetikleyici faktörlerin ve tedavi yaklaşımlarının zaman içerisinde inflamasyonda meydana getirdiği değişiklikler halen tam olarak bilinmemektedir.

Hastalığın en karakteristik klinik özelliği, kronik inflamasyon zemininde gelişen akut alevlenmelerin göstergesi olan aralıklı bronkospazm ataklarıdır. Astımlı bir hastada; öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum (wheezing), solunum gücüğü ya da göğüste tıkanıklık gibi semptomların bir veya daha fazlasının ortaya çıkması veya önceden varolan bu semptomların birkaçının birlikte giderek artması ile oluşan tabloya "akut astım atağı" adı verilir. Astımlı hastada atağın iki önemli sebebi vardır: profilaktik antiinflamatuvar tedavinin yetersiz veya uygunsuz yapılması, tetiğı çeken faktörlerle karşılaşma. Çocuklarda astım atağının ortaya çıkmasına ve hatta mortaliteye neden olabilecek pek çok tetikleyici faktör vardır. Solunum yolu enfeksiyonları astımlı hastalarda wheezingi uyabilir ve astımın etyopatogenezinde rol oynayabilir. Birçok çalışma ile viral enfeksiyonların astım ataklarını uyurabileceğı gösterilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar ise küçük bir oranda rol oynar görünmektedir. Bunlardan, *Chlamydiae* genusunun 3. tipi olan *Chlamydia pneumoniae* insan patojeni olarak 1986'da tanımlanmıştır. 1990'lı yıllarda da toplumdan edinilmiş pnömoni ve astım gibi kronik inflamatuvar havayolu hastalıklarında olası etyolojik ajan olarak bildirilmeye başlanmıştır.

Uzun süren solunum yolu semptomları ve kronik enfeksiyon oluşturmaya eğilimli, hücre içi yerleşimli patojen olan *Chlamydia pneumoniae*'nin astım patogenezi ve akut atakların oluşumu üzerine etkili olduğuna dair çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Mevcut veriler kesin olmamakla beraber astım patogenezinde muhtemel mekanizma olarak gözönünde bulundurulması uygun olabilir.

Bu alıřmada:

- 1- Akut astım atağı ile başvuran ocuk olgularda *Chlamydia pneumoniae* seroprevalansının belirlenmesi;
- 2- Astım atağı tedavisine ek olarak antibiyoterapi uygulanması gereken olgularda klaritromisin tedavisinin antikor titreleri üzerine etkisinin saptanması;
- 3- Böylece akut astım atağı ile başvuran çocuklarda antibiyotik seçimine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Astım; tekrarlayıcı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ve havayolu mukozasının eozinofil ve lenfositlerce infiltrasyonu ile karakterize kompleks ve heterojen bir hastalıktır (1). Klinik olarak değişik uyarılara karşı artmış hava yolu cevaplılığı sonucu, kendiliğinden veya tedaviyle iyileşen, tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük atakları ile karakterizedir (2).

Astım kelimesi Yunanca'da "zorlu üfleme" kökünden türetilmiştir. Hipokratın artritli hastalarda nefes darlığı olduğunu belirttiğine dair bilgiler vardır, ancak ilk ayrıntılı bilgiler Galen ve Aretaeus tarafından ortaya konmuştur. Astım hakkında ilk kitap 1698 yılında Sir John Floyer tarafından yazılmış, 1769 yılında John Millar çocuklarda astımı tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılda yapılan çalışmalarla astımın hava yolu düz kaslarının kasılması sonucu olduğu kabul edilmiş, fakat etyoloji belirlenememiştir. 1864 yılında astım, Salter tarafından ekstresek ve intrinsek astım olarak ikiye ayrılmış, bronş ağacını doğrudan etkileyenler ekstresek, sinirsel yolla dolaylı olarak etkileyenler intrinsek faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu yüzyılın başında astım önceden duyarlanma oluşmuş çeşitli maddelere karşı gelişen pulmoner cevap olarak nitelenmiştir (3). Son 20 yılda astımın patofizyoloji, immünoloji ve farmakolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hastalık hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Astımın patogenezi ve risk faktörleri konusundaki bilgilerin artışı astım sıklığındaki artışı engelleyememiştir. Çocukluk çağı astım prevalansı tüm dünyada bölgesel farklılıklar göstermektedir. Dünyanın gelişmiş, gelişmekte olan ve az gelişmiş bölgelerinde bulunan 56 ülkede ve 155 merkezde yürütülen Uluslararası Çocukluk Çağında Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC) Faz-1 sonuçlarına göre 6-14 yaş grubundaki çocuklarda son bir yılda astım prevalansı %1.6-36.8 arasında değişmektedir. Astım prevalansının en yüksek olduğu ülkeler İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda ve İrlanda; en düşük olduğu ülkeler ise Doğu Avrupa, Uzak Doğu ve Orta Asya ülkeleri iken, en yüksek ve en düşük prevalansa sahip merkezler arasındaki fark 20 kattır (4).

Astım dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Dünyanın değişik ülkelerinde saptanan prevalans farklılığı ülkemizde bölgesel farklılıklar şeklinde kendini göstermektedir. Ülkemizin değişik bölgelerine ait çalışmalara göre 6-17 yaş grubu çocuklarda astım prevalansı % 4.9-14.1 arasında değişmektedir. Ege Bölgesi'nde astım prevalansı en düşük (%4.9) iken (5), Karadeniz Bölgesi'nde %10.2 (6),

Akdeniz Bölgesi'nde %12.9 (7), Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde ise %14.1 (8) olarak bildirilmiştir.

Herhangi bir yaşta astım başlayabilmekle birlikte, hastalığa sahip olanların %30'unda ilk semptomlar 1 yaş civarında ortaya çıkar. Astımlı çocukların % 80-90'ında ise ilk 4-5 yaştan önce klinik belirtiler gözlenir (9). Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocukların % 30-50'sinde geç çocukluk döneminde de astım semptomları devam etmektedir (10). Çocukluk çağında erkeklerde iki kat fazla görülen astım, puberteden sonra her iki cinsten eşit oranda görülürken en yüksek prevalansın 6-12 yaşlar arasında olduğu dikkati çekmiştir.

Hastalığın seyir ve ağırlığını önceden belirlemek mümkün olmasa da astımlı çocuklarda prognoz genellikle iyidir. Gözlenen iyileşme kısmen yaş artışına paralel olarak meydana gelen havayolu çapındaki artışa bağlıdır. Astımlı olguların yaklaşık % 50-70'inde erişkin yaşlara ulaşmadan önce semptomlar ortadan kalkmaktadır (10). Astımlı çocuk olguların yaklaşık % 5 kadarında ağır hastalık tablosu görülmekte; sık hastaneye yatış ve kronik steroid bağımlılığı ile karakterize olan bu grup hastaların % 95'inde ise astım erişkin yaşlarda da devam etmektedir (9).

Doku patolojisine ait görünüşleri benzer olmakla birlikte astım klinik olarak farklı gruplara ayrılabilir: Allerjik (atopik, ekstresek) ve nonallerjik (nonatopik, intrinsek). Atopik astım eozinofil ve Th2 tipi hücrelerce bronş mukozası infiltrasyonu, dolaşımda spesifik IgE varlığı ve solunan havada bulunan allerjenlere karşı pozitif cilt testi ile birlikte havayollarında aşırı cevap ile karakterizedir. Genellikle 20 yaş öncesinde başlar. Astımlı olmayanlarda allerjik hastalıklar %20-40 oranında görülürken, astımlı çocukların yaklaşık % 90'ı, astımlı erişkinlerin ise % 50'den fazlası allerjiktir. Allerjenle temas havayolu inflamasyonu ve artmış havayolu duyarlılığı ile sonuçlanırken, allerjenden kaçınma bu olayları geri döndürmektedir (1, 10).

Astımlı çocukların % 10-20'si nonatopik astım grubundandır. Nonatopik astımlı hastaların kendilerinde ve ailelerinde atopik hastalık (atopik astım, atopik dermatit ve allerjik rinokonjonktivit) öyküsü yoktur. Ayrıca total serum IgE düzeyi normal sınırlar içindedir, cilt testlerinde allerjenlere karşı duyarlılık tespit edilmez ve solunan havadaki allerjenlere karşı spesifik IgE antikorları saptanmaz. Bu hastaların yaşları, atopik astımlılara göre daha büyüktür, astım semptomları hayatın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar ve daha ağır bir klinik tablo söz konusudur. Nonatopik astım, kadınlarda daha yaygın görülür ve kronik sinüzit, nazal polip ve aspirin duyarlılığı ile birlikteliği daha fazladır (11). Viral solunum yolu enfeksiyonları ile de ilişkili olan nonatopik astımda egzersiz,

psikolojik faktörler, iklim ve çevre faktörleri semptomları başlatabilir. Çocukluk çağında görülen nonatopik astımlı olguların, atopik astımlı çocuklara göre prognozu erişkin astımlıların tersine daha iyidir. Atopik olsun yada olmasın astımın tüm formları solunum yollarında eozinofillerden, mast hücrelerinden ve aktive olmuş T lenfositlerden zengin bir inflamasyon ile birliktedir (11, 12).

2.1. Astım fizyopatolojisi

Astımın klinik bulguları, havayollarında meydana gelen üç temel patofizyolojik olayın sonucunda ortaya çıkar (1, 12):

1. Geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu
2. Birçok fiziksel ve kimyasal uyarana karşı artmış havayolu duyarlılığı
3. İnflamasyon

Havayolu mukoza ve submukozasının inflamasyonu, astım patogenezinde rol oynayan temel patolojidir. Astımdaki havayolu inflamasyonunun karakteristik özellikleri; lökosit infiltrasyonu, epitelyal hasar, bazal membran kalınlaşması, ödem, mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve bronşial düz kaslarda hipertrofidir. Astımdaki geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu birkaç patolojik oluşum arasındaki etkileşimin sonucu meydana gelir. Havayolu lümeni ödem, lökosit infiltrasyonu, düz kasların hipertrofisi ve kontraksiyonu sonucu havayolu çeperinin kalınlaşmasıyla daralır. Havayolu goblet hücrelerinden artmış mukus üretimi havayollarında tıkanıklığa yol açar ve mukosilier temizlenme bozulur. Havayolu çapındaki daralma hava akımında zorlanma ile sonuçlanır ve havayolu direnci artar. Tam veya kısmî, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu esas olarak düz kas kontraksiyonu üzerine etkili faktörlere bağlıdır. Bronkokonstriktör cevabın abartılmış hali olan havayolu aşırı duyarlılığı, bazı uyarınların (histamin, metakolin, hipertonic salin gibi), inhalasyonunu takiben akut olarak provake edilebilir ve astımda mutlaka gözlenir. Bronş aşırı duyarlılığı astımın klinik bulgularından da sorumludur: egzersiz, havayoluyla akciğerlere ulaşan partiküller, soğuk hava ve diğer ajanlara maruziyet sonrasında gelişen öksürük, nefes darlığı ve/veya hışıltı. Bronş aşırı duyarlılığına yol açan nedenler tam olarak belirlenememekle birlikte viral enfeksiyonlar, genetik ve çevresel faktörler, düz kasların ve otonom sinirlerin intrinsek anormallikleri gibi faktörler suçlanmıştır. Ödemle birlikte azalmış havayolu çapı da önemli bir faktördür (1).

2.1.1. Predispozan faktörler

Astımın klinik tablosu; genetik faktörler, allerjenlerle temas ve nonspesifik faktörlerin (sigara dumanı, hava kirliliği, enfeksiyonlar v.s.) karşılıklı etkileşimi sonucu meydana gelir.

2.1.1.1. Genetik faktörler

Astım, multifaktöriyel; yani birçok gen arasındaki etkileşim üzerine çevresel etkenler gibi genetik dışı faktörlerin etkisi sonucu kendisini gösteren kompleks bir hastalıktır. Astım ve allerjik hastalıkların yaklaşık yarısından genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Farklı genlerin ekspresyonu hastalığın fenotipini belirler (13). İnsan genomunda birçok bölgenin astım ile alakalı olduğu bildirilmiştir. Astıma genetik yatkınlığı belirleyen en önemli genler CD14, beta-2 adrenoreseptör ile TNF- α , IL-4R ve IL-12 gibi sitokinleri kodlayan genlerdir. CD14, Th1 ve Th2 cevaplarının erken farklılaşmasında kritik role sahiptir ve atopi ile yakından ilişkilidir (14).

Atopi, çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE sentez edilmesine genetik yatkınlık olup astımın oluşumu ve kalıcılığında en önemli etkenlerden birisidir (10). Allerjen spesifik IgE'nin varlığı, ya kanda in vitro veya deri testleri ile in vivo olarak belirlenebilir. Genel popülasyonun % 20-40'ı atopiktir. Atopik kişilerde astım riski nonatopiklere göre 10-20 kat daha fazladır (14). Genel popülasyonda astım % 5-10 oranında görülürken, ebeveynlerden biri, özellikle anne astımlı ise doğacak bebekte astım görülme olasılığı % 20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu oran % 50'nin üzerine çıkmaktadır (9). Monozigotik ikizlerde her iki kardeşin birden astımlı olma olasılığı, dizigotik ikizlere göre daha fazla olup, monozigotik ikizlerden biri allerjik ise diğer kardeşin allerjik olma yüzdesi % 50-60'lara kadar yükselmektedir (13).

Enfeksiyonlara karşı savunmada önemli olan inflamatuvar yanıtın mediatörlerini belirleyen genler, antijen sunumunu belirleyen genler ve Th2 yanıtla birliktelik gösteren sitokin ve kemokinleri belirleyen genlerde oluşabilecek mutasyonlar, astım ve atopi gelişiminde rol oynayabilir (15). Astım ve atopi gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen genler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Astım ve atopiden sorumlu genler (13, 14, 15, 16, 17)

<u>Kromozom</u>	<u>Gen</u>
5q23-q31	IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, glukokortikoid reseptörü, β -adrenerjik reseptör, hücre farklılaşma antijeni-14
6p21.1-p23	İnsan lökosit antijeni kompleksi, tümör nekroz faktör- α
7q35	T hücre reseptörü- β
9q31.1	Tropomyozin bağlayıcı protein
11q13	Yüksek affiniteli IgE reseptörü, Klara hücre sekretuar protein-16/14
12q14-q24.33	STAT6, IFN- γ , Kök hücre faktörü, IGF-1, LTA4H, NFY- β , BTG-1
13q14.3	Tümör protein geni
14q11.2-q13	T hücre reseptörü- α/δ
14q32	Ig ağır zincir geni
16p12.1	IL-4 reseptörü
17p11.1-q11.2	C-C kemokin topluluğu
Xq28/Yq28	IL-9 reseptörü

IL: interlökin; GM-CSF: granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör; STAT: signal transducer and activator of transcription; IFN: interferon; IGF: insülin benzeri büyüme faktörü; LTA4H: leukotriene A4 hydrolase; NFY- β : beta subunit of nuclear factor; BTG: B cell translocation gene; Ig: immünglobülin; CC: amino ucunda ilk iki sisteini komşu kemokin

2.1.1.2. Çevresel faktörler

Çevresel faktörler astımın ortaya çıkmasında genetik faktörler kadar önemlidir. Atopik hale gelmek için özel bir allerjenle temas ve bunu takiben spesifik IgE sentezlenmesi gerekir. Son yıllardaki astım prevalansındaki artış, mevcut genetik yatkınlığın belirginleşmesine bağlı olabileceği gibi, genetik yatkınlığın çevresel faktörlerce belirginleştirilmesi de sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle allerjenlerle temasın azaltılması ile astım insidansının azalacağı düşünülmektedir. Allerjenle erken dönemde tanışmanın allerjik cevap eşiğini düşürerek duyarlanmayı hızlandırdığı yaygın görüş olmakla birlikte, allerjik cevabın eşiği yükseltmek suretiyle toleransı arttırdığı şeklinde tersine görüşler de mevcuttur (18). Ailesinde atopi ve astım öyküsü olan bebeklerde intrauterin dönemde ve yaşamın ilk 2-3 yılında karşılaştıkları çevresel allerjenler astım gelişiminde rol oynamaktadır. İntrauterin dönemde annenin aldığı allerjenler (19) ve sigara (20) fetusu

duyarlı hale getirebilmektedir. Atopik anneden doğan bebeklerin kord kanından alınan T lenfositlerin solunan havadaki allerjenlere cevap vermesi, allerjenlerin plasenta yoluyla fetüse geçerek duyarlanmaya yol açtığını göstermektedir (19). Doğumdan sonraki dönemde karşılaşılan allerjenler, evde sigara içilmesi, hava kirliliği, hamamböceği ve viral solunum yolu enfeksiyonları da bebeğin duyarlı hale gelmesinde rol oynamaktadır. Bebeklik çağında geçirilen kabakulak, tüberküloz gibi enfeksiyonların atopi ve astım oluşmasını önlediği, yine sık geçirilen bebeklik enfeksiyonlarının interlökin (IL)-12, interferon- γ (IFN- γ) ve TNF- α (tümör nekrozan faktör- α) sentezini artırarak Th2 yanıtını baskıladığı ve atopi ile astım riskini azalttığı kabul edilmektedir (14, 18, 20). Çiftlik hayvanları ile temas, endotoksine maruziyet, parazitik barsak enfeksiyonu, laktobasillus gibi bazı faktörlerin ise atopiden koruyucu olduğu düşünülmektedir (21).

2.1.2. İmmün yanıtın gelişimi

Astımın temelinde yatan olay havayollarının kronik inflamasyondur. Havayolu inflamasyonunun gelişiminden sorumlu tutulan olay ise CD4+ T hücrelerinin uygunsuz aktivasyon ve sitokin üretimidir. CD4+ T hücreleri 2 alt gruba ayrılır: Th1 ve Th2. Th1 lenfositler IFN- γ , TNF- β , IL-2, IL-12, IL-18'i salgılar. Bu sitokinler hücrel immünitede rol alır, ayrıca hücre içi patojenler ve virüslara karşı savunmada etkilidir. Ayrıca Th1 lenfositler IL-2 ve IFN- γ salgılayarak gecikmiş tip immün yanıtta ve spesifik sitotoksik lenfositlerin (CD8+ T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler) aktivasyonunda rol oynar. Th2 lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ü üretir, B lenfositlerin farklılaşma ve çoğalmalarında, antikor üretiminde ve hücre dışı patojenlere karşı savunmada etkilidir. IL-4, IgG'den IgE'ye izotip dönüşümünü yani IgE sentezini gerçekleştirir. IL-3, granüosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve TNF- α her iki alt grup tarafından da üretilir (12).

T lenfositlerin, Th1 veya Th2 olarak farklılaşmasında değişik faktörler rol oynar. Eğer ortamda eozinofil, bazofil ve mast hücreleri tarafından salınan IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa T lenfositler Th2 olarak farklılaşırken, IL-12 ve IFN- γ 'nın yoğun olarak bulunması Th1 farklılaşmasına neden olmaktadır. Th1 ve Th2 fenotipi arasındaki dengeyi sağlayan immün yanıt, antijenin özelliklerinin nasıl bir etkisi olduğu konusu tam olarak açık değildir (12).

Th1 ve Th2 lenfositler karşılıklı olarak birbirlerini kontrol etmektedir. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-10, Th1 ve doğal öldürücü hücrelerin sitokin salgısını

baskılar. Th1 lenfositler ise salgıladıkları IFN- γ ile Th2 lenfositlerden salgılanan IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-10 tarafından aktiviteleri kontrol edilen bazofil, mast hücresi ve eozinofillerin proliferasyon ve farklılaşmalarını engeller (12).

Atopik astımda bilinen bir antijen ile, nonatopik astımda ise çevresel, meslekî, enfeksiyöz veya henüz tam olarak belirlenemeyen nedenlerle immün yanıt gelişir (10, 11, 17). İnhalasyon yoluyla alınan antigen, solunum yolu epitelinde ve submukozada bulunan alveoler makrofaj ve mukozal dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC: antijen presenting cell) tarafından fagosite edilerek parçalanır. Antijeni alan dendritik hücre bölgesel lenf noduna göçer. Antijen parçacığı (epitop) dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC (Major Histocompatibility Complex) Class II doku uyum molekülü aracılığı ile CD4+ lenfositlere sunulur. Aynı zamanda dendritik hücrelerden açığa çıkan IL-1 de T lenfositleri uyarır. Böylece antijen spesifik T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu indüklenir. Aktive T lenfositler yüzeyinde kemokin reseptörleri (CCR3, CCR4 ve CCR8) ekspresyonu gerçekleşir ve dolaşıma katılırlar. Dolaşımdaki T lenfositler kemokin gradientine göre inflamatuvar bölgelere göç ederler. Hava yollarına göç etmiş olan T lenfositler, T hücre reseptörleri (TCR) ile antijen sunan hücre üzerindeki Class II MHC bölgesinde sunulan spesifik antijenini tanırlar. Bu uyarılma sırasında antijen sunan hücre ile T lenfosit arasında gerçekleşen B7/CD28, leukocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)/ Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), CD40/CD40 ligand ve CD30 ligand/CD30 moleküllerinin karşılıklı etkileşimi kostimülatör olarak rol oynar. Antijen sunan hücreler ile etkileşen CD4+ lenfositler mikroçevrede IL-12 ve IL-18 varlığında, Th1 hücrelere farklılaşırken, IL-4 varlığında ise Th2 hücrelere dönüşür. Allerjik inflamasyondan sorumlu olan Th2 hücrelerdir. Th2 hücrelerince üretilen IL-4 ve IL-10, Th1 hücrelerden IFN- γ gibi sitokinlerin salınımını azaltır ve Th2 hücrelerin oluşumunu artırır. Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinde izotip değişimine ve IgE sentezine neden olur. Böylece allerjik inflamasyonun ilk basamağı, yani duyarlanma (sensitizasyon) gerçekleşmiş olur (14, 16, 22).

Antijen spesifik IgE molekülleri mast hücresi yüzeyinde bulunan yüksek affiniteli IgE reseptörüne (Fc ϵ RI) bağlandıktan sonra antijen ile ikinci kez karşılaşmada iki IgE molekülü arası köprüleşme meydana gelir. Antijen sunan hücrelerin yüzeylerinde de Fc ϵ RI bulunur. Antijen spesifik IgE'ler bu reseptörlere de tutunur. Böylece ilk duyarlanma oluşuktan sonra antijen sunan hücreler IgE aracılığı ile çok küçük konsantrasyonda bile antijeni tanıyabilme ve sunabilme özelliğine kavuşur. IgE'ler arasındaki köprüleşme sonucu mast hücrelerinden hem mediatör salınımı (degranülasyon) olur, hem de yeni

mediatör sentezi başlar. Fibroblast, düz kas ve epitelyal hücrelerde kemokin üretimi artar. Mast hücrelerinde sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, IgE uyarısı ile lökotrienler, trombosit aktive edici faktör ve prostaglandinler (PG) gibi yeni mediatörler sentezlenir. Mast hücrelerin salınan mediatörler özellikle histamin ve lökotrienler, erken allerjik reaksiyonda rol oynarken, sitokinler ise geç faz allerjik cevabı uyarır (23).

Bu proinflatuar mediatörlerin ve kemoatraktan moleküllerin üretimi, kronik astım gelişimine neden olan olaylar zincirini başlatır. Bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, müküs sekresyonu ve bronkospazm oluşturarak astımlı hastada akut inflamatuvar atakların ortaya çıkmasına neden olur (14).

2.1.2. Erken ve geç astmatik yanıt

Atopik bireylerde duyarlı hale gelmiş hava yollarında allerjenle tekrar karşılaşılması durumunda meydana gelen inflamatuvar cevap, erken ve geç astmatik yanıtlar şeklinde ikiye ayrılabilir. Allerjenle temas sonrası dakikalar içinde hızla ortaya çıkan, 30-60 dakika kadar sürebilen ve yaklaşık 90 dakikada yatışan erken astmatik yanıt, aktive mast hücreleri ve bazofillerin varlığı ile karakterizedir. Bu hücrelerden salınan histamin, PGD₂, lökotrienler ve kininler erken faz reaksiyonun meydana gelmesinde rol oynamaktadır. Erken astmatik yanıt, bronşial düz kas spazmı, hava yollarındaki lokal ödem ve artmış mukus sekresyonu sonucunda hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir (24).

Allerjenle karşılaştıktan yaklaşık olarak 3-4 saat sonra ise geç astmatik yanıt başlar, 4-8 saat içinde maksimum yoğunluğa ulaşır. Havayollarına inflamatuvar hücre akışı sonucunda geç faz hava yolu obstrüksiyonu ve artmış bronş cevaplılığı gelişir. Bu dönemde oluşan havayolu obstrüksiyonu 12-24 saat içinde düzelir. Havayollarının CD4⁺ Th2 hücreler ve eozinofiller tarafından infiltrasyonu, geç astmatik yanıtın önde gelen bulgusudur ve bu hücrelerle, bunların inflamatuvar ürünlerinin varlığı hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. İnflamatuvar uyarılara karşı meydana gelen erken astmatik yanıtta salgılanan sitokinler ve kemokinler, inflamasyon bölgesine T lenfositler ile eozinofillerin göçü ve aktivasyonunda rol oynayarak geç astmatik yanıtın oluşmasını doğrudan etkilemektedir (24).

Allerjik inflamasyonda eosinofiller önemli rol oynarken monositler, lenfositler, bazofiller ve nötrofiller de dikkat çeker (25). Th2 hücrelerinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofiller için önemli büyüme faktörleridir (14, 16, 23). IL-5 spesifik olarak

eozinofilleri kemik iliğinden başlayarak bütün aşamalarda uyarır, yaşam süresini uzatır, dokuya geçişini arttırır ve apoptozunu azaltır (23). Akciğerlerin allerjik eosinofilik inflamasyonu 2 yoldan düzenlenebilir: IL-5 ile eotaxin ve IL-4 ile IL-13. IL-5 periferik eozinofiliyi ve eotaxinle sinerjistik olarak bu hücrelerin dokuda birikimini uyarır. IL-4 ve IL-13 ise eozinofillerin akciğer vasküler yatağından dokuya geçişini kontrol ederler (14). Bunu eozinofil ve endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerini ortaya çıkararak sağlarlar. Atopik astımlı vakaların havayolu epitelyal hücrelerinde, normal sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında ICAM-1 molekülünün belirgin arttığı tespit edilmiştir (12). Bronş mukozasında sayıları ve aktiviteleri artmış olan mast hücreleri ve Th2 lenfositlerden açığa çıkan sitokinler mukozaya eozinofillerin göçüne neden olmaktadır. Sitokinlerden IL-5'in uyarısı ile kemik iliğinde differansiye olup, matürasyonunu tamamlayan eozinofiller dolaşıma geçerler. Kapiller kanda endotele rastgele temas ederek akıp giden eozinofiller, sitokinlerin uyarısı ile kapiller endotelde ekspresyonu artan adezyon molekülleri aracılığı ile endotel üzerinde yuvarlanmaya başlar (rolling) ve hızları yavaşlar. Adezyonun ilk aşamasında selektin grubu adezyon molekülleri rol oynar. Eozinofiller, yüzeylerinde yapısal olarak bulunan L-selektin ve Sialyl-Lewis X (CD15) aracılığı ile endotelde beliren E-selektin ve P-selektine bağlanır. Selektinler eozinofilleri, kapiller endotele zayıf ve reversibl bağlar ile bağlamaktadır (14, 16). Daha sonra Th2 lenfositlerden ve mast hücrelerinde açığa çıkan IL-4, IL-5 gibi sitokinler nötrofillerde bulunmayan, sadece eozinofil, monosit ve lenfositlerde bulunan bir adezyon molekülü olan VLA-4'ün (very late antigen-4) hücre yüzeyinde belirmesine neden olur. Eozinofiller üzerindeki VLA-4'ün geçici aktivasyonunu kemokinlerden RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) de indüklemektedir. Böylece nötrofiller endotele tutunmazken, eozinofiller VLA-4 aracılığı ile endoteldeki ligandı olan VCAM-1'e (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) bağlanarak ortamda birikir. Bu olay, bronşial astmada selektif eozinofilik inflamasyonu açıklayan bir mekanizma olarak kabul görmektedir. Endotele sıkıca bağlanıp, inflamasyon bölgesinde tutulan eozinofiller adezyon molekülleri aracılığı ile endoteli geçerek (diapedez) interstisyel dokuya gelir (14, 16, 23).

Bronş mukozasına göç eden eozinofillerin ortamda bulunan IL-4, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerle apoptozu yavaşlar, yaşam süreleri uzar ve aktive olurlar (14, 23). Yüzey reseptör sayıları ve inflamatuvar mediatör üretimleri artar, degranüle olur ve sitotoksik etkileri artar. IL-5 kemokinlerle birlikte eozinofillerin dokuya çekilmesini ve infiltrasyonu arttırır. TNF- α , IL-1 ve IL-4 moleküllerinin belirginleşmesini arttırırken IL-4 aynı zamanda IgE sentezini regüle etmeye devam eder. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce

sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan major basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler açığa çıkar. Bunlardan MBP ve ECP bronş epitelini için kuvvetli toksik maddelerdir. Bronş epitelinin zedelenmesine, bütünlüğünün bozulmasına ve deskuamasyonuna neden olurlar. (14, 23).

Kronik astımlı hastaların bronş mukozasında oluşan diğer önemli bir değişiklik bazal membran altında bağ dokusu artışıdır. Astımda mast hücreleri ve eozinofillerin esas hedefi bronş epitelidir. Epitelyal bazal membranın proteolitik harabiyeti ve subepitelyal miyofibroblastların uyarılması ve çoğalması sonucu remodelling oluşur (14). "Remodelling" in kelime karşılığı yeniden (normalde) veya farklı şekilde (patolojik olarak) yapılanmadır. Remodelling inflamasyon sonucu oluşan doku hasarına tamir cevabı şeklinde gelişen dinamik ve kompleks bir süreçtir. Astımda remodelling farklı şekilde gerçekleşir ve farklı yapılanan doku havayoludur. Epitel hücrelerinden, mast hücrelerinden ve eozinofillerden açığa çıkan IL-1, triptaz, transforming growth faktör- α (TGF- α) ve β (TGF- β) ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile bazal membran altında fibronektin, tip I, tip III ve tip V kollajen birikerek subepitelyal fibrozise neden olmaktadır (14, 26). Sonuç olarak duvar kalınlaşması, subepitelyal fibrozis, müköz metaplazi, miyofibroblast hiperplazisi ile miyosit hiperplazi ve hipertrofisi meydana gelir (26).

Astımlı hastalarda tespit edilen bronşial mukozadaki eozinofilik inflamasyon, astımlı kişinin atopik olup olmaması ile ilişkisiz olarak meydana gelmektedir. Atopik hastalardaki inflamasyonun hücreli oluşumu eozinofil, mast hücreleri ve T lenfositlerden zengin iken, nonatopik hastalarda nötrofil ve mast hücreleri rol oynar, özellikle nokturnal astımda nötrofillerin varlığı daha belirgindir (11, 25).

Sonuç olarak astım, klinik şiddetinden bağımsız olarak hava yollarında meydana gelen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astımın gelişiminde birbirleriyle ve çevre ile etkileşen birçok genin etkisi vardır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin de etkisiyle bronş mukozasında kronik eozinofilik bir inflamasyon oluşur. İnflamasyona bağlı oluşan epitel hasarı ve fonksiyon bozukluğu, uyarana bağlı hava yolu daralmasını uyarır. Allerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, sigara, egzersiz gibi tetikleyen faktörler kronik havayolu inflamasyonunun alevlenmesine, dolayısı ile akut astım ataklarına neden olur. Havayolu inflamasyonu ve buna bağlı iyileşme süreci, skar oluşumu ve dokunun patolojik olarak yeniden yapılanmasına yol açar. Hastalığın başlangıcında akut inflamatuvar atakların neden olduğu bronkospazm ve ödem sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonu reversibl özellik gösterirken, hastalığın ilerlemesi ve mukozada yapısal

değişikliklerin ortaya çıkmasıyla kalıcı hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Bu nedenle astımlı hastalarda antiinflamatuvar tedaviye kalıcı yapısal değişiklikler yerleşmeden, mümkün olduğu kadar hastalığın erken dönemlerinde başlanması ve atakların önlenmesi çok önemlidir (14, 26).

Daha önce de belirtildiği gibi viral enfeksiyonlar çocuklarda astım atağını en sık tetikleyen faktörlerdir (27). Bunlar içinde *rinovirus*, *respiratuar sinsitial virus (RSV)*, *parainfluenza virus* ve *adenovirus* en önemlileridir. Virus ilişkili ataklarda eosinofille düzenlenen inflamasyon, IFN- γ üretiminin bir parçası olabilir, çünkü IL-3, IL-5 ve GM-CSF ile birlikte IFN- γ eozinofil ömrünü uzatır (14). *RSV*, *parainfluenza virus*, *rinovirus* ve daha az sıklıkla *adenovirus*, astımı kompleks birçok yolla alevlendirebilir. *Rinovirus* bronş epitel hücresinde çoğalır ve lökositleri etkileyebilen RANTES ve GM-CSF salınımını uyarır. *Rinovirus* havayolu makrofajlarının antiviral etkili IFN- γ ile proinflamatuvar etkili IL-1 ve TNF- α 'yı salgılamasını uyarır (22). *M. pneumoniae* gibi diğer mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar da astımın akut atakları ile ilişkilidir (28). Diğer bir atipik solunum yolu patojeni olan *C. pneumoniae* akut solunum yolu hastalıklarının önemli sebeplerinden birisidir (29). Hahn ve ark. akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile erişkin başlangıçlı astım arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir (30). Emre ve ark. da akut astım atağına sahip çocuklarda *C. pneumoniae* enfeksiyonu insidansını incelemişlerdir (31). Bir çalışmada çocuklardaki akut astım ataklarında en sık etken *rinovirus* (%46.9), ikinci sıklıkta *RSV* (%21.4) saptanırken *C. pneumoniae* sıklığı %4,5 oranında bulunmuştur (32).

Astımın ağırlığı ne olursa olsun her astımlı herhangi bir zamanda akut astım atağı geçirebilir ve bu atağın ağırlığı astımın ağırlığından bağımsızdır. Yani atak tedavisiz düzelebilecek kadar hafif olabileceği gibi ölümcül de olabilir. Bu sebeple astım atağının öncelikle önlenmesi, eğer oluşmuş ise de tedavisinin en erken ve en iyi şekilde yapılması önemlidir. Bunun sağlanabilmesi için ise atağa sebep olabilecek faktörlerin iyi belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması gereklidir.

2.2. CHLAMYDIA PNEUMONIAE

Klamidya türleri, *Chlamydiales* takımında *Chlamydiaceae* ailesinde yer alan mikroorganizmalardır. Klamidyalar hem DNA ve hem de RNA içermeleri, bölünerek çoğalmaları, gram negatif bakterilere benzer sert bir duvara sahip olmaları, ribozom ve

metabolik aktivite sağlayan çeşitli enzimlerinin bulunması ve antibiyotiklere duyarlı olmaları nedeniyle bakteriler arasında yer almaktadır (33).

Antijenik yapılarına, hücre içi inklüzyonlarına, sülfonamidlere duyarlılıklarına ve yaptıkları hastalıklara göre *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* ve *Chlamydia pneumoniae* olmak üzere üç patojen tür bulunmaktadır. Tayvan’da 1965 yılında trahomlu bir çocuğun gözünden izole edilen TW-183 (Taiwan) ile Amerika’da 1983 yılında farenjitli bir hastanın boğazından izole edilen AR-39 (Acute Respiratory) suşlarının isimlerinin birleştirilmesiyle TWAR ismi türetilmiştir. TWAR etkeni, ilk kez 1989 yılında klamidya cinsinin üçüncü türü olarak *C. pneumoniae TWAR* adıyla sınıflandırılmıştır (34). TWAR serotipi tektir ve yüzey antijenleri tipe özgüldür (29).

2.2.1. Hayat siklusu

Klamidyaların üremeleri sırasında yapısal ve işlevsel olarak birbirinden farklı iki form ortaya çıkar. Klamidyalar daha küçük hücre dışı form olan “elementer cisimcik (elementary body, EB)” ve daha büyük çoğalabilen hücre içi form olan “retikülat cisimcik (reticulate body, RB)” olmak üzere bifazik hayat siklusuna sahiptir. EB’leri 310-400 nm, RB’ler 360-660 nm çapındadır (33).

Klamidyalar zorunlu hücre içi patojenler olup, mukozal epitelyal hücre içine girişleri hücre içi hayat ve bunu izleyen büyüme için gereklidir. EB duyarlı konak hücrelerine tutunur ve fagosite edilir. Fagosite edilen EB’lerde depo edilmiş ATP (adenozin trifosfat) ve ATPaz, indirgeyici etkenlerle aktive olur. Fagositozdan 7-8 saat sonra EB’ler büyür, yapısal olarak değişir ve daha az yoğun olan, konak hücresinin enerji depolarını kullanarak çoğalan ve karakteristik sitoplazmik inklüzyonları oluşturan RB’lere dönüşür. RB’ler hücre çekirdeğinin yanına, golgi bölgesine göç eder. Enfeksiyonun başlamasından 18-30 saat sonra RB’ler ortadan ikiye bölünerek çoğalır. Oluşan yeni partiküllerin vakuolün içini doldurmasıyla hücre sitoplazmasında inklüzyon cisimcikleri ortaya çıkar. RB’ler hücre lizis olmadan önce EB forma geri döner. Enfeksiyöz EB’ler vakuolü parçalayarak veya ekzositoz yolu ile hücre dışına yayılır ve diğer hücreleri infekte eder (29). İn vitro hayat siklusu 3-4 gün içinde tamamlanır (35).

C. pneumoniae mukozal epitelyal hücreler haricinde monosit/makrofajlarda ve endotelyal hücreler ile düz kas hücrelerinde de enfeksiyon oluşturma yeteneğine sahiptir (36, 37, 38).

2.2.2. Epidemiyoloji

C. pneumoniae enfeksiyonunun epidemiyolojisi üzerine mevcut bilgilerin çoğu *C. pneumoniae* spesifik MIF (mikroimmünfloresan) test ile yapılan serolojik çalışmalardan elde edilmiştir. Seroepidemiyolojik çalışmalara göre *C. pneumoniae* enfeksiyonu hem endemik hem de epidemik olarak görülebilmektedir. Bu çalışmalar *C. pneumoniae*'nın dünya çapında enfeksiyonların yaygın sebeplerinden biri olduğunu da göstermiştir. Hemen hemen herkes hayatının bir döneminde enfekte olur ve reenfeksiyon sıklıkla gözlenir. Enfeksiyonun insidansı 2-10 yılda bir pik yapar, ancak belirgin mevsimsel periyodisitesi yoktur (33).

C. pneumoniae 'ya ait enfeksiyon prevalansı bölgelere göre değişebilmesine rağmen dünya çapında dağılıma sahiptir (29, 39, 40, 41). İzmir'de yapılan bir çalışmada *C. pneumoniae* spesifik IgG seropozitivitesi sağlıklı erişkinlerde %64,3, çocuklarda %18,7 olup en yüksek seropozitivite %77 ile 15-19 yaş grubunda bulunmuştur (41).

C. pneumoniae 'ya karşı gelişen antikolar, tropikal ve gelişmekte olan ülkeler haricinde beş yaş altındaki çocuklarda düşük oranlarda saptanır. Ancak *C. pneumoniae* prevalansı beş yaştan 14 yaşa kadar dramatik olarak artar. Bu nedenle yirmili yaşlarda insanların yaklaşık %50'i organizmaya karşı saptanabilir düzeylerde antikora sahiptir. Seroprevalans yüksek yaş gruplarında daha düşük hızda artmaya devam eder ve yaşlılarda %75 oranına ulaşır. 15 yaş altında her iki cinsiyette seroprevalans yaklaşık eşittir, ancak erişkin erkeklerde seroprevalans erişkin kadınlardan önemli derecede yüksektir ve bu durumun sebebi bilinmemektedir (29).

İnsanlar *C. pneumoniae*'nin tek bilinen rezervuarıdır ve geçişin solunum yolu sekresyonları ile insandan insana olmaktadır (29, 33). *C. pneumoniae* 'ya ait enfeksiyonun inkübasyon dönemi, diğer birçok solunum yolu patojeni için olandan daha uzun olmak üzere birkaç haftadır (33).

2.2.3. Klamidyaya karşı meydana gelen immün yanıt

Klamidyaların gruba (cins) ve türe özgül antijenleri vardır. Grup antijenleri, (immünodominant komponent) 2-keto-3-deoksi oktonik asit içeren, ısıya dayanıklı lipoprotein-karbonhidrat kompleksleridir. Türe özgül antijenler ise florokarbon veya deoksilat ile grup antijenleri uzaklaştırıldıktan sonra, hücre duvarına bağlı kalan dış membran proteinleri (MOMP: Major Outer Membrane Protein)'dir. MOMP'ta bulunan

türe özgöl epitoplardan sisteince zengin 60-kDa protein oldukça immünojeniktir. Cinse özgöl antijenler lipopolisakkarit, tür ve serotipe özgöl antijenler polipeptid yapısındadır (33). Grup spesifik lipopolisakkaritlere karşı gelişen antikorlar kompleman fiksasyon, immünoblotting veya ELISA ile gösterilebilir (29). Türe özgöl antijenler MIF yöntemi ile belirlenir (33).

C. pneumoniae hem hümmoral hem de hüccresel immün cevabı uyarır. Genellikle hücre içi yerleşimli bakteriler olduğu için hüccresel immünite klamidyal enfeksiyona karşı esas rolü oynar (35). Organizmanın temizlenmesinden büyük oranda sorumlu olmasına rağmen, hüccresel immünite inflamasyon gelişimine yol açtığından dolayı konak için zararlı sonuçlar doğurabilir. *C. pneumoniae* için CD8+ T hücreleri korunmada kritik rol oynar. CD4+ T hücreleri özellikle geç fazda katkıda bulunur (42). Antikorların enfeksiyondan korunmada ve iyileşmedeki etkisi kesin olarak bilinmemektedir.

C. pneumoniae enfeksiyonu serum IgM, IgG, IgA (29) ve IgE (43) cevabını uyarır. *C. pneumoniae* 'ya karşı oluşan bu antikorlar, EB'leri veya infekte hücreleri (inklüzyonları) kullanmak suretiyle hazırlanan antijenlerle floresan antikor testi veya ELISA ile tespit edilebilir. MIF testi ile akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu tanı kriterleri antikor titresinde dört katlık artış veya IgM titresinin 1:16'dan büyük olması veya IgG titresinin 1:512'den büyük olmasıdır. IgG titresi 1:16'ya eşit veya büyük ise ve 1:512'den küçük ise geçirilmiş enfeksiyon kabul edilir. IgG ve IgM titresi $\leq 1:8$ ise negatif kabul edilir (29).

Primer enfeksiyonda *C. pneumoniae* 'ya karşı spesifik IgM antikorları, enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 3-4 hafta, IgG antikorları 3-8 hafta sonra saptanabilir. IgM antikor titresi akut enfeksiyondan 2 ay sonra düşmeye başlar, 4-6 ay sonra genellikle kaybolur. IgG antikorları ise 2-3 yıla kadar yüksek titrelerde kalır. Reenfeksiyonlarda ve reaktivasyonlarda ise IgM antikorları ya hiç oluşmaz veya düşük titrededir. Buna karşılık, IgG antikorları 1-2 hafta içinde yüksek titrelerle ulaşır. IgG antikorlarının yüksek titrede devamlılık göstermesi ve bunun yanısıra yarılanma ömrü bir hafta olduğu için hızla kaybolması beklenen IgA antikorlarının persistansı kronik enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir (35). IgE antikorlarının varlığı üzerine çalışmalar astımlı hastalar üzerinde yapılmış olmakla birlikte (43) IgE'nin oluşma ve kaybolma zamanı hakkında kesin veri bulunmamaktadır *C. pneumoniae* enfeksiyonunu takiben gelişen immünite koruyucu değildir. Dolayısı ile endojen ve eksojen reenfeksiyonlar gelişebilir (33).

Bu mikroorganizma canlılığını sürdürebildiği ancak çoğalamadığı latent dönemde klamidyal 60-kDa heat shock protein (hsp60) adlı "stress" protein üretimine devam eder.

Persistan hücre içi inklüzyonlar, iyi tanımlanmış kronik inflamatuvar klamidyal hastalıklarda saptanan ve yüksek oranda immünojenik protein olan klamidyal hsp60'ı büyük miktarlarda içerir. Bu protein üretildiği alanda güçlü konak inflamatuvar cevabı uyarma yeteneğine sahip olup doku hasarı ve skar oluşumunda etkili görünmektedir (29, 35).

2.2.4. Persistan *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonu

Klamidya persistanlığa ve kronik enfeksiyon oluşturmaya doğal eğilimlidir. Bu enfeksiyonlar konağa zarar vermedikçe sessiz ve semptomsuz seyrettiği için gözden kaçır. Geri dönüşümsüz doku hasarı tedavi başlatılmadan oluşabilir.

Persistans, organizmanın canlılığını sürdürebildiği ancak kültürlerin negatif kaldığı, klamidya ile konak hücrenin uzun süreli birlikteliği olarak tanımlanır. Persistanlığa yol açan faktörler kısmen bilinmektedir. Persistan iken mikroorganizma canlı olup uykudadır, çoğalamaz. *C. pneumoniae*'nin tedavi sonrası persistanlık oranı %13-56 arasında değişmektedir. Bazı hastaların solunum yolu sekresyonlarında 2^{1/2} yıla kadar uzayabilen sürelerde tespit edilmiştir (35).

2.2.5. İmmünopatolojik mekanizmalar

Primer *C. pneumoniae* enfeksiyonu, reenfeksiyona kısmî direnç oluşturur, ancak inflamatuvar değişikliklere karşı hiçbir koruma sağlamaz, sonuçta reenfeksiyonda da eşit miktarda güçlü inflamatuvar cevap gözlenir (44). Primer *C. pneumoniae* enfeksiyonunda immün cevap lenfosit proliferasyonu ve IFN- γ salınımı şeklindedir (42). IFN- γ üretimi ve artmış lenfoid reaksiyonla Th1 tipi hücresel immün cevap ise reenfeksiyonun karakteristik özelliği olup, T hücre hakimiyeti gözlenir (45). *C. pneumoniae* enfeksiyonu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve nötrofil kemotaksisi gibi potansiyel olarak astımla ilişkili lokal immün cevabı arttırabilir (46).

İmmünopatolojik doku hasarı hem rekürren hem de persistan enfeksiyonları takip eder görünmektedir ve büyük oranda klamidyal hsp60'a karşı immün cevabın sonucudur. Ayrıca enfekte hücrelerden salgılanan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve parçalanmış hücrelerden hücresel unsurların serbest kalması doku hasarı ve skar oluşumuna belirgin şekilde katkıda bulunur. *C. pneumoniae* enfeksiyonunun in vitro insan düz kas hücrelerinde IL-6 ve basic fibroblast growth faktör (bFGF) üretimini

artırdığını gösterilmiştir. Bu durum *C. pneumoniae*'nin düz kas hücrelerinde sitokin cevabını etkilediği ve bu şekilde havayolu duvarındaki yeniden yapılanmaya katkıda bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır (47).

Chlamydial hsp60'ın persistan olarak veya tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu mukozal epitelyal hücreler veya alveoler makrofajlardan sentez ve salınımı, kronik inflamasyonu kuvvetle artıran uzamış antijenik uyarıyı sağlar ve sonuçta astımlı akciğerlerde immünopatolojik doku hasarı ile skarlaşmaya yol açar (44).

2.2.6. Klinik

Semptomsuz enfeksiyon veya tanımlanmamış hafif semptomatik hastalık, enfeksiyonun en sık şekli olmasına rağmen pnömoni ve bronşit, *C. pneumoniae* ile birlikte en sık tanımlanan hastalık tablolarıdır. Erişkinlerdeki pnömoni vakalarının %10'u, sinüzit ve bronşitlerin %5'inden *C. pneumoniae* sorumludur (29). Bir çalışmada ise solunum yolu enfeksiyonuna sahip hastaların %70'inde *C. pneumoniae* spesifik IgG antikoru pozitif iken akut enfeksiyon sıklığı astımlılarda %57.1, pnömonililerde %35, bronşitlilerde %25 bulunmuştur (48).

Ağır sistemik *C. pneumoniae* enfeksiyonu seyrek olmakla birlikte görülebilir. *C. pneumoniae* akut ve kronik solunum yolu enfeksiyonları (otitis media, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, kistik fibrozisin akciğer alevlenmeleri, astım v.s.) yanısıra eritema nodozum, Reiter sendromu, sarkoidoz gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile *C. pneumoniae* enfeksiyonu arasındaki ilişki hem seroepidemiyolojik çalışmalar hem de aterom plağında organizmanın varlığının gösterilmesi ile bildirilmiştir (29).

C. pneumoniae'nin neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu (%70) asemptomatiktir veya sadece hafif semptom verir, ancak küçük bir kısmı (%30) çok ağır toplumdan edinilmiş pnömoni, bronşit ve değişik üst solunum yolu hastalıklarına sebep olur (29).

C. pneumoniae enfeksiyonunun klinik semptomları diğer solunum yolu patojenlerince oluşturulanlarla birkaç ayırıcı özellik dışında benzerdir. Subakut başlangıçlı solunum yolu enfeksiyonu ve farenjit sık görülür. Farenjitin iyileşmesi ve ardından bronşit veya pnömoni gelişimi şeklinde bifazik durum yaygın olarak gözlenir. Sinüs enfeksiyonu bulguları genellikle diğer solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. Pnömoni genellikle

hafif seyretmesine rağmen iyileşme antibiyotik kullanımına rağmen yavaştır ve öksürük ve halsizlik haftalarca sürebilir (29).

Lökosit sayısı genellikle normaldir, eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla yükselmiştir (29).

2.2.7. Tedavi

C. pneumoniae enfeksiyonu kronikleşmeye eğilimlidir ve bu durum tedavi başarısızlığı ile birlikte. EB'ler metabolik olarak inaktiftirler ve antibiyotiklerle öldürülemezler. Persistan enfeksiyonun karakteristiği olan RB'ler ise metabolik olarak baskılanmış olduklarından antibiyotiklere muhtemelen dirençlidirler. Dolayısı ile etkin bir tedavinin yapılabilmesi için EB'lerin halen bilinmeyen hayat süreleri belirlenmeli ve antibiyotik tedavisi daha önce forme olmuş EB'lerin enfeksiyonun yeni siklusuna sebep olmasını önleyecek ve yeterli süre dokuda inhibitör düzeyi sağlayabilecek şekilde düzenlenmelidir. Ayrıca enfeksiyonun akut/kronik olup olmadığı belirlenerek tedavi süresi ayarlanmalıdır (44). İn vitro sürekli *C. pneumoniae* enfeksiyonu modelinde yapılan bir çalışmada 30 günlük azitromisin, klaritromisin ve levofloksasin tedavisi ile enfeksiyon elimine edilememiştir (49).

Akut enfeksiyona sahip olguların 7-10 günlük tedavi rejimleri sonrasında sık relaps gösterdikleri belirlenmiş, bu yüzden 2-3 haftalık tedavi süresi önerilmiştir. Persistan solunum yolu enfeksiyonuna sahip olgularda ise önerilen tedavi süresinin üç hafta veya daha uzun tutulmasıdır (50).

Welsh ve ark. *C. pneumoniae*'nın 13 suşuna karşı azitromisin, klaritromisin, eritromisin ve tetrasiklinin in vitro aktivitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında en etkin ajanların klaritromisin ve azitromisin olduğunu, bunlardan sonra tetrasiklin ve eritromisinin geldiğini bildirmişlerdir (50). Klaritromisin in vitro *C. pneumoniae*'ya karşı en etkin antibiyotiklerden birisidir ve mükemmel doku ve hücre içi penetrasyona sahiptir. Ayrıca, klaritromisinin kanıtlanmış antiinflamatuvar etkileri (51, 52, 53, 54) ilacın astımlı hastalardaki *C. pneumoniae* enfeksiyonunda kullanımında tercih sebebini oluşturmaktadır. Uzun süreli klaritromisin tedavisi alan erişkin steroid bağımlı astımlı hastalarda steroid ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (55).

2.2.8. Astım etyopatogenezinde *Chlamydia pneumoniae*'nin rolünü düşündüren bulgular

Astım, ortaya çıkışı ve kalıcı olmasında solunum yolu mukozası inflamasyonunun rol oynadığı, havayollarının kronik bir hastalığıdır. Bu inflamatuvar cevabın devamlılığından sorumlu mekanizmalar kısmen bilinmektedir. Enfeksiyonlar, bronş duvarı inflamasyonunu uyarıcı etkileri ve süt çocukluğu döneminde geçirildiklerinde immün cevaplar üzerine uzun dönem etkileri nedeniyle astım patogenezinde katkıda bulunabilir. Çünkü solunum yolu enfeksiyonunun tipi, uyarılacak Th1 veya Th2 sitokin profilinin belirlenmesinde kritik role sahiptir. Doğal bakteriyel enfeksiyonlar ve aşılar (*M. tuberculosis* gibi) Th1 sitokin profilinin uyarılmasına yardımcı iken, aşılar veya doğal viral enfeksiyonlar (*RSV* vs.) Th2 sitokin tipini uyarır.

Akut viral enfeksiyonlar hem erişkin hem de çocuklarda astım atağını başlatabilirler. Çocuklardaki astım ataklarının %80'e yaklaşan oranlarda viruslarca tetiklendiği bildirilmiştir (27). Bakteriyel enfeksiyonlar daha az rol oynuyor görünmekle birlikte, bazıları özellikle akut astım atakları ve hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmuştur. *C. pneumoniae* da suçlanan mikroorganizmalardandır.

Kronik enfeksiyonların astım patogenezindeki yeri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik ve deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen veriler *adenovirus* (56) ve *RSV* (57) başta olmak üzere virusların ve *C. pneumoniae* (58, 59) ve *M. pneumoniae* (28) olmak üzere iki atipik bakterinin muhtemelen persistan enfeksiyona yol açabileceğini ve astım patogenezinde rol alabileceğini göstermiştir.

C. pneumoniae'nin akut enfeksiyonu sonrasında metabolik olarak inaktif ve bu yüzden de antibiyotik dirençli olan atipik persistan inklüzyonların gelişimi ile karakterize hücre içi hayat siklusu başlar; bu biyolojik davranış akut semptomatik hastalığı takiben antibiyotiklerle tedavisi zor olan persistan semptomlarla karakterize klinik gidişe yol açar (29).

C. pneumoniae enfeksiyonu proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6), (46), IL-10, IL-12 (60) üretimi gibi astım ile potansiyel ilişkili olan lokal immünolojik cevabı uyarır. Konak hücreleri hücre içi bakteriyel invazyona apoptoz ile cevap verebilir. Apoptotik cevap hücre içi bakterilerin öldürülmesini hızlandıracağından apoptozdan korunma stratejileri, besinlerin sürekli temini ve konaktan korunmayı sağlayarak hücre içi organizma için avantaj oluşturur. *C. pneumoniae* enfeksiyonunun IL-10 salınımını uyardığı, IL-10'un ise infekte periferik kan mononükleer hücrelerini apoptoza dirençli

hale getirdiği gösterilmiştir. IL-12 enfeksiyona karşı konak savunmasının erken dönemlerinde önemli role sahiptir (60).

Ayrıca *C. pneumoniae* havayolu epiteli ve mononükleer hücreler haricinde düz kas hücrelerini de tutar ve önemli miktarda IL-6 ve bFGF salınımını uyarır. bFGF ve IL-6 astımda havayolu duvarı kalınlaşması ve subepitelyal fibrozisde rol alır.(47).

Hem hücre içi çoğalma hem de konak benzeri proteinlerin kullanımı konak immün sistemi tarafından klamidyal enfeksiyonun tanınmasını önler. Latent enfeksiyonun oluşumunun sebepleri ve akut enfeksiyon haline nasıl döndüğü büyük oranda bilinmemektedir.

Kanıtlanmamış olmakla birlikte *C. pneumoniae*'nın astım patogeneğinde rol aldığı hipotezini destekleyen bulgular şunlardır:

1-Persistan enfeksiyon ve astım ilişkisini gösteren epidemiyolojik veriler vardır: hafif, orta ve ağır derecede astıma sahip 116 erişkin hastayı içeren bir çalışmada, ağır ve orta derecede astım ile yüksek *C. pneumoniae* spesifik IgA titreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç kronik enfeksiyonun sürekli uyaran oluşturarak inflamasyona, sonuç olarak da doku hasarı ve yeniden yapılanmaya yol açmak suretiyle astım şiddeti üzerine etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (61).

2-Astımın şiddeti *C. pneumoniae*'ya karşı oluşan artmış antikor düzeyleri ile ilişkili bulunmuşken diğer solunum yolu patojenleri ile ilişki tespit edilememiştir (62).

3-*C. pneumoniae* enfekte hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur (38, 46, 47, 60), böylece lokal immünolojik cevabı uyarır. Proinflamatuvar sitokinler ve harab olan enfekte hücrelerden salınan hücrel içerikler doku hasarı ve skar oluşumuna yol açar.

4-*C. pneumoniae* kronik enfeksiyon oluşturmaya doğal eğilimlidir (29, 58). Konak immün cevabı mikroorganizmanın çoğalmasını engelleyebilmekle beraber inflamasyon oluşumu ve sonuçta doku hasarını önleyemez (35). Chlamydial hsp60'ın persistan olarak veya tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu mukozal epitelyal hücreler veya alveoler makrofajlardan sentez ve salınımı, kronik inflamasyonu kuvvetle artıran uzamış antijenik uyarıyı sağlar ve sonuçta astımlı akciğerlerde immünopatolojik doku hasarı ile skarlaşmaya yol açar (44).

5-*C. pneumoniae* mukozal epitelyal hücreler, monosit/makrofaj, endotelyal hücreler ve düz kas hücrelerinde büyüme ve çoğalma yeteneğine sahiptir (36, 37, 38, 47). Bu nedenle yeniden yapılanmada rol oynayabilir.

6-Yabancı cisim ve patogenetik ajanların mukosilier temizlenmesi solunum sisteminin etkin çalışabilmesi için gereklidir. *C. pneumoniae* silialı bronşiol epitellerinin silier aktivitesini inhibe eder (63). Bu durum kronik obstruktif akciğer hastalıklarının gelişimine katkıda bulunabilir.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Çalışmamıza Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'na akut astım atağı ile başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularına göre antibiyoterapi alması planlanan, yaşları 2-12 yıl (median: 5.9 yıl) arasında değişen, 12'i erkek ve 13'ü kız 25 astımlı olgu alındı. Kontrol grubu, son üç ay içerisinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, kendisinde ve ailesinde astım ve allerjik hastalık öyküsü olmayan, yaşları 2.5-11 yıl (median:6.5 yıl) arasında 12'si erkek ve 13'ü kız 25 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Çalışma Ekim 2001 ayı ile Ağustos 2002 ayı arasında gerçekleştirildi.

Astım tanısı öyküde tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes darlığı ve öksürük ataklarının olmasına dayanılarak konuldu (64).

Akut astım atağı ile başvuran 25 hastanın kimlik bilgileri, ailede atopik hastalık öyküsü, şikayetleri, fizik muayene bulguları kaydedildi. Akut atak anında tam kan sayımı yapıldı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein ile serum total immünglobulin değerleri ölçüldü, arka-ön akciğer ve sinüs grafilere çekildi.

Akut astım atağı ile başvuran olguların fizik muayenelerinde ekspiryumda uzama, subkostal-interkostal çekilmeler, sibilan ronküsler ve/veya hışıltı mevcuttu. Akut astım atağı ile başvuran ve kooperasyon kurulabilen 5 yaş üzeri olgularda peak flow metre ile tepe akım hızı (PEF: peak expiratory flow) ölçülerek ve tüm olgularda pulse oksimetre (Comdek pulse oxymeter, Taiwan) ile periferik oksijen saturasyonuna bakılarak atağın şiddeti ve hastanın tedaviye cevabı değerlendirildi. Akut atak ile başvuran astımlı çocuklar, çocuk acil servis gözlem odasında veya hastaneye yatırılarak uluslararası astım atağı tedavi protokolleri ile izlendi (65, 66). Atak şiddeti için National Asthma Education Program Expert Report tarafından tanımlanan astım tanısı ve değerlendirme rehberinin (65) kriterleri kullanıldı (tablo 2). Antibiyoterapi klinik ve laboratuvar bulguları (arka-ön akciğer grafisinde infiltrasyon, eşlik eden sinüzit, akut faz reaktanlarında yükseklik vs.) ışığında belirlendi. Antibiyoterapi gereken olgularda astım atağını uyaran enfeksiyon etkeninin *C. pneumoniae* olması ihtimali gözönüne alınarak tedavi planlandı. Klaritromisin, *C. pneumoniae*'nin makrolidlere in vitro duyarlılığı göz önünde bulundurularak seçildi. Antibiyotik tedavisi, çocuklarda bu antibiyotiğin kullanımına ait daha önceki klinik gözlemlere dayanılarak 15 mg/kg/gün dozunda iki hafta sürdürüldü.

Tablo 2. Çocuklarda akut astım atağının şiddetinin belirlenmesi (65)

BULGU VE SEMPTOMLAR	HAFİF	ORTA	AĞIR
PEFR*	Beklenen değerin veya şahsın en iyi değerinin %70-90'ı	Beklenen değerin veya şahsın en iyi değerinin %50-70'i	Beklenen değerin veya şahsın en iyi değerinin %50'inden düşük
Solunum hızı	Normal veya ortalama değerden %30 fazla	Ortalama değerden %30-50 fazla	Ortalama değerden %50 fazla
Bilinç	Normal	Normal	Azalmış olabilir
Dispne [□]	Yok veya hafif: Tam cümle kurabilir	Orta: kısa cümleler şeklinde konuşma	Ağır: tek veya birkaç kelime halinde konuşma
Pulsus paradoksus	< 10 mm/Hg	10-20 mm/Hg	20-40 mm/Hg
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı	Çekilmeler yok veya hafif interkostal çekilme	Orta derecede interkostal çekilmeler ve suprasternal çekilmeler: sternokleidomastoid kasın kullanımı	Ağır interkostal, suprasternal çekilmeler ve burun kanadı solunumu
Renk	İyi	Soluk	Siyanotik
Dinleme bulguları	Ekspiryum sonu wheezing	Ekspiryum ve inspiriyum boyunca wheezing	Solunum seslerinde azalma
Oksijen saturasyonu	> %95	% 90-95	< % 90
Paco ₂	< 35	< 40	> 40

Not: Bütün gruplarda özelliklerin birkaçının varlığı genel sınıflamayı gösterir, tüm özelliklerin varlığı gerekli değildir

* :Beş yaş üstü çocuklar için, □ :Çocuğun solunum güçlüğünün ailesi veya doktor tarafından gözlenmesi

Astımlı olguların hiçbirisi son üç aydır sistemik steroid tedavisi ve immünoterapi almamıştı.

Astımlı hastalara, akut atak iyileştikten sonra, semptomsuz dönemde sık karşılaşılan allerjenlerle epidermal cilt testi yapıldı. Atopi tanısı sık karşılaşılan allerjenlerle yapılan epidermal deri testinde (Prick test) allerjenlerden herhangi birine pozitif yanıt ve/veya RIDA testi ile spesifik IgE yanıtının pozitif bulunması ile konuldu. Sık karşılaşılan allerjenlerle yapılan epidermal deri testi ve RIDA testi ile spesifik IgE yanıtı negatif olan olgular ise nonatopik astımlı kabul edildi. Cilt testinde pozitif ve negatif kontrol, ev tozu akarları, küf, ağaç, ot, tahıl, çiçek ve hayvan epitelleri karışımları (Allergopharma, Hamburg, Germany) kullanıldı. Ayrıca 18 hastaya RIDA (r-biopharm GmbH, Darmstadt, Germany) yöntemi ile 20 farklı antijene karşı duyarlılık testi yapıldı. En az bir allerjene duyarlılık saptanan hasta atopik kabul edildi. Kontrol grubuna cilt testi yapılmadı.

3.2. Örneklerin toplanması

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Akut astım atağı ile başvuran olgulardan akut atak anında, akut atak tedavisinden sonraki 4. ve 12. haftalarda 3'er ml olmak üzere üç adet venöz kan örneği alındı. Kontrol grubundaki çocuklar bir kez görüldü, ailelerine çalışma anlatılıp izinleri alındıktan sonra 3 ml venöz kan örneği alındı. Her iki grubun kan örneklerinden ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı.

3.3. Serumda *Chlamydia pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi

Çalışmanın bu aşaması Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Serum örneklerinde *Chlamydiae pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor düzeyleri ELISA yöntemi ile Vircell SL (IgG için Ref:G1007 ve IgA için Ref: A1007, Spain) marka ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kitler kullanım gününe kadar + 2-8°C'de saklandı.

C. pneumoniae spesifik IgG antikor ölçümü için ELISA yönteminin sensitivitesi %90.4, spesifisitesi %89.9 ($r=0.853$); *C. pneumoniae* spesifik IgA antikor ölçümü için

ELISA yönteminin sensitivitesi %84.6, spesifisitesi %86.7 ($r=0.769$) olarak bildirilmiştir (67).

3.1.1. Serumda *Chlamydia pneumoniae* spesifik IgG antikor düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi

C. pneumoniae IgG ELISA kitinin içerdiği gereç ve solüsyonlar

- 1 adet *C. pneumoniae* antijeni ile kaplı 96 kuyucuk içeren plak
- 15 ml kırmızı renkli Proclin içeren tampon içinde anti-human IgG peroxidase konjugat dilüsyonu. Kullanıma hazır
- 15 ml serum dilüsyon solüsyonu: protein stabilizerleri ve Proclin içeren mavi renkli fosfat tampon. Kullanıma hazır.
- 250 µl Proclin içeren pozitif kontrol serumu
- 250 µl Proclin içeren negatif kontrol serumu
- 250 µl Proclin içeren cutoff kontrol serumu
- 50 ml, 20 kez konsantre yıkama solüsyonu: Tween^R-20 ve Proclin içeren fosfat tampon
- 15 ml tetramethylbenzidine içeren substrat solüsyonu . Kullanıma hazır.
- 15 ml durdurucu solüsyon: 0.5 M sülfürik asid.
- 2 adet yapışkan örtü

Yıkama solüsyonunun hazırlanması

50 ml'lik 20 kez konsantre yıkama solüsyonu distile su konularak 1000 ml'ye tamamlandı.

Test protokolü

- 1-İnkübatör 37 ± 1 °C'ye ayarlandı.
- 2-Tüm solüsyonlar oda sıcaklığına alındı.
- 3-İçeriklerin tamamı çalkalandı.
- 4-Plak üzerinde 2 adet cutoff serum, birer adet pozitif ve negatif serum örnekleri için olmak üzere 4 kuyucuk ayrıldı.
- 5-Bütün kuyucuklara 100 µl serum dilüsyon solüsyonu eklendi.

6- Cutoff serum iki adet olmak üzere, 5 µl örnek veya kontroller uygun kuyucuklara eklendi.

7-Yapışkan plak örtüsü ile kaplandı ve 37±1 °C’de 45 dakika inkübe edildi.

8-Örtü kaldırılarak kuyucuklardaki mevcut sıvı aspire edildi ve her kuyucuk 5’er kez 0.3 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kalıntı sıvı varsa boşaltıldı.

9-Hızlı bir şekilde, her kuyucuğa 100 µl konjugat solüsyonu eklendi.

10-Plak yapışkan örtü ile tekrar kaplandı ve 37±1 °C’de 30 dakika inkübe edildi.

11-8. basamak tekrar edildi.

12-Hızla, 100 µl substrat solüsyonu bütün kuyucuklara eklendi.

13-Plak tekrar örtü ile kaplandı ve oda ısısında, karanlıkta 20 dakika inkübe edildi.

14-Örtü çıkarıldı ve renk oluşumu bütün kuyucuklara 50 µl durdurucu solüsyon eklenerek durduruldu. Durdurma işleminden sonraki ilk 1 saat içinde 450/620 nm’de spektrofotometre ile okundu.

15-Cutoff serum için ortalama optik dansite hesaplandı.

“Antikor indeksi = (örnek optik dansitesi / cutoff serum ortalama optik dansitesi) x 10” formülüne göre her numunenin antikor indeksi belirlendi.

16-İndeks değerleri ≤9.0 olanların *C. pneumoniae*’ya karşı spesifik IgG antikor taşımadığı kabul edildi. İndeks değerleri ≥11.0 olanlar ise *C. pneumoniae*. ‘ya karşı spesifik IgG antikora sahip kabul edildi. 9.0-11.0 arasında antikor indeks değerine sahip olanlar şüpheli (equivocal) kabul edildi

3.1.2. Serumda *Chlamydia pneumoniae* spesifik IgA antikor düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi

C. pneumoniae IgA ELISA kitinin içerdiği gereç ve solüsyonlar

-*C. pneumoniae* 2023, ATCC1356VR suşundan (dış membran protein kompleksleri) pürifiye edilmiş antijen ile kaplı 96 kuyucuk içeren 1 adet plak

-15 ml, tampon içeren kırmızı renkli Proclin’de anti-human IgA peroksidaz konjugat dilüsyonu. Kullanıma hazır.

-15 ml serum dilüsyon solüsyonu: protein stabilizerleri ve Proclin içeren mavi renkli fosfat tampon. Kullanıma hazır.

-250 µl Proclin içeren pozitif kontrol serumu

-250 µl Proclin içeren negatif kontrol serumu

-250 µl Proclin içeren cutoff kontrol serumu

-50 ml, 20 kez konsantre yıkama solüsyonu: Tween^R-20 ve Proclin içeren fosfat tampon.

-15 ml tetramethylbenzidine içeren substrat solüsyonu . Kullanıma hazır.

-15 ml durdurucu solüsyon: 0.5 M sülfürik asid.

-2 adet yapışkan örtü

Yıkama solüsyonunun hazırlanması

50 ml'lik 20 kez konsantre yıkama solüsyonu distile su konularak 1000 ml'ye tamamlandı.

Test protokolü

1-İnkübatör 37±1 °C'ye ayarlandı.

2-Tüm solüsyonlar oda sıcaklığına alındı.

3-İçeriklerin tamamı çalkalandı.

4-Plak üzerinde 2 adet cutoff serum, birer adet pozitif ve negatif serum örnekleri için olmak üzere 4 kuyucuk ayrıldı.

5-Kontroller harici bütün kuyucuklara 25 µl IgG sorbent eklendi.

6- Cutoff serum çift olmak üzere, 5 µl her örnek veya kontrollerden uygun kuyucuklara eklendi. Kontrol kuyucuklarına 100 µl, diğer kuyucuklara 75 µl serum dilüsyon solüsyonu eklendi.

7-Yapışkan plak örtüsü ile kaplandı ve 37±1 °C'de 45 dakika inkübe edildi.

8-Örtü kaldırılarak kuyucuklardaki mevcut sıvı aspire edildi ve her kuyucuk 5'er kez 0.3 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kalıntı sıvı varsa boşaltıldı.

9-Hızlı bir şekilde, her kuyucuğa 100 µl konjugat solüsyonu eklendi.

10-Plak yapışkan örtü ile tekrar kaplandı ve 37±1 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

11-8. basamak tekrar edildi.

12-Hızla, 100 µl substrat solüsyonu bütün kuyucuklara eklendi.

13-Plak tekrar örtü ile kaplandı ve oda ısısında, karanlıkta 20 dakika inkübe edildi.

14-Örtü çıkarıldı ve renk oluşumu bütün kuyucuklara 50 µl durdurucu solüsyon eklenerek durduruldu. Durdurma işleminden sonraki ilk 1 saat içinde 450/620 nm'de spektrofotometre ile okundu.

15-Cutoff serum için ortalama optik dansite hesaplandı.

“Antikor indeksi = (örnek optik dansitesi / cutoff serum ortalama optik dansitesi) x 10” formülüne göre her numunenin antikor indeksi belirlendi.

16-İndeks değerleri ≤ 9.0 olanların *C. pneumoniae*’ya karşı spesifik IgG antikor taşımadığı kabul edildi. İndeks değerleri ≥ 11.0 olanlar ise *C. pneumoniae*’ya karşı spesifik IgG antikora sahip kabul edildi. 9.0-11.0 arasında antikor indeks değerine sahip olanlar şüpheli (equivocal) kabul edildi

3.2. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistik analizinde gruplararası karşılaştırmada Wilcoxon Rank-Sum testi (Bonferroni düzeltmeli), grup içi karşılaştırmada ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Seropozitivite ile hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada astımlı çocukların akut astım ataklarında *C. pneumoniae* infeksiyonu sıklığı ile antikor titrelerinin saptanması ve klaritromisin tedavisinden sonraki semptomsuz dönemde herhangi bir değişiklik gösterip göstermediğinin ortaya konulması amaçlandı. Bu amaçla Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda tanı alan, izlenen ve akut astım atağı ile başvuran 25 astımlı olguda ve son üç ay içerisinde solunum yolu infeksiyonu bildirmeyen, kendisinde ve ailesinde astım ile allerjik hastalık öyküsü bulunmayan 25 sağlıklı çocukta serum *C. pneumoniae* spesifik immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin A (IgA) antikorları ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Astımlı olgulardan akut astım atağı ile başvuru sırasında (n=25) ve akut astım atağı tedavisinden sonra semptomsuz oldukları 4. (n=25) ve 12. (n=25) haftalarda olmak üzere 3 kez, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklardan (n=25) 1 kez kan alındı. Astımlı olguların *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor değerleri ile birlikte astım tanısı ve tedavisine yönelik yapılan inceleme sonuçları da burada bildirilmiştir.

4.1. Astımlı olgularla kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

Astımlı olguların ve kontrol grubunun genel özellikleri tablo 3'de özetlendi. Astımlı olgularla kontrol grubu yaş ve cinsiyet özellikleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

Tablo 3. Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri

	Astımlı hastalar (n=25)	Kontrol grubu (n=25)
Yaş, yıl (ort±SD)	5.9±2.86	6.58±2.64
Cinsiyet (E/K)	12/13	12/13
Hastada atopi	14/25	0/25
Ailede atopi	5/25	0/25

SD: standart sapma

4.2. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların genel özellikleri ve *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor değerleri

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların 12'i erkek, 13'ü kız ve yaşları 6.58 ± 2.64 yıl (median:6 yıl) idi. Kontrol grubundaki 25 sağlıklı çocuktan üçünde (%12) *C. pneumoniae* spesifik IgG antikoru, birinde (%4) *C. pneumoniae* spesifik IgA antikoru pozitif. Kontrol grubunu oluşturan olguların genel özellikleri ve *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor değerleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların genel özellikleri ve *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor değerleri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	IgG	IgG	IgA	IgA
	yıl	E/K	Optik Dansite	İndeks Değeri	Optik Dansite	İndeks Değeri
1	2,5	E	0,450	4,496	0,076	0,952
2	3	E	0,378	3,776	0,102	1,278
3	3	K	0,374	3,736	0,075	0,940
4	3,5	E	0,433	4,326	0,087	1,090
5	4	E	0,329	3,287	0,107	1,341
6	4	K	0,343	3,427	0,038	0,476
7	4,5	K	0,312	3,117	0,068	0,852
8	4,5	K	0,490	4,895	0,083	1,040
9	5	E	0,386	3,856	0,078	0,977
10	5	E	0,555	5,544	0,072	0,902
11	6	K	0,334	3,337	0,114	1,429
12	6	E	0,446	4,456	0,086	1,078
13	6	K	0,475	4,745	0,088	1,103
14	7	E	2,042	20,400	0,187	2,343
15	7	E	0,304	3,037	0,064	0,802
16	7,5	K	0,367	3,666	0,191	2,393
17	8	K	0,483	4,825	0,086	1,078
18	9	K	0,372	3,716	0,051	0,639
19	9	E	0,385	3,846	0,131	1,642
20	9	K	1,174	11,728	0,198	2,481
21	9,5	K	0,747	7,463	0,102	1,278
22	10	K	1,473	14,715	0,366	4,586
23	10	K	0,897	8,961	1,297	16,253
24	10,5	E	0,345	3,447	0,063	0,789
25	11	E	0,632	6,314	0,067	0,840
			cutoff=1,001		cutoff=0,798	

4.3. Akut astım atağı ile başvuran astımlı olguların genel özellikleri

Akut astım atağı ile başvuran olguların 12'si erkek, 13'ü kız ve yaşları 5.9 ± 2.86 yıl (median: 6 yıl) idi. Bu gruptaki olguların % 20'sinde (n=5) ailede atopi öyküsü vardı. Olguların total IgE düzeyleri 17.5-603 IU/L arasında (median: 54.4 IU/L) ve 11 olguda (%44) nefelometrik yöntem ile ölçülen total IgE değeri yaşa göre normal değerlerin üzerindeydi (68). Total IgE düzeyi yüksek bulunan bu olgulardan 7'si (%63.6) atopik ve 4'ü (%36.3) nonatopikti. Cilt testi ve/veya RIDA testi ile sık karşılaşılan allerjenlerden herhangi birine karşı pozitiflik tespit edilen 14 (%56) hasta atopik olarak değerlendirdi. Yapılan cilt testleri sonucunda 25 olgudan 6'sında (% 24) allerjen duyarlılığı (olgunun birinde hayvan epitelleri ve akdeniz otları, ikisinde polen, birinde hayvan epitelleri ve yumurta, birinde ev tozu akarı ve bir hastada da ev tozu akarı ve hamamböceği duyarlılığı) saptandı. RIDA testi ile 18 hastadan ikisinde polen, üçünde hayvan epitelleri, birinde hayvan epitelleri ve küf, ikisinde hayvan epitelleri ve polen, birinde süt, birinde de ev tozu akarı allerjisi tespit edildi. Cilt testinde hayvan epitelleri ve yumurtaya karşı allerji tespit edilen hastada RIDA ile süt allerjisi bulunurken, cilt testinde ev tozu akarı ve hamamböceği allerjisi olan hastada RIDA ile ev tozu allerjisi tespit edildi. Nonatopik astımlı olgularda cilt testi ve RIDA ile allerjen duyarlılığı saptanmadı.

Hastaların başvuru şikayetleri sıklık sırasıyla öksürük (%96), nefes darlığı (%84), hışıltı (%76), balgam (%36) ve ateş (%32) idi. Ronküs bütün hastaların fizik muayenesinde tespit edilirken (%100), olguların %80'inde dispne, %72'inde takipne, %32'inde wheezing ve %28'inde ekspiryum uzunluğu saptandı. Hasta grubunun solunum sistemi bulguları uluslararası astım tanı ve tedavi uzlaşısı raporuna göre değerlendirildiğinde; ataklardan 8'i hafif, 9'u orta, 8'i ise ağır atak olarak belirlendi. Astımlı hastaların akut atak başvurusu sırasındaki klinik özellikleri tablo 5'de belirtilmiştir.

Akut astım atağındaki hastaların %60'ında lökositoz, %48'inde eritrosit sedimentasyon hızında artış, %36'ında CRP yüksekliği tespit edildi, %16 hastada eozinofili mevcuttu. Bütün hastaların serum total IgG değerleri normaldi, iki vakada serum total IgM değeri, üç vakada da serum total IgA değeri yaşa göre olması gereken değerlerin altında idi (69). Onbir astımlı hastanın serum total IgE değeri normalden yüksek bulundu (68). Akut astım atağı sırasında çekilen arka-ön akciğer grafilerinin dokuzunda (%36) infiltrasyon, sekizinde (%32) havalanma artışı ve/veya bronkovasküler gölgelerde belirginlik gözlemlendi, sekiz (%32) hastanın grafisi normaldi. Sinüs grafilerinden dokuzu sinüzit ile uyumlu iken bunlardan sadece birinde postnazal pürülan akıntı tespit edildi, bir

vakada ise sinüs grafisi normal iken postnazal pürülan akıntı mevcuttu. Akut astım atağı ile başvuran hastaların laboratuvar sonuçları tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 5. Akut astım atağı ile başvuran olguların klinik özellikleri

Başvuru şikayetleri	• Öksürük	24/25 (%96)
	• Nefes darlığı	21/25 (%84)
	• Hışıltı	19/25 (%76)
	• Balgam	9/25 (%36)
	• Ateş	8/25 (%32)
Fizik muayene bulguları	• Ronküs	25/25 (%100)
	• Dispne	20/25 (%80)
	• Takipne	18/25 (%72)
	• Wheezing	8/25 (%32)
	• Ekspiryum uzunluğu	7/25 (%28)
Atak şiddeti	• Hafif	8/25 (%32)
	• Orta	9/25 (%36)
	• Ağır	8/25 (%32)

Tablo 6. Akut astım atağı ile başvuran olguların laboratuvar sonuçları

Atopi	14/25 (%56)
Cilt testi pozitifliği	6/25 (%24)
Spesifik IgE pozitifliği (RIDA)	10/18 (%55.5)
Serum total IgE yüksekliği	11/25 (%44)
Lökositoz	15/25 (%60)
Eozinofili	4/25 (%16)
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği	12/25 (%48)
CRP yüksekliği	9/25 (%36)
Arka-ön akciğer grafisi	
• infiltrasyon	9/25 (%36)
• havalanma artışı ve/veya bronkovasküler gölgelerde belirginlik	8/25 (%32)
Sinüs grafisinde sinüzit ile uyumluluk	9/25 (%36)

Akut astım atağındaki çocuklara, ataklarının şiddetine göre hastaneye yatırılarak akut atak tedavisi verildi veya ayaktan tedavileri planlandı. Oniki olgu iki ile yedi gün arasında değişen sürelerle hastaneye yatırılarak tedavi edilirken 13 olgu atak süresince ayaktan takip edildi. Hastaların 12'i bronkodilatör tedaviye ek olarak sistemik steroid tedavisine bir ile 10 gün süresince ihtiyaç gösterdi.

4.4. Akut astım atağı ile başvuran olguların başvuru sırasında ve akut astım atağı tedavisinden sonra 4. ve 12. haftalarda ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesi

Akut astım atağı ile başvuran olguların başvuru sırasında ve akut astım atağı tedavisinden sonraki 4. ve 12. haftalarda ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor değerleri tablo 7'de gösterilmiştir. Astımlı hastalardan akut atak anında alınan kan örneklerinden üçünde (%12) *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor (2., 4., ve 20. hastalar), birinde (%4) *C. pneumoniae* spesifik IgA antikor pozitifliği tespit edildi. *C. pneumoniae* spesifik IgA pozitif olan hastanın aynı zamanda *C. pneumoniae* spesifik IgG antikoruna da pozitifliği (4. hasta). Akut atak sonrası dördüncü haftada, akut atak sırasında *C. pneumoniae* spesifik IgG pozitifliğine sahip hastalardan biri (4. hasta) pozitifliğini devam ettirirken, biri sınırda kabul edilen bir değere gerilemiş, diğerinde ise hem *C. pneumoniae* spesifik IgG hem de *C. pneumoniae* spesifik IgA antikorları negatifleşmiştir. Bunların dışında bir hastada sınırda *C. pneumoniae* spesifik IgG değeri gözlenmiş, bu hastada ayrıca *C. pneumoniae* spesifik IgA antikoruna da pozitif olup başka pozitif veya sınırda *C. pneumoniae* spesifik IgA değeri tespit edilmemiştir. Atak sonrası onikinci haftada ise akut atak anında *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor pozitifliğine sahip olan hastada sınırda *C. pneumoniae* spesifik IgG titresi tespit edilirken *C. pneumoniae* spesifik IgA antikoruna pozitif bulunmuştur. Başka *C. pneumoniae* spesifik IgG pozitifliği tespit edilmemiş, hem akut atak anında hem de 4. haftada *C. pneumoniae* spesifik IgG seropozitifliğine sahip olan hastada *C. pneumoniae* spesifik IgA antikor seropozitifliğinin geliştiği gözlenmiştir.

Tablo 7. Astımlı hastaların akut atakla başvuru anında, akut atak sonrası 4. ve 12. haftalardaki *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor değerleri

Hasta No	Yaşı	Cinsiyet	IgG1*	IgG1**	IgA1*	IgA1**	IgG2*	IgG2**	IgA2*	IgA2**	IgG3*	IgG3**	IgA3*	IgA3**
1	2,5	E	0,385	3,846	0,077	0,965	0,349	3,487	0,068	0,852	0,333	3,367	0,049	0,712
2	8	E	2,585	25,824	0,689	8,634	1,040	10,390	0,192	2,406	0,695	6,943	0,150	1,880
3	7	K	0,422	4,216	0,196	2,456	0,372	3,716	0,104	1,303	0,323	3,227	0,158	1,980
4	8	K	1,858	18,561	1,305	16,353	0,375	3,746	0,139	1,742	0,914	9,131	1,270	15,915
5	5,5	E	0,421	4,206	0,049	0,614	0,403	4,026	0,063	0,789	0,340	3,438	0,051	0,741
6	2,5	E	0,382	3,816	0,041	0,514	0,320	3,197	0,056	0,702	0,313	3,127	0,056	0,702
7	4,5	K	0,365	3,646	0,103	1,291	0,343	3,427	0,097	1,216	0,270	2,730	0,067	0,974
8	12	E	0,612	6,114	0,057	0,714	0,562	5,614	0,061	0,764	0,405	4,046	0,037	0,464
9	7	K	0,407	4,066	0,066	0,827	0,312	3,117	0,099	1,241	0,309	3,087	0,083	1,040
10	10,5	K	0,432	4,316	0,081	1,015	0,395	3,946	0,091	1,140	0,350	3,497	0,097	1,216
11	10	E	0,386	3,856	0,159	1,992	0,993	9,920	1,277	16,003	0,310	3,097	0,176	2,206
12	6	E	0,392	3,916	0,045	0,564	0,382	3,816	0,080	1,003	0,354	3,536	0,114	1,429
13	4	K	0,376	3,756	0,059	0,739	0,304	3,037	0,060	0,752	0,238	2,406	0,051	0,741
14	8,5	E	0,371	3,706	0,106	1,328	0,387	3,866	0,115	1,441	0,356	3,556	0,139	1,742
15	2,5	E	0,388	3,876	0,061	0,764	0,335	3,347	0,065	0,815	0,330	3,297	0,092	1,153
16	8	E	0,411	4,106	0,094	1,178	0,415	4,146	0,087	1,090	0,369	3,686	0,120	1,504
17	8	K	0,574	5,734	0,079	0,990	0,468	4,675	0,068	0,852	0,454	4,535	0,082	1,028
18	7	K	0,403	4,026	0,076	0,952	0,438	4,376	0,087	1,090	0,394	3,936	0,091	1,140
19	3	K	0,324	3,237	0,082	1,028	0,292	2,917	0,044	0,551	0,255	2,578	0,039	0,567
20	2,5	E	1,706	17,043	0,308	3,860	1,447	14,456	0,224	2,807	0,869	8,787	1,185	17,224
21	5,5	K	0,435	4,346	0,044	0,551	0,415	4,146	0,090	1,128	0,527	5,265	0,052	0,652
22	3	K	0,453	4,525	0,058	0,727	0,424	4,236	0,066	0,827	0,460	4,595	0,101	1,266
23	3	K	0,382	3,816	0,063	0,789	0,365	3,646	0,079	0,990	0,313	3,127	0,056	0,702
24	2	E	0,372	3,716	0,063	0,789	0,368	3,676	0,072	0,902	0,345	3,488	0,054	0,785
25	7	K	0,538	5,375	0,097	1,216	0,517	5,165	0,113	1,416	0,397	4,014	0,085	1,235

1,001***

0,798***

1,001***

0,798***

1,001***

0,798***

* : C. pneumoniae spesifik antikor optik dansiteleri, ** : C. pneumoniae spesifik antikor indeks değerleri, *** : cutoff değerleri, † yıl,

IgG1: başvuru sırasında, IgG2: 4 hafta sonra, IgG3: 12 hafta sonra

IgA1: başvuru sırasında, IgA2: 4 hafta sonra, IgA3: 12 hafta sonra

4.5. Astımlı olguların ve kontrol grubunun *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliğinin karşılaştırılması

Akut astım atağı ile başvuran astımlı olguların başvuru esnasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Astımlı olguların akut astım atağı ile başvuru sırasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesi ile kontrol grubu seropozitivitesi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($P>0.05$).

Astımlı olguların akut astım atağı sırasında ve akut astım atağı tedavisinden sonraki 4. ve 12. haftalarda ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesi, ki-kare testi kullanılarak grup içinde karşılaştırıldı. Akut astım atağı ile başvuran olguların başvuru sırasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA seropozitivitesi ile akut astım atağı tedavisinden sonraki 4. ve 12. haftalarda saptanan seropozitivitesi arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($P>0.05$).

4.6. Astımlı olguların *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor indeks değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

C. pneumoniae spesifik IgG antikor indeks değerleri titre bazında ele alındığında, başlangıca göre 4. ve 12. haftalarda önemli derecede düşüş gözlemlendi (Tablo 8, 9). Wilcoxon Signed Ranks Test (İşaretli Sıra Testi) ile düzeltilmiş z değeri IgG1–IgG2 için 3.296 ($P=0.001$), IgG1–IgG3 için 3.943 ($P=0.000$) bulundu.

Onikinci haftadaki *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerleri (ort $\pm$ SD: 4.099 ± 1.732) kontrol grubunun antikor indeks değerleri (ort $\pm$ SD: 5.812 ± 4.153) ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edildi ($P<0.05$). *C. pneumoniae* spesifik IgA antikor indeks değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi ($P>0.05$; astımlı olgularda ort $\pm$ SD: 2.359 ± 4.305 , kontrol grubunda ort $\pm$ SD: 1.943 ± 3.100 , tablo 9).

Tablo 8. Astımlı hastaların akut atakla başvuru anında, akut atak sonrası 4. ve 12. haftalardaki *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA indeks değerleri

Hasta No	IgG1*	IgA1*	IgG2**	IgA2**	IgG3***	IgA3***	G1/G2	G1/G3	G2/G3	A1/A2	A1/A3	A2/A3
1	3,846	0,965	3,487	0,852	3,367	0,712	1,103	1,142	1,035	1,132	1,355	1,196
2	25,824	8,634	10,390	2,406	6,943	1,880	2,486	3,719	1,496	3,589	4,593	1,280
3	4,216	2,456	3,716	1,303	3,227	1,980	1,134	1,307	1,152	1,885	1,241	0,658
4	18,561	16,353	3,746	1,742	9,131	15,915	4,955	2,033	0,410	9,388	1,028	0,109
5	4,206	0,614	4,026	0,789	3,438	0,741	1,045	1,223	1,171	0,778	0,828	1,065
6	3,816	0,514	3,197	0,702	3,127	0,702	1,194	1,220	1,022	0,732	0,732	1,000
7	3,646	1,291	3,427	1,216	2,730	0,974	1,064	1,336	1,255	1,062	1,325	1,248
8	6,114	0,714	5,614	0,764	4,046	0,464	1,089	1,511	1,388	0,934	1,541	1,649
9	4,066	0,827	3,117	1,241	3,087	1,040	1,304	1,317	1,010	0,667	0,795	1,193
10	4,316	1,015	3,946	1,140	3,497	1,216	1,094	1,234	1,129	0,890	0,835	0,938
11	3,856	1,992	9,920	16,003	3,097	2,206	0,389	1,245	3,203	0,125	0,903	7,256
12	3,916	0,564	3,816	1,003	3,536	1,429	1,026	1,107	1,079	0,563	0,395	0,702
13	3,756	0,739	3,037	0,752	2,406	0,741	1,237	1,561	1,262	0,983	0,997	1,014
14	3,706	1,328	3,866	1,441	3,556	1,742	0,959	1,042	1,087	0,922	0,763	0,827
15	3,876	0,764	3,347	0,815	3,297	1,153	1,158	1,176	1,015	0,938	0,663	0,707
16	4,106	1,178	4,146	1,090	3,686	1,504	0,990	1,114	1,125	1,080	0,783	0,725
17	5,734	0,990	4,675	0,852	4,535	1,028	1,226	1,264	1,031	1,162	0,963	0,829
18	4,026	0,952	4,376	1,090	3,936	1,140	0,920	1,023	1,112	0,874	0,835	0,956
19	3,237	1,028	2,917	0,551	2,578	0,567	1,110	1,255	1,131	1,864	1,813	0,973
20	17,043	3,860	14,456	2,807	8,787	17,224	1,179	1,940	1,645	1,375	0,224	0,163
21	4,346	0,551	4,146	1,128	5,265	0,652	1,048	0,825	0,787	0,489	0,846	1,731
22	4,525	0,727	4,236	0,827	4,595	1,266	1,068	0,985	0,922	0,879	0,574	0,653
23	3,816	0,789	3,646	0,990	3,127	0,702	1,047	1,220	1,166	0,797	1,125	1,411
24	3,716	0,789	3,676	0,902	3,488	0,785	1,011	1,065	1,054	0,875	1,006	1,150
25	5,375	1,216	5,165	1,416	4,014	1,235	1,041	1,339	1,287	0,858	0,984	1,146

* : başvuru anındaki indeks değerleri, ** : dördüncü haftadaki indeks değerleri, *** : on ikinci haftadaki indeks değerleri

IgG1: başvuru sırasında, IgG2: 4 hafta sonra, IgG3: 12 hafta sonra

IgA1: başvuru sırasında, IgA2: 4 hafta sonra, IgA3: 12 hafta sonra

Tablo 9. Astımlı hastalar ile kontrol grubuna ait *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA indeks değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Astımlı hastalar Başvuru anı	Astımlı hastalar 4. hafta	Astımlı hastalar 12. hafta
<i>C. pneumoniae</i> spesifik IgG (ort±SD)	5.805 ± 4.146	6.145 ± 5.606	4.803 ± 2.728*	4.099 ± 1.732**
<i>C. pneumoniae</i> spesifik IgA (ort±SD)	1.943 ± 3.100	2.034 ± 3.415	1.752 ± 3.013	2.359 ± 4.305

*: Başvuru anına göre $P < 0.05$; **: Dördüncü haftaya ve kontrol grubuna göre $P < 0.05$, SD: standart sapma

4.7. Astımlı olguların *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliğine klinik, laboratuvar ve uygulanan tedavi parametrelerinin etkilerinin olup olmadığının araştırılması

Kontrol grubunun yaşları ile *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği arasında bir korelasyon olmadığı tespit edildi ($P > 0.05$).

Astımlı hastaların akut astım atağı sırasındaki *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği ile olguların yaşları arasında bir korelasyon olmadığı saptandı ($P > 0.05$).

Astımlı hastaların akut astım atağı sırasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesi ve kontrol grubunun *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesinin cinsiyete göre değişmediği, her iki grupta cinsiyet ile *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği arasında bir ilişki olmadığı saptandı ($P > 0.05$).

Astımlı hastaların akut astım atağı sırasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliğinin hastaların atopik olup olmamaları, serum total IgE, serum total IgE düzeylerinin yaşa göre yüksek olup olmama durumu ile herhangi bir korelasyon göstermediği tespit edildi ($P > 0.05$).

Astımlı hastaların akut astım atağı sırasındaki başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, serum CRP pozitifliği, total eozinofil sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, akut astım atağının ağırlık derecesi, akut astım atağı tedavisi için uygulanan

intravenöz steroid tedavisi, yatış süresi ile *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği arasında bir korelasyon olmadığı saptandı ($P>0.05$).

Akut astım atağı ile başvuran ve klaritromisin tedavisi alan hastalarda seropozitivite baz alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Ancak seroloji sonuçları titre bazında ele alındığında başlangıç değerlerine göre 4. ve 12. haftalarda anlamlı düşüş tespit edildi ($P<0.05$).

4.8. Elde edilen bulguların özeti

Bu araştırmadan elde ettiğimiz bulguları özetlersek;

1. Astımlı olgularla kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet özellikleri yönünden fark yoktu ($P>0.05$).
2. Akut astım atağı ile başvuran olguların ve kontrol grubunun *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliğinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği tespit edildi ($P>0.05$).
3. Astımlı olguların akut astım atağı sırasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seopozitifliği, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).
4. *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerleri titre bazında ele alındığında, başlangıca göre 4. ($P=0.001$) ve 12. ($P=0.000$) haftalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlemlendi.
5. Astımlı olguların akut astım atağı sırasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği ile atopik olup olmamaları, serum total IgE değerleri, serum total IgE değerlerinin yaşa göre yüksek olup olmama durumu arasında bir korelasyon olmadığı belirlendi ($P>0.05$).
6. Astımlı hastaların akut astım atakları sırasında lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum CRP pozitifliği, total eozinofil sayıları, akut astım atağının derecesi, akut astım atağı tedavisi için uygulanan intravenöz steroid tedavisi ve yatış süresi ile *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği arasında bir korelasyon olmadığı saptandı ($P>0.05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Astım, enfeksiyonları da içeren pekçok uyarana karşı meydana gelen havayolu inflamasyonu ve bronş aşırı cevaplılığı ile karakterize kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Son yıllarda daha etkili bir biçimde tedavi edilmesine ve hastalığın özelliklerinin daha iyi anlaşılır hale gelmesine rağmen, özellikle astım prevalansında ve acile başvuru oranlarında artış meydana geldiği dikkati çekmiştir. Astım; prevalans, morbidite ve mortalitesinde bildirilen artışlar gözönüne alındığında tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle altta yatan patogenetik mekanizmaların belirlenmesi ve tedavinin buna göre yönlendirilmesi önemlidir.

Astımın etyolojisi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Bir yandan hangi faktörlerin astımın gelişimine katkıda bulunduğu tartışılırken (21, 70), diğer yandan özellikle atopik astımda olmak üzere astımın gelişiminde genetiğin önemi anlaşılmış (9, 14, 15, 16, 17), çevresel uyarıların da astımın gelişimi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (10, 17, 18, 19, 20, 21). İlave olarak epidemiyolojik çalışmalar, havayolu inflamasyonunun oluşumunda enfeksiyonun muhtemel rolüne işaret etmektedir. Çünkü enfeksiyonlarla birlikte astım semptomlarının şiddetlenmesi astımın seyrinde sıklıkla gözlenen sorunlar olup, enfeksiyonların astım ataklarının oluşmasında önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Enfeksiyonlardan viral enfeksiyonlar astım ataklarını en çok tetikleyen enfeksiyon tipidir. Bir çalışmada *respiratuar sinsityal virus* enfeksiyonunun akut dönemde havayolu aşırı cevaplılığına yol açarken, enfeksiyon sonrası dönemde de antijene havayolu cevabını artıracak şekilde immün fonksiyonlarda değişikliğe yol açtığı ve akciğerde eozinofilik infiltrasyonu artırdığı gösterilmiştir (71). Başka bir çalışmada ise okul çağı çocuklarında gözlenen astım ataklarının %80-85'inin üst solunum yolu viral enfeksiyonlarınca tetiklendiği ve viral enfeksiyonların üçte ikisinin etkeninin pikornaviruslar (çoğunluğu *rinovirus* olmak üzere) olduğu tespit edilmiştir (27).

Bakteriyel enfeksiyonların astım atakları ile ilişkisi viral enfeksiyonlara göre daha az dikkat çekmiştir. *C. pneumoniae*, astımın gelişim ve alevlenmelerinde suçlanan muhtemel kofaktörlerden birisidir. *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile astım arasındaki ilişki belirgin değildir, ancak olası havayolu inflamasyonu ile ilişkili görünmektedir. *C. pneumoniae* enfeksiyonunun astıma yol açtığı hipotezi, klinik çalışmalara ve spesifik IgE üretimi, direkt epitel hasarı, T-hücre ilişkili hastalıkların uyarılması ve vasküler düz kas hücre enfeksiyonu bulguları üzerine oturtulmaktadır.

C. pneumoniae enfeksiyonunun astım ile ilişkisi ilk kez 1990'ların başlarında Hahn ve ark.ca tanımlanmıştır. Araştırmacılar akut solunum yolu enfeksiyonuna sahip erişkinlerde *C. pneumoniae* antikor düzeyleri, wheezing ve astım gelişimi arasında güçlü ve titre bağımlı bir ilişki tespit etmiş (30), aynı grubun bir başka çalışmasında pozitif serolojik durum, astımlı hastalar arasında, wheezing dışı hastalıklara sahip olanlardan belirgin oranda yüksek bulunmuştur (72).

Çocukluk çağında ise *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile akut astım atağı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalardan birisinde Cunningham ve ark. astım atağı ile başvuran 9-11 yaş arasında 108 astımlı çocuğu 13 ay izlemişlerdir. Olguların, *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* için nazal aspirat aldıkları 292 astım atağını değerlendirmişlerdir. PCR ile *C. pneumoniae* varlığını semptomatik ve asemptomatik hastalarda benzer bulmuşlardır (%23 ve %28). Birden fazla atak gözlenen çocuklarda PCR yöntemi ile *C. pneumoniae* pozitifliğini kalıcı olma eğiliminde bulmuşlardır. Dörtten fazla atak gözlenen çocuklarda sekretuar IgA antikor düzeyini sadece bir atak bildiren çocuklardan yedi kat daha yüksek saptamışlardır. Bu çalışmanın bulgularını kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun bronşlarda inflamasyona katkıda bulunabileceği ve astım semptomlarını arttırabileceği şeklinde yorumlamışlardır (59).

Çocuklarda başka bir çalışma Emre ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Akut atakla başvuran 5-16 yaş arası 118 astımlı çocuk ile 41 sağlıklı çocuğu nazofarenks sürüntüsü ve *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgM antikor düzeyleri ile değerlendirmişlerdir. Başvuruda yapılan kültür, *C. pneumoniae* serolojisi ve solunum fonksiyon testleri, üç aylık takip dönemi sonunda tekrarlanmıştır. Akut astım atağı ile başvuran çocukları, eritromisin veya klaritromisin ile tedavi etmişlerdir. *C. pneumoniae*, akut atak ile başvuran 118 astımlı çocuktan 13'ünde (%11), kontrol grubundaki 41 çocuktan ikisinde (%4.9) nazofarenksten izole edilmiştir. *C. pneumoniae* yönünden kültür pozitif 12 astımlı çocuktan üçünde (%25), kültür negatif 58 astımlı olgudan 13'ünde (%22.4) ve kültür negatif 24 kontrol olgusundan dördünde (%16.7) akut *C. pneumoniae* enfeksiyonuna ait serolojik bulgu elde etmişlerdir. İlave olarak geçirilmiş veya yakın dönemde geçirilmiş enfeksiyona ait serolojik bulguyu pozitif kültüre sahip olan 12 olgudan ikisinde (%16.7), negatif kültüre sahip 58 olgudan 13'ünde (%22.4) ve kontrol grubundaki 24 kültür negatif çocuktan dokuzunda (%37.5) tespit etmişlerdir. Kültür pozitif olan hastalarda *C. pneumoniae* iki haftalık klaritromisin tedavisi sonrası başarılı şekilde elimine edilmiş ve bütün vakalar kültür negatif hale gelmiştir. Bu çalışmanın sonunda, sadece kültürler gözönüne alındığında, *C. pneumoniae*'nın astım alevlenmelerine katkıda

bulunabileceğini kabul etmişlerdir (31). Benzer olarak çalışmamızda akut atakla başvuran astımlı olgularla kontrol grubu arasında *C. pneumoniae* seropozitivitesi farklılık göstermemiştir. Yine klaritromisin tedavisi verdiğimiz hastalarda bu çalışma ile uyumlu olarak antikor indeks değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Her ne kadar kültür yapmamış olsak da antikor indeks değerlerindeki düşüş nedeniyle, klaritromisin tedavisinin akut atakla başvuran astımlı hastaların tedavisinde düşünülmesi gereken bir yaklaşım olduğunu düşünüyoruz.

Esposito ve ark.nın gerçekleştirdiği bir çalışmada wheezing atağı ve enfeksiyon bulguları ile acil servise başvuran 71 astımlı çocuk ile 80 sağlıklı çocukta seroloji, PCR ve nazofarengial aspiratta DNA tespiti ile *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* varlığı araştırılırken, gerekli görülen vakalara klaritromisin ile 10 günlük antibiyoterapi astım tedavisine ek olarak verilmiştir. Wheezingli 71 vakadan 11'inde (%15.5) *C. pneumoniae* varlığı tespit edilirken (kontrol grubunda %2.5), wheezingli vakaların bu patojenlerle enfekte olan ve olmayanları arasında atopi prevalansı arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Wheezingli hastaların %30.9'una (n=22) steroid ve bronkodilatörden oluşan standart tedaviye ek olarak PCR sonuçlarına göre klaritromisin tedavisi verilmiş, üç aylık takip döneminde klaritromisin ile tedavi gören gruptaki hastaların hiçbirisi yeni wheezing atağı geçirmemişlerdir. Akut *C. pneumoniae* ve/veya *M. pneumoniae* enfeksiyonuna sahip olup, klaritromisin tedavisi almayanlarda ise wheezing tekrarı belirgin şekilde fazla gözlenmiştir (73). Bizim çalışmamızda PCR yöntemi kullanılmamış, hastalar sadece seroloji ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda klaritromisin tedavisi sonrası *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerinde anlamlı düşüş olmasına rağmen hastaların üç aylık izlem döneminde seropozitiviteden bağımsız olarak wheezing atağı geçirdikleri gözlenmiştir. Ancak bu atakların *C. pneumoniae* spesifik antikor titrelerinde yükselme ile birlikte olmaması atakların bu ajan ile tetiklenmediğini düşündürmüştür. Çalışmamızın prospektif değerlendirilmesinde seropozitiflik yönünden kontrol grubu ile astımlı hastalar arasında fark bulunmamıştır. Bu da seropozitivitenin daha az duyarlı bir değerlendirme yöntemi olduğunu, antikor titre tayini ile hastaların değerlendirilmesi gerektiği fikrini desteklemektedir.

Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalardan birinde akut astım atağı ile başvuran 44 çocuktan aralıklı üç serum numunesi alınmış, iki hastanın (%4.5) *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor değerinde 6-8. haftada başlangıca göre dört katlık artış tespit edilmiştir. Kontrol grubunda seropozitiflik bulunmamıştır (74). Gencay ve ark.nın çalışmasında akut astım atağındaki çocukların %15.2'inde tespit edilen *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor

pozitifliği, kontrol grubunda %13.6 bulunmuştur. Hastalardan ikisinde yüksek IgG (%2.7), birinde (%1.3) yüksek IgM titresi ile akut enfeksiyonun varlığı belirlenmiştir. Aynı çalışmaya dahil olan erişkinlerden dördünde (%40) IgG pozitif olup, akut enfeksiyon hiçbirinde gözlenmemiştir (41). Bir başka çalışmada akut astım ataklı çocuklarda akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu sıklığı %26.6 bulunmuştur (75). Yüksel H. ve ark.ca yapılan bir çalışmada ise akut astım atağındaki 27 çocuk hastadan %24.7'sinde akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu tespit edilmiş, bu değer kontrol grubunu oluşturan astım ve solunum yolu enfeksiyonuna sahip olmayan çocuklardakinden (%0.0) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (76).

Çalışmamızda ülkemizde yapılan bazı çalışmalar ile (41, 74) benzer *C. pneumoniae* seropozitiflik oranları elde edilirken Yüksel ve ark. (76) ile Kocabaş ve ark.nın (75) çalışmalarından farklı oranlar saptanmıştır. Bu farklılık çalışmanın yapıldığı yıl süresince klamidyal enfeksiyon sıklığının bölgesel farklılıklar gösterebileceğinin işareti olabilir.

C. pneumoniae prevalansı ve astım arasındaki ilişkiye dair başka bir çalışma Cook ve ark. tarafından akut astım atağı ile başvuran 123 erişkin hastada *C. pneumoniae* spesifik IgG, IgM ve IgA ölçülerek yapılmıştır. Kontrol grubu 46'sı akut atakta olmayan ağır kronik astımlı hasta olmak üzere başka sebeplerle hastaneye başvuran 1518 hastadan oluşturulmuştur. Akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu bulgusu, akut astımlılarda ve kontrol grubunda %5.7 olarak tespit edilmiştir. Akut astımlıların %14.6'sı geçirilmiş enfeksiyon bulgularına sahip iken bu değer kontrol grubunda %12.7 bulunmuştur. İlginç olarak kontrol grubundaki ağır kronik astımlı hastaların %34.8'inde diğer kontrollerden anlamlı derecede farklı olarak geçirilmiş enfeksiyona ait serolojik bulgu saptanmıştır (77). Çalışmamızda *C. pneumoniae* spesifik IgG seropozitivitesi astımlılarda %12, kontrol grubunda %12 olmak üzere her iki grupta aynı oranda bulunması nedeniyle *C. pneumoniae* enfeksiyon sıklığının astımlı çocuklarımızda farklı olmadığını söyleyebiliriz. Bu bulgumuz ile çalışmaya dahil edilen astımlı hastalarımızın akut ataklarında *C. pneumoniae*'nin tetikleyici faktör olmadığını düşünmekteyiz.

Çocukluk çağı enfeksiyonlarının atopi ve astım gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiş olmasına rağmen (14, 18), bazı mikroorganizmaların bronşlarda uzamış varlığının astım gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Gerçekten akut viral enfeksiyonlar hem erişkin hem de çocuklarda iyi tanımlanmış astım atağı tetikleyicileridir. Çocuklardaki astım ataklarının %80'e yaklaşan oranlarda viruslarca tetiklendiği bilinmektedir (27). Buna rağmen kronik enfeksiyonların astım patogenezindeki yeri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik ve deneysel hayvan çalışmalarından elde

edilen veriler *adenovirus* (56) ve *RSV* (57) olmak üzere iki solunum yolu virusunun ve, *C. pneumoniae* (58, 59) ve *M. pneumoniae* (28) olmak üzere iki atopik bakterinin muhtemelen persistan enfeksiyona yol açabileceğini ve astım patogeneğinde rol alabileceğini göstermiştir.

Çocuklarda da *C. pneumoniae* enfeksiyonu astım patogeneğinde suçlanmaktadır. Emre ve ark. astımlı, *C. pneumoniae* kültür pozitif olguların *C. pneumoniae* spesifik IgE antikorunu oluşturup oluşturmadığını araştırmışlardır. Çalışmada kültür pozitif astımlı 14 olgudan 12'sinde, kültür pozitif pnömonili 11 olgudan birinde, wheezingli astmatik kültür negatif 11 çocuktan ikisinde ve semptomsuz kültür negatif dokuz çocuktan ikisinde *C. pneumoniae* spesifik IgE tespit edilmiş, ancak astımlı olguların ve kontrol grubunun atopik durumu bildirilmemiştir. Araştırmacılar *C. pneumoniae* spesifik IgE'nin varlığının enfeksiyonun süregelen semptomlarına ve sonuçta kronik havayolu inflamasyonuna yol açmasının muhtemel olduğunu bildirmişlerdir (43).

Hahn ve ark. *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile atak ve muhtemel astım persistanlığı arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir. Ortalama yaşları 34.2 yıl olan, akut solunum yolu hastalığına sahip 365 olguda *M. pneumoniae*, *C. trachomatis* ve *C. pneumoniae* için farengeal kültür ile birlikte, başvuruda ve 4 hafta sonra *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* serolojisini değerlendirmişlerdir. Seroloji ile belirlenen akut *C. pneumoniae* enfeksiyonuna sahip 19 hastadan dokuzunda klinik olarak bronkospazm bulgularının olduğu ve bunlardan sadece ikisinin bilinen kronik obstruktif akciğer hastalığının olduğunu bildirmişlerdir. Takipte *C. pneumoniae* antikor varlığı başlangıçtaki solunum yolu hastalığından sonra gelişen akut ataklarla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Dört hastada hastalık sonrası astım gelişmiş, dört hastanın ise astımında alevlenmeler gözlenmiştir. Eşlik eden *M. pneumoniae* ve *C. trachomatis*'e dair hiçbir serolojik bulgu tespit edilmemiştir. Bu bulgular akut enfeksiyon sonrası *C. pneumoniae* antikorlarının oluşumunun, daha sonra astımın oluşum veya alevlenmelerinde predispozan olabileceğini düşündürmüştür (30). Çalışmamızda *C. pneumoniae* persistansı lehine herhangi bir serolojik bulgu elde edilmemiştir. Ancak çalışmada üç ay gibi kısa bir izlem süresinin olması bunun nedeni olabilir. Bu nedenle *C. pneumoniae* spesifik IgA düzeylerinin değerlendirildiği daha uzun süreli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Başka bir çalışmada Hahn ve ark. akut wheezing ile veya kronik astımın akut alevlenmesi ile başvuran 163 adolesan ve erişkin hastayı *C. pneumoniae* IgG ve IgA antikorları yönünden incelemişlerdir. Yirmi hasta (%12) seroloji ve/veya kültür ile akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu tanısı almıştır. Bu 20 hastadan ilk wheezing atağı ile başvuran 10

hastanın izlemi sırasında beşinin astım tanısı aldığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak yeni başlayan astım semptomları olan hastalarda *C. pneumoniae*'ya karşı antibiyoterapi önermişlerdir (78).

Mills ve ark.nın çalışmasında 1020 olgu doğumdan 21 yaşına kadar takip edilmiş, olgular 15 yaşına kadar iki yılda bir, daha sonra 18 ve 21 yaşlarında tekrar değerlendirilmiştir. Solunum yönünden sağlık durumları 7-11 yaşta aileden ve 13-21 yaşlarında olgunun kendisinden alınırken, 11, 13, 15, 18, 21 yaşlarında spirometri; 9, 11, 13, 15, 21 yaşlarında metakolin uyarı testi; 13 ve 21 yaşlarında cilt testi uygulanmıştır. *C. pneumoniae* spesifik IgG, 11 ve 21 yaşlarında, IgA ise sadece 21 yaşta bakılmıştır. Yirmibir yaşta 957 olgudan 204'ü kendisini halen veya geçmişte astımlı olarak tanımlamış, bu 204 olgudan 25'i astım nedeniyle daha önceden hastaneye yatırıldığını bildirmiştir. Sonuçta ne IgG, ne de IgA antikör düzeyleri wheezing hikayesi, astım tanısı, astım tedavisi, cilt testi pozitifliği, serum IgE düzeyi, metakolin uyarı testi veya β -2 agoniste karşı reverzibilite bulgusu ile ilişkili bulunmamıştır (79). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da astımlı hastaların *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA düzeyleri ile serum total IgE düzeyi, cilt testi pozitifliği, astım tedavisi arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Strachan ve ark. akciğer fonksiyon testi yaptıkları 1773 erkekte *C. pneumoniae* serolojisini araştırmışlar, *C. pneumoniae* enfeksiyonunu beş yıllık takip döneminde havayolu obstrüksiyonu gelişimi ile ilişkili bulmamışlardır. Spirometri başvuru ve ikinci kontrolde yapılmış, 642 (%36) olguda *C. pneumoniae* spesifik IgG seropozitifliği, bu 642 olgudan 107'sinde (tüm olguların %6'sı) IgA seropozitifliği mevcut iken, IgA seropozitifliğine sahip olgu sayısı toplam 362 bulunmuştur. Ne IgG, ne de IgA seropozitifliği ile başvurudaki inhaler tedavi, takip dönemindeki inhaler başlanması, solunum sisteminden dolayı ölüm, baseline FEV₁, FVC, FEV₁/FVC oranı ve FEV₁'deki düşüş ile anlamlı ilişki gözlenmemiştir (80). Sonuçlar *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile astım gelişimi arasında ilişki olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışma kadar uzun süreli prospektif bir çalışma yapmamış olmakla birlikte kesitsel olarak değerlendirdiğimiz *C. pneumoniae* seropozitivitesi sonuçlarına göre astımlı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Eğer *C. pneumoniae* enfeksiyonu astımın şiddetini artırıyorsa organizmayı eradike edecek antibiyotiklerin kullanımı ile astımın kontrolüne fayda sağlamalıdır. Bu görüşten yola çıkılarak bazı çalışmalar yapılmıştır. Black ve ark. randomize, çift kör , plasebo kontrollü çalışmalarında, *C. pneumoniae* spesifik IgG ve/veya IgA da yüksek titrelere

sahip 232 astımlı olguda 6 hafta süreyle 150 mg/G, 2 dozda roksitromisin tedavisi vermişler, tedavi sonunda akşam PEF değerlerinde yükselme anlamlı iken 3 ve 6 aylık takip dönemi sonrasında mevcut düzelmenin devam etmediğini bildirmişlerdir. (81). Benzer bir çalışmada *C. pneumoniae* seroprevalansı ve steroid bağımlı astım arasındaki ilişki Hahn ve ark. tarafından üç olguda incelenmiştir. Akut ve geçirilmiş enfeksiyona ait serolojik kriterlere sahip, steroid dozu 10-40 mg/gün arasında değişen steroid bağımlı astıma sahip üç olgu klaritromisin veya eritromisin ile 6-16 hafta süreyle tedavi edilmiş, olguların hepsinin IgG değeri 1:512'den yüksek iken ikisinin IgA değeri 1:16'dan yüksek tespit edilmiştir. Tedavi sonrası bütün vakaların FEV₁ değerinde anlamlı artış olurken, bütün olgular ağızdan steroid tedavisine ihtiyaç duymamıştır. Bu çalışmanın sonuçları ile araştırmacılar, ağır ve kötü kontrollü astımlılarda antibiyotik tedavisinin gözönünde bulundurulmasını önermiştir (82). Başka bir çalışmada ise *C. pneumoniae* kültür pozitif 12 astımlı çocuk klaritromisin veya eritromisin ile tedavi edilmiş, dokuzu tedavi sonrası düzelme göstermiştir (31). PCR ve kültür ile *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* varlığının tespitinden sonra günde iki doz 500 mg. klaritromisin ile altı haftalık tedavi rejiminin öncesi ve sonrasında akciğer fonksiyonlarının ölçüldüğü ve inflamatuvar sitokinlerin akciğer biyopsisi ve bronkoalveoler lavajda konsantrasyonlarının belirlendiği bir çalışmada, PCR pozitif olan olgularda akciğer fonksiyonlarında anlamlı düzelme belirlenmiş, ayrıca IL-5 konsantrasyonunda da anlamlı düşüş gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda klaritromisin tedavisi alan 13 hastadan yedisinin akciğerinde mikroorganizma tespit edilirken PCR ile sadece iki olguda pozitiflik tespit edilmiştir (83). Benzer olarak bizim çalışmamızda klaritromisin tedavisi ile sağlanan *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerindeki düşüş astımlı hastalarda klaritromisin tedavisinin yararlı olabileceğini ve belki de bu hastalarda serolojik olarak tespit etmesek de *C. pneumoniae* enfeksiyonunun persistan varlığını düşündürmüştür. Bu konunun aydınlatılması için klaritromisin tedavisinin verildiği ve verilmediği uzun süreli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Burada unutulmaması gereken bir diğer durum hücre içi bir patojen olan *C. pneumoniae*'nin eradikasyonundaki güçlüktür. Hammerschlag ve ark. tetrasiklin veya doksisisiklin ile 10-21 günlük, bir veya iki kür tedavi sonrasında 11 aya kadar uzayan *C. pneumoniae* kültür pozitifliği bildirmişlerdir (58). Kutlin ve ark.nın yakın dönem bir çalışmasında azitromisin, klaritromisin ve levofloksasin ile, sürekli enfeksiyon modeli üzerinde yapılan tedavi sonucunda *C. pneumoniae* konsantrasyonunda anlamlı farklılık tespit edilmemiş, bu mevcut antibiyotik doz ve sürelerinin kronik *C. pneumoniae*

enfeksiyonunu eradike etmekte yetersiz olduğu şeklinde yorumlanmıştır (49). Antibiyotik çalışmaları nedensel ilişkinin olup olmadığına dair değerli ek bilgi sağlayabilmekle beraber yapılan çalışmaların çoğu klaritromisin iledir ve makrolidlerin antiinflamatuvar özellikleri (51, 52, 53, 54) bu tip çalışmaların nedensellik değerlendirilmesine gölge düşürebilir. Ayrıca klaritromisinin astımlılarda silier vuru frekansındaki yavaşlamayı ve epitel hasarını azalttığı da gösterilmiştir (84). Diğer taraftan kronik klamidyal enfeksiyonun tedavisi sorunludur ve kortikosteroid tedavinin uygun antiklamidyal antibiyotik ile kombinasyonu hücre içi latent klamidyanın canlı ve antibiyotiklere duyarlı hale gelmesini sağlayabilir (85).

C. pneumoniae ile astım arasındaki ilişkinin nedensel veya rastlantı olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Çünkü mevcut çalışmaların çoğu kesitseldir. Kontrollü çalışmaların prospektif verileri ise sayıca az olup kısa takip sürelerine sahiptir. Ayrıca *C. pneumoniae*/astım arasındaki ilişkiye dair bulgular spesifik serum antikorlarının artmış düzeyinin gösterilmesi ile elde edilmiş olup esasen dolaylıdır. Seroloji özellikle kronik enfeksiyondan şüphelenildiğinde yetersiz kalmaktadır. Bronşial hücrelerde veya alveoler makrofajlarda ajanın direkt tespitine dayalı verilere ihtiyaç vardır, ancak kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun tanısı özellikle direkt yöntemlerle oldukça zordur.

Yine de bazı bulgular *C. pneumoniae*'nin astımın patogenezinde etken olduğu hipotezini desteklemektedir. Persistan klamidyal enfeksiyonlar çoğunlukla sessiz ve yavaş ilerleyici olduğu için genellikle tedavisiz kalırlar. Ciddi sekeller sık değildir. Ayrıca *C. pneumoniae* mukozal epitelyal hücreler, alveoler makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelyal hücreler gibi astım ile ilişkili birkaç hücre tipinde büyüme ve çoğalma yeteneğine sahiptir (36, 37, 38). Bundan başka *C. pneumoniae*'ya dair epidemiyolojik çalışmalar diğer potansiyel solunum yolu patojenleri ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Astımın şiddetinin belirleyicileri ile *C. pneumoniae*'ya karşı antikor titrelerinin yüksekliği arasında anlamlı ilişkinin varlığı diğer yaygın solunum yolu ajanları için gösterilememiştir (62). Bu *C. pneumoniae* lehine güçlü bir delil olarak kabul edilmektedir. *C. pneumoniae*'nin in vitro silialı bronşial epitel hücrelerinde silier aktiviteyi inhibe ettiği bulunmuştur (63). Son olarak *C. pneumoniae* insan periferik mononükleer hücreleri ve alveoler makrofajlarında proinflamatuvar sitokin sentezini uyarır (38, 46, 47). Seroepidemiyolojik çalışmalar, *C. pneumoniae*'nin astımdaki rolünün esasen inflamasyonu arttırmak ve hastalık durumunu uyarmak şeklindeki görüntüsünü desteklese de (62, 86), bu ajana bağlı olarak hastalığın arasına başladığı ihtimali ekarte edilemez. Gerçekte bunun bazı vakalarda doğru olabileceğine dair veriler vardır (30, 78, 86).

C. pneumoniae konağa herhangi zararlı bir etki yapmaksızın solunum yolunda kommensal olabilir mi? Bu hücre içi enfeksiyonların tabiatına aykırıdır ve hsp60'ın etkilerinden dolayı ihtimal dışıdır (35).

Astım klinik ve laboratuvar bulguları ışığında, geleneksel olarak atopik ve nonatopik olarak iki grup altında toplanır. Nonatopik astım genellikle erişkin çağda başlar ve atopik astımdan daha ağır klinik seyir gösterir, astım ve allerjiye dair aile hikayesi yoktur. Hastalığın her iki tipinde de baskın özellik bronşial mukozal inflamasyon olmasına rağmen, atopik ve nonatopik astım başlangıç ve süregelmesinde farklı mekanizmalar suçlanmıştır. Aeroallerjenler ve spesifik IgE antikorları arasındaki etkileşim atopik astımda mutlak kabul edilirken nonatopiklerde inflamasyon ve astımın gelişiminde etkili olan faktörler hala büyük oranda bilinmemektedir. IL-4 ve IL-5, atopik astımda Th2 immun cevabın karakteristik sitokinleri iken nonatopik astımdaki sitokin profili hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Bazı astımlılar ise enfeksiyona işaret edecek şekilde IL-2 ve IFN- γ 'ya sahiptir. Bu çalışmada atopik ve non atopik astımlı grup arasında IgG ve IgA seropozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Başka bir çalışmada uzun süreli veya yeni tanı konmuş astımlılarda *C. pneumoniae*'ya karşı antikor yüksekliği ve hastalık arasında diğer potansiyel etken faktörler gözönünde tutulduğunda, nonatopik uzun süreli astım ile çok güçlü, nonatopik yakın dönem astım ile daha zayıf ilişki tespit edilmiştir (86).

Sonuç olarak astım atakları ile klinik olarak ilişkilendirilebilecek bakteriyel ajanlardan birisinin *C. pneumoniae* olabileceğine dair veriler mevcuttur. İnfeksiyöz ajanlarla kronik hastalıklar arasındaki nedensel ilişkinin anlaşılabilmesi için ya ajan hassas bireylerde anormal immünopatolojik konak cevabını uyarmalı (38, 43, 46, 47, 63), veya şu üç şart birlikte sağlanmalıdır: ajan normal kişilerle karşılaştırıldığında hasta olgularda daha sık saptanmalıdır (28, 31, 73, 76, 86); ajanın varlığı hastalığın şiddeti ile ilişkili olmalıdır (59, 61, 62, 77); ajana karşı başarılı tedavi hastalıkta klinik yarar sağlamalıdır (31, 83). Daha önce bahsedilen *C. pneumoniae*'nın astım patogenezinde rol aldığı hipotezini destekleyen faktörlerle birlikte (29, 35, 36, 37, 58) mevcut veriler hem bu organizma ile astım atakları arasındaki ilişkiye hem de astım gelişimindeki rolüne işaret etmektedir. Çalışmanın sonuçları bu yönlerden değerlendirildiğinde:

-*C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesi astımlı hastalar ile sağlıklı kontrol olgularında aynı oranda bulunmuştur ($P>0.05$)

-*C. pneumoniae*'nın varlığı ile astım şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır ($P>0.05$)

-Akut astım atağı ile başvuran ve klaritromisin tedavisi alan astım grubunda *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerleri ele alındığında, başlangıca göre 4. ve

12. haftalarda önemli derecede düşüş gözlenmiştir (Tablo 7), Wilcoxon Signed Ranks Test (İşaretli Sıra Testi) ile düzeltilmiş z değeri IgG1 -IgG2 için 3.296 (P=0.001), IgG1-IgG3 için 3.943 (P=0.000) bulunmuştur.

Ancak bugünkü bilgilerimizin ışığında *C. pneumoniae*'nin bazı astım ataklarından sorumlu olabileceğini söyleyebiliriz. Bu konunun aydınlatılmasında kültür pozitifliği oldukça güvenilirdir ve astım ile kuvvetle ilişkili olan bir laboratuvar yöntemidir. Serolojinin güvenilirliği ise tartışmalıdır ve akut veya kronik enfeksiyonun belirlenmesine kullanılan kriterler çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Burada üzerinde durulması gereken nokta kültür yapmadaki zorluklar nedeniyle prevalansın tam olarak belirlenememesidir. Bizim çalışmamızda *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği ile akut astım atağı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bunun sebepleri olgu sayısının düşük olması, astım grubunun yarısının *C. pneumoniae*'nin çok düşük oranda seropozitifliğe sahip olduğu beş yıl altı yaş grubundan (29) olması ve serolojik testlerin kültüre göre daha az sensitivite ve spesifisiteye sahip olması (31) olabilir.

Bu çalışmanın sonuçları *C. pneumoniae* 'nin astımlı çocuk hastalarımız daha yüksek seroprevalansa sahip olmadığını ortaya koymuştur. Ancak *C. pneumoniae* seroprevalansı ve astım ilişkisinin ortaya çıkarılması için, kültür ve PCR gibi başka direkt tanı yöntemleri ile desteklenen daha fazla olgunun incelendiği daha uzun süreli araştırmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz. Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer bulgu, klaritromisin tedavisi ile *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerinde saptadığımız anlamlı düşüştür. Bu nedenle, kronik antiinflamatuvar tedavi kullanımına rağmen iyi kontrol edilemeyen ağır persistan astımlı hastası olan hekimlerin, hastalarını *C. pneumoniae* enfeksiyonu yönünden değerlendirmelerinin ve seçilmiş vakalarda ampirik makrolid tedavisi uygulamalarının yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

6. ÖZET

Akut astım atağı ile başvuran çocuklarda *Chlamydia pneumoniae* seroprevalansı

Akut solunum yolu enfeksiyonları astımlı çocuk hastalarda akut astım atağını tetikleyebilir. Birçok çalışmada viral enfeksiyonlarla akut astım ataklarının uyarıldığı gösterilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar daha az dikkati çekmekle beraber son zamanlarda özellikle *Chlamydia pneumoniae* olası etken olarak bildirilmektedir. Çocuklardaki akut astım ataklarında *C. pneumoniae* enfeksiyonu seroprevalansını ve klaritromisin tedavisinin etkisini araştırmak üzere 25 akut astım ataklı çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubu son üç ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, kendisinde ve ailesinde astım ve atopi hikayesi olmayan 25 yaş-cinsiyet uyumlu çocuktan oluşturuldu. *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikorlarını saptamak için astımlı hastalardan akut atak anında ve atak sonrası 4. ve 12. haftalarda, kontrol grubundan ise tek serum örneği alındı. Astımlı hastaların hepsine uygun akut atak tedavisine ek olarak klaritromisin 15 mg/kg/gün 10 gün süreyle verildi. *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA seroprevalansı her iki grupta benzerdi ($P>0.05$). Astımlı grup tedavi sonrası 12 haftalık dönemde kendi içinde değerlendirildiğinde *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerinin giderek düşüş gösterdiği ($P<0.05$) saptandı. Sonuçlarımız *C. pneumoniae* enfeksiyonunun akut astım atağını ortaya çıkarmada önemli bir etken olmadığını, bununla birlikte klaritromisin tedavisi ile antikor titrelerinin anlamlı derecede düştüğünü göstermiştir. Uygun astım tedavisine rağmen kronik astım semptomlarının devam ettiği astımlı çocuklarda klaritromisin tedavisinin gözönünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Akut astım atağı, *Chlamydia pneumoniae*, çocuk, klaritromisin

7. SUMMARY

Seroprevalance of *Chlamydiae pneumoniae* in children with acute asthma exacerbation

Respiratory infections can precipitate the acute exacerbations in many asthmatic children. In several studies, it is demonstrated that viral infections may provoke asthma exacerbations. Although bacterial infections seems to be less important, especially *Chlamydia pneumoniae* has been recently reported as a possible cause of asthma exacerbations. In order to evaluate the role of *C. pneumoniae* infections in acute exacerbations of asthma in children and effects of clarithromycin therapy, 25 children with acute asthma exacerbation were enrolled in the study. Twenty-five sex and age matched children without any history of respiratory tract infection in last three months and atopy served as control group. Serum samples for the determination of *C. pneumoniae* specific IgG and IgA antibody levels of *C. pneumoniae* were taken on admission with acute exacerbation and 4th and 12th weeks after exacerbation in asthmatic children. One serum sample was collected from controls. Appropriate acute exacerbation therapy and clarithromycin 15 mg/kg body weight/day for 10 days were given all asthmatic children. The prevalence of *C. pneumoniae* specific IgG and IgA was similar in asthmatic children during acute exacerbation, at 4th and 12th weeks after exacerbation and in controls ($P>0.05$). When *C. pneumoniae* specific antibody index values were evaluate in the asthmatic group at the period of 12 weeks after treatment, significantly decreases were detected in IgG levels ($P<0.05$). Our results suggest that *C. pneumoniae* infections is not an important cause of acute asthma exacerbations in children, however the antibody index values of IgG were significantly decreases with clarithromycin therapy. We conclude that clarithromycin therapy should be taken on consideration in asthmatic children when chronic asthmatic symptoms continue in spite of appropriate asthma therapy.

Key words: Acute asthma exacerbations , *Chlamydia pneumoniae*, children, clarithromycin.

8. KAYNAKLAR

1. Bochner BS, Undem BJ, Lichtenstein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 295-335
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart, Lung, Blood Institute/WHO Workshop Report. National Institute of Health. Publication no: 95-3659, 1995
3. McFadden ER, Stevens JB. A history of asthma. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds). *Allergy. Principles and Practice*. 2nd edition. St. Louis: CV Mosby 1983; 805-809
4. The International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232
5. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997; 52: 689-690
6. Küçüköyük Ş, Aydın M, Çetinkaya F, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 149-153
7. Kendirli GS, Altintas DU, Alpaslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 347-50
8. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakır, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 286-292
9. Sly MR. Allergic Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. WB Saunders Company, USA. 2000: 664-680
10. Host A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55: 600-608
11. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528-533
12. Mazzeella G, Bianco A, Catena E. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000; 55: Suppl 61: 6-9
13. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol. Today* 1998; 19: 325-332
14. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350 (Suppl II): 5-9
15. Barnes KC. Atopy and asthma genes - where do we stand? *Allergy* 2000; 55: 803-817
16. Leung DYM. Immunologic basis of chronic allergic diseases: clinical messages from the laboratory bench. *Pediatric Res* 1997; 42: 559-568
17. Shirakawa T, Deichmann KA, Izuhara K, Mao XQ, Adra CN, Hopkin JM. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol Today* 2000; 21: 60-64
18. Douglass, J. A., O'hehir, R. E. What determines asthma phenotype? *Respiratory infections and asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S211-214
19. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, and Holt PG. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998; 160: 4730-4737
20. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birthweight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 227-236
21. Woolcock AJ, Peat J. What is the relationship between airway hyperresponsiveness and atopy? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: S215-S217
22. Marone G. Asthma: recent advances. *Immunology Today* 1998; 19: 5-9
23. Walsh GM. Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999; 36: 453-496
24. Sheth KK, Lemanske RF. The early and late asthmatic response to allergen. In: Holgate ST, Busse WW (eds). *Inflammatory Mechanisms in Asthma*. New York. Marcel Dekker, Inc. 1998; 805-821

25. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Bjornsson E, Roomans GM, Boman G, Seveus L, Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2295-2301
26. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. Allergy 1992; 47: 3-11
27. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, and Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. Br Med J 1995; 310: 1225-1229
28. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, Gaydos CA, Martin RJ. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 998-1001
29. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Clin Microbiol Rev 1995; 8: 451-461
30. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *C.pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. JAMA 1991; 266: 225-230 [Özet]
31. Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Schachter J. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 727-732
32. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, Gouarin S, Duhamel JF, Guillois B. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. J Clin Virol 1999; 13: 131-139 [Özet]
33. Özbal Y. Klamidyalar. Prof. Dr. Şemsettin Ustaçelebi, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi Ltd. Şirketi 1999: 705-714
34. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med 1986; 315: 161-168
35. Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae*, asthma and COPD: what is the evidence? Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 271-292
36. Gaydos CA, Summersgill JT, Sahney NN, Ramirez JA, Quinn TC. Replication of *Chlamydia pneumoniae* in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. Infect Immun 1996; 64: 1614-1620
37. Airenne S, Surcel HM, Alakärppä H, Laitinen K, Paavonen J, Saikku P, Laurila A. *Chlamydia pneumoniae* infection in human monocytes. Infect Immun 1999; 67: 1445-1449
38. Redecke V, Dalhoff K, Bohnet S, Braun J, Maass M. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* and human alveolar macrophages: infection and inflammatory response. Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19: 721-727
39. Tuuminen T, Varjo S, Ingman H, Weber T, Oksi J, and Viljanen M. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* immunoglobulin G and A antibodies in a healthy Finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 734-738
40. Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Fukano H, Matsushima T. Prevalence of asymptomatic infection with *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults. Chest 2001; 119: 1416-1419
41. Gencay M, Dereli D, Ertem E, Serter D, Puolakkainen M, Saikku P, Boydak B, Dereli S, Ozbakkaloglu B, Yorgancioglu A, Tez E. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* specific antibodies in different clinical situations and healthy subjects in Izmir, Turkey. Eur J Epidemiol 1998; 14: 505-509
42. Halme S, Latvala J, Karttunen R, Palatsi I, Saikku P, Surcel H-M. Cell-mediated immune response during primary *Chlamydia pneumoniae* infection. Infect Immun 2000; 68: 7156-7158
43. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. J Infect Dis 1995; 172, 265-267
44. von Hertzen LC. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on chlamydiae pneumoniae. Eur Respir J 2002; 19: 546-556

45. Penttilä JM, Anttila M, Puolakkainen M, Laurila A, Varkila K, Sarvas M, Mäkelä PH, and Rautonen N. Local immune responses to *Chlamydia pneumoniae* in the lungs of BALB/c mice during primary infection and reinfection. *Infect Immun* 1998; 66: 5113-5118
46. Heinemann M, Susa M, Simnacher U, Marre R and Essig A. Growth of *Chlamydia pneumoniae* induces cytokine production and expression of CD14 in a human monocytic cell line. *Infect Immun* 1996; 64: 4872-4875
47. Rödel J, Woytas M, Groh A, Schmidt K-H, Hartmann M, Lehmann M, Straube E. Production of basic fibroblast growth factor and interleukin 6 by human smooth muscle cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Infect Immun* 2000; 68: 3635-3641
48. Shi Y, Xia X, Song Y, Feng G, Hu L, Zhang X, Tong M. Assessment of polymerase chain reaction and serology for detection of *chlamydia pneumoniae* in patients with acute respiratory tract infection. *Clin Med J (Engl)* 2002; 115: 184-187 [Özet]
49. Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin, or levofloxacin on *Chlamydia pneumoniae* in a continuous-infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 409-412
50. Welsh L, Gaydos C, and Quinn TC. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, erythromycin, and tetracycline against 13 strains of *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 212-214
51. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(suppl B):37-46
52. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombola L, Carnuccio R, Iuvone T, D'Acquisto F, and Di Rosa M. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 156-163
53. Morikawa K, Watabe H, Araake M, and Morikawa S. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1366-1370
54. Avila PC, Boushey HA. Macrolides, asthma, inflammation, and infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 565-568
55. Garey KW, Rubinstein I, Gotfried MH, Khan IJ, Varma S, Danziger LH. Long-term Clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone-dependent asthma. *Chest* 2000; 118: 1826-1827
56. Macek V, Sorli J, Kopriva S, Marin J. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 7-10 [Özet]
57. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507
58. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Mandel L, Smith P, and Schachter J. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 178-182
59. Cunningham AF, Johnston SL, Julios SA, Lampe FC, and Ward ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-349
60. Geng Y, Shane RB, Berencsi K, Gonczol E, Zaki MH, Margolis DJ, Trinchieri G, and Rook AH. *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10. *J Immunol* 2000; 164: 5522-5529
61. von Hertzen L, Vasankari T, Lippo K, Wahlström E, Puolakkainen M. *Chlamydia pneumoniae* and severity of asthma. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 22-27
62. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, Blasi F, Allgra L, Wlodarczyk J, Cooper BC. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 254-259
63. Shemer-Avni Y and Lieberman D. *Chlamydia pneumoniae*-Induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J Infect Dis* 1995; 171: 1274-1278
64. International Pediatric Asthma Consensus Group. Asthma: a follow up statement. *Arch Dis Child* 1992; 67: 240-248

65. National Asthma Education Program Expert Report, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Publication No.91-3042, Department of Health and Human Service, National Institutes of Health, August 1991
66. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report: Guidelines for Diagnosis and Management of asthma. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology. U.S. Department for health and Human Services. NIH, NHLBI. February 1997
67. Numazaki K, Ikebe T, Chiba S. Detection of serum antibodies against *Chlamydia pneumoniae* by ELISA. FEMS Immunol Med Microbiol 1996 ;14: 179-83 [Özet]
68. Kjellmann NIM, Johansson SGO, Roth A. Serum IgE levels in healthy children qualified by sandwich technique (PRIST). Clin Allergy 1976; 6: 51
69. Tezcan I, Berker AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde türbidimetrik yöntemle bakılan serum immunglobulin düzeyleri. Çocuk Sağ ve Hast Dergisi 1996; 39: 649-656
70. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. Br Med J 1994; 309: 90-93
71. Schwarze J, Hamelmann E, Bradley KL, Takeda K, and Gelfand EW. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. J Clin Invest 1997; 100: 226-233
72. Hahn DL. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection in adult asthma: a before-after trial. J Fam Pract 1995; 41: 345-351
73. Esposito S, Blasi F, Arosio C, Fioravanti L, Fagetti L, Droghetti R, Tarsia P, Allegra L, Principi N. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. Eur Respir J 2000; 16: 1142-1146
74. Meral A, Tokuç G, Girit N, Kuzu İ, Akın Ekmekçioğlu Y, Özgüner A. Çocuklarda akut astım atağında *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonlarının rolü. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 1999; 39: 11-12
75. Kocabaş E, Altıntaş D, Kibar F, Aksaray N, Güneşer S, Köksal F, Yıldırım S. Çocuklarda akut astma nöbetlerindeki başlıca etmenlerden biri olarak *chlamydia pneumoniae* enfeksiyonu. Çocuk Sağ ve Hast Dergisi 1998; 41: 167-177
76. Yüksel H, Coşkun Ş, Şanlıdağ T, Yılmaz D, Özbakkaloğlu B, Onağ A. Astım bronşiyaleli çocuklarda astım semptomları ve sinüzit birlikteliğinde *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonu. T Klin J Pediatr 2001; 10: 79-84
77. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, and Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. Thorax 1998; 53: 254-259
78. Hahn DL, and McDonald R. Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 339-344
79. Mills GD, Lindeman JA, Fawcett JP, Herbison GP, Sears MR. *Chlamydia pneumoniae* serological status is not associated with asthma in children or young adults. International Journal of Epidemiology 2000; 29: 280-284
80. Strachan DP, Carrington D, Mendall M, Butland BK, Yarnell JW, Elwood P. *Chlamydia pneumoniae*: serology, lung function decline, and treatment for respiratory diseases. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 493-497
81. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, Ruffin RE, Mullins PR, Dangain J, Cooper BC, David DB, Allegra L. Trial of Roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 536-541
82. Hahn DL, Bukstein D, Luskin A, Zeitz H. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 45-49
83. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma, effect of clarithromycin. Chest 2002; 121: 1782-1788
84. Feldman C, Anderson R, Theron AJ, Ramafi G, Cole PJ, Wilson R. Roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin attenuate the injurious effects of bioactive phospholipids on human respiratory epithelium in vitro. Inflammation 1997; 21: 655-665

85. Laitinen K, Laurila AL, Leinonen M, and Saikku P. Reactivation of *Chlamydia pneumoniae* infection in mice by cortisone treatment. *Infect Immun* 1996; 64: 488-1490
86. von Hertzen LC, Töyrylä M, Gimishanov A, Bloigu A, Leinonen M, Saikku P, Haahtela T. Asthma, atopy and *Chlamydia pneumoniae* *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 522-528



9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük destek ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail REİSLİ bey olmak üzere ihtisas eğitimim boyunca emeği geçen tüm öğretim üyesi hocalarıma, tezime katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Duygu FINDIK hanıma ve sayın Prof. Dr. Said BODUR beye ve beni her zaman destekleyen aileme saygı ve şükranlarımı sunarım.



**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**