



**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ**

PROJE SONUÇ RAPORU

**Astım Hastalarında Atak ve Stabil Durumunun YKL40,
Periostin, ve Bazı Sitokinler ile İlişkisi Varmıdır?**



Proje No:

Proje Türü : 7374

Proje Yürütücüsü:

Ünvanı, Adı Soyadı
Dr. Öğr. Üyesi Hanifi YILDIZ

Birimi/Bölümü
**Tıp Fak./Göğüs Hastalıkları
A.D**

Araştırmacı(lar):

Ünvanı, Adı Soyadı
Doç Dr. Hamit Hakan ALP
Doç. Dr. Aysel SÜNNETÇİOĞLU

Birimi/Bölümü
Tıp Fak./Biyokimya A.D
**Tıp Fak./Göğüs Hastalıkları
A.D**

Haziran 2019
Van



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

ÖNSÖZ

Astım dünya genelinde yaygın her yaş ve cinsiyette yaygın olarak görünen kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Astım hastalığı zaman içerisinde şiddet, belirti ve bulgular açısından değişkenlik arz etmektedir. Bu durum akut ve kronik tablolarının, alevlenme ve stabil durumlarının ayrımında güçlükle yol açmaktadır. Bu nedenle stabil ve alevlenme durumlarının ayrımını yapmak amacı ile farklı biyobelirteçler üzerinde çalışmaya devam etmektedirler. Günümüzde astım ve astım olmayan hastaların ayrımını yapan biyobelirteçler üzerinde halen bir konsensusa varılmış değildir. Buna rağmen çeşitli alerjik hastalıklar, atopik bozukluklar ve bazı otoimmün hastalıklarla ilişkisi bulunan biyobelirteçlerin astımlı hastalarda da kullanılabileceğine dair görüşler mevcuttur. Ancak, hem standart ölçüm metotlarının geliştirilmemiş olması hem de bu belirteçlerin spesifitesinin düşük olması bu analizlerin kullanımını sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda astımlı hastalarda kullanımı ile ilgili umut vaateden biyobelirteçlerden periostin, YKL-40, IL-4, IL-5, TNF- α ve daha önce yetişkin astımlı hastalarda hiç çalışılmamış olan IL-37 nin hem astımlı hastalığının varlığının belirlenmesinde hem de bu hastalarda atak ve stabilite durumları ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda, serumdaki azalmış IL-37, artmış periostin, YKL-40, IL-5, IL-4 ve TNF seviyelerinin astımlı hastalarda alevlenmelerle yakından ilişkili olduğunu bulduk. Bu parametrelerin astımlı hastalarda alevlenmeyi ve stabiliteyi ayırt etmek için kullanılabileceğine inanıyoruz. IL-37, astım patolojisine katılan birçok sitokinleri baskılar. Ancak çalışmamızda, astımlı hastaların ve sağlıklı kontrol grubu arasında IL-37 düzeyleri açısından bir fark bulamadık. Bu, IL-37'nin astım patogenezinde bir rol oynamadığı anlamına gelmez. Çünkü çalışmamızda IL-37 düzeyleri alevlenmiş hasta grubunda anlamlı derecede düşüktü. Bu nedenle, IL-37'nin astım patogenezindeki rolünü açıklamak için çift-kör randomize ve büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TSA-7374-2018 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
TABLolar LİSTESİ	5
ŞEKİLLER LİSTESİ	6
ÖZET	7
ABSTRACT	8
1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Gereç	13
3.2. Yöntem	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	21
KAYNAKLAR	23
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onay Belgesi	25



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1.** Tüm astım hastaları ve sağlıklı kontrol grupları için tanımlayıcı veriler.
- Tablo 2.** Alt grupların tanımlayıcı verileri
- Tablo 3.** Astım hastası ve sağlıklı kontrol grupları için AUC, cut-off, sensitivite ve spesifite değerleri
- Tablo 4.** Alevlenmiş ve stabil astım hasta grupları için AUC, cut-off, sensitivite ve spesifite değerleri.



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Tüm analitlerin astım hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki dağılımı
- Şekil 2.** Alt gruplarda tüm analitlerin dağılımı
- Şekil 3.** Astım ve sağlıklı kontrol için ROC eğrisi
- Şekil 4.** Alt gruplar için ROC eğrisi



ÖZET

Genel Bilgi: Astım geniş bir yelpazede enflamatuar yollara sahip olduğundan, araştırmacılar astımda alevlenme ve stabilite ile ilişkili olabilecek belirteçlere odaklanmıştır. Amacımız, stabil ve alevlenmiş astımlı hastalarda bazı inflammatuar belirteçlerin ve sitokinlerin serum seviyelerini araştırmaktır.

Metot: Çalışmaya sigara içmeyen 59 astımlı hasta (alevlendi = 25, stabil = 34) ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Serum periostin seviyesi, YKL-40, IL-4, IL-5, IL-37 ve TNF- α , enzim bağılı immünosorbent tahlili ile tespit edildi.

Sonuç: IL-37 dışında, astımlı hastalarda periostin, YKL-40, IL-4, IL-5 ve TNF- α düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Alevlenen grupta, periostin, YKL-40, IL-5 ve TNF- α düzeyi, stabil astım ve sağlıklı kontrol gruplarından anlamlı derecede yüksekti. Alevlenen ve stabil astım gruplarında serum IL-4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Stabil astım ve sağlıklı kontrol grubunda IL4 düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Alevlenen astım grubunda IL-37 düzeyi stabil ve sağlıklı kontrol gruplarından anlamlı derecede düşüktü. ROC eğrisi altındaki en yüksek alan (AUC), IL-4 için bulundu. Bu parametreler ve FEV1 arasında anlamlı bir negatif korelasyon varken, IL-37 ve FEV1 arasında pozitif bir korelasyon vardı ancak anlamlı değildi.

Sonuç: Bu çalışma artmış serum periostin, YKL-40, IL-5, IL-4 ve TNF- α ve azalmış serum IL-37'nin kontrolsüz astım gösteren alevlenme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kontrollü astımdan sapmayı saptamada faydalı olabileceklerine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Astım, alevlenme, periostin, YKL-40, IL-37, sitokin



ABSTRACT

Introduction: As asthma has a wide range of inflammatory pathways, the researchers were focused on the markers that may be associated with exacerbation and stability in asthma.

Objective: Our aim is to investigate the serum levels of some inflammatory markers and cytokines in stable and exacerbated asthmatic patients.

Methods: The study included in 59 non-smoker asthma patient (Exacerbated=25, Stable=34) and 30 healthy volunteers. The serum level of periostin, YKL-40, IL-4, IL-5, IL-37, and TNF- α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Except for IL-37, the periostin, YKL-40, IL-4, IL-5, and TNF- α level in asthmatic patients were significantly higher than those of healthy control. In the exacerbated group, the periostin, YKL-40, IL-5, and TNF- α level were significantly higher than stable asthma and healthy control groups. The serum levels of IL-4 in exacerbated and stable asthma groups were significantly higher than healthy control group. There was a significant difference between IL4 levels, in stable asthma and healthy control groups. In exacerbated asthma group, IL-37 level was significantly lower than stable and healthy control groups. The highest area under the ROC curve (AUC) was found for IL-4. While there was a significant negative correlation between these parameters and FEV1, there was a positive correlation between IL-37 and FEV1, but not significant.

Conclusions: This study showed that increased serum periostin, YKL-40, IL-5, IL-4, and TNF- α and decreased serum IL-37 were associated with exacerbation showing uncontrolled asthma. We believe that they may be useful in detecting deviation from controlled asthma.

Key words: Asthma, exacerbation, periostin, YKL-40, IL-37, cytokines



1. GİRİŞ

Astım dünya genelinde yaklaşık olarak %15 sıklığında görülen ve hava yolunun kronik-inflamatuar bir hastalığıdır. Astımın patogenezinde temelde T helper 2 (Th2) hücrelerinden salınan sitokinlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle bu hücrelerden salınan sitokinler ve etkileri üzerine birçok çalışma mevcuttur. Ancak günümüzde henüz astımın tanısında, takibinde ve tedavisinde kullanılacak yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip bir kan biyobelirteci mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda birçok sitokinin kan seviyelerinin astım hastalarında yükseldiği tespit edilmiş olmasına rağmen bu sitokinlerin farklı inflamatuvar hastalıklarda da yükselmesi bu sitokinlerin astımdaki kullanımını sınırlandırmaktadır.

Sitokinler dışında bazı biyobelirteçler üzerinde de durulmuştur. Bunların arasında en çok üzerinde durulan bir ekstraselüler matriks proteini olan periostin ve sitinaz benzeri bir protein olan YKL-40 tır. Periostin özellikle eozinofili ile seyreden hastalıklarda da arttığı için spesifikliğı çok düşüktür. YKL-40 ise umut vaat edici bir biyobelirteç olmasına rağmen astım patogenezindeki rolü açık değildir ve astım ve YKL-40 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda yeni tespit edilen bir sitokin olan intelökin-37'nin inflamasyon baskılaması üzerine rolü olduğu gösterilmiştir. Bunula birlikte astım patogenezindeki rolü yeterince açık değildir. Bu nedenle astım hastalarında IL-37 çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda stabil ve atakta ki astım hastalarından temin edilen serum örneklerinde YKL-40, periostin, TNF α , IL-4, IL-5 ve IL-37 seviyeleri tespit edilerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır. Böylece bu parametrelerin stabil ve ataktaki astım hatalarının ayırımında kullanılıp kullanılamayacağı konusuna açıklık getirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

Astım T helper 2 (Th2) hücrelerinin aracılık ettiği bronşiyal hiperreaktivite, hava yolu obstrüksiyonu ve remodeling ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Bu Th2 bazlı inflamasyon hava yollarında lenfosit, eozinofil, mast hücreleri ile birlikte IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi birçok sitokinin aşırı üretimi, lökosit göçü ve aktivasyonu ile ilişkilidir(2). Bu nedenle patofizyolojisinde, hastanın başvuru şeklinde ve tedaviye cevapta oldukça heterojen olduğu kanısı giderek artmaktadır. Bu heterojenite de astımın kontrol altına alınmasını etkilemektedir özellikle de yüksek doz kortikosteroid tedavisi gerektiren vakalarda bu durum daha da belirgindir(3).

Astım tanısı için nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunumun olduğu hastalarda solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasite (FVC) ve ilk bir saniyede zorlu ekspiryumla akciğerden çıkarılan volüm miktarı (FEV1) ve tepe akım hızını (PEF) ölçen spirometri ve PEF metre cihazları ile değişken derecede havayolu akım kısıtlılığının gösterilmesi esastır. Solunum fonksiyon testinde FEV1'de erken veya geç reverzibilite ve metakolin ya da egzersiz provakasyon testleri ile klinik öykünün bir kombinasyonu sonucu ortaya konulan mevcut astım tanı metotları, hava yolu inflamasyonunu spesifik olarak tanımlayamazlar ya da ölçemezler(4). Bu nedenle son yıllarda bilim insanları astım tanısı, prognozu, tedaviye yanıtın takibi, alt tiplendirme, hastalık aktivitesi ve kontrolünün takibinde kullanılabilecek biobelirteçler üzerine çalışmalar yapmaktadır(5).

Özellikle son yıllarda immunglobulin E, fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO), periostin, eozinofilik katyonik protein, YKL-40, IL-6 ve TNF- α gibi biyobelirteçler üzerine çalışmalar yapılmıştır(5). Ancak hiçbirisi astıma spesifik olmadığı gibi şu anda kadar birçoğunun standart ölçüm metodu da mevcut değildir. Buna ek olarak tedavi kontrol takibi ve astımın şiddetinin belirleme amacı ile kullanılacak biobelirteçlere acil ihtiyaç vardır.

Son yıllarda üzerinde durulan biyobelirteçlerle biri de YKL-40 tır. YKL-40 sitinaz benzeri bir protein ve astımdaki nötrofilik inflamasyonun göstergesidir(6). Ayrıca serum YKL-40 seviyelerinin astım şiddeti ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir(7). YKL-40 umut vaadedici bir biyobelirteç olmasına rağmen bu proteinin astım patolojisindeki rolü açıklığa kavuşmamıştır ve standart bir ölçüm metodu mevcut değildir(5).

Periostin bir ekstraselüler matriks proteini olup T hepler 2 hücrelerinin uyarılması sonucu IL-4 ve 13 salınımına cevap olarak bronşiyal epitel hücreler tarafından üretilir(8). Serum periostin seviyesinin astımlı hastalarda arttığını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen serum periostin seviyesi atopik dermatitis, alerjik rinit gibi eozinofili ile seyreden hastalıklarda da artmaktadır. Bu nedenle periostinin astıma spesifikliğı çok düşüktür(9). Ancak enflamasyonun arttığı bilinen atak ve stabil astım hastaları arasında serum periostin seviyelerinin nasıl değiştiğine yönelik yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

Astım patogeneğinde T helper 2 hücrelerden salınan çok sayıda sitokin bulunmaktadır ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 ve TNF α gibi sitokinlerin biyobelirtec olarak kullanılabileceğı düşünülmektedir. Bu nedenle astım ve bu sitokinler arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır ve astımdaki inflamasyonla ilişkili olarak artış gösterdikleri tespit edilmiştir(10). IL-4 alerjik hastalıkların



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

patogenizindeki ana sitokin olarak düşünülmektedir(11). Ancak IL-4'ün lenfosittik ve eozinofilik inflamasyona sebep olmasına rağmen hiperaktivitesine sebep olmadığı gösterilmiştir(12). IL-5 ise bronş hiperaktivitesi ve yüksek derecede eozinofilik inflamasyon ile ilişkili olan bir sitokindir. Yakın zamanda astım hastalarında anti-IL-5monoklonal antikoru (mepomizulab) ile ilgili çalışmalarda alerjene yanıtta ve bronş hiperaktivitesin de azalma olmaksızın kan da ve hava yollarında eozinofil sayısının azalttığı tespit edilmiştir(13).

IL-37 yeni tespit edilen bir stokindir ve biyolojik rolü tam olarak tespit edilememiştir. Periferik kan mononükleer hücrelerde anti-inflamatuar etki gösterdiği ve inflamatuvar bileşenlerin üretimini regüle ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca IL-37, IL-1 reseptör/toll-like reseptör 2, 4 ve IL-1 reseptörlerine ait reseptör aktivitesinin aracılık ettiği proinflamatuvar etkiyi inhibe eder(14). IL-37 ve astım arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda IL-37 ekspresyonunun astımlı hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında serum IL-37 seviyeleri ile astımın stabil ve atak durumları arasında ki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlanmamıştır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Etik onayı yerel etik kurulundan (derece no: 2018/01) alındı. Çalışma astımlı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Aralık 2018 ile Şubat 2019 arasında, Yüzüncü Yıl Üniversitesi araştırma hastanesinin göğüs bölümünden takip edilen 59 astımlı hasta, hasta grubuna alındı. Hastaların yaşı 25 ile 65 arasında idi. Kanseri, diabetes mellitus ve romatolojik hastalık gibi kronik ve enflamatuar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2018 GINA raporuna göre astım tanısı, stabilite ve alevlenme durumları tanımlandı. Astımlı hasta grubu, otuz dört iyi kontrol edilen (hafif = 20, orta = 14) ve yirmi beş alevlenmiş hastadan oluşuyordu. Hafif persistan astımlı hastalar, düşük doz inhaler steroidleri ve tedavi için gerektiğinde kısa etkili β_2 agonistleri alan hastalardan oluşuyordu. Orta persistan astımlı hastalar orta veya eşdeğeri bir flutikazon dozu (0-250 μg / gün) veya günde iki kez kombine jenerik ve uzun etkili β_2 agonisti olan diğer inhale steroid alan hastalardan oluşuyordu. Bu hastalar stabil astım hasta grubu olarak belirlendi. Alevlenen astım hasta grubu ılımlı alevlenmeden oluşuyordu. Sağlıklı kontrol grubu (n = 30) hasta grubumuzla aynı yaşta olan, herhangi bir tıbbi veya bitkisel ilaç kullanmayan ve son altı ayda hastaneye başvurmamayan sağlıklı gönüllülerden oluşuyordu.

3.2. Yöntem

Serum örnekleri ve Ölçümleri

Hastadan yaklaşık 3 ml kan örneği alındı ve sağlıklı kontrol edildi. Alevlenmeyi kontrol etmek için tedaviden önce alevlenmiş astım hastalarından kan örnekleri alındı. Tüm kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alındı ve sonra 10 dakika 3500 g'de santrifüjlendi. Serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 ° C'de saklandı.

Serum periostin, YKL-40, IL-4, IL-5, TNF-a ve IL-37 düzeyleri enzim-bağımlı immüno-sorbe tahlili kullanan ticari olarak temin edilebilen kitler (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin) ile belirlendi. (ELISA) yöntemi. Ölçüm prosedürü, üretici tarafından sağlanan protokole göre yapıldı. Serum periostin ve YKL-40 seviyeleri ng / mL ve IL-4, IL-5, TNF- α ve IL-37 seviyelerinin birimleri ng / L olarak ifade edildi.

İstatistiksel Yöntemler

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verilmiştir. Astım hastası ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Independent t testi kullanıldı. Stabil, alevlenmiş hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılması tek yönlü ANOVA testi



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

kullanıldı. Duyarlılık ve özgüllük için alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi yapıldı. Korelasyon analizi için Spearman testi kullanıldı. İstatistikler, IBM Sosyal Bilimler (SPSS) 20.0 yazılımı için İstatistik Paketi kullanılarak yapıldı. Anlamlı farkları göstermek için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda hastaların ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalaması 43.9 ± 10.2 ve 43.8 ± 7.57 idi ($p = 0.963$). Tanımlayıcı verilerin tümü Tablo 1'de özetlenmiştir. Astım hasta gruplarındaki FVC, FEV1 ve PEF değerleri sağlıklı kontrol grubundakilerden anlamlı derecede düşüktü (Tablo 1).

Tablo 1: Tüm astım hastaları ve sağlıklı kontrol grupları için tanımlayıcı veriler.

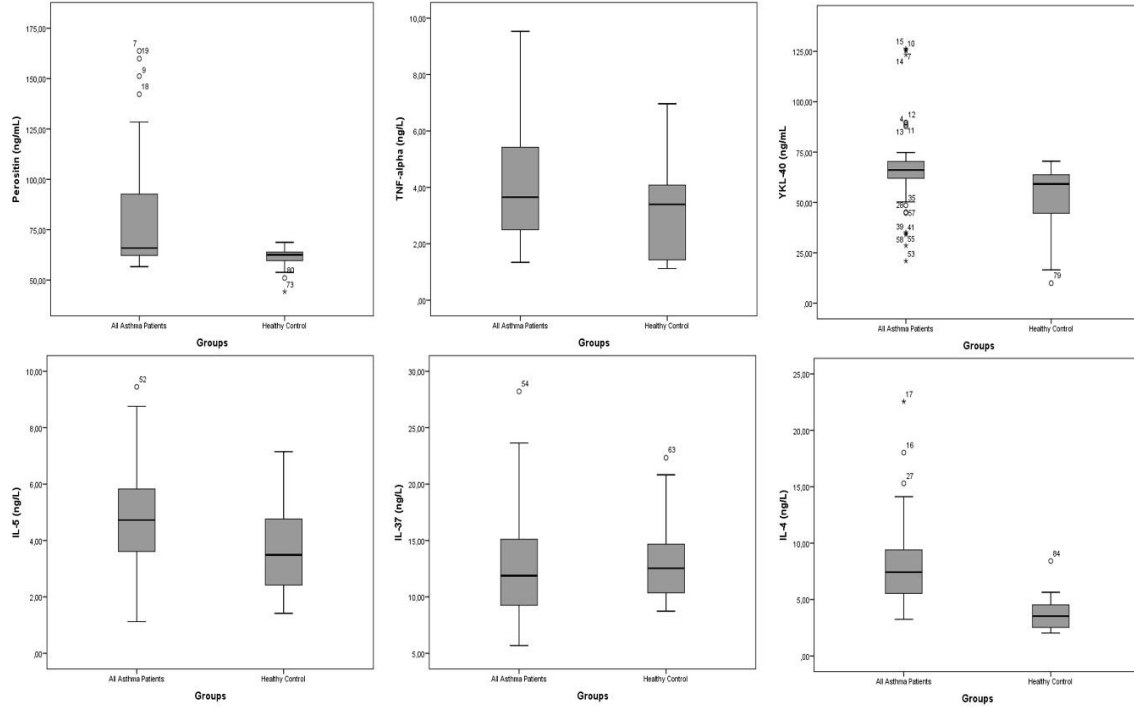
	Astımlı Hasta Grubu (N=59) (Ort±SD)	Sağlıklı Kontrol Grubu (N=30) (Ort±SD)	P değeri
Cinsiyet (K-E)	44-15	9-21	
Yaş (yıl)	43.9±10.2	43.8±7.57	0.963
FVC (L)	2.29±0.94(66%)	4.63±0.27(89%)	0.001
FEV1 (L)	1.79±0.74(60%)	3.61±0.14(55%)	0.001
PEF (L/s)	225.2±98.61	400.2±29.41	0.001
WBC	8104±2326	7417±2553	0.206
Hemoglobin (mg/dL)	14.3±1.61	14.6±1.71	0.469
Lenfosit	31.4±8.32	37.6±7.91	0.001
Nötrofil	55.5±11.2	51.6±7.83	0.093
Eozinofil	4.24±3.73	2.86±1.98	0.026

Astımlı hastalarda periostin seviyesi (81.6 ± 5.13 ng / mL), sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (61.4 ± 18.7 ng / mL, $p < 0.001$). Hasta (67.4 ± 20.7 ng / mL) ve sağlıklı (51.5 ± 17.5 ng / mL) gruplarının karşılaştırılmasında YKL-40 ($p < 0.001$) düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Ek olarak, astımlı hastalarda (7.92 ± 3.48 ng / L) IL-4 düzeyi sağlıklı kontrol grubundan (3.77 ± 1.35 ng / L, $p < 0.001$) daha yüksekti. Astımlı hasta ve kontrol grubundaki IL-5 düzeyleri sırasıyla 4.91 ± 1.59 ng / L ve 3.65 ± 2.03 ng / L idi ($p < 0.001$). TNF- α düzeyleri açısından, astımlı hasta (4.02 ± 1.43 ng / L) ve sağlıklı kontrol grupları (3.21 ± 1.82 ng / L, $p = 0.032$) arasında anlamlı bir fark vardı. Ek olarak, astımlı hastalarda (12.8 ± 3.26 ng / L) IL-37 seviyesi sağlıklı kontrol grubundan



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

(13.7 ± 4.69 ng / L) daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.798$). Bu veriler Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: Tüm analizlerin astım hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki dağılımı

Astım hasta grubu, alevlenmiş ve stabil astım grupları olarak iki alt gruba bölündü. Alevlenen astım, stabil astım ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 45.6 ± 10.6 , 42.6 ± 9.93 ve 43.8 ± 7.57 idi. Bu gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu. Tablo 2'de üç grubun tanımlayıcı verilerini özetledik.

Tablo 2: Alt grupların tanımlayıcı verileri.

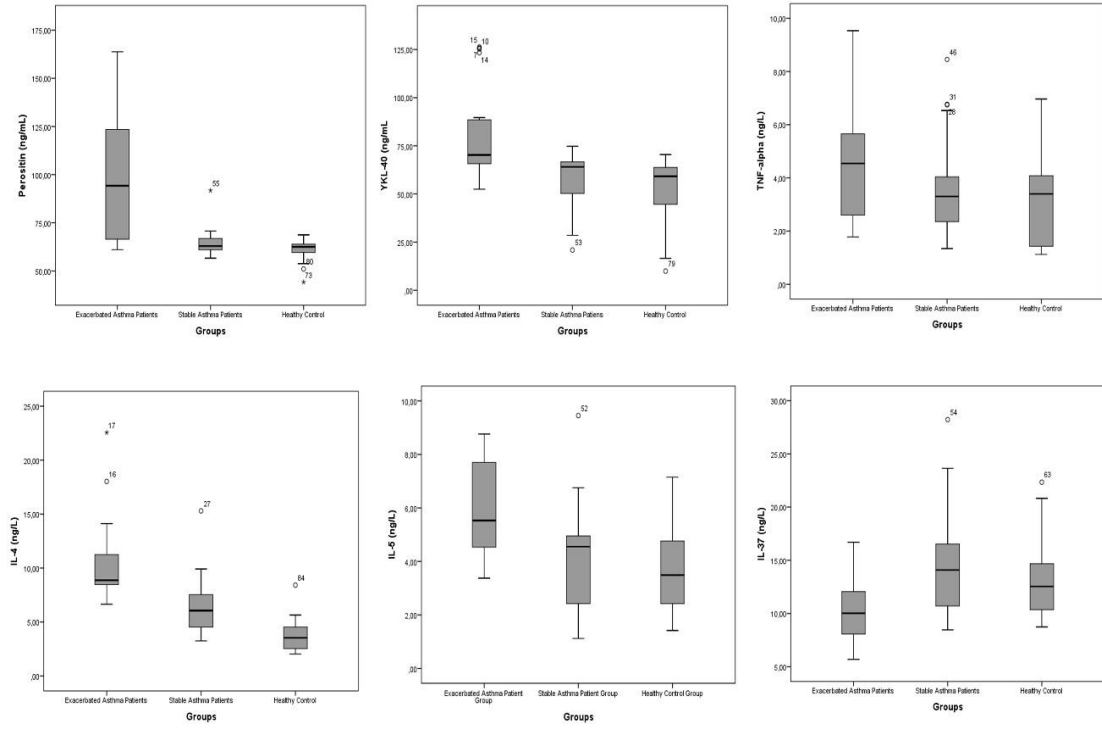
	Alevlenmiş-astım grubu (N=25) (Ort±SD)	Stabil-astım grubu (N=34) (Ort±SD)	Sağlıklı kontrol grubu (N=30) (Ort±SD)	P değeri
Cinsiyet (K- E)	22-3	22-12	9-21	
Yaş (yıl)	45.6±10.6	42.6±9.93	43.8±7.57	0.479
FVC (L)	1.57±0.68 (55%)	2.83±0.73(77%)	4.63±0.27(89%)	0.001
FEV1 (L)	1.22±0.53(49%)	2.21±0.58(72%)	3.61±0.14(91%)	0.001
PEF (L/s)	168.2±80.33(44%)	267.2±90.08(65%)	400.2±29.37(%85)	0.001



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

WBC	8185±2885	8044±1856	7414±2552	0.44
Hemoglobin (mg/dL)	14.4±1.83	14.3±1.43	14.6±1.69	0.76
Lenfosit	32.8±9.35	30.3±7.45	37.65±7.91	0.002
Nötrofil	51.2±13.3	58.7±8.21	51.6±7.83	0.004
Eozinofil	5.76±4.58	3.12±2.47	2.86±0.36	0.001

En yüksek periostin değerleri alevlenmiş astım grubunda bulundu (101.6 ± 32.8 ng / mL, $p < 0.001$). Stabil astım grubunda (64.5 ± 6.04 ng / mL) periostin düzeyi sağlıklı kontrol grubundan (61.4 ± 5.13 ng / mL) daha yüksek olmasına rağmen, bu fark anlamlı değildi ($p = 0.775$). Benzer şekilde, alevlenen astım grubundaki (79.6 ± 22.3 ng / mL) YKL-40 seviyesi stabil astım ve sağlıklı kontrol gruplarından daha yüksekti ($p < 0.001$). Ancak stabil astım (58.4 ± 13.8 ng / mL) ile sağlıklı kontrol grupları (51.2 ± 17.5 ng / mL, $p = 0.244$) arasında anlamlı fark yoktu. Sağlıklı kontrol grubu (3.77 ± 1.35 ng / L) IL-4 seviyesi alevlenenden (10.1 ± 3.63 ng / L) ve stabil astım gruplarından anlamlı derecede düşüktü (6.37 ± 2.41 ng / L, $p = 0.001$ ve $p = 0.006$). Ayrıca IL-4 açısından alevlenen ve stabil astım grupları arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$). Alevlenen astım grubundaki (6.01 ± 1.78 ng / mL) IL-5 düzeyi, stabil astım (4.12 ± 1.84 ng / L) ve sağlıklı kontrol grubundan (3.65 ± 1.58 ng / L, $p < 0.001$) daha yüksekti. Sağlıklı kontrol ile stabil astım grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.556$). Alevlenen astım grubundaki (4.49 ± 1.93 ng / L) TNF- α düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan (3.21 ± 1.43 ng / L) ($p = 0.022$) anlamlı olarak yüksekti. Stabil astım (3.71 ± 11.69 ng / L) ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0.452$). Alevlenen astım grubunda (10.2 ± 2.93 ng / L) IL-37 düzeyi stabil astımdan (14.6 ± 4.89 ng / L, $p < 0.001$) ve sağlıklı kontrol gruplarından (13.1 ± 3.26 ng / L, $p =$) anlamlı derecede düşüktü (0.025). Stabil astım grubundaki IL-37 düzeyleri sağlıklı kontrol grubundakilerden daha yüksek olmasına rağmen, anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.22$). Şekil 2'de tüm sonuçlar özetlenmiştir.



Şekil 2: Alt gruplarda tüm analitlerin dağılımı

Astımlı ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm parametreler için ROC eğrisi oluşturduk. Astım hastası ve sağlıklı kontrol grubu için IL-4, IL-5, IL-37, TNF-a, periostin ve YKL-40'ın eğrilerinin altındaki alan 0.912, 0.702, 0.555, 0.605, 0.717 ve Sırasıyla 0.78'dir (Tablo 3). IL-4, IL-5, IL-37, TNF-a, periostin ve YKL-40 için ROC eğrisi analizinden elde edilen en iyi kesme noktası 5.45, 4.33, 9.37, 5.37 ng / l, 68.7 ve 65.4 idi sırasıyla (Şekil 3).

Tablo 3: Astım hastası ve sağlıklı kontrol grupları için AUC, cut-off, sensitivite ve spesifite değerleri.

	AUC	Cutt-off	Sensitivite	Spesifite
IL-37	0.555 ^{a,b,c}	9.37*	27.6	96.8
		14.5	69	26
		12.4	57	58
IL-4	0.912	5.45*	82.8	90.3
		3.53	94.8	64.5
		5.54	84.5	83.9
IL-5	0.702 ^a	4.33*	68.9	74.2
		2.53	86.2	41.9
		4.76	48.3	77.4
YKL-40	0.78 ^a	65.42*	56.9	93.5
		58.98	81.1	48.4

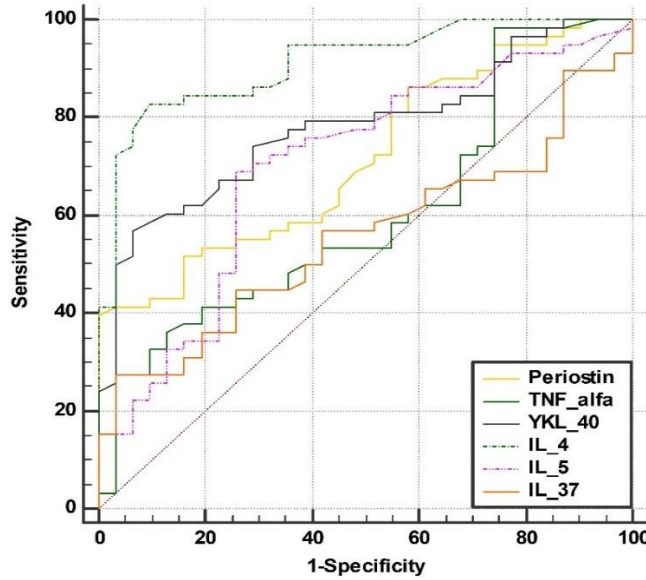
		63.76	67.3	77.4
Periostin	0.717 ^a	68.7*	39.66	100
		60.9	86.2	41.3
		63.2	60.3	58.1
TNF-α	0.605 ^{a,c}	5.37*	27.6	96.8
		2.43	74.2	29.1
		3.51	53.5	58.1

*: Eğrinin altındaki en yüksek alan (AUC) için en iyi cutt-off değeri

a: IL-4 değerleri arasında anlamlı derecede farklılık

b: Periostin değerleri arasında anlamlı derecede farklılık

c: YKL-40 değerleri arasında anlamlı derecede farklılık



Şekil 3 : Astım ve sağlıklı kontrol için ROC eğrisi

Tablo 4'te tüm hastaların eğri altındaki alanın değeri, cut-off değeri, duyarlılık ve özgüllük derecesi özetlenmiştir. IL-4 için en yüksek alan değeri bulundu. Şekil 4, alevlenmiş ve stabil astım hasta grupları için tüm parametrelerin karşılaştırmasını gösteren ROC eğrilerini göstermektedir.

FEV1 ($r = -0.593$, $p < 0.001$), FVC ($r = -0.578$, $p < 0.001$) ve PEF değerleri ile periostin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Ayrıca, YKL-40 düzeyleri ile FEV1 ($r = -0.539$, $p < 0.05$), FVC ($r = -0.524$, $p < 0.05$) ve PEF değerleri arasında da anlamlı bir korelasyon vardı. ($p < 0.05$). IL-4 seviyeleri, sırasıyla FEV1 ($r = -0.657$, $p < 0.001$), FVC ($r = -0.655$, $p < 0.001$) ve PEF ($r = -0.597$, $p < 0.001$) değeri ile korelasyon gösterdi. TNF- α düzeyleri ile FEV1 ($r = -0.288$, $p = 0.015$), FVC ($r = -0.314$, $p = 0.03$) ve PEF ($r = -0.238$, $p = 0.025$) arasında da anlamlı bir korelasyon vardı. IL-37 düzeyleri solunum fonksiyon testleri ile korele değildi (FEV1, FVC ve PEF), ancak perositi ile anlamlı bir negatif korelasyon vardı.



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

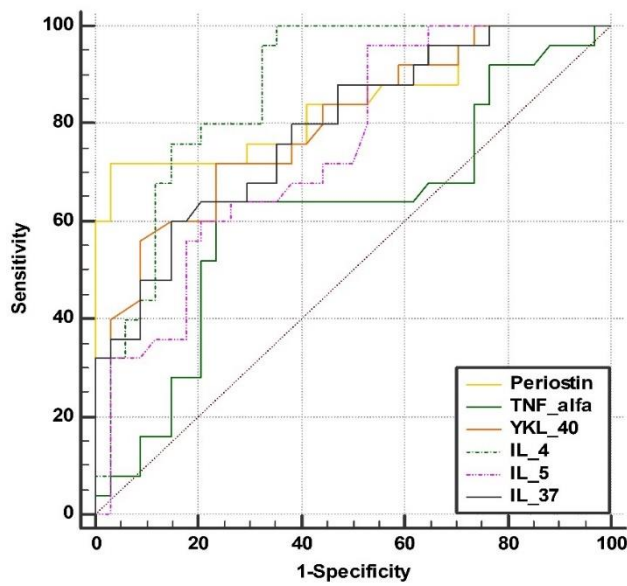
Table 4: Alevlenmiş ve stabil astım hasta grupları için AUC, cut-off, sensitivite ve spesifite değerleri.

	AUC	Cutt-off	Sensitivite	Spesifite
IL-37	0.789	10.24*	66	86
		12.06	76	64.7
		13.45	88	53
IL-4	0.871 ^a	6.54*	100	64
		9.68	40	94
		8.13	76	86
IL-5	0.748	4.03*	96	47
		5.18	56	82
		4.86	64	73.5
YKL-40	0.799	66.7*	72	76.5
		64.2	84	56
		69.6	56	91
Periostin	0.844 ^b	70.76*	72	97
		62.6	88	44
		65.9	76	71
TNF-α	0.619 ^{ab}	4.04*	64	76.5
		4.53	52	79
		2.35	84	26

*: Eğrinin altındaki en yüksek alan (AUC) için en iyi cutt-off değeri

a: IL-4 and TNF- α arasında fark var

b: Periostin and TNF- α arasında fark var



Şekil 4: Alt gruplar için ROC eğrisi



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Astım, patogenezindeki çok sayıda inflamatuvar yoldan dolayı hala yeterince anlaşılmamıştır. Bu nedenle, araştırmacılar astım fenotiplerini ve kontrol durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçlere odaklanmıştır. Bu çalışmada astım hasta grubunda periostin düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Bu veri önceki çalışmaları destekledi. Matsusaka ve arkadaşları.¹² astımlı hastalarda serum perostin düzeyinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Mohammed ve ark.¹³ ayrıca astım hastalarında serum periostin düzeyini sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Bu sonuca dayanarak, periostinin astım tanısında bir belirteç olarak kullanılabileceğini söylediler. Ancak, bu hala tartışmalıdır çünkü periostinin diğer inflamatuvar hastalıklarda arttığı bildirilmiştir. Serum periostinin yüksek düzeyde alerjik rinit, kronik rinosinüzit, kemik metastazı, ankilozan spondilit, kemik kırığı ve ağır obstrüktif uyku apne sendromunda da bulundu. 14-18 Bu nedenle, periostin, farklı inflamatuvar hastalıklardaki artıştan dolayı astım tanısı için uygun bir biyobelirteç olmayabilir. Alevlenen astım grubunun stabil astım hastalarından ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek periostin düzeyleri olduğunu bulduk. Stabil astım ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, El Basha ve ark.¹⁹ alevlenme astım grubundaki periostin düzeylerinin seviyesinin stabil astım grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Sonuçlarımıza göre, serum periostin seviyesinin yükselmesi hem astım hem de alevlenme durumu ile ilişkilidir.

Astımda nötrofilik inflamasyonla ilişkili YKL-40.6 YKL-40, astım şiddeti ve alevlenme arasındaki ilişki halen tartışmalıdır.²⁰ Bir meta-analizde, yirmi üç makale incelenmiş ve serum YKL-40 seviyeleri tespit edilmiştir. astım ve alevlenme ile korele olmalıdır.²¹ Astım hastalarında YKL-40 düzeyi ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulduk. YKL-40 seviyesi alevlenmiş astım grubunda da stabil astım hastası ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksekti. Ancak stabil astım ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgulara dayanarak, serum YKL-40'ın stabiliteden alevlenmeye kadar sapma için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine inanıyoruz.

Cui ve ark.²², sağlıklı ve astımlı hastalarda IL-4 düzeylerini karşılaştırmış ve astım hastalarında anlamlı olarak daha yüksek IL-4 düzeylerini bulmuşlardır. Benzer şekilde, astımlı hasta grubumuzda da IL-4, IL-5 ve TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Alevlenen astım grubundaki bu sitokin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Kararlı astım grubumuzda, IL-4 düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak stabil astım grubumuzda IL-5 ve TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek değildi. Yong ve arkadaşları.²³, alerjik astımlı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla artan

IL-4 seviyelerini bildirmişlerdir. IL-4'teki sonuçlarımız Cui ve Yong'un bulgularını desteklemektedir. Hasegeva ve arkadaşları.²⁴, kontrolsüz astımlı hastalarda kontrol astımlı olanlara göre IL-4 ve IL-5 düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bulgularımızın aksine, sağlıklı kontrol grubunda en yüksek IL-4 ve IL-5 düzeylerini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubundaki IL-4 ve IL-5 seviyelerinin neden astım hasta grubundan daha yüksek olduğuna dair bir yorum bulamadık. Daha önce yapılan birçok çalışma, artmış TNF-a'nın astımda bronşiyal aşırı duyarlılıkla ve astımın ciddiyetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.²⁵⁻²⁸ TNF- α ile ilgili sonuçlarımız bu çalışmaların sonuçlarını desteklemiştir. Sonuçlarımız astımlı hastaların



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

sistemik dolaşımındaki spesifik sitokin seviyeleri ile astımın değişken kontrol durumları arasındaki ilişkiyi vurgulayan önceki çalışmalarla uyumluydu.

Çalışmamız, alevlenmiş ve stabil astımlı hastalarda IL-37 düzeylerini değerlendiren ve bunları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Ancak, astım ile IL-37 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir klinik çalışma vardır.²⁹ Bu çalışmada, Charrad ve ark. Benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubu ile iyi kontrol edilen astım hastalarında serum ve balgam IL-37 düzeylerini karşılaştırdı. Çalışmalarında sağlıklı kontrol grubunun IL-37 düzeylerinin orta ve hafif astım grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu. Mevcut çalışma astım hastalarında IL-37 düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğunu ancak bu farkın anlamlı olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, alevlenmiş astım hastalarında IL-37 düzeyi, kararlı astım ve sağlıklı kontrol gruplarından anlamlı derecede düşüktü. Ek olarak, stabil astımda IL-37 düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede düşük değildi. Bunlar inhale steroid kullanımından kaynaklanmış olabilir. Astım kontrolünün süresi sadece uygun dozda solunan steroidlerin kullanımıyla değil aynı zamanda diğer tetikleyici ve alerjen faktörleriyle de ilgilidir. Bu, alevlenmiş hastalarda inhale steroid kullanımına rağmen IL-37 düzeylerindeki azalmayı açıklayabilir. Çalışma bulgularımıza göre, IL-37'deki ileriye dönük çalışmaların, daha iyi astım kontrolü ve alevlenme önleyici yaklaşımlar sağlayan stratejilerin geliştirilmesinde faydalı sonuçlar sağlayacağına inanıyoruz.

Tüm astım hastaları ve sağlıklı kontrol grupları için periostin, YKL-40, IL-4, IL-5, TNF- α ve IL-37'nin ROC eğrilerini karşılaştırdığımızda, IL-4 en yüksek AUC değerine sahipti (0,912). IL-4'ün AUC değeri, diğer parametrelerin AUC değerlerinden anlamlı derecede yüksekti. IL-4'ten sonra, en yüksek AUC değerleri YKL-40 (0.78) ve periostin (0.717) için belirlendi. TNF- α en düşük AUC'ye sahipti. Bu bulgular, serum IL-4, periostin ve YKL-40'ın, solunum fonksiyon testlerine ek olarak astımın doğru tanısında yararlı olabileceğini göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalardan ve bu konuda sunulan raporlardan elde edilen veriler bu konudaki görüşümüzü desteklemektedir.^{6,30,31}

Alevlenen ve stabil astım hastaları bu parametreler açısından karşılaştırıldığında, IL-4 ROC eğrisinde en yüksek AUC değerine sahipti. IL-4 AUC değerinden sonra, en yüksek AUC değerleri sırasıyla periostin, YKL-40 ve IL-37'ye aittir. Bununla birlikte, TNF- α en düşük AUC değerine sahiptir (0.619). Bu veriler göz önüne alındığında, bu parametrelerin serum seviyelerinin tespit edilmesinin astımda alevlenme ve stabilitenin saptanmasında önemli olabileceği söylenebilir.

Astım hastalarına özgü değişken hava akımı sınırlamasını gösteren solunum fonksiyon testleri astım tanısında ilk adım olduğundan, bu parametrelerin serum düzeylerinin FEV1, FVC ve PEF değerleri ile korelasyonunu analiz ettik. Solunum fonksiyon testleri ile IL-4, periostin, YKL-40, TNF- α ve IL-5 için anlamlı bir negatif korelasyon vardı. IL-4 en yüksek korelasyon katsayısına sahipti. IL-37 düzeyleri ve solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon olmamasına rağmen, IL-37 serum periostin düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi.



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

KAYNAKLAR

1. (GINA). GİfA. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018; <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
2. Jiang D, Wang ZM, Yu N, Shen C, Deng L, Guo YM. Airway Remodeling in Asthma: Evaluation in 5 Consecutive Bronchial Generations by Using High-Resolution Computed Tomography. *Resp Care*. Nov 1 2018;63(11):1399-1406.
3. Wechsler ME. Current and Emerging Biologic Therapies for Asthma and COPD. *Resp Care*. Jun 1 2018;63(6):699-707.
4. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *New Engl J Med*. Nov 15 2007;357(20):2016-2027.
5. Duru S, Yuce G, Ulasli SS, et al. The Relationship between Serum YKL-40 Levels and Severity of Asthma. *Iran J Allergy Asthm*. Sep 2013;12(3):247-253.
6. Richards LB, Neerincx AH, van Bragt JJMH, Sterk PJ, Bel EHD, Maitland-van der Zee AH. Biomarkers and asthma management: analysis and potential applications. *Curr Opin Allergy Cl*. Apr 2018;18(2):96-108.
7. Doucet C, Brouty-Boye D, Pottin-Clemenceau C, Canonica GW, Jasmin C, Azzarone B. Interleukin (IL)4 and IL-13 act on human lung fibroblasts - Implication in asthma. *J Clin Invest*. May 15 1998;101(10):2129-2139.
8. Chiang CH, Chuang CH, Liu SL, Shen HD. Genetic polymorphism of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha is associated with asthma and modulates the severity of asthma. *Respir Care*. Aug 2013;58(8):1343-1350.
9. Wegmann M. Targeting cytokines in asthma therapy: could IL-37 be a solution? *Expert Rev Resp Med*. 2017;11(9):675-677.
10. Lunding L, Webering S, Vock C, et al. IL-37 requires IL-18Ralpha and SIGIRR/IL-1R8 to diminish allergic airway inflammation in mice. *Allergy*. Apr 2015;70(4):366-373.
11. Lunding L, Schroder A, Wegmann M. Allergic airway inflammation: unravelling the relationship between IL-37, IL-18Ralpha and Tir8/SIGIRR. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(6):739-750.
12. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. Apr 2015;64(2):175-180.
13. Mohammed DR, Abdelnaby AY, El Zamran EA, Ibrahim IS. Role of serum periostin as a biomarker in diagnosis of bronchial asthma. *Egypt J Chest Dis Tu*. Jan-Mar 2018;67(1):4-8.
14. Rousseau JC, Sornay-Rendu E, Bertholon C, Chapurlat R, Garnero P. Serum Periostin Is Associated With Fracture Risk in Postmenopausal Women: A 7-Year Prospective Analysis of the OFELY Study. *J Clin Endocr Metab*. Jul 2014;99(7):2533-2539.
15. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, et al. Expression of Pendrin and Periostin in Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. *Allergology International*. Dec 2012;61(4):589-595.
16. Sasaki H, Yu CY, Dai MR, et al. Elevated serum periostin levels in patients with bone metastases from breast but not lung cancer. *Breast Cancer Res Tr*. Feb 2003;77(3):245-252.
17. Poddubnyy D, Conrad K, Ruiz-Heiland G, et al. Elevated Serum Levels of Sclerostin and Periostin Protect against Syndesmophyte Formation in Patients with Ankylosing Spondylitis and High Activity of Systemic Inflammation. *Ann Rheum Dis*. Jun 2013;71:554-555.
18. Sunadome H, Matsumoto H, Tachikawa R, et al. Roles of periostin in patients with severe obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. Sep 1 2017;50.



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

19. El Basha NR, Osman HM, Abdelaal AA, Saed SM, Shaaban HH. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. Dec 2018;66(8):1102-1108.
20. Tang H, Fang Z, Sun Y, et al. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur Respir J*. Apr 2010;35(4):757-760.
21. Tong X, Liu ST, Ma Y, Wang DG, Fan H. The serum YKL-40 is a useful biomarker for asthma. *Eur Respir J*. Sep 1 2017;50.
22. Cui AH, Zhao J, Liu SX, Hao YS. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Medicine*. Mar 2017;96(12).
23. Yong J, Chen GQ, Huang B, Wu S. Correlation between the ratio of T-bet/GATA-3 and the levels of IL-4 and IFN-gamma in patients with allergic asthma. *Molecular medicine reports*. Jul-Aug 2011;4(4):663-666.
24. Hasegawa T, Uga H, Mori A, Kurata H. Increased serum IL-17A and Th2 cytokine levels in patients with severe uncontrolled asthma. *European cytokine network*. Mar 1 2017;28(1):8-18.
25. Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, et al. High serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin Exp Allergy*. Nov 2006;36(11):1373-1381.
26. Desai D, Brightling C. TNF-alpha antagonism in severe asthma? *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. Nov 2010;4(3):193-200.
27. Jiang XG, Yang XD, Lv Z, Zhuang PH. Elevated serum levels of TNF-alpha, IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. Feb 2018;55(2):111-118.
28. Berry M, Brightling C, Pavord I, Wardlaw A. TNF-alpha in asthma. *Current opinion in pharmacology*. Jun 2007;7(3):279-282.
29. Charrad R, Berraies A, Hamdi B, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: Correlation with inflammatory cytokines TNF-alpha, IL-beta, IL-6 and IL-17A. *Immunobiology*. Feb 2016;221(2):182-187.
30. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediat Allerg Imm-Uk*. Aug 2016;27(5):521-526.
31. Lai TW, Chen M, Deng ZC, et al. YKL-40 is correlated with FEV1 and the asthma control test (ACT) in asthmatic patients: influence of treatment. *BMC pulmonary medicine*. Jan 12 2015;15.



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Astım Hastalarında Atak ve Stabilite Durumunun YKL-40, Periostin ve Bazı Sitokinler ile ilişkisi Var mıdır?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKÖL KODU	Yok

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat:4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğrt.Üyesi Hanifi YILDIZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
		Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29.05.2018	001	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09.07.2018	001	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Müdürlüğü		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒		Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş,İyi Klinik Uygulamalar 3 Ad. Literatür, Taahhütnamesi, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi		

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Oğuz TUNCER
İmza:



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

***KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Astım Hastalarında Atak ve Stabilite Durumunun YKL-40, Periostin ve Bazı Sitokinler ile ilişkisi Var mıdır?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:01
	Tarih: 20.06.2018
Dr.Öğrt.Üyesi Hanifi YILDIZ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Celalettin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Numan ÇİLM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Oğuz TUNCER
İmza:



PROJE SONUÇ RAPORU YAZIMINDA UYULMASI GEREKEN KURALLAR

Tez Projeleri Sonuç Raporu Yazımında Dikkat Edilecek Hususlar

- Araştırmacılar ilgili Enstitü veya uzmanlık eğitiminin yapıldığı Fakültenin belirlediği kurallara göre yazılmış ve jüri tarafından onaylanmış tezlerini PDF formatında sistem üzerinden birime sunmalıdır.
- Hazırlanan tezlerde çalışmanın Yüzüncü Yıl Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından desteklendiğine dair bir ibareye yer verilmesi zorunludur.
- Proje çalışmasından elde edilen veriler veya sonuçlar kullanılarak üretilmiş yayınlar var ise, rapor sonunda listelenmeli ve yayınlar sistem üzerinden ayrıca yüklenmelidir.
- Sonuç raporu sisteme yüklenirken Türkçe ve İngilizce kısa özetin girilmesi sisteme zorunludur.

Güdümlü Projeler İçin Sonuç Raporu Yazımında Dikkat Edilecek Hususlar

Kapak sayfası formatı aynı olmak üzere desteğin nasıl kullanıldığını, gerçekleştirilen çalışmaları ve beklenen sonuçları açıklayan bir sonuç raporu hazırlanır ve BAP Koordinasyon Birimi'ne sunulur.

Diğer Projeler İçin (Proje Türüne Özel Sonuç Raporu Formu Düzenlenmemiş Projeler) Sonuç Raporu Yazımında Uyulması Gereken Kurallar

Proje sonuç raporu yazımında A4 ebadında kağıt alanı kullanılmalı, sayfalardaki sağ, üst ve alt boşluk 2.5 cm, sol boşluk ise 3 cm olmalıdır.

Proje sonuç raporunun tam metni, **tek bir PDF dosyası** olarak elektronik ortamda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Proje Süreçleri Yönetim Sistemi üzerinden Birime sunulmalıdır. Dosya isimleri aşağıdaki formata uygun olmalı ve isim verilirken Türkçe karakter kullanılmamalıdır:

projeno.pdf
(örnek: 2015_SBE_YL041.pdf)
(örnek: 2015_VF_B176.pdf)

Sunulan Sonuç Raporunun bir nüsha çıktısı da BAP birimine elde teslim edilmelidir.



T.C.
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
PROJE SONUÇ RAPORU

Proje sonuç raporu içeriği aşağıda belirlenen düzende olmalıdır:

Kapak: Yukarıda verilen formata uygun olarak hazırlanmalıdır.

Boş Sayfa: Kapaktan sonra boş bir sayfa bırakılmalıdır.

Önsöz: Proje hakkında çok kısa ve olağan bilgiler verilip projenin BAP Birimince desteklendiği belirtilmelidir.

İçindekiler: Rapor içindeki başlıkları, alt başlıkları ve bunların sayfa numaralarını verecek şekilde hazırlanmalıdır.

Tablo ve Şekil listeleri: İçindekiler bölümünün arkasına eklenmelidir.

Özet / Abstract: Projenin ana hatlarını (Amaç, Yöntem, Bulgular, Sonuç) gösterecek olan bir metindir ve hem Türkçe hem de İngilizce hazırlanmalıdır. Proje özetinin 150-250 kelime arasında olması beklenir. Özet'in bitiminde anahtar kelimelerin mutlaka yazılmış olmasına dikkat edilmelidir.

Proje ana metni: Giriş, Genel Bilgiler, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Tartışma / Sonuç bölümlerinden oluşur. Tartışma ve Sonuç bölümünde, projenin öneri aşamasında ortaya konulan hedeflere ne ölçüde ulaşıldığı açıkça ortaya konulmalı, ulaşılamayan hedefler var ise bunların gerekçeleri de tartışılmalıdır. Sonuç bölümünün önerileri de kapsamı gerekmektedir.

Kaynaklar: Yararlanılan kaynaklar bilim alanına uygun kaynak gösterme standartlardan birisinde ve birörnek hazırlanmalıdır. Referanslar konu içerisinde geçtikleri yerlerde de parantez içinde belirtilmelidir.

Ekler: Sonuç Raporu ana metni içinde geçmeyip rapora eklenmesi gereken tablo, Etik Kurul, diğer bilgi, düzenlenmiş anket gibi kısımlar varsa, bu bölümde verilmelidir.