

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ASTIMLI ÇOCUKLARDA, HIŞILTI
FENOTİPLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ
SONRASI MPV'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET ÖZBAĞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU UYAN

BOLU, 2010

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ASTIMLI ÇOCUKLARDA, HIŞILTI
FENOTİPLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ
SONRASI MPV'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET ÖZBAĞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU UYAN

BOLU, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm çalışma ve eğitimimde emeği geçen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayten P. Uyan olmak üzere, değerli hocalarım Doç. Dr. Gökhan Baysoy ve Yrd. Doç. Dr. Halil İ. Atasoy'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen fikir ve teşvikleri ile her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Ayten P. Uyan'a içtenlikle bir kez daha teşekkür ederim.

Asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ayrıca servis hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve asistanlık sürem boyunca karşılıksız maddi, manevi destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan sevgili anneme, kardeşlerime, bana ağabeylik yapan Uzm. Dr. Özcan Özbağ'a ve hayatta olmasa da daima yanımda olduğunu hissettiğim babama teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Özbağ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
• ŞEKİLLER	ix
• TABLOLAR	x
• GRAFİKLER	xi
• ÖZET	xii
• ABSTRACT	xiii
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	3
A. Astım Epidemiyolojisi	4
B. Astım Patogenezi	7
B.1. Havayolu İnflamasyonu	9
B.2. Bronşial Hiperreaktivite	11
C. Hışıltı Fenotipleri	12
C.1. Erken Geçici Hışıltı	13
C.2. Geç Başlangıçlı Hışıltı (Non-atopik Hışıltı)	15
C.3. Persistan Hışıltı (Atopik Astım)	15
D. Astım Tedavi ve Kontrolü	18
D.1. Tedavi seçimi	19
D.2. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	21
D.3. Kontrol edici ilaçlar	21
D.3.a. İn hale Steroidler	21
D.3.b. Kromonlar	22
D.3.c. Lökotrien Antagonistleri	22
D.3.d. Uzun etkili Beta-2 agonistler	23
D.3.e. Ketotifen	23
D.3.f. Uzun etkili Teofilin(Metil ksantinler)	23

D.3.g. Anti-IgE (Omeluzimab)	24
D.4. Rahatlatıcı ilaçlar	24
D.4.a. Kısa etkili beta-2 agonistler	24
D.4.b. Antikolinergikler	25
D.4.c. Kısa etkili teofilin: Aminofilin(Metil ksantinler)	25
E. TROMBOSİTLER	25
E.1. Trombositlerin Yapısı, Fonksiyonları	25
E.2. Ortalama trombosit hacmi (MPV)	27
E.2.a. Ortalama Trombosit Hacminin Ölçümü	28
E.2.b. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi ile İnflamasyon İlişkisi	29
E.3. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve Hastalıklarla İlişkisi	30
E.3.a. Astım ve MPV	30
E.3.b. Respiratuvar Distres Sendromu ve MPV	31
E.3.c. İnflamatuvar Hastalıklar ve MPV	31
E.3.d. Sigara ve MPV	32
E.3.e. Sepsis ve MPV	33
E.3.f. Kullanılan İlaçların MPV' ye Etkileri	33
E.3.g. Obezite ve MPV	34
E.3.h. Hiperlipidemi ve MPV	34
E.3.i. Diyabetes Mellitus ve MPV	35
E.3.j. Hipertansiyon ve MPV	36
E.3.k. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve MPV	36
E.3.l. Nefrotik sendrom ve MPV	37
E.3.m. Gebelik ve MPV	38
E.3.n. Serebrovasküler olaylar ve MPV	38
E.3.o. Akut Koroner Sendrom ve Vasküler Hastalıklarda MPV	38
• GEREÇ VE YÖNTEM	40
A. Olgu Seçimi	40

B. Verilerin Tanımlanması	41
C. İstatistiksel Değerlendirme	43
• BULGULAR	44
A. Olguların Demografik Özellikleri	46
B. Olguların Özellikleri	48
C. Laboratuvar bulguları	51
• TARTIŞMA	60
• SONUÇ VE ÖNERİLER	66
• KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
BHR	Bronşial hiperreaktivite
BTG	β -tromboglobulin
CD	Cluster of differentiation
Cys	Sisteinil
E-selektin	Endotelial-selektin
ECP	Eozinofil katyonik protein
ECGF	Endothelial cell growth factor
EDRF	Epitelyum Derived Relaxing Factor
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetikasit
EGF	Epidermal growth factor
F	Faktör
FEV1	Forced expiratory volume in one second
fL	Fentolitre
FMF	Ailesel Akdeniz Ateşi
GDP	Guanin difosfat
GF	Growth factor
GINA	The Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GTP	Guanin trifosfat
gp	Glikoprotein
HT	Hydroxytryptamine
ICAM-1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı

LT	Lökotrien
MCP	Monocyte chemotactic protein
MPV	Mean platelet volume (Ortalama trombosit hacmi)
NEP	Nötral endopeptidaz enzimi
NKA	Nörokinin A
NO	Nitrik oksit
P-selektin	Platelet-selektin
PAF	Platelet activating factor
PAI	Plasminogen activator inhibitor
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDHRF	Platelet-derived histamine-releasing factor
PECAM-1	Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1
PEF	Peak Ekspiratory Flow
PF	Platelet factor
PG	Prostaglandin
PI	Plasmin inhibitor
PPi	Fosfotidil inozitol
RANTES	Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted
RDS	Respiratuvar distres sendromu
SFT	Solunum fonksiyon testi
SP	Substance P
TGF- α	Transforming growth factor alfa
TGF- β	Transforming growth factor beta
TX	Tromboksan
Th	T helper
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
vWF	Von Willebrand factor

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. ISAAC faz 1, astım semptomlarının prevalansı	6
2. T lenfositlerin farklılaşması	7
3. Astım patogenezi	9
4. İnflamasyon, havayolu duyarlılığı, semptom ilişkisi	10
5. İnflamasyon ve Bronşiyal hiperreaktivite ilişkisi	12
6. Erken çocuklukta hışıltı fenotipleri	13
7. Farklı hışıltı fenotipleri olan çocuklarda 8, 11, 13 ve 16 yaşlarında hışıltı Sıklığı	14
8. Non-atopik hışıltısı olan çocuklar	16
9. Astım şiddeti basamakları	19
10. Volumatik	20
11. Chamber	20
12. Çalışma grubunda tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki	58
13. Çalışma grubunda tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki	58
14a. 1. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki	59
14b. 1. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki	59
15a. 2. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki	59
15b. 2. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki	59
16a. 3. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki	59
16b. 3. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki	59

TABLolar

Tablo	Sayfa
1. Astımı önceden belirleme indeksi, major ve minör kriterler	17
2. Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	47
3. Kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	47
4. 1. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	47
5. 2. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	48
6. 3. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	48
7. Hışiltı fenotiplerinde başvuru yakınmaları	49
8. Hışiltı fenotiplerinde fizik muayene bulguları	49
9. Hışiltı fenotiplerinde kullanılan ilaç tedavileri	50
10. Hışiltı fenotiplerinde bir senedeki respiratuvar atak sayısı	50
11. Atopik durum ve ev içi tetikleyen faktörler ve ilişkili durumlar	51
12. Çalışma ve kontrol gruplarında MPV ve PLT değerleri	52
13. Erken geçici hışiltı (1. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri	54
14. Non-atopik hışiltı (2. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri	55
15. Atopik astım (3. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri	55

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
1. Hışıltı fenotipleri ve kontrol grubunda yaş ortalaması	46
2. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası MPV değerleri	53
3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası PLT değerleri	53
4. Hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ve sonrası MPV değerleri	56
5. Hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ve sonrası PLT değerleri	57

ÖZET

Dr.Ahmet Özbağ. Astımlı çocuklarda, hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu 2010.

Astımlı çocukların havayollarında, hastalığın şiddetine göre değişen derecelerde eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar, lenfositlerin ve bazı hücrelerden salınan mediatörlerin oluşturduğu kronik bir inflamasyon varlığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, astımda kapsayan farklı inflamatuvar akciğer hastalıklarında trombositlerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Trombositlerin aktivasyonu ile ortalama trombosit hacmi etkilenmektedir. Çalışmamızın amacı, astımlı çocuklarda, hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasındaki ortalama trombosit hacmi değerlerini incelemektir.

Bu çalışma, Ocak 2005- Şubat 2010 tarihleri arasında, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında, astım tanısı ile takip edilen hastaların dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Tam kan sayımları, K₃EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak çalışılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 programı kullanılmış, sonuçlar student T-Testi, Paired-t Testi, Tek Yönlü Varyans analizi, posthoc test olarak Benferroni analizi, Pearson korelasyon analizi, Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya 68'i erkek (%56,6), 52'si kız (%43,4) toplam 120 hasta ve 30'u erkek (%35,7), 54'ü kız (%64,3) olmak üzere 84 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların tedavi öncesinde bakılan ortalama trombosit hacmi değerleri, tüm çalışma grubu (8,08±1,16) ile kontrol grubu (7,18±0,92) arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,000). Ayrıca erken geçici hışıltı, non-atopik hışıltı ve atopik astım gibi alt gruplarda, tedavi öncesinde bakılan ortalama trombosit hacmi değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). Bu çalışmada; astımlı çocuklarda trombositlerin aktive olması nedeniyle, ortalama trombosit hacminin arttığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: astım, hışıltı, ortalama trombosit hacmi, çocukluk çağı

ABSTRACT

Dr. Ahmet Özbağ. Evaluation of mean platelet volume between pretreatment and posttreatment values in wheezing phenotypes of asthmatic children.

Abant İzzet Baysal University, İzzet Baysal School of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu 2010

It has been determined before that eosinophils, mast cells, macrophages, lymphocytes and released mediators from some cells are forming a chronic inflammation with varying degrees according to severity of disease in asthmatic children's airway. In previous studies that have been shown to be activated of platelets, in different inflammatory lung diseases including asthma. Mean platelet volume is affected by the activation of platelets. In our study we aimed to research the values of mean platelet volumes, between pretreatment and posttreatment values in wheezing phenotypes of asthmatic children.

This study was performed retrospectively by analysing the patient data between January 2005 – February 2010 in İzzet Baysal School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology. Complete Blood Count test was analysed from the blood samples anticoagulated with K₃EDTA. For statistical analysis SPSS 16.0 software was used and results were compared with student T-Test, Paired-t Test, One Way Anova Test, Benferroni Analysis as posthoc test, Pearson Correlation and Kruskal Wallis test. $p < 0.05$ was accepted as a significant in statistical analysis.

120 asthmatic (68 boy (%56.6), 52 girl (%43.4)), and 84 healthy (30 boy (%35.7), 54 girl (%64.3) children were taken to the study. Pretreatment mean platelet volume values of patients are found significantly high ($p=0,000$) in study group, when compared with all study group ($8,08 \pm 1,16$) and control group ($7,18 \pm 0,92$). Also in early transient wheezing, non-atopic wheezing and atopic asthma subgroups, pretreatment mean platelet volumes are found significantly higher than control group ($p < 0.05$). In this study, it was concluded that asthmatic children's mean platelet volumes are higher because of platelets activation.

Keywords: asthma, wheezing, mean platelet volume, childhood

GİRİŞ

Astım, çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığı olup, yaşam kalitesini sınırlayan sebeplerin başında gelmektedir. Prevalans ve morbiditesi kentsel toplumları etkilemesi açısından gittikçe büyüyen bir problemdir (1,2). Astım; öksürük, hırıltı, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile kendini gösteren ve farklı fenotiplerden oluşan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. İntermittan bronkospazm ve hipersekresyona bağlı gelişen epizodik astım semptomlarından, zeminde yatan kronik hava yolu inflamasyonu ve havayolu “remodelling” i sorumludur (3).

Epidemiyolojik çalışmalar, tüm bilgi birikimi ve ilerlemiş tedavi olanaklarına rağmen son 30 yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, astım ve allerjik rinit gibi atopik hastalıkların prevalansında hızlı bir artış olduğunu göstermektedir. Değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar, giderek kapalı ortamlarda daha çok yaşama, günlük yaşamda azalan egzersiz, sigara dumanına maruz kalmak, diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler veya belki henüz tam olarak açıklanamamış genetik faktörlerin bu artıştan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (4-8). Standart örnekleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonucunda, son bir yıldaki astım semptom prevalansının ülkeler arasında %1,6 ile %36,8 arasında değiştiği bildirilmektedir (9). Çocukluk yaş grubunda, astım prevalansı erkeklerde (%9.6), kızlara (%7.4) oranla daha yüksek görülmektedir (10).

Tüm astım fenotiplerinde değişik düzeylerde havayolu inflamasyonu bulunmaktadır ve temel patofizyolojiden sorumlu olan inflamasyon sonucu, öksürük, hırıltı, hışıltı ve nefes darlığı gibi klinik semptomlar meydana gelmektedir. Astımda havayolu inflamasyonu oldukça karmaşık bir süreçtir. İnflamasyonun oluşumunda rol oynayan mekanizmalar birçok farklı hücre, faktör ve mediyatörlerin etkileşimini içermektedir (11).

Astımda havayollarındaki kronik inflamasyonda trombopozein artmasıyla, trombositler hücre dışı matriks kompozisyonunu değiştirerek birtakım mitojen ve enzimler salgırlar. Bunun sonucunda bronş düz kasında hipertrofi, miyofibroblast proliferasyonu, subepitelyal fibrozis gelişir. Çok sayıda çalışmada alerjik inflamasyonlu hastalıklarda (astım, alerjik rinit, atopik dermatit vb.) trombosit fonksiyon ve niteliğinde değişiklik olduğu ortaya konmuştur (12). Trombosit hacmi ise, trombosit fonksiyon ve aktivasyonu ile ilişkilidir (13). Bu yüzden ortalama trombosit hacmi, trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılabilir (14). Sağlıklı populasyonda ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında ters ilişki vardır (15,16).

Literatürde çocukluk çağı astımında, hışıltı fenotiplerinde, havayolu inflamasyonu ile “ortalama trombosit hacmi” arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmadığını tespit ettik. Bu çalışmada; altta yatan havayolu inflamasyonunun neden olduğu farklı hışıltı fenotiplerinde, tedavi öncesi ve en az 3 aylık tedavi sonrasında, inflamasyon ile inflamatuvar markırlar arasında sayılan ortalama trombosit hacmi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada hedeflenen noktalar aşağıda belirtilmiştir.

1. Hışıltı fenotiplerinin belirlenmesi (hasta grupları),
2. Hışıltı fenotiplerinde gruplar arasında ve kontrol grubu ile ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması.
3. Tüm astımlı hastalarda tedavi öncesi ve en az 3 aylık tedavi sonrasında ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması.

GENEL BİLGİLER

Astım; hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, değişik uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı (bronşial hiperreaktivite) ve geri dönüşümlü alt havayolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Patogenezinde mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositleri (Th-2) başta olmak üzere değişik hücreler rol oynamaktadır (17,18). Hastalık, hem küçük (<2mm), hem de büyük (>2mm) havayollarını etkilemektedir (19).

Hastalığın gelişimini ve prognozunu etkileyen genetik ve çevresel faktörler değişkendir. Bu faktörler; astıma genetik eğilim ve/veya atopi, erkek cinsiyet, viral havayolu enfeksiyonları, prematürite, gebelikte annenin sigara içmesi, postnatal sigara dumanına maruz kalma, ailede atopik hastalık öyküsü, doğuştan küçük havayolu olması ve aeroallerjenlere erken duyarlılık olarak bildirilmektedir (20,21).

Atopik ya da nonatopik çocuklarda havayollarında mevcut inflamasyon sonucu, ekspiratuvar hava akımında meydana gelen azalma, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi gibi semptomlara neden olmakta ve yakınmalar genellikle sabaha karşı ortaya çıkmaktadır (22-25). Astım atağını tetikleyen faktörler arasında alerjenler, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, sigara dumanı, iritan gazlar, stres, egzersiz, bazı besinler ve ilaçlar sayılabilir (26-28).

Astımda, alerjik inflamasyonun tetiklenmesi ile aktive olan eozinofil ve mast hücrelerinden, mevcut ya da yeni sentezlenmiş bir takım ürünler degranüle olmaktadır. Başta histamin olmak üzere, lökotrien C4 (LTC4) ve prostaglandin D2 (PGD2) gibi mediatörler alerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikasında oluşan erken faz yanıtına yol açarlar (11). Alerjik inflamasyonda rol oynayan histamin ve diğer mediatörlerin, astımı da içeren farklı inflamatuvar akciğer hastalıklarında, trombosit aktivasyonuna neden olduğu literatürde bildirilmektedir (29-31). Trombosit hacmindeki büyümenin, artmış trombosit sentezinin bir göstergesi olduğu uzun zamandır kabul edilen bir görüştür (32,33). Sağlıklı populasyonda ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında ters ilişki bulunmaktadır (15,16).

A. Astım Epidemiyolojisi:

Çocuklarda astım halen günümüzde önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışma gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde astımın prevalansının arttığını göstermektedir (34). Astım prevalansındaki artışın nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Genetik olarak benzer ancak farklı çevrelerde yaşayan bireylerde alerjik hastalık prevalansının farklı olması, burada çevresel faktörlerin önemli etkisi olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar, astımın prevalansındaki artışın, çevresel alerjenlere duyarlılık ile çok sıkı bir ilişkide olduğunu göstermektedir. Özellikle ev içi alerjenlerin seviyesindeki artış sorumlu olabilmektedir. Bunun nedeni; modern evlerin iyi izolasyonu nedeniyle dış ortama geçirgenliğin olmaması sonucu, ev içi alerjenlerine maruziyetin artması ve evlerde bulunan bazı döşemelerin ev tozu akarları gibi alerjen kaynaklarının çoğalmasını stimüle etmesi olabilir (6-8). Epidemiyolojik çalışmalara göre, yaşam biçimi, çevresel etkenler ve yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin azalması, alerjik hastalıklardaki artışa neden olmaktadır (11).

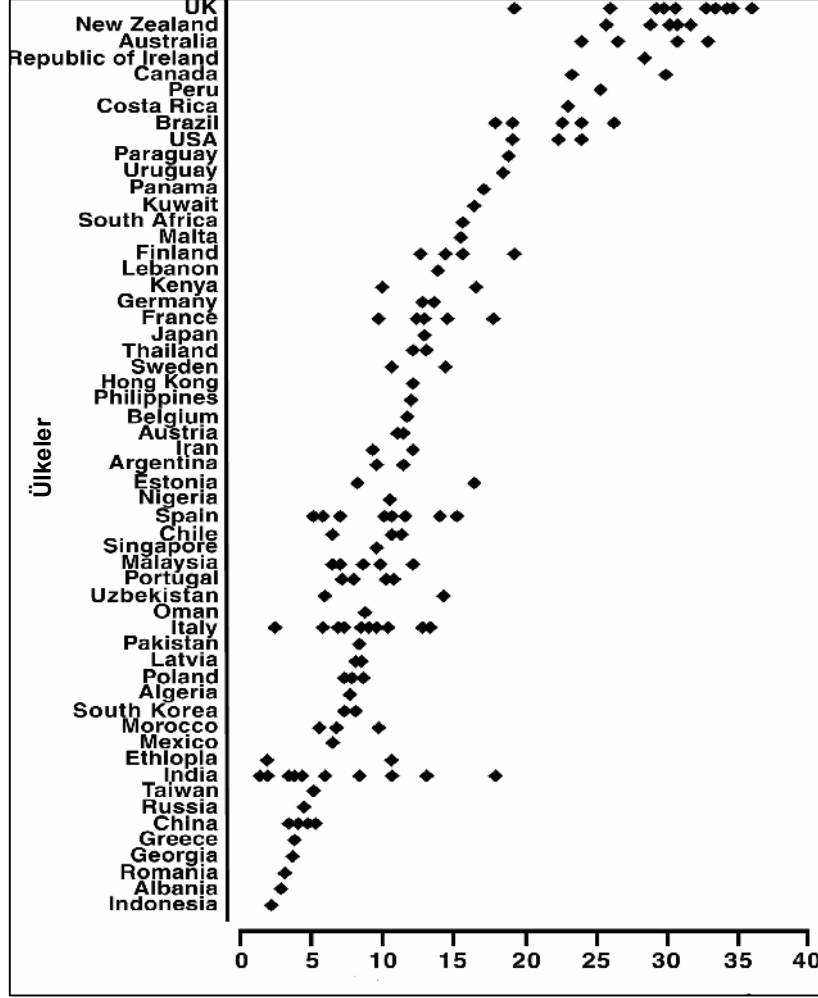
Çocuklarda astımın prevalansı ile ilgili yayınlanan veriler biraz değişkendir, çünkü astımın tanımı veya epidemiyolojik verilerin elde edilmesi için farklı yöntemler kullanılmıştır. Astıma ilişkin sıklık tahminleri, hasta/ebeveyn anketlerinden, doktor değerlendirmelerinden, akciğer fonksiyonları ve semptomlara

ait nesnel ölçülerden elde edilmiştir. Dünyanın birçok ülkesinde yapılmış yüzlerce astım prevalans çalışması olmasına rağmen, bunlardan pek azında standardize yöntemler kullanılmıştır (35). Astımın epidemiyolojik çalışmalarında en sık kullanılan yöntem anketler olmuştur. Anketler diğer testlere göre kolay uygulanabilir ve ucuz yöntemler olup, büyük kitlelere ulaşılabilmesi açısından tercih edilir. Standart anketlerin kullanılması sonucu randomizasyon hataları azaltılmıştır. Astım ve diğer allerjik hastalıklar için, ülkeler arası karşılaştırmalar yapmak, böylece bu hastalıkların dünyadaki epidemiyolojisini daha iyi anlamak, olası nedenler için ileri sürülen hipotezleri tekrar değerlendirmek ve yeni hipotezler üretmek için, sistematik çalışmalar yapabilmek amacıyla, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) gibi standardize anketler geliştirilmiştir (35-38).

ISAAC çalışmasında 56 ülkede 150'den fazla merkezde anketler, rastgele örnekleme ile seçilen okul çocuklarına uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda çocukluk çağında astım prevalansı Wellington ve Yeni Zelandada en yüksek (%32.6), Borivali ve Hindistanda en düşük (%1.5) oranda bulunmuştur. ISAAC çalışmasının en çarpıcı bulgusu, en yüksek astım prevalansının İngilizce konuşulan batı ülkelerinde saptanması olmuştur. Ayrıca aynı etnik kökenli, ancak farklı bölgelerde yaşayan çocukların farklı astım semptomları prevalansına sahip oldukları saptanmıştır (6,7,35) (Şekil 1). ISAAC metodu kullanılarak yapılan tüm bu araştırmaların sonuçları, zaman içinde astım prevalansında bir artış olduğunu göstermektedir (39). Bu artışla ilişkili faktörler, coğrafi, ırksal ve çevresel farklılıkları içermektedir (40).

Türkiye'deki astım prevalansı için ulusal literatürde farklı metodlar ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Ulusal Allerji ve İmmünoloji Derneği tarafından 1992'de ortak bir metod kullanılarak başlatılan araştırmada 6-14 yaş arası çocuklarda kümülatif astım prevalansı; Adana'da %12.9, Samsun'da %8.2, Bursa'da %7.8, Ankara'da %6.9, İzmir'de %4.9, Ege bölgesi genelinde %3.8 ve Eskişehir'de ise %5.5 olarak bulunmuştur (34). Çocuk yaş grubunda farklı metodla bir araştırma İstanbul'da yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda astımın şimdiki prevalansı şehir içinde %12.5, diğer bölgelerde %14.3 olarak saptanmış, çalışmaya alınan çocukların %6.3'ü doktor tanılı astım olarak bildirilmiştir (41).

ISAAC protokolünün, uluslararası çalışmasının bir parçası olarak Türkiye’de uygulanması Ekim 1999-Nisan 2000 döneminde Ankara’da gerçekleşmiştir. Bunun sonucunda doktor tanımlı astım %6.9, deri testi ile atopi %20.6 ve bronşial hiperreaktivite %22 olarak bulunmuştur (42).



Astım semptomları prevalansı %

Şekil 1. ISAAC faz 1, astım semptomlarının prevalansı (43).

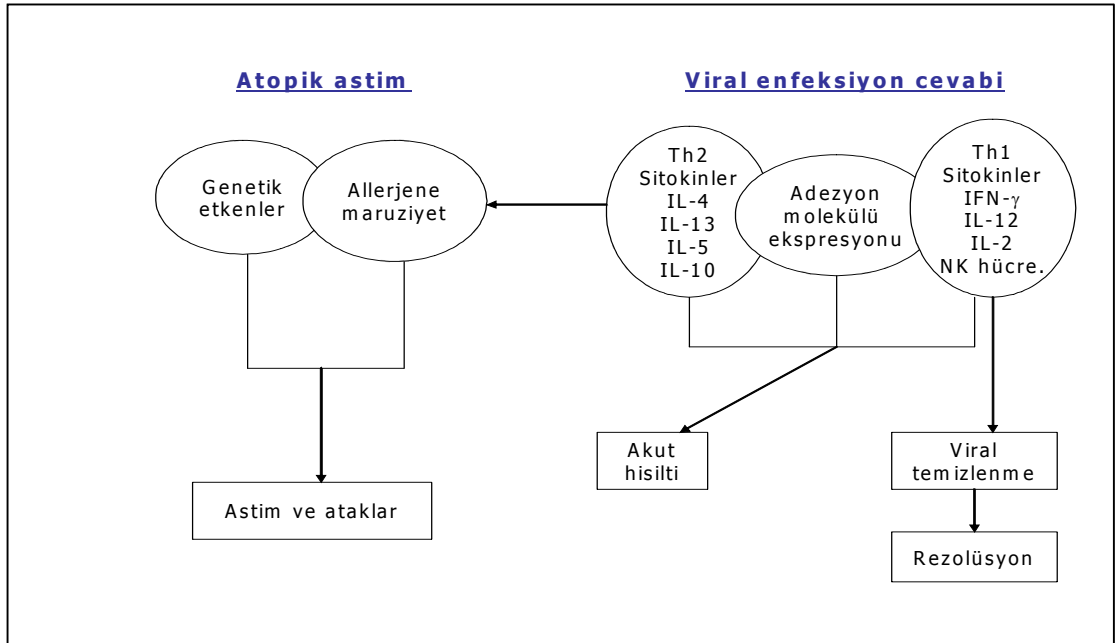
Ülkemizde standart ISAAC formu kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda doktor tanımlı kümülatif astım prevalansı; İstanbul’da %9.8, Ankara’da 8.1, Sivas’ta %9.7, Adana’da % 2.8 ve % 12.6 (iki farklı yaş grubunda), Samsun’da %14.5, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti’nde %11.4, Antalya’da %14.8, Erzurum’da %1.9, Bursa’da %7, Hatay’da %4.9 ve Batı Karadeniz bölgesi-Düzce’de %6.4 olarak saptanmıştır (34).

B. Astım Patogenezi:

Astım hava yollarının geri dönüşümlü obstruksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Havayolu inflamasyonu sonrası gelişen bu tablonun oluşumunda bronşial hiperreaktivite rol oynamaktadır. Son yıllarda moleküler yöntemlerin gelişmesi sayesinde astımın genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar artmış ve yaklaşık yüz kadar genin astım ve atopi fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Birçok araştırma grubunun üzerinde birleştiği en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, 13q14-12 ve 16p'dir (11).

İnflamasyonun oluşumunda rol oynayan mekanizmalar birçok farklı hücre, faktör ve mediatörlerin etkileşimini içermektedir. Alerjenle duyarlılaşmayı takiben gelişen erken ve geç reaksiyonlar patogenezdeki temel rolü üstlenmektedirler. Astım patogenezi ile ilgili çalışmalar, inflamasyon sürecini anlamaya yönelik olarak devam etmekte, bu sayede farklı astım fenotip ve genotiplerine yönelik değişik tedavi yaklaşımlarının oluşturulması sağlanmaya çalışılmaktadır (11).

T lenfositlerin T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) olarak farklılaşmasında rol oynayan en önemli faktör mikro ortamdaki sitokin yoğunluğudur. Mast hücre kaynaklı interlökin-4 (IL-4)'ün mikro ortamda artması Th2 yönünde farklılaşmaya, IL-12 ve interferon gama (IFN- γ)'nın ortamda yoğun olarak bulunması ise Th1 yönünde farklılaşmaya neden olmaktadır (44) (Şekil 2).



Şekil 2. T lenfositlerin farklılaşması (45).

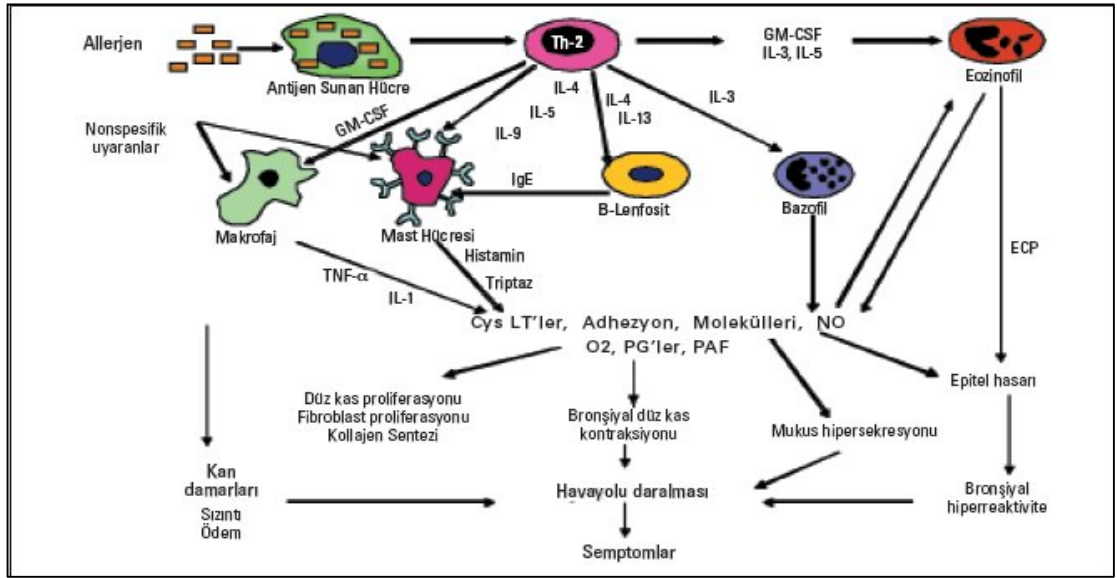
Ayrıca sunulan antijen ve antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler) özellikleri de, T lenfositlerinin farklılaşmasında önemlidir. Sunulan antijen bir alerjen ise, antijen sunan hücrelerde CD80 (cluster of differentiation 80) yerine CD86 molekülünün ekspresyonu meydana gelir ve T lenfositler Th2 olarak farklılaşır, bu durum atopiyle sonuçlanır. Karşılaşılan antijen bir mikroorganizma ise, bu farklılaşma Th1 yönünde olmakta, ortaya çıkan immün yanıt gecikmiş hücresel tip hipersensitivite (Tip 4) şeklinde meydana gelmektedir (46-49).

Astımda Th2 yönünde immün cevap gelişmektedir. Antijen sunan hücre ve Th CD4 hücrelerinin karşılıklı etkileşimleri sonucu Th0 hücreleri IL-2 sentezler ve immün cevap Th2' ye dönüşür. Th2 cevabı; IgE ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 sentezinde rol oynar. Th2 lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-13 plazma hücrelerinin B lenfositlerine dönüşümü ve antijene spesifik IgE yapımından sorumludur. Atopik bireylerde serum total ve spesifik IgE düzeyleri artmıştır. IgE, sentezlendikten sonra, bir süre kanda serbest dolaşır, bunu takiben yüksek affiniteli IgE reseptörü taşıyan mast hücresi (dokuda) ile bazofile (dolaşımda) bağlanır. Ayrıca dolaşımda düşük affiniteli IgE reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofajlara da bağlanır (44).

T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücrelerinden salınan IL-3, IL-5 ve granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), eozinofillerin kemik iliğinde farklılaşmasına, çoğalarak dolaşıma geçmesine ve eozinofilik inflamasyona yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri Endotelyal-selektin (E-selektin), Platelet-selektin (P-selektin), Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) ve vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de, eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3), MCP-4 gibi kemokinler ile sağlanır. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar (44) (Şekil 3).

Astım patogenezinde rol oynayan en önemli mediyatörlerden biri de sisteinil lökotrienlerdir. Sisteinil lökotrienleri salgılayan hücreler arasında eozinofiller, makrofajlar, bazofiller, monositler ve mast hücreleri sayılabilir. Lökotrienler, membran fosfolipidlerindeki araşidonik asidin yıkım ürünleridir. Normalde

araşidonik asit, siklooksijenaz enzimi aracılığıyla yıkılır ve prostoglandinler, tromboksan gibi maddeler (antiinflamatuvar) oluşur. Astımda salınan lökotrienler: a) Bronşial hiperreaktiviteyi artırır, b) Bronkospazm yapar, c) Vasküler permeabiliteyi artırır, d) Mukus sekresyonunu uyarır, e) Eozinofillerin toplanmasını sağlar (50,51). Astımın oluşumunda alerjik reaksiyon dışında, solunum yoluna etkili nöral mekanizmalar da rol oynar (44).



Şekil 3. Astım patogenezi (44).

B.1. Havayolu İnflamasyonu

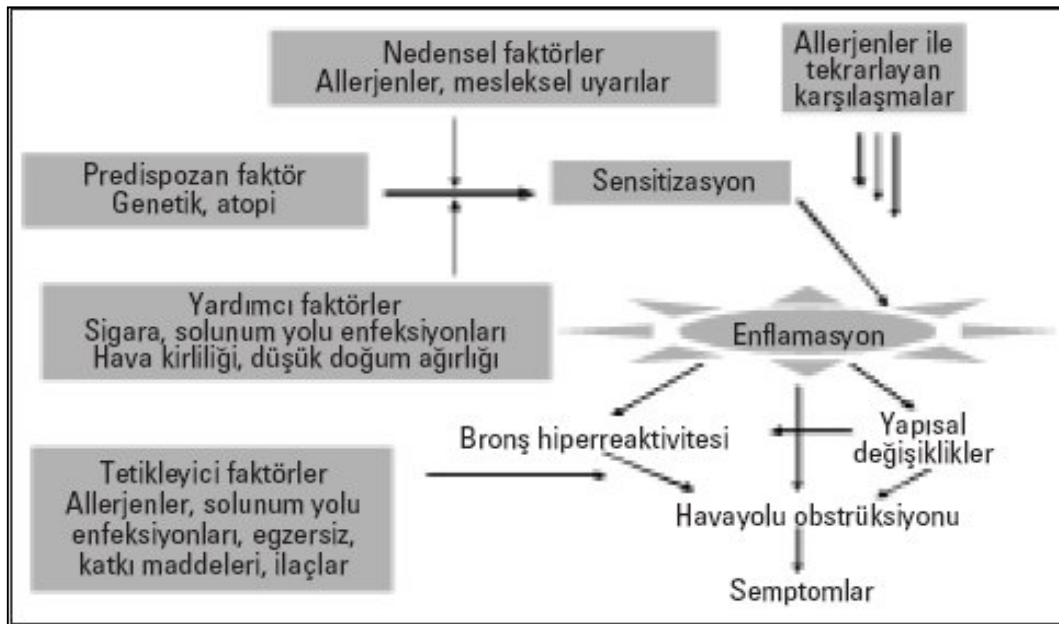
İmmün aracılı bir hastalık olan astımda, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bronş mukozasında eozinofillerden zengin, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ile kronik bir inflamasyon oluşur (52). Tip 1 reaksiyonda alerjenler antijenlerdir, antikor IgE'dir ve hedef hücre ise doku mast hücreleridir. Sık karşılaşılan inhalen alerjenler; ev tozu akarları, polenler, kedi ve köpek salgı alerjenleri, küf mantarları olup, bunların yanında gıdalar ve lateks'de sayılabilir (53,54).

Önceden duyarlılaşmış organizma aynı antijen ile tekrar karşılaştığında, antijen kendine spesifik olan mast hücre yüzeyindeki antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücrelerinde önceden mevcut olan mediatörler (histamin, serotonin gibi) ve bağlanma sonrası yapılan mediatörler (lökotrienler, prostoglandinler) degranüle olarak perifere salınırlar ve birkaç dakika içinde gelişen erken faz reaksiyonuna yol

açarlar. Bu mediatörler birlikte bronşial düz adalelerde kasılma, damar geçirgenliğinde artış ve mukus sekresyonunda artıştan sorumludur (44). Alerjen ile karşılaştıktan sonra, 3-5 dakika içinde öksürük, nefes darlığı ve hışıltı ile ortaya çıkan, 2-3 saat içerisinde spontan ya da tedavi ile düzelen bu klinik tabloya “*erken allerjik reaksiyon*” denir. Bunu takiben 4-6 saat sonra ortaya çıkan ve 14-48 saat kadar devam edebilen, özellikle inflamasyonun artması sonucu oluşan ikincil bir reaksiyon gözlenir, buna da “*geç faz allerjik reaksiyon*” denir (55).

Eozinofiller ve lenfositler ise inflamasyonun kronikleşmesinde rol oynar. İnflamatuvar hücrelerden açığa çıkan mediatörler ve büyüme faktörleri, subepitelyal fibrozis, bronş düz kasında hipertrofi, revaskülarizasyon ve muköz salgı bezi hipertrofisi gibi geri dönüşümsüz kalıcı değişikliklere neden olurlar, buna da “*remodeling*” (yeniden yapılanma) denir (17,56).

Astımda hastalığın temelini oluşturan inflamasyona bağlı olarak meydana gelen yapısal değişiklikler, bronşial hiperreaktivite (BHR) ve hava yolu obstrüksiyonu, hastanın klinik semptomlarından (öksürük, hırıltı, hışıltı, nefes darlığı, gece öksürükleri) sorumludur. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda, havayolu inflamasyon derecesi ile hastalığın şiddetini gösteren klinik parametreler arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (52) (Şekil 4).



Şekil 4. İnflamasyon, havayolu duyarlılığı, semptom ilişkisi (57).

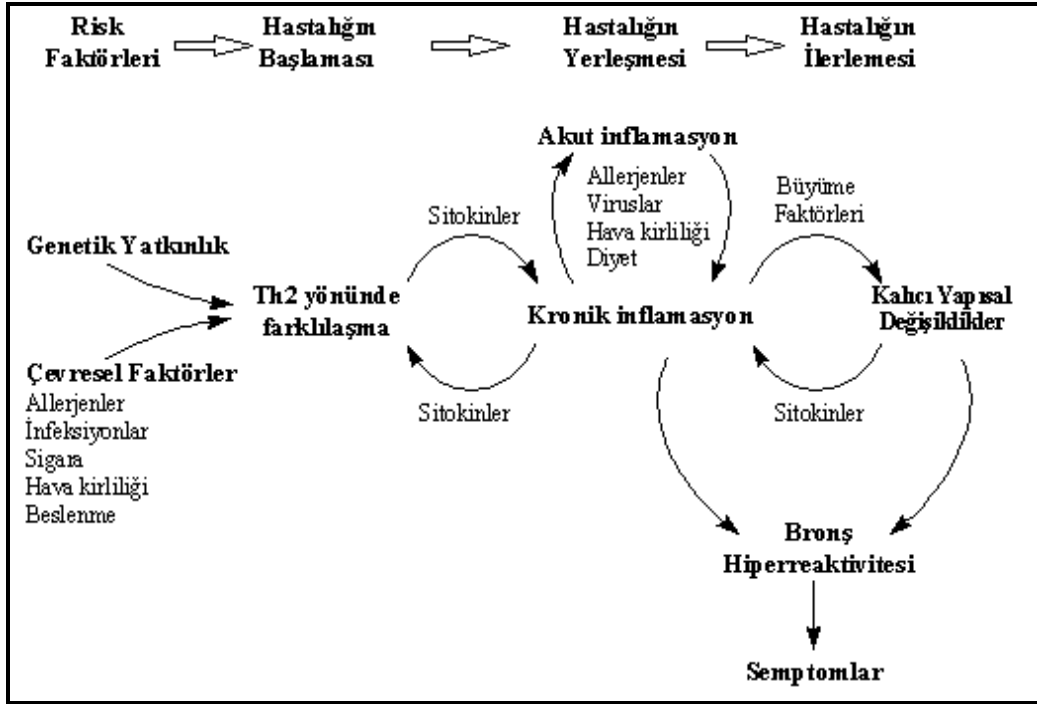
BHR'nin oluşumu, inflamasyona bağlı olarak bronşial epitelde dökülme, bronş yüzeyinde submukozal serbest sinir uçlarının açıkta kalması, bronkodilatör nitrik oksit (NO) sekresyonunda azalma, bronkospazm yapan nötral endopeptidlerde rölatif artış ile açıklanabilir (18,58-60).

B.2. Bronşial Hiperreaktivite

Hava yolları normalde değişik uyarılara yanıt olarak çap değiştirebilen esnek yapılardır. Sağlıklı kişilerde çeşitli uyarılar karşısında havayollarının çapını değiştirebilme yeteneğine “*bronşial reaktivite*” denir (55). Kronik inflamasyon sonucu, küçük uyarılara karşı cevap verme özelliği kazanan ve aşırı duyarlı hale gelen alt havayollarının, farmakolojik (metakolin, histamin) ya da nonfarmakolojik (soğuk hava, egzersiz) uyarılara normalden fazla cevap vermesi “*bronşial hiperreaktivite*” olarak tanımlanır (Şekil 5). Sağlıklı bireylerde bronkospazm yapmayan bu uyarıların astımlı çocuklarda, bronşial hiperreaktivite nedeniyle kolayca bronkospazm ve nörojenik inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. BHR astımın patognomonik bulgusudur. Bronşial hiperreaktivite astım için hem bir patogenetik sürecin sonucu hem de patogeneizde yeri olan dual efektör bir özelliğe sahiptir (59). BHR'nin varlığı kısmi havayolu obstrüksiyonunu gösterir (52).

Sağlam bronşial epitel hücresinde yapılan ve bronş düz kasını gevşeterek, bronkomotor tonusta rol oynayan Epitelyum Derived Relaxing Factor (EDRF) gibi bazı maddelerin sentezi bronşial epitelde meydana gelen harabiyet ile azalır, böylece bronş düz kas tonusu artar. Toz, duman ve sülfürdioksit gibi nonspesifik uyarılar bu duyu sinirlerine çok daha kolay ulaşır ve kolinerjik afferent uyarıyı oluştururlar. Vagal sinir ile gelen efferentlerle ya da substance P (SP), nörokinin A (NKA) gibi takininler aracılığı ile oluşan akson refleksi bronş düz kasının kasılmasına yol açabilir (61-63).

Bronşial epitel tabakasının sadece mekanik değil, metabolik fonksiyonları da vardır. Bronş düz kasının kasılmasına neden olan takininler, bronşial epitel hücrelerinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi (NEP) aracılığı ile aktive edilir. Astımda NEP azalır, dolayısıyla nöropeptid yıkımı azalarak ortamda takininler artar bu da bronş duyarlılığının artmasına neden olur (61-63).



Şekil 5. İnflamasyon ve Bronşial hiperreaktivite ilişkisi (64).

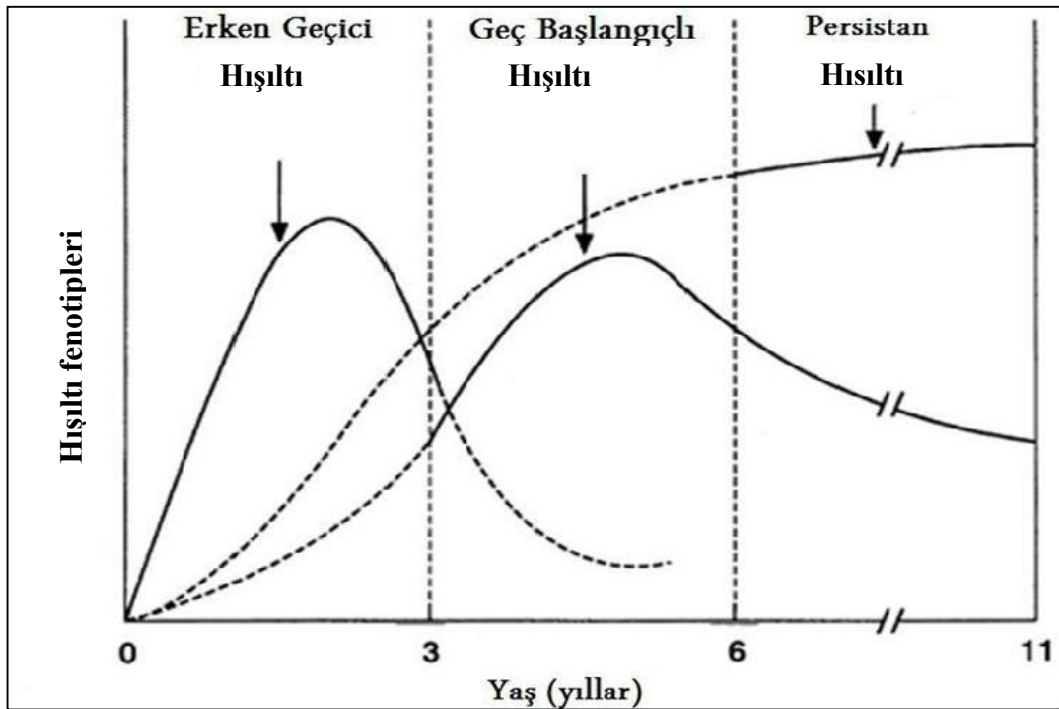
C. Hışıltı (Wheezing) Fenotipleri

Hışıltı infantil dönemde ve erken çocuklukta çok sık rastlanan bir semptomdur. Altı yaşından küçük çocukların %50'sinde, 3 yaşındaki çocukların ise %30'unda doktor veya ebeveynler tarafından bildirilen en az bir hışıltı epizodu bulunmaktadır. Erken çocuklukta hışıltı epizodları birçok çocukta okul çağında azalmakla birlikte, bu epizodların astımın ilk bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır (65).

İlk kez Boesen ve arkadaşları 1950'li yıllarda hayatın erken dönemlerinde görülen hışıltının, değişik bir grup hastalığın semptomu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (66). Yapılan çalışmada ilk hışıltı epizodunun geçirildiği yaşın, hışıltının ilerleyen yaşlardaki seyirinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda; hayatın ilk 6 ayında hışıltı nedeni ile hastaneye yatırılan infantlarda, 6-11 yaşları arasında astım gelişme riski %3, ilk hışıltı epizodunu 3 yaşın üzerinde geçiren çocuklarda ise bu risk %42 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; bu çalışma neden bu farklılıkların oluştuğuna ilişkin bir açıklama getirmemekle birlikte, hayatın erken dönemlerinde gelişen hışıltının değişik bir grup hastalığı içerdiğine ve bu

hastalıkların farklı prognozlara sahip olabileceklerine ilişkin ilk ipuçlarını vermiştir (67).

Literatürde erken çocukluk döneminde görülen hışiltı üç farklı fenotip altında incelenmektedir. Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan, 0-6 yaşları arasında 1246 hastanın izlendiği çalışmada, hışiltı tanımlanan çocuklar “erken geçici hışiltı, geç başlayan hışiltı ve persistan hışiltı”sı olanlar olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır (68) (Şekil 6).



Şekil 6. Erken çocuklukta hışiltı fenotipleri (69).

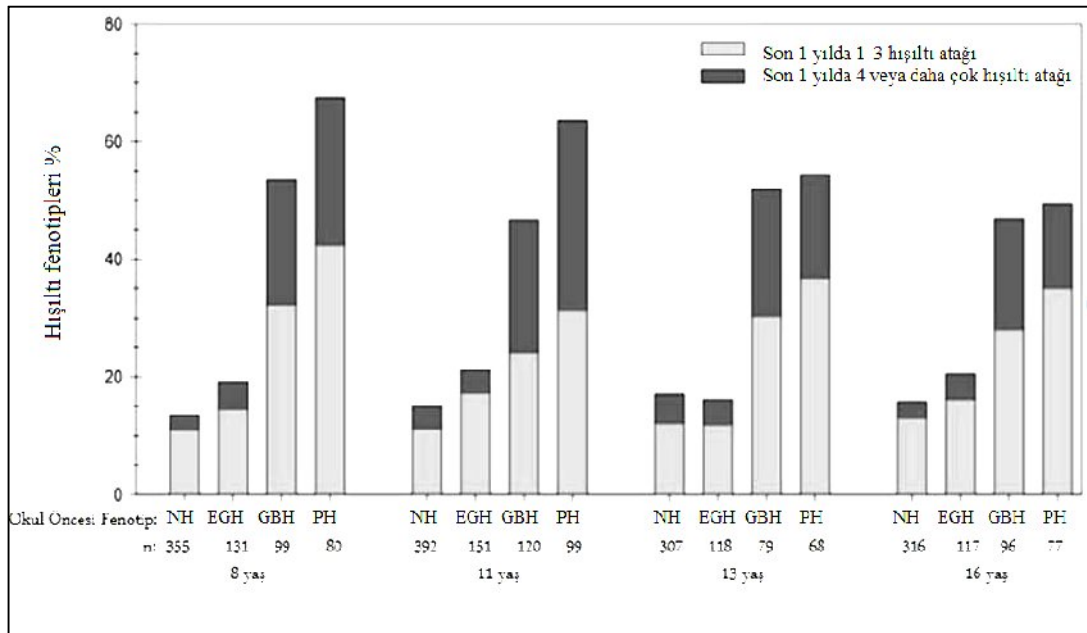
C.1. Erken Geçici Hışiltı

İlk hışiltı atakları 0-3 yaşlarında başlayan ve 3 yaşından sonra semptomları devam etmeyen çocuklardır. Hayatın ilk bir yılında hışiltısı olan çocukların %80'i, ikinci yılında hışiltısı olanların %60'ı, üçüncü yılında hışiltısı olanların ise %30-40'ı bu gruptandır (69). Bu gruptaki çocuklar genel olarak şu özelliklere sahiptir (52);

- Bebeklikte egzema tanısı almamışlardır,
- Atopik değildirler (deri testi veya serolojik testler ile),
- Total IgE'leri normal sınırlardadır,

- Kanda eozinofil artışı yoktur (total eozinofil < %4),
- Ailede astım öyküleri yoktur.

Erken geçici hışılıtı olan çocuklar için tanımlanan risk faktörleri “prematür doğum, gebelik süresince annenin sigara içmesi, postnatal dönemde sigara maruziyeti ve kreşe giden kardeş veya çocuklar ile temas” olarak tanımlanmıştır (52). Erken geçici hışılıtı olan çocuklarda, hiç alt solunum yolu enfeksiyonu geçirirmeden önce ölçülen solunum fonksiyon testlerinin (SFT), normal çocuklara göre düşük olduğu saptanmıştır. İlk 6 yıl boyunca büyüme ile birlikte SFT’ de bir artış mevcutsa da, bu gruptaki çocukların 6. yılın sonunda yapılan SFT’ lerinde (68) ve 16 yaşında yapılan SFT’lerinde normalden düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları bildirilmiştir (70). Özellikle hayatın erken dönemlerinde hışılıtı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve erişkin yaşa düşük SFT ile giren bu gruptaki çocukların, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) gelişimi açısından riskli olabileceği düşünülmektedir (70) (Şekil 7).



Şekil 7. Farklı hışılıtı fenotipleri olan çocuklarda 8, 11, 13 ve 16 yaşlarında hışılıtı sıklığı (70).
NH: Hışılıtı yok, EGH: Erken Geçici Hışılıtı, GBH: Geç Başlangıçlı Hışılıtı, PH: Persistan Hışılıtı

C.2. Geç Başlangıçlı Hışıltı (Non-atopik Hışıltı)

Geç başlayan hışıltısı olan çocuklar 3 yaşından sonra semptomatik hale gelen hastaları içermektedir. Bu ocukların 8 ve 11 yaşlarında persistan hışıltısı (atopik astım) olan çocuklardan daha az semptomatik, bununla birlikte 13 ve 16 yaşlarında persistan hışıltısı olan çocuklar kadar semptomatik oldukları saptanmıştır (70). Geç başlayan hışıltısı olan bu çocukların, prognozu daha iyi olup “non-atopik hışıltı” olarak değerlendirilmektedir. Tipik hikaye hayatın erken dönemlerinde muhtemelen RSV ile geçirilmiş bir solunum yolu enfeksiyonunu takiben, tekrarlayan hışıltıların ortaya çıkmasıdır. Stein ve arkadaşlarının çalışmasında, hayatın erken yıllarında geçirilen RSV enfeksiyonu ile ilişkili olarak, 6 ve 11 yaşlarında tekrarlayan hışıltıların görülebileceği ve 13 yaşında ise çocukların asemptomatik olabileceği bildirilmiştir (71) (şekil 8).

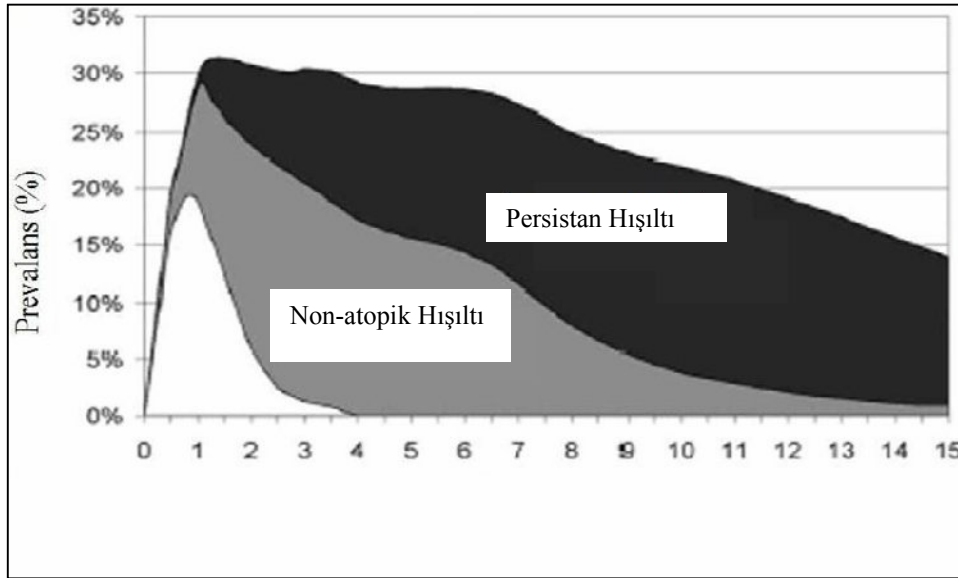
Geç başlayan hışıltısı olan çocuklarda, erken geçici hışıltısı olan çocuklardaki kuk hava yolu hipotezi geçerli değildir, çünkü başlangıçta bu hastalar normal solunum fonksiyon testlerine sahiptirler. Geç başlayan hışıltısı olan çocukların solunum fonksiyon testleri başlangıçta, persistan hışıltısı olan çocuklarınkine eşittir. Fakat takip eden dönemde persistan hışıltısı olan çocuklarda solunum fonksiyon testleri azalırken, geç başlayan hışıltı grubunda böyle bir azalma görülmez (70). Okul yılları boyunca nerede ise aynı sıklıkta hışıltıları olan her iki gruptaki çocuklarda, solunum fonksiyon testlerindeki bu farklılığın hayatın daha ileriki dönemlerinde hastalığın prognozunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Geç başlayan hışıltısı olan hastalarda, atopiden bağımsız olarak hava yolu reaktivitesinde artış olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların günlük (sabah-akşam) Peak Ekspiratory Flow (PEF: zirve akım hızı) değişikliklerinde de artış vardır (69). BHR’si olan bu hastaların solunum yolu obstruksiyonunun bronkodilatatre yanıt vermesi beklenir (72).

C.3. Persistan Hışıltı (Atopik Astım)

Persistan hışıltısı olan çocuklar hayatın ilk 3 yılında hışıltısı başlayan ve 6 yaşında halen semptomatik olan çocuklardır. Bu grup atopik astım olarak adlandırılır. Uzun dönem takipli çalışmalarda, bu çocukların %60-70’inin 16 yaşına

kadar semptomatik olduğu bildirilmiştir (70) (Şekil 8). Persistan hışıltısı olan çocukların yaşamlarının 9. ay ve 5. yılında bakılan IgE düzeyleri, hiç hışıltısı olmayan ya da erken geçici hışıltısı olan çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (68).

Çocukluk çağı astımının doğal seyrini inceleyen çalışmalarda, hastalığın devamlı ya da rekürren semptomlarla tekrar tekrar ortaya çıkmasında, atopinin önemli bir belirleyici risk faktörü olduğu saptanmıştır (73,74).



Şekil 8. Non-atopik hışıltısı olan çocuklar (71).

Persistan hışıltısı olan çocuklar, başlangıçta hiç hışıltısı olmayan çocuklara benzer şekilde normal SFT' lere sahiptirler. Bu hastaların 6 yaşındaki SFT' lerine bakıldığında ise, SFT değerlerinin, hiç hışıltısı olmayan çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. SFT'deki bu azalma, havayollarında mevcut kronik ya da tekrarlayan allerjik inflamasyonun, akciğer gelişimini negatif olarak etkilediğini düşündürmektedir. Buna göre; hayatın ilk 6 yılının, akciğer gelişimi ve SFT açısından önemli olduğu bildirilmektedir. Takip eden yıllar içerisinde, 6-16 yaşları arasında SFT stabil kalmaktadır. Onaltı yaşın sonunda SFT'de varolan düşüklüğün, okul yılları boyunca devam eden tekrarlayan ataklar ile ilişkili olmadığı, hayatın ilk 6 yılında oluşmuş düşüklüğün devamı olduğu ileri sürülmektedir (70).

Literatürde bulunan çalışmalar, altı yaşında bir çocukta hışıltı varlığının, önceki yıllarda semptom olup olmadığına bakılmaksızın genellikle persistan hışıltı

ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Godden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 7 yaşında astım saptanan çocuklar 28 yıl prospektif olarak izlenmiş, bunların %47,5' unda persistan astım, %15' inde sık astım semptomları, %15' inde sık olmayan astım semptomları olduğu ve %17,5' unda ise hiç bir semptomun olmadığı bildirilmiştir (75). Benzer şekilde Oswald ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada; 7 yaşında astım tanısı alan çocuklar 25 yıl süre ile izlenmiş ve bunların %60.8' inde son 12 ayda hışıltı, gece hışıltısı ve sabah nefes darlığını içeren persistan astım bulguları olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak 7 yaşında tekrarlayan astım semptomları olan çocukların, çok önemli bir kısmında yetişkin yaşta semptomların devam ettiği ileri sürülmektedir (76).

Hayatının erken dönemlerinde hışıltı atakları olan çocukların; hangisinde hışıltının devam edeceği ve hangisinde erişkin dönemde astım gelişeceğinin belirlenebilmesi aileler ve doktorlar açısından önemlidir (65). Aileler çocuklarının iyileşip iyileşemeyeceğini ve ne zaman iyileşeceklerini bilmek isterler. Bu soru halen hekimler için cevaplanması zor bir soru olarak karşımızdadır. Epidemiyolojik çalışmalardan edindiğimiz bazı veriler, astım geliştirme riski yüksek olan çocukları belirlememize yardımcı olmakla birlikte, hasta bazında prognozun doğru olarak belirlenmesi halen mümkün değildir (66). Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda bazı klinik ve laboratuvar parametreler değerlendirilerek “astım belirleme indeksi” oluşturulmaya çalışılmıştır (Tablo 1). Tekrarlayan hışıltı epizodlarına (≥ 3 atak) ek olarak, bir majör kriter ya da iki minör kriter var ise, astım belirleme indeksi pozitif olarak kabul edilir. Pozitif indekse sahip olan çocukların %76'sında 6-13 yaşları arasında astım semptomları olduğu saptanmıştır (72,77).

Majör kriterler	Minör kriterler
Doktor tanılı atopik dermatit	Kanda eozinofili > %4
Ebeveynlerde doktor tanılı astım varlığı	Soğuktan bağımsız hışıltı
	Doktor tanılı alerjik rinit

Tablo 1 . Astımı önceden belirleme indeksi, majör ve minör kriterler (72).

Küçük çocuklarda IL-2 gibi bazı inflamatuvar sitokinlerin, astım semptomlarının devam edip etmeyeceğini belirlemede faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Clough ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada solubl yüksek IL-2R düzeylerinin, atopinin varlığı ve semptomların başlangıç yaşının büyük olmasının, astım gelişimi açısından risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (78). Ayrıca tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda, inflamasyon markırı olan eozinofil katyonik protein (ECP) düzeyinin serumda yüksek olmasının, semptomların devam edeceğini gösterdiğini ileri süren çalışmalar vardır (79). Bununla birlikte ECP düzeyinin yüksek olmasının astım gelişimini önceden belirleyen bir faktör olmadığını ileri süren çalışmalarda mevcuttur (80).

D. Astım Tedavi ve Kontrolü

Astım tedavisinin hedefi, uzun dönem klinik bulguların baskılanması ve semptomların kontrolüdür. Temel kural, ilacı ve dozu hastaya göre ayarlamaktır. Astımın kontrolü uzun süreli, düzenli tedavi ve takibi gerektirir. Astım doğru kontrol edildiğinde hastaların çoğunda ataklar engellenir, gündüz ve gece rahatsız edici belirtiler kaybolur, fiziksel aktivite tam olarak sağlanır (81).

Tedavinin amacı;

1. Kaliteli bir yaşam,
2. Semptomsuz veya minimal semptom olması (gece ve gündüz),
3. Az sayıda astım atakları olması,
4. Normal fizik aktivite ve egzersiz,
5. Bronkodilatörlere minimal ihtiyaç,
6. Ciddi atakların önlenmesi ve
7. Normal veya normale yakın solunum fonksiyon testlerinin elde edilmesidir (41).

Tedavinin başarısı;

1. Çocukların ve ailelerin eğitimi,
2. Astımın şiddetinin değerlendirilmesi,
3. Risk faktörlerinden kaçınmak,

4. Uzun süreli tedavi için bireysel tedavinin belirlenmesi,
5. Atakların tedavi planının yapılması,
6. Düzenli takibin sağlanması ile mümkündür (41).

D.1. Tedavi seçimi

Çocukluk çağında astım tedavisi, tedavi rehberlerinde önerildiği gibi yapılmaktadır. The Global Initiative for Asthma (GINA) tedavi rehberinde hastalığın klinik şiddet derecesine göre tedavi seçimi önerilmektedir (82). Buna göre; ilk karşılaşılan ve daha önce tedavi başlanmamış hastaların tedavisine karar verirken klinik şiddet sınıflamasının (Şekil 9) dikkate alınması gerekmektedir (81,82). Bu sınıflamada yer alan şiddet dereceleri aşağıdaki bulgular ile değerlendirilir:

Hafif aralıklı : Haftada birden az respiratuvar semptom, hafif ekzaserbasyonlar, ayda ikiden az gece semptomu, ataklar arasında solunum fonksiyonları normal.

Hafif persistan : Haftada birden fazla ve günde birden az semptom, ayda ikiden fazla haftada birden az gece semptomları, episodlar arasında solunum fonksiyonları normal.

Orta persistan : Günlük semptomlar, ekzaserbasyonlar gece uyku kalitesini etkiliyor, haftada en az bir gece semptom olması, forced expiratory volume 1 (FEV1) ve PEF %60-80.

Ağır persistan: Hergün semptomatik, sık ekzaserbasyon, sık gece bulgusu, FEV1 ve PEF < % 60.



Şekil 9. Astım şiddeti basamakları (81).

Hastalığın klinik şiddetine göre, tedavinin ayarlanması yöntemine “basamak tedavisi” adı verilir. Astım semptomlarının kontrolü için, gerektiğinde ilaçların dozu artırılır (basamak çıkmak), semptomlar kontrol altına alındığında ise doz azaltılır (basamak inmek). Tedaviye başladıktan sonra genellikle 1 ay içinde klinik bulgulara düzelmeye beklenir. Tedavi ile semptomların kontrolü sağlanamazsa üst basamağa çıkılır. Basamak çıkmadan önce ilk kontrol edilmesi gereken, ilacın kullanım tekniği, çocuğun ve ailenin uyumu ve çevresel risk faktörlerinin elimine edilmesidir. En az 3 ay süre ile semptomlar kontrol altında olursa, tedavide bir basamak aşağı inilir. Profilaktik tedaviye semptomları kontrol eden minimum doz ilaçla, her hasta için değişen bir süre devam edilir. Amaç en az ilaç kullanarak etkili tedaviyi sağlamaktır. Astım semptomları kontrol altında iken, her 3-6 ay arasında tedavi gözden geçirilir. Viral enfeksiyonların yoğun olduğu, havanın soğuk ve kirli olduğu kış aylarında basamak inerken çok dikkatli olunmalıdır (82).

Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi astım tedavisinde solunum yolundan verilen ilaçlar tercih edilir. Solunum yolu ile verilen ilaçlar, daha düşük dozda kullanılmakta, mukozayı direkt etkilemekte ve daha az sistemik yan etkiye sahip olmaktadır. Bu ilaçlar ölçülü doz inhaler (aerosol), kuru toz inhaler (turbuhaler, diskhaler, easyhaler) ve nebul şeklidir. Çocuklar için ölçülü doz inhalerler hazne şeklinde aracı cihazlar (spacer: chamber, volumatik) ile kullanılır (Şekil10,11). Atak durumlarında veya ağır astım tiplerinde nebulizatörler ile, nebul şeklinde ilaçlar verilmektedir (81).



Şekil 10. Volumatik



Şekil 11. Chamber

D.2. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Solunum yolundan kullanılan bu ilaçlar, inflamasyonu kontrol altında tutan, düzenli kullanılması gereken “kontrol ediciler” ve gerektiğinde kullanılan “rahatlatıcı (bronkodilatör etkili) ilaçlar” olarak sınıflandırılır (81).

D.3. Kontrol edici ilaçlar

D.3.a. İn hale Steroidler

Astımın uzun süreli tedavisinde en etkili major kontrol edici ilaçlardır. Pediatrik kullanımı ilk kez 1973 yılında klinik çalışmalar ile başlamıştır. Ülkemizde piyasada inhale steroidlerden beklametazon dipropionat, budesonid ve flutikazon dipropionat bulunmaktadır. Tedavide kullanılan diğer inhale steroidler; siklesonid, flunisolid, mometazon furoat, triamsinolon asetonid (81).

İnhale steroidlerin en etkili kontrol edici ilaç olmasının nedeni, bronş dokusunda bulunan inflamatuvar ve yapısal hücrelerin hepsine etkili olmasıdır. İn hale steroidler ile yapılan biopsi çalışmalarında, havayolunda inflamatuvar hücre sayısı ve aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir (82,83).

Steroidlerin astımdaki tedavi edici özellikleri şunlardır:

1. Lökositlerin sayısının, aktivitesinin, inflamasyon bölgesine toplanmasının, mitojen uyarılara cevaplarının ve derinin geç tip hipersensitivite reaksiyonlarının azaltılması,
2. Mediatör salınımının supresyonu: Bu etki histamin, prostaglandinin sentez ve salınımının baskılanması ile olur,
3. cAMP miktarını artırarak mediatörlerin etkisinin değiştirilmesi,
4. β adrenerjik reseptör sentezini artırarak katekolamin cevabının azaltılmasıdır (84).

Ayrıca inhale steroidlerin, astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında saptanan eozinofil sayısını ve ECP’i azalttığını ve aktive CD4+ T hücre sayısını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Üç ay süre ile kullanılan inhale steroid tedavisinin, devamlılığı bozulmuş epiteli tamir ettiği, silialı epitel ve goblet hücresi oranını normale döndürdüğü gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada inhale

kortikosteroid kullanımı sonrası bazal membran kalınlığında azalma olduğu bildirilmiştir (81).

İnhale steroidlerin yan etkilerinden çekinilmesi tedavi kontrolsuzluğu yaratmaktadır. Ancak kontrol edilmeyen astımın, çocuklarda büyüme geriliği nedeni olabileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalarda; tedavide kullanılan günlük 200 mcg inhale steroid dozu ile bugüne kadar herhangi bir yan etki gösterilmemiştir. Daha yüksek dozlarda ilk yılda görülebilen büyüme hızındaki yavaşlama, nihai boyu etkilememekte, inhale steroid ile tedavi edilen çocuklar normal erişkin boyuna ulaşabilmektedirler (81,85).

Yüksek dozda oral ve sistemik steroid kullanımı kemiklerde kırık eğilimini arttırmaktadır. Ancak astımlı çocuklarda yapılan çalışmalarda inhale steroid kullanımının kemik kırıklarına neden olmadığı ve 2-5 yıl süreyle inhale steroid kullananlarda kemik mineral dansitesinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (86).

D.3.b. Kromonlar

Kromonlar mast hücre stabilizatörü olup, zayıf antiinflamatuvar ilaçlardır. Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum antiinflamatuvar hücre aktivasyonunu, mediatör salınımını, antijene erken ve geç bronkokonstrüktör cevabını ve hava yolu aşırı duyarlılığını inhibe eder. Egzersiz ilişkili astım ve tek semptomu öksürük olan hastalar için önerilebilir. Astım tedavisinde kullanılan kromonların; allergenler, egzersiz, adenozin ve sülfür dioksidin uyardığı bronkospazmı önleyici etkileri vardır. Bilinen önemli yan etkileri yoktur (83,87).

D.3.c. Lökotrien Antagonistleri

Oral kullanılabilen lökotrien reseptör antagonistlerinin büyük ve küçük hava yolları ile nazal mukoza üzerinde etkileri gösterilmiştir. Bu grupta bulunan ilaçlardan zafirlukast, pranlukast ve montelukast, sisteinil lökotrienlerin CysLT1 reseptörüne bağlanmasını bloke eder, zileuton ise 5-lipooksijenaz inhibitörüdür. Lökotrien antagonistleri, hafif astımda semptomların kontrolünde faydalı olmakla birlikte, inflamasyonun tedavisinde inhale steroidler kadar etkili değildirler.

Tedaviye eklenen bu ilaçlar inhale steroid dozunun azaltılmasında faydalı olabilir (88,89). Lökotrien antagonistleri iyi tolere edilirler. Yan etki olarak bildirilen Churg-Strauss sendromu gelişmesi ise, sistemik ve/veya inhaler steroid dozunun azaltılmasıyla bu sendromun ortaya çıkmasına bağlanmaktadır (90).

D.3.d. Uzun etkili Beta-2 agonistler

Uzun etkili beta-2 agonistlerin bronkodilatör etkilerinin yanı sıra kontrol edici etkileri olduğu bildirilmektedir. Salmeterol ve formeterol çocuklarda incelenmiş iki önemli ilaçtır. Uzun etkili bronkodilatör ilaçlar, inhaler steroidlerin etkilerini artırıcı özelliklerinden dolayı birlikte kullanılmakta, ancak tek başına kontrol edici ilaç olarak önerilmemektedir. Tremor, anksiyete, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen yan etkileridir (83,91).

D.3.e. Ketotifen

Kimyasal olarak benzocyclohepatothiophine'dir. Avrupa ve diğer ülkelerde hafif astımın kontrolünde kullanılan antihistaminik bir ajandır. Antihistaminik etkisi ile mast hücrelerini stabilize eder ve lökotrien antagonisti gibi etki gösterir. Platelet activating factor (PAF) ile olan bronkokonstrüksiyonu, oldukça güçlü şekilde önler. Doz olarak günde 1 mg'dan düşük olmamak üzere 8 hafta süre ile (120 gün olabilir) önerilebilir. Metaanaliz sonuçlarına göre ketotifen, astım semptom skorunun azalmasında, atak sıklığının azalmasında, bronkodilatör ihtiyacının azalmasında ve oral kortikosteroid kullanımının azalmasında plaseboya göre üstün bulunmuştur. Çocuklarda astım ataklarının profilaksisinde oral ketotifenin, uzun dönem tedavisinin erişkinlerdeki kadar iyi tolere edildiği bildirilmiştir. En sık görülen yan etkileri sedasyon, nadiren ağız kuruluğu veya hafif baş dönmesidir (81,92,93).

D.3.f. Uzun etkili teofilin (Metil ksantinler)

Uzun etkili teofilinlerin astımda, tek başına klinik belirtilerin tedavisinde bronkodilatör, antialerjik ve antiinflamatuvar etkileriyle başarılı olduğu

gösterilmiştir. Düşük dozlarda antiinflamatuvar etkileri olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Steroidler ile birlikte verildiğinde sinerjik etkileri gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, kusma ve anoreksiadır. Yüksek serum seviyelerinde nöbet, taşikardi ve aritmilere yol açabilir. Yan etkilerinin fazlalığı ve kan düzeyinin takibi gerektiğinden eskisi kadar çok kullanılmamaktadır (81,93-95).

D.3.g. Anti-IgE (Omaluzimab)

Serbest IgE düzeylerini azalttığı, erken ve geç faz allerjik reaksiyonları baskıladığı, astım semptomlarında düzelme sağladığı, akciğer fonksiyonlarını stabilize ettiği ve inhale steroid gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Parenteral uygulanımı, dokuya bağlanmış olan IgE üzerine etki yapmaması ve ağır astım vakaları için önerilmesi kullanılacak hasta grubunu sınırlamaktadır. Anafilaksi oluşturmazlar ve ilaçla ilgili yan etki bildirilmemiştir (96).

D.4. Rahatlatıcı ilaçlar

D.4.a. Kısa etkili beta-2 agonistler

Beta-2 agonistler en etkin bronkodilatörlerdir. Albuterol, salbutamol, terbutalin, bitolterol, fenoterol, isoeterin, metaproterenol, pirbuterol bu gruba giren ilaçlardır. Beta-2 agonistlerin, bronkodilatasyon ve hava yolu direncinde düşmeye yol açtığı, ayrıca mukusun temizlenmesine ve surfaktanın yapım ve salınımına katkı sağladığı bildirilmektedir. Akut bronkospazmda tercih edilirler, etkileri dört saat kadar sürer. Egzersiz öncesi proflaktik olarak verilebilirler. Uzun süreli ve sık aralarla kullanılma gereksinimi, astımın kontrolsüz olduğunu gösterir. Yan etki olarak taşikardi, tremor, baş ağrısı, iritabilite ve oksijen desatürasyonu yapabilirler. Çok yüksek dozlarda hiperglisemi ve hipokalemi ortaya çıkabilir, sistemik kullanımda ise bu yan etkiler artabilir (83,97).

D.4.b. Antikolinergikler

Sadece kolinerjik stimulus sonucu oluşan bronkokonstrüksiyonu inhibe ederler. Kısa etkili olarak kullanılabilen ipratropiyum bromür monohidratın, astımlı hastalarda bronkodilatör etkisi, inhaler beta-2 agonistler kadar güçlü değildir (81,83). Düz kas kontraksiyonunu, mukus sekresyonunu ve mukozal ödemi önler. İpratropium inhalasyonu ağızda kuruluk ya da acı bir tat bırakabilir, yan etkisi bradikardidir (98).

D.4.c. Kısa etkili teofilin : Aminofilin (Metil ksantinler)

Astım tedavisinde solunumu hafif uyarıcı ve bronkodilatör etkilerinden yararlanmak amacıyla kullanılır Kimyasal yapısı teofilline benzer ancak suda çözünürlüğü daha fazladır (99). Akut astmatik hastalarda intravenöz aminofilin kullanımını geçmiş birkaç yıl içinde azalmıştır (100). Beta-2 agonistlere göre daha az etkili bronkodilatör ilaçlardır. Etkin kan düzeyi ve toksik düzeyi birbirine yakın olduğundan kan düzeyi ölçümü gerektirebilir. Aminofilin, bulantı, kusma ve baş ağrısı yapabilir. Daha yüksek dozlarda nöbetler, taşikardi ve aritmiler ortaya çıkabilir. Yan etkileri arasında konsantrasyon güçlüğü olması, okul çağı çocuklarında sorun yaratabilir (10,91).

E. TROMBOSİTLER

E.1. Trombositlerin Yapısı, Fonksiyonları

Trombositler koagulasyonda rol oynayan 2 mikron çapında, gri-mavi sitoplazmalı, çekirdeksiz bazen kırmızı granül içeren, ömürleri 4-7 gün olan kan hücreleridir. İstirahat ve aktif olmak üzere iki formda bulunurlar ve bulunduğu forma göre şekillerini değiştirebilirler. Trombositler elektron mikroskopta incelendiğinde, dış kısmında glikokaliks tabakası, onun altında plazma membranı bulunur. Trombosit membranı, dış yüzey-ilişkili kanaliküler sistem ve dense tubuler sistemi bünyesinde barındırır. Dış yüzey ilişkili kanaliküler sistem gpIIb-IIIa gibi

membran glikoproteinleri için rezervuar görevi görür. Trombosit hücre-iskelet yapısı başlıca; aktin filamentinden oluşan membran iskeleti, sitoplazmik aktin ve mikrotubuler yapıdan oluşmuştur (101).

Trombositlerin fonksiyonlarının sürdürülmesinde, trombositlerde bulunan granüller ve organeller önemlidir. Trombosit granülleri; α -granüller, yoğun cisimcikler (dens bodies) ve lizozomlardan oluşur. β -tromboglobulin (BTG), platelet factor-4 (PF4) ve trombospondin megakaryositlerde sentez edilen ve yüksek oranda α -granüllerde depo edilen proteinlerdir. α -granüllerde ayrıca; adhezif glikoproteinler (Fibrinojen, vWF, Fibronektin, Vitronektin), koagulasyon faktörleri (FV, Protein S, FXI), mitojenik faktörler; platelet-derived growth factors (PDGF), transforming growth factor beta (TGF- β), endothelial cell growth factor (ECGF), Epidermal growth factor (EGF), anjiyojenik faktörler (vasküler endotelial GF), fibrinolitik inhibitörler; α -2 Plasmin inhibitor (α -2 PI), plasminogen activator inhibitor (PAI) bulunur (101). α -granüllerinin membranında yer alan proteinler ise P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa, granül membran protein-33, Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), glikoprotein Ib,V ve IX ve osteonektindir. Yoğun cisimcikler adenin nükleotidlerinin depo havuzudur, başlıca içeriği adenin nükleotidleri (ATP-Adenozin trifosfat ve ADP-Adenozin difosfat), guanin nükleotidleri (GTP-Guanin trifosfat ve GDP-Guanin difosfat), PPI (Fosfotidil inozitol), kalsiyum ve magnezyumdur. Yoğun cisimciklerin membranları ise P-selektin ve granülofizinin içerir (102). Trombosit lizozomları, asit hidrolazlar içeren 175-200 nm çapındaki granüllerdir. Trombosit organelleri ise, trombosit bünyesindeki mikroperoksizom, etrafı kaplı veziküller, mitokondria ve glikojeni kapsar (101).

Atopik astımlılarda yapılan son araştırmalara göre, insan trombositlerinden RANTES ve PF4 salındığı, her iki mediatörün eozinofiller için kemotaktik olduğu bildirilmektedir. Bu durum trombositlerin alerjik inflamasyonda rolü olduğunu destekleyen bir görüştür (103). PF4; Fc IgG ve Fc IgE reseptörlerinin salınımını ve bazofillerden histamin salınımını artırır. Eozinofil ve diğer inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir, ayrıca eozinofilleri aktive edebilir. Yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda genelde PF4 ve BTG seviyeleri yüksek olarak bildirilmiştir (104). Trombositler yüzey membranlarında, hem yüksek afiniteli (Fc ϵ RI: high-affinity IgE

receptor) hem de düşük afiniteli IgE (FcεRII: low-affinity IgE receptor) reseptörlerini taşırlar. Yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla trombositlerin stimule edilmesi 5-Hydroxytryptamine (5-HT) ve RANTES salınımını indükler. Bu durum trombositlerin IgE aracılı mekanizmalar ile alerjik inflamasyonda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (105). Astımlı hastaların trombositlerinin IgE bağlama kapasitesi, sağlıklı kontrol grubuna göre %50 daha fazla olarak saptanmıştır (106).

Trombositlerden salınan P-selektin, trombositlerin lökositlerle etkileşimini sağlar. Havayollarında trombositler, bakteri, mantar ve alerjenler gibi çeşitli patojenlerle aktive olabilirler. Trombositlerin fagositozu aktive etme, lizozom degranülasyonunu artırma ve naturel killer, nötrofil ve monositlerin sitotoksitesini güçlendirebilme yetenekleri mevcuttur (106). Astımlı hastalardan, alerjen maruziyeti sonrası alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı ve kanda, trombosit aktivasyonu gösterilmiş ve deneysel modellerdeki alerjik inflamasyonda, lökositlerin akciğerlere göçünde trombositlerin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (107).

E.2. Ortalama trombosit hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume: MPV) trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (108,109). Trombosit sayımı, pratikte sıklıkla istenen bir laboratuvar testi olan “tam kan sayımı” içerisinde bakılan bir parametredir (110). 1980’lerden beri, trombosit volüm parametreleri otomatik tam kan sayımı profilinde bulunmaktadır. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir. MPV’ nin normal değeri 4,5-8,5 fL (fentolitre)’dir (ortalama 6,5 fL) (111). Ortalama trombosit hacmi değerleri açısından infant ve çocuk yaş grupları arasında anlamlı fark yoktur (112). Trombosit parametreleri kız ve erkeklerde sabittir, kızlarda menstürel siklusa etkilenmez (15,111,112). Sağlıklı popülasyonda, “MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki” bulunmaktadır (15,113).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite göstermektedirler (114,115). Bu heterojenite dolaşımdaki yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (115). Büyük trombositler, küçük trombositlere göre adezyona ve agregasyona daha

meyillidir (116). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin perifere ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (15,117). Büyük trombositler, stres trombositleri olarak tanımlanmaktadır (114). Trombositler aktif hale geldiklerinde ortalama trombosit hacmi artarak, durgun disk şeklinden şişkin küre haline gelirler (118). MPV'nin artışı, trombopoetik strese cevaba karşı, megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir (114). Ortalama trombosit hacmi periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (111,115).

E.2.a. Ortalama Trombosit Hacminin Ölçümü

MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir, impedans metoduna göre MPV: 8.0-13.0 fL, optik sisteme göre MPV: 7.4-11.2 fL olarak belirlenmiştir (119). Normal MPV değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında, 4,5-8,5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13 fL olarak ölçülmektedir (120). Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagülan olarak kullanılan EDTA ile, ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (15,120). Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile ortalama trombosit hacmi 2 saat içinde %10 azalır (15,109,111). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan kanda ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, MPV ilk 2 saatte maksimum olmak üzere, 24 saat boyunca artar (120-122). En uygun antikoagülan 0,12mol/L trisodyum sitrat 4:1 (kan/sitrat) karışımıdır, fakat düşük konsantrasyonda da 9:1(kan/sitrat) kabul edilebilir (112). Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında ise, zamanla MPV hacmi değişmez (15).

Ortalama trombosit hacmi 37°C ısıda, 3 saatte %3 değişirken, oda ısısında MPV'de %20 artış olur (15). Thompson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 7 farklı antikoagülan ile, oda sıcaklığında 8 saat saklanan kanda, trombosit hacmi stabilitesi çalışılmıştır. Sonuçta ortalama trombosit hacmi değerinin, en çok %15 asit sitrat dekstroz ve asit sitrat dekstroz/Na₂EDTA antikoagülanları ile saklanan kanlarda stabil olarak kaldığı saptanmıştır (123). McShine ve arkadaşları sitratlı ve EDTA'lı antikoagülan kullanarak, trombosit sayımı ve MPV ölçümü arasındaki

farklılığı araştırmışlar ve ortalama trombosit hacmini, sitratlı kan örneklerinde EDTA' lı örneklere göre anlamlı olarak ($p < 0.01$) düşük bulmuşlardır (124).

E.2.b. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi ile İnflamasyon İlişkisi

Trombositlerin atopik astımda gelişen inflamasyon ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (103). Astımdaki alerjik inflamasyon, bronşların duvarlarında özellikle mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri ve trombositlerin toplanması ile karakterizedir. Beasley ve arkadaşları alerjen provakasyonu sonrası bronşial damarlarda trombosit akümülyasyonunun arttığını göstermişlerdir. Trombositler inflamasyonu başlatır ve devam ettirirler. Ayrıca PAF, TGF- α ve TGF β , prostoglandin sekrete ederek havayolu remodulasyonunun düzenlenmesinde görev alırlar (106).

Alerjen ile temas sonrası bronşial damarlarda toplanan trombositlerin, diyapedez yolu ile gap junctionlara geçtiği (hücreler arası kanal) ve semptomatik astımlı hastaların hasarlı bronşial epitel üzerindeki fibrin tellerinde (strand) trombositlerin var olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; astımlı hastalardaki trombosit sayısındaki azalma astım atağı sırasında trombositlerin dolaşımdan hava yollarına migrasyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Basit postural değişikliklerin, vücut kompartmanları arasındaki kan volumünü değiştirerek trombosit sayısını etkilediği bilinir. Ayrıca, trombosit sayısındaki bu azalmada, respiratuvar siklus süresince bronkokonstrüksiyon sonucu intratorasik basınçta oluşan değişimlerinde katkısı olabileceğini hesaba katmak gerekir (103).

Trombosit volüm parametrelerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda tanısal açıdan yol gösterici olabilir (125). Büyük trombositler, daha aktif trombositler olup, ADP, kollajen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler, ayrıca araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler (126). Thompson ve arkadaşları, MPV ile trombosit agregasyonu arasındaki ilişkiyi, trombositlerdeki ATP ve β tromboglobulin içeriği arasındaki pozitif korelasyonu ve uyarı sonrası ortalama trombosit hacminde artış ile birlikte

ATP ve β tromboglobulin salınımının progressif olarak arttığını göstermişlerdir. Yani granül içeriği arttıkça trombosit hacmi artmaktadır (127). Dolayısıyla, ortalama trombosit hacmi tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilebilir (109,128).

E.3. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve Hastalıklarla İlişkisi

E.3.a. Astım ve MPV

Ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile korelidir (129). İnsanlarda bulunan trombositler, histaminin sentez ve salınımında etkilidirler. Trombositler ayrıca IgE bağımlı mekanizmalar aracılığı ile bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını uyararak bronkokonstruksiyona neden olurlar (105).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, astımda kapsayan farklı inflamatuvar akciğer hastalıklarında trombosit aktivasyonu gösterilmiştir (29,31). Histamini içine alan geniş bir aralıktaki allerjik inflamasyon mediatörleri, trombosit aktivasyonunun başlamasında ve düzenlenmesinde rol oynar (130). Çeşitli agonistler ile değişik derecelerde trombosit cevabı meydana gelebilir. Örneğin kollajen ve trombin gibi potent agonistler ile uyarı sonucu tüm farklı trombosit granüllerinden mediatör salınımı olur (131). Aksini savunan çalışmalar olmasına rağmen astımlı hastalarda trombositlerin uyarılması sonucu, α -granüllerinden BTG ve PF4 salındığını gösteren çalışmalar mevcuttur (31,132).

Bazı çalışmalarda semptomatik astımlı hastaların plazma ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında BTG ve PF4 artmış olarak bulunmuştur (31,133). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, allerjik astımda dolaşımdaki eozinofil ve lenfositlerin hava yoluna transmigrasyonunda, trombositlerin aktivasyonunun önemli rol oynadığı gösterilmiştir (134,135). Alerjik inflamasyonun deneysel modellerinde ise, aktive olmuş trombositlerden salınan 5-HT, adenozin, PF4 ve platelet-derived histamine-releasing factor (PDHRF) gibi inflamatuvar mediatörlerin bronkokonstruksiyona yol açtığı bildirilmiştir (105).

E.3.b. Respiratuvar Distres Sendromu ve MPV

Respiratuvar distres sendromunun (RDS) temel nedeni surfaktan eksikliğidir, ancak RDS'li infantların akciğerlerinde bunun dışında fizyopatolojik ve histopatolojik bulgular saptanmıştır. Ağır RDS'li preterm infantların alveoler boşluklarında ve mikrosirkülasyonda fibrin depositleri bulunur, bu durum koagülasyon sisteminin aktivasyonu veya yetersiz fibrinolisis ile açıklanabilir. Trombositler de, fibrin formasyonunda ve depozisyonunda rol oynarlar. Dolayısıyla RDS'li infantların trombosit sayıları, normal infantlardan daha düşüktür (136).

Canpolat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; RDS'li prematüre infantlarda MPV değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. RDS'li bebeklerin trombosit sayıları ile ortalama trombosit hacimleri arasında çok anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda MPV'nin yüksek olması ise, RDS ile ilişkili pulmoner hasar sonucu trombosit tüketiminde artış ve genç trombositlerin üretimi ile açıklanmıştır (136).

E.3.c. İnflamatuvar Hastalıklar ve MPV

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığında ateroskleroz açısından riskin arttığı bildirilmiştir. Aterogenesis sırasında erken dönemde, platelet agregasyonu, mediadan endotele doğru düz kas hücrelerinin migrasyonu ve takibinde proliferasyonu oluşur. Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV, aterosklerozda aktivasyonun da göstergesi olabilir. Büyük trombositlerin varlığı artmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olup, trombositlerin büyüklüğü, trombositlerin fonksiyon ve aktivasyonları ile koreledir. Makay ve arkadaşları tarafından, FMF hastalığı olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, atak sırasında ve atak aralarında trombosit sayısı ve MPV bakılmış, çalışmanın sonucunda atak sırasında FMF'li hastaların trombosit sayısı sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek, ortalama trombosit hacmi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak ataksız periyoddaki hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (137).

Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar barsak hastalığının patogeneğinde trombositlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Trombosit sayısında meydana gelen artışın, hastalığın aktivitesi, sistemik tromboembolizme eğilimin artması ve Chron's hastalığında görülen intestinal mikroinfarktlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, inflamatuvar barsak hastalığında, trombositler inflamatuvar mediatörleri salarak, inflamasyon cevabını arttırlar. Kapsoritakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalıklarının (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) aktivasyonunun değerlendirilmesinde MPV'nin faydalı bir markır olup olmadığına bakılmıştır. Aktivasyon sırasında MPV anlamlı derecede düşük bulunmuş, aynı zamanda aktivasyon markırları ve trombosit aktivasyon ürünleri (BTG ve PF4) ile MPV'nin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, MPV'nin inflamatuvar barsak hastalığında, faydalı bir aktivasyon markırını olduğu ileri sürülmüştür (138).

Romaotid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıkların hematopoez üzerinde farklı etkileri vardır. En iyi bilinen klinik prezentasyonlar anemi ve trombositozdur (139,140). Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, hastalığın aktivasyon dönemlerinde, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında MPV'nin düştüğü ve trombosit sayısının arttığı gösterilmiştir. Hastalıkların aktivasyonları suprese edildiğinde ise, trombosit sayısında azalma, MPV' de artış olduğu bildirilmiştir (141).

E.3.d. Sigara ve MPV

Literatürde az sayıda çalışmada sigara içmenin trombosit fonksiyonları üzerindeki etkisinden bahsedilmektedir. Sigara koagülabilite ve kan vizkozitesini arttırır, fibrinojen düzeyini yükseltir, trombosit agregasyonunu hızlandırır ve kan basıncını yükseltir. Arslan ve arkadaşları aterosklerozun önemli nedenlerinden biri olan sigara içmenin, MPV ve lipid profili üzerindeki etkisini, 102 genç erişkin sağlıklı erkekte (56 sigara içen, 46 sigara içmeyen) incelemişlerdir. İki grup arasında MPV açısından anlamlı fark bulunmamıştır (142). Ancak sigara içen aterosklerotik erişkin hastalarda trombosit sayısı ve MPV' nin, sigara içmeyen ve aterosklerozu

olmayan gruba göre daha yüksek olduğu ve aterosklerozun hızlanmasında rol oynadığı ileri sürülmektedir (143).

E.3.e. Sepsis ve MPV

Sepsis non-spesifik inflamatuvar defans mekanizmasıdır, erken safhasında koagülasyon ve trombosit aktivasyonu/hiperagregasyonu görülür. Bunların multipl organ yetmezliğinde major rol oynadıkları ileri sürülmektedir. Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada sepsisin şiddeti ile trombositopeni arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir, buna rağmen mekanizma tam aydınlatılmış değildir (144-146).

Septisemide MPV'nin artış nedeni, trombosit yıkımına cevap olarak, trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış olarak açıklanabilir. Ancak normal trombosit sayısına sahip olan bireylerde izlenen artmış MPV'nin, kompanse trombositolik evreyi yansıttığı düşünülebilir. Muhtemelen sepsisin başlangıç evresinde saptanan MPV değerindeki belirgin artışın sebebi, yalnızca büyük trombositlerin artması değildir. MPV'deki ani başlangıçlı yükselmelerin, daha ziyade dolaşan trombositler üzerinde etkili olan diğer faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (147).

Van der Lelie ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sepsisli vakalarda MPV'yi trombosit sayısından bağımsız olarak, lokalize enfeksiyonlu vakalara göre daha yüksek olarak saptamış ve MPV'deki bu artışın, gerek gelişmekte olan invaziv bir enfeksiyonun, gerekse antibiyotik tedavisine cevapsız bir enfeksiyonun habercisi olabileceğini savunmuşlardır (147). Ayrıca Dastugue ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında, sepsis şoklu vakalarda MPV'de artış olduğu bildirilmiştir (148).

E.3.f. Kullanılan İlaçların MPV'ye Etkileri

Ortalama trombosit hacminde artış olması, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan, erişkinlerde MPV'nin tedavi ile değişimi araştırılmış, ancak vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkileri açıklanamamıştır. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol MPV'yi artırdığı, kinapril'in ise MPV'ye etkisinin

olmadığı bildirilmiştir. Esansiyel hipertansiyonda kullanılan diğer ilaçlardan alfa-blokerler ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin (ACEİ), plazma beta tromboglobulini azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyebildiği, buna karşılık beta-bloker ve kalsiyum antagonistlerinin ise etkileyemediği gösterilmiştir (149). Ayrıca Losartan'ın thromboxane A2'ye (TXA2) bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunu inhibe ettiği (150), Lovastatin'in uzun süreli kullanımı sonucu tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (151).

E.3.g. Obezite ve MPV

Erişkin obez hastalarda kardiyovasküler hastalıkların görülme riski yüksek olup, bu hastalarda mortalite ve morbidite artmıştır. Obezite ile ilişkili hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kesin vasküler risk faktörlerinin varlığında MPV artmış olarak bulunmuştur (152). Obezite ile MPV ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Toplak ve Washer, obez hastalarda kilo kaybı sonrası, MPV'yi başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (153). Çoban ve arkadaşları vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olan erişkin obez hastalarda ortalama trombosit hacminin, obez olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunun obez hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (154).

E.3.h. Hiperlipidemi ve MPV

Hiperlipidemi, aterosklerozda önlenebilen ve tedavi edilebilen bir risk faktörüdür. Aterosklerozun patogenezinde endotel hasarı, plak formasyonu, plak yırtılması, trombosit agregasyonu, yüksek kolesterol gibi faktörler rol oynamaktadır. Hiperlipidemide, trombositlerin daha aktif olduğu ve trombogeneze eğilimin arttığı belirtilmektedir. Tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmektedir. Bu hastaların trombositlerinin

membran lipid konsantrasyonunun hiperlipidemiye bağlı olarak değiştiği ve trombositlerin agregasyona daha yatkın hale geldiği bildirilmiştir (155).

Erişkinlerde hiperlipidemide ortalama trombosit hacminin yuğsek olduğunu gosteren çalışmalar vardır (156). Prisco ve arkadaşlarının tip 2 hiperlipidemik hastalar ile yaptığı bir çalışmada, hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve trombosit sayıları açısından fark saptanmamış, ancak hiperlipidemik hastalarda MPV, kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı derecede yuğsek bulunmuştur ($p<0,001$) (157).

E.3.i. Diyabetes Mellitus ve MPV

Diyabetes mellitusda MPV' nin normal populusyona göre yuğsek olduğu bildirilmiştir. Diyabetli erişkinlerde endotel ve trombosit fonksiyonlarındaki bozukluklar bilinmekte olup, bozulmuş hemostaz ve pretrombotik durum, MPV' deki yuğsekliğe sebep olan faktörlerden biri olarak dşunlmektedir. Artmış ortalama trombosit hacminin, trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan PF4, BTG gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (158). Ayrıca diyabetik kişilerin trombositlerinde extraselüler matriksde spontan agregasyonun ve adezyonun arttığı saptanmıştır. Bazı yazarlar ise adezyonun değişmediğini bildirmişlerdir (159). Trombositlerde oluşan değişikliklerin diyabetin erken döneminde meydana geldiği ve mikrovasküler hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu kabul edilir. Tip-2 Diyabetik hastalardan, özellikle mikrovasküler hastalığı olanlardan elde edilen trombositlerde, ADP'ye cevap olarak agregasyonun, sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu grlmştir (160).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, makroanjiopatik diyabetik hastaların MPV seviyelerinin normal kontrollere göre yuğsek olduğu saptanmış, ancak diğer bazı çalışmalarda vasküler komplikasyonlarla, ortalama trombosit hacmi arasında istatikselsel ilişki saptanmamıştır (161). Demirtun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetik hastalarda glisemik kontroldeki düzelme ile MPV' de azalma olduğu gösterilirken, Betteridge ve Tschoepe tarafından yapılan çalışmalarda HbA1c ile ortalama trombosit hacmi arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (152).

E.3.j. Hipertansiyon ve MPV

Hipertansiyon ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, kardiyovasküler risk faktörü olarak rol oynayan hipertansiyonun buradaki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Son zamanlarda koagülasyon markırlarının (örn.fibrinojen) kardiyovasküler olaylarda belirleyici olduğu öne sürülmüştür. Hipertansif hastalarda da protrombotik-hiperkoagülabilité durumları mevcut olabilir. Hipertansiyonda, kan damarlarının yüksek basınca maruz kalmasına rağmen, paradoksal olarak hemorajik komplikasyonlardan çok trombotik komplikasyonlar gelişir. Yakın zamanda dikkatler trombositlerin hipertansiyon komplikasyonlarının patogenezindeki rolüne yönelmiştir (162).

Hipertansif hastalarda trombositlerin, normotansiflere göre daha aktif olduğu bildirilmektedir (163,164). Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada hipertansiyonda, BTG ve PF4 artışıyla birlikte trombosit aktivasyonu olduğu gösterilmiş olup, bunu desteklemeyen çalışmalarda vardır. Bununla birlikte hipertansiyonlu hastalarda MPV' de artış olabileceği ileri sürülmektedir (162). Bath ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonda ortalama trombosit hacminin değişmediğini, ancak hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide MPV' nin artmış olduğunu bildirmişlerdir (109).

E.3.k. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve MPV

KBY'de azalmış trombosit agregasyonu ve uzamış kanama zamanına bağlı kanama problemleri görülebilir (165,166). Yapılan çalışmalarda erişkin KBY'li üremik hemodiyaliz hastalarında MPV düşük olarak bulunmuştur, bu tip trombosit anormalliklerinin diyaliz membranı ile temas sonrası trombositlerin kısmi aktivasyonundan veya büyük trombositlerin diyalizörde tüketilmesi ve dolaşımında daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (119).

Trombosit hacmi, hemostatik fonksiyonla ilişkili bir değişkendir. Büyük trombositler küçük olanlara göre yoğun granüller içerir ve daha fazla tromboksan A2, serotonin ve tromboglobulin üretirler (167). KBY hastalarındaki küçük trombositler üremik kanama diyatezine yol açabilir ve KBY'de düzensiz trombosit

üretimi meydana gelebilir. Üremik trombositlerde, siklooksijenaz defekti, düşük ATPase aktivitesi, düşük ADP ve serotonin içeriği gibi pek çok biyokimyasal ve yapısal anormallikler bulunmaktadır. Bunlar küçük trombositler için tipik kabul edilmektedir (168).

E.3.1. Nefrotik sendrom ve MPV

Nefrotik sendromlu hastalar, tromboembolik komplikasyonların gelişmesi bakımından risk altındadırlar. Bu hastalarda tromboza eğilimi artıran risk faktörleri; hiperkoagülabilitate, trombositoz, trombosit agregasyonunda artış, hipovolemi, immobilizasyon ve enfeksiyondur. Bu faktörler arasında trombositlerin aktivasyonu, hem tromboembolik komplikasyonlar, hem de renal hastalığın progresyonu ve prognozu etkilemesi açısından önemli bir yere sahiptir. Trombositlerin aktivasyonu trombositlerde şekil, sayı, volüm değişikliklerine yol açmakta ve bir takım aktif maddelerin salınımına sebep olmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısının artışı bilinen bir bulgu olmasına rağmen, mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Trombosit sayısındaki artış genellikle hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup remisyonda düzelmektedir (119).

Wasilewska ve arkadaşları nefrotik sendromlu çocuk hastalarda, aktif hastalık sırasında ve tedavi sonrasında trombosit belirteçlerini karşılaştırmışlar ve aktif dönemde bakılan MPV değerini, 2 haftalık tedaviden sonraki değere göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise MPV değerinin remisyonda dahi normal düzeye ulaşmadığını göstermişlerdir (169). Yazar ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, nefrotik sendromlu çocuklarda hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde MPV değerindeki değişiklikler araştırılmış ve ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak nefrotik sendromlu çocuklarda, ortalama trombosit sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, MPV değerleri düşük bulunmuştur (119).

E.3.m. Gebelik ve MPV

Erikçi ve arkadaşlarının çalışmasında, gestasyonel diyabetli hastalarda, normal gebelere göre trombosit sayısının düşük, MPV' nin ise artmış olduğu gösterilmiştir. Buna göre; MPV ve trombosit sayısının gestasyonel diyabet tanısında önemli prediktif rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (170). Yapılan bazı çalışmalarda MPV' nin, hamileliğin indüklediği hipertansiyon (preeklampsi) riskini saptamada kullanılabileceği ve 28 haftalık gestasyonda ortalama trombosit hacminin 11 fL'den büyük olmasının, preeklampsi için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Normal gebelik sırasında MPV sabittir (109,111,112).

E.3.n. Serebrovasküler olaylar ve MPV

Geçici iskemik atak öyküsü olan yüksek riskli hastalarda, MPV inme riski açısından bağımsız bir öngörücü faktördür. Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda ortalama trombosit hacmi ölçümü faydalı prognostik bilgi verebilir (171). Yaşlılarda nörolojik hastalık olarak en sık hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar görülmektedir. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olabilir. İnmeden 1 ay sonra dahi, trombosit sayısında azalma ve MPV artış bulunabilir. Bu durum, infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlı olarak açıklanabilir (109,111,156). Ortalama trombosit hacminde her 1 fL artışın, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olabileceği bildirilmektedir (171).

E.3.o. Akut Koroner Sendrom ve Vasküler Hastalıklarda MPV

Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombüs oluşumunda önemli rol oynarlar. Küçük trombositlere göre büyük trombositler daha aktiftirler, daha fazla granül içerirler ve trombotik potansiyelleri daha fazladır (172,173). Büyük trombositler ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege olurlar, daha fazla protrombotik serotonin, TXA2, ATP salgırlar ve daha fazla yoğun granül içerirler

(108,121). Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzer olmakla birlikte, agregasyon ve granül içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir (127).

Akut koroner sendromlu hastalarda artmış trombopoetin düzeylerine bağlı olarak trombosit sayısında ve MPV değerlerinde artış gözlenmektedir (115). Artmış MPV, akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (174,175). Akut myokard infarktüsü sırasında ortalama trombosit hacmi artış göstermektedir (112,125). Ortalama trombosit hacmi myokard infarktüsü sonrası mortalitenin de önemli bir göstergesi olabilir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra MPV' nin artışı, reinfarkt riskini düşündürmektedir (111,121,171). Perkütan invaziv girişim sonrası, restenoz ile MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur (176).

Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, MPV artmıştır. Anstabil anjinada ise trombosit sayısı azalırken, MPV' nin artmış olması, trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir (126,172).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2005- Şubat 2010 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde, astım tanısı ile takip edilen hastalarda hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası, ortalama trombosit hacmi değerlerini karşılaştırmak üzere retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 2009/100-55 sayı ile değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

A. Olgu Seçimi

Hasta grubu, Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine tekrarlayan respiratuvar semptomlarla müracaat eden ve ayırıcı tanısı yapılarak astım tanısı alan hastalar arasından seçilmiştir. Bu hastaların dosya kayıtları değerlendirilmiş ve çalışma verileri (hastalığın öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene, laboratuvar) bu bilgilerinden elde edilmiştir. Olgular, erken geçici hışıltı (1. Grup), geç başlangıçlı hışıltı (non-atopik hışıltı)(2. Grup) ve persistan hışıltı (atopik hışıltı)(3. Grup) olmak üzere gruplandırılmıştır.

İlk 3 yaş içinde ÜSYE ilişkili tekrarlayan öksürük ve hışıltısı olan çocuklar 1. grup, 3 yaşından sonra respiratuvar semptomları devam eden, IgE'si normal olan

hastalar 2. grup, 3 yaşından sonra semptomatik ve IgE' si yüksek olan çocuklar 3. grup olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubu, astım dışı nedenlerle polikliniğe müracaat eden sağlam çocuklardan oluşturulmuştur.

Çalışma grubuna en az 3 ay süre ile inhale tedavi alan astımlı hastalar dahil edilmiş, yeni tedaviye başlanan hastalar alınmamıştır. Ortalama trombosit hacmine etkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olan, demir eksikliği anemisi, sepsis, obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, inflamatuvar barsak hastalığı, bağ dokusu hastalıkları ve kronik inflamatuvar hastalığı olan çocuklar, bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca astıma ek olarak tanımlanmış hastalığı olan çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır.

B. Verilerin Tanımlanması

Hasta dosyalarından, astımla ilişkili semptomların (öksürük, hışıltı, hırıltı, nefes darlığı) başlangıç yaşı, süresi, sıklığı, tipi ve ÜSYE ilişkisi hakkında bilgiler elde edilmiştir. Ayrıca; pişik, egzema, atopi, sigara maruziyeti, ev hayvanı, kuş tüyü eşya, tüylü oyuncak ve halıfleks gibi çevre faktörleri, yabancı cisim aspirasyonu, semptomların mevsim ile ilişkisi, alt havayolu inflamasyonunu düşündüren egzersiz ilişkili öksürük, gülme-ağlama ile ilişkili öksürük kaydedilmiş ve ailede atopi hikayesi gibi bulgular değerlendirilmiştir. Hasta grupları (hışıltı fenotipleri), hastaların dosyalarında kayıtlı olan bilgilere göre oluşturulmuştur.

Dosya no:
Adı-Soyadı:

Yaş(ay) / Cinsiyet:

Şikayet :

1. Öksürük
2. Hışıltı
3. Hırıltı
4. Öksürük,hışıltı ve hırıltı
5. Nefes darlığı
6. Öksürük, nefes darlığı
7. Hışıltı, nefes darlığı
8. Hırıltı, nefes darlığı
9. Öksürük,hışıltı ve hırıltı

Hikaye :

Başlama yaşı (ay olarak)
Tedavi öncesi toplam semptom süresi (ay olarak)
Tekrarlayan semptomların süresi (hafta olarak)

1 sene içindeki atak sayısı:
 ÜSYE ilişkisi: e/h
 Toz-polen ilişkisi: e/h
 Bunların dışında tetikleyen (parke??) e/h
 Pişik: e/h
 Egzema: e/h
 Allerji: e/h
 Sigara içiliyor mu? e/h
 Ev hayvanı var mı? e/h
 Kuş tüyü eşya var mı? e/h
 Tüylü oyuncakları var mı? e/h
 Halıfleks var mı ? e/h
 YBC aspirasyonu var mı? e/h
 Egzersiz ile öksürük var mı? e/h
 Ağlama- gülme ile öksürük var mı? e/h
 Öksürüğün mevsim ilişkisi var mı? e/h
 Aile öyküsü var mı? e/h

Fizik muayene :

Kilo (Persantil):
 Boyu (Persantil):
 sPO2: 1: >93, 2:<93
 PEF : 1: mean,+95, 2: mean, 3: mean,-95, 4: <-95

Akciğer bulguları :

1. Normal
2. Sekresyon ralleri
3. Sekresyon ralleri ve wheezing
4. Wheezing

Hışiltı fenotipleri :

1. Erken geçici hışiltı (<3 yaş)
2. Nonatopik hışiltı
3. Atopik hışiltı

Laboratuvar :

	Tedavi ÖNCESİ	Tedavi SONRASI
HBG		
HCT		
WBC:		
PLT:		
MCV		
RDW		
MPV:		
PDW:		
CRP:		
ESR:		
IgE:		

Tedavi süresi :

- Kullandığı ilaç (en az 3 ay süreli):
1. İn hale steroid ve bronkodilatör
 2. Bronkodilatör
 3. İn hale steroid, bronkodilatör ve lökotrien antagonisti
 4. Ketotifen ve oral bronkodilatör

Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlıkları), aldıkları tedaviler ve tedavi süreleri kaydedilmiştir. Laboratuvar parametreleri olarak trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlendirilmiştir.

Öksürük, hışıltı ve hırıltı yakınmaları olan, öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucu astım tanısı alan hastalara, en az 6-12 ay inhaler bronkodilatör, inhaler steroid veya 12 hafta süre ile oral ketotifen, oral bronkodilatör gibi tedavi seçenekleri hastaların klinik şiddetlerine göre verilmiştir. Tüm hastalara hem ilk başvuruda, hemde en az 3 aylık tedavi sonrasında; hemogram, periferik yayma, sedimantasyon (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve total IgE bakılmış, inflamasyon ve atopi durumları değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların belli aralar ile Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde rutin olarak kontrolleri yapılmıştır. Koopere olabilen hastaların her muayenede PEF metre ile zirve akım hızları ölçülmüştür.

Tam kan sayımları, K₃EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak, Abbott Cell-Dyn 3700 sistemi analizöründe elektriksel impedans metodu kullanılarak çalışılmıştır.

C. İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistiksel ölçümler olarak ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmeleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, 16.0 sürümü) istatistik programı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında student T-Testi kullanılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tetkikleri Paired-t Testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ve hışıltı fenotipleri karşılaştırılmasında Tek Yönlü varyans analizi testi kullanılmıştır. Çoklu parametrelerin değerlendirilmesinde Posthoc test olarak Benferroni analizi kullanılmıştır. Veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Parametrik testle uyumlu olmayan karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Astım tanısı ile çalışmaya dahil edilen ve 3 gruba ayrılan hastalardan ve kontrol grubundan elde edilen veriler aşağıda belirtildiği şekilde başlıklar halinde gruplanarak analiz edilmiştir.

A. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

- a. Hışıltı fenotipleri ve kontrol grubunda yaş ortalaması
- b. Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması
- c. Kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması
- d. 1. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması
- e. 2. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması
- f. 3. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

B. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

- a. Hışıltı Fenotiplerinde Başvuru Yakınmaları
- b. Hışıltı Fenotiplerinde Başvuru Fizik Muayene Bulguları
- c. Hışıltı Fenotiplerinde Kullanılan İlaç Tedavileri
- d. Hışıltı fenotiplerinde bir senedeki respiratuvar atak sayısı
- e. Atopik durum ve ev içi tetikleyen faktörler ve ilişkili durumlar.

C. LABORATUVAR BULGULARI

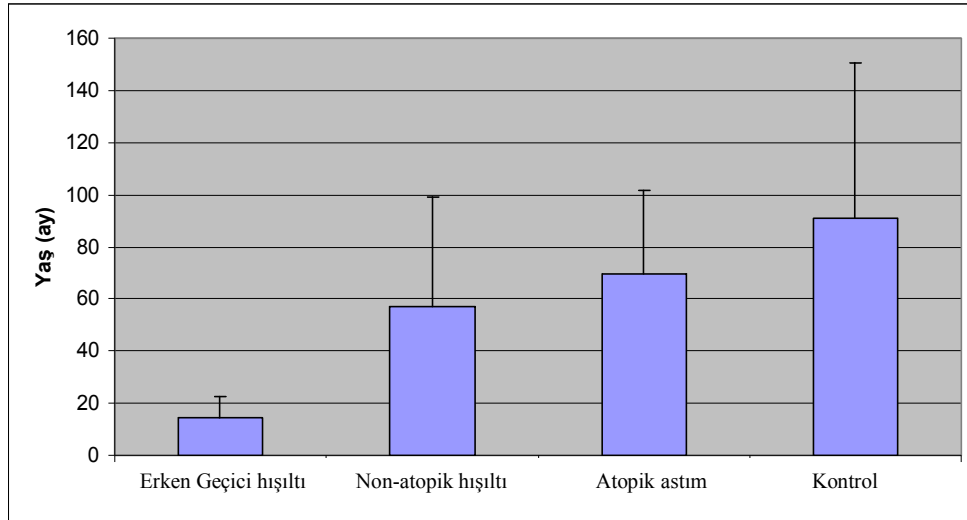
- a. Çalışma ve kontrol gruplarında MPV ve PLT değerleri
- b. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası MPV değerleri
- c. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası PLT değerleri
- d. Erken geçici hışıltı (1. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri
- e. Non-atopik Hışıltı (2. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri
- f. Atopik Astım (3. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri
- g. Hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ve sonrası MPV değerleri
- h. Hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ve sonrası PLT değerleri
- i. Çalışma grubunda tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki
- j. Çalışma grubunda tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki
- k. 1. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki
- l. 1. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki
- m. 2. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki
- n. 2. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki
- o. 3. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki
- p. 3. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki

A. Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 68'i erkek (%56,6), 52'si kız (%43,4) toplam 120 hasta ve 30'u erkek (%35,7), 54'ü kız (%64,3) olmak üzere 84 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hasta grubunun ortalama yaşı $50,31 \pm 38,89$ ay, kontrol grubunun ortalama yaşı $90,99 \pm 59,47$ ay olarak bulundu.

1. grupta (erken geçici hışıltı) 33 hastanın 18'i kız (%54,5), 15'i erkek (%45,5), 2. grupta (non-atopik hışıltı) 42 hastanın 19'u kız (45,2), 23'ü erkek (54,8), 3. grupta (atopik astım) 45 hastanın 15'i kız (%33,3), 30'u erkek (%66,7) olarak bulundu. Ortalama yaş 1. grupta $14,64 \pm 8,17$ ay, 2. grupta $57,29 \pm 41,89$ ay, 3. grupta ise $69,96 \pm 31,78$ ay olarak saptandı (Grafik 1).

Grafik 1. Hışıltı fenotipleri ve kontrol grubunda yaş ortalaması



Kız ve erkek cinsiyetler, hem çalışma grubunda, hemde kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan MPV değerleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2, 3).

Tedavi öncesi ve sonrası bakılan MPV değerleri, kız ve erkekler arasında çalışma alt gruplarında (1. grup, 2. grup ve 3. grup) ayrı ayrı incelendi, anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4, 5, 6).

Tablo 2. Çalışma grubunda kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Çalışma grubu	Kız	Erkek	p
MPV(tedavi öncesi)	8,11±1,33	8,05±1,03	0,780
MPV(tedavi sonrası)	7,62±0,94	7,74±1,22	0,057

Tablo 3. Kontrol grubunda kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Kontrol grubu	Kız	Erkek	p
MPV	7,17±0,96	8,05±1,03	0,875

Tablo 4. 1. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

1. grup	Kız	Erkek	p
MPV(tedavi öncesi)	7,70±0,77	7,87±0,74	0,052
MPV(tedavi sonrası)	7,40±0,61	7,37±1,14	0,928

Tablo 5. 2. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

2. grup	Kız	Erkek	p
MPV(tedavi öncesi)	8,30±1,58	7,53±0,90	0,054
MPV(tedavi sonrası)	7,66±0,98	7,51±1,06	0,644

Tablo 6. 3. grupta kız ve erkek cinsiyette MPV'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

3. grup	Kız	Erkek	p
MPV(tedavi öncesi)	8,36±1,47	8,54±1,04	0,643
MPV(tedavi sonrası)	7,83±1,19	8,09±1,32	0,531

B. Olguların Özellikleri

Çalışma grubu ve çalışma alt gruplarında öksürük, hışıltı, hırıltı ve nefes darlığı gibi başvuru yakınmaları sorgulanarak her üç fenotipte ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 7).

Hasta gruplarında çocukların kliniğimize başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları değerlendirildi (Tablo 8).

Tablo 7 . Hışılı fenotiplerinde başvuru yakınmaları

Yakınma	FENOTİP				
	Erken Geçici Hışılı	Non-atopik Hışılı	Atopik Astım	Tüm çalışma grubu	
Öksürük	n	7	7	14	28
	%	%21,2	%16,7	%31,1	%23,3
Hırılı	n	1	0	0	1
	%	%3	%0	%0	%0,8
Öksürük, hışılı, hırılı	n	25	34	26	85
	%	%75,8	%81,0	%57,8	%70,8
Öksürük, nefes darlığı	n	0	1	2	3
	%	%0	%2,4	%4,4	%2,5
Öksürük, hışılı, hırılı, nefes darlığı	n	0	0	3	3
	%	%0	%0	%6,7	%2,5
Toplam	n	33	42	45	120
	%	%100	%100	%100	%100

Tablo 8 . Hışılı fenotiplerinde başvuru fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	FENOTİP				
	Erken Geçici Hışılı	Non-atopik Hışılı	Atopik Astım	Tüm çalışma grubu	
Normal	n	24	31	32	87
	%	%72,7	%73,8	%71,1	%72,5
Sekresyon ralleri	n	4	8	3	15
	%	%12,1	%19,0	%6,7	%12,5
Sekresyon ralleri, wheezing	n	0	2	2	4
	%	%0	%4,8	%4,4	%3,3
Wheezing	n	5	1	8	14
	%	%15,2	%2,4	%17,8	%11,7
Toplam	n	33	42	45	120
	%	%100	%100	%100	%100

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları sonucunda değerlendirilen ve astım tanısı konan hastalara, klinik şiddete göre başlanan inhale ve oral tedaviler değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 9. Hışıltı fenotiplerinde kullanılan ilaç tedavileri

Kullandığı ilaç	FENOTİP			
	Erken Geçici Hışıltı	Non-atopik Hışıltı	Atopik Astım	Tüm çalışma grubu
İnhale steroid ve bronkodilatör	n 24 %72,7	n 36 %85,7	n 45 %100	n 105 %87,5
Ketotifen ve oral bronkodilatör	n 9 %27,3	n 6 %14,3	n 0 %0	n 15 %12,5
Toplam	n 33 %100	n 42 %100	n 45 %100	n 120 %100

Hışıltı fenotipleri gruplara ayrıldığında, tedavi öncesinde, bir yıldaki ortalama atak sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Hışıltı fenotiplerinde bir senedeki respiratuvar atak sayısı

	Erken Geçici Hışıltı	Non-atopik Hışıltı	Atopik Astım	p
Yıllık ortalama atak sayısı	4,06±3,32	5,81±4,20	5,6±3,76	>0,05

Çalışmamızda hasta gruplarında; sigaraya maruz kalma, ev hayvanı (kedi, köpek, kuş gibi), tüylü oyuncak, kuştüyü eşya (yastık, yorgan) kullanımı ve halıfleks gibi öksürüğü tetikleyen ev içi faktörler, pişik, egzema, atopi semptomları, egzersiz ve gülme-ağlama ile ilişkili öksürük, mevsim değişiklikleri, ayrıca yabancı cisim aspirasyonu gibi durumlar değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 11. Atopik durum ve ev içi tetikleyen faktörler ve ilişkili durumlar.

İlişkili faktörler	%	(n)
Pişik	%40	(48)
Egzema	%7,5	(9)
Atopi	%39,2	(47)
Sigara dumanına maruziyet	%39,2	(47)
Ev hayvanı	%5	(6)
Tüylü oyuncak	%44,2	(53)
Kuş tüyü eşya	%7,5	(9)
Halıfleks	%51,7	(62)
Egzersiz ile öksürük	%60	(72)
Gülme-ağlama ile öksürük	%54,2	(65)
Mevsimsel öksürük	%52,5	(63)
Yabancı cisim aspirasyonu	%0	(0)

C. Laboratuvar Bulguları

Hastaların ilk müracaatlarında tedavi öncesinde bakılan MPV değerleri, çalışma grubu ($8,08 \pm 1,16$) ile kontrol grubu ($7,18 \pm 0,92$) arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p < 0,001$) bulundu (Tablo 12).

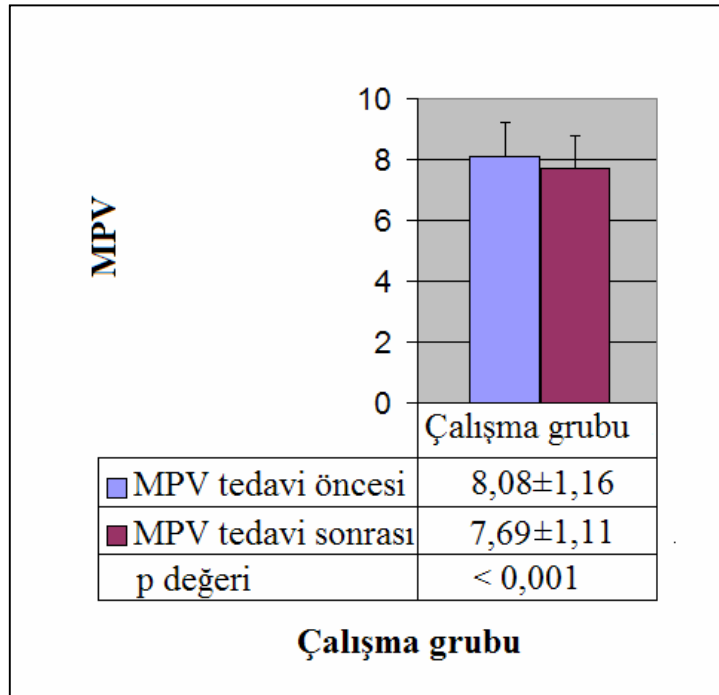
MPV değerleri astımlı hastalarda en az 3 aylık tedavi sonrası tekrar bakıldı ($7,69 \pm 1,11$). Çalışma grubunda tedavi sonrası elde edilen MPV değerleri, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12 . Çalışma ve kontrol gruplarında MPV ve PLT değerleri

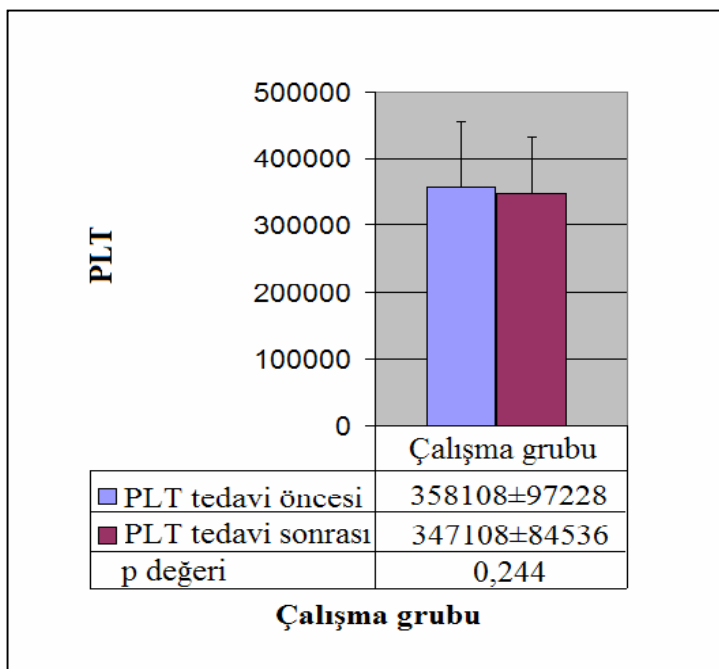
	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
MPV(tedavi öncesi)	8,08±1,16	7,18±0,92	<0,001
MPV(tedavi sonrası)	7,69±1,11	7,18±0,92	0,001
PLT(tedavi öncesi)	358108±97228	324535±78734	0,009
PLT(tedavi sonrası)	347108±84536	324535±78734	0,055

Çalışma grubu ve kontrol grubu trombosit sayıları açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi dönemde çalışma grubunda trombosit sayıları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,009$). Tedavi sonrasında ise, çalışma grubu ve kontrol grubu arasında trombosit sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,055$) (Tablo 12).

Çalışma grubunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi değerler, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) (Grafik 2).

Grafik 2. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası MPV değerleri

Çalışma grubunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayıları karşılaştırıldığında, tedavi öncesi trombosit sayıları ile sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,244$) (Grafik 3).

Grafik 3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası PLT değerleri

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan MPV değerleri, çalışma alt gruplarında (1. grup, 2. grup ve 3. grup) ayrı ayrı incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. 1. grupta tedavi öncesi MPV değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,037$) (Tablo 13). 1. grupta tedavi sonrası bakılan MPV değeri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 13).

Trombosit sayıları açısından tedavi öncesinde 1. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, aradaki fark 1. grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,014$), tedavi sonrasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 13).

Tablo 13. Erken geçici hışıltı (1. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri

	1. grup	Kontrol	p
MPV(tedavi öncesi)	7,78±0,75	7,18±0,92	0,037
MPV(tedavi sonrası)	7,39±0,87	7,18±0,92	1,000
PLT(tedavi öncesi)	381333±117475	324535±78734	0,014
PLT(tedavi sonrası)	327909±84467	324535±78734	1,000

Tedavi öncesi MPV değerleri açısından 2. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, 2. grupta MPV kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,003$) (Tablo 14). Tedavi sonrası bakılan MPV değerleri karşılaştırıldığında, 2. grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,248$) (Tablo 14).

2. grup ile kontrol grubu tedavi öncesi ve sonrası PLT sayıları açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Non-atopik Hışıltı (2. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri

	2. grup	Kontrol	p
MPV(tedavi öncesi)	7,88±1,30	7,18±0,92	0,003
MPV(tedavi sonrası)	7,58±1,01	7,18±0,92	0,248
PLT(tedavi öncesi)	339690±82305	324535±78734	1,000
PLT(tedavi sonrası)	366000±86063	324535±78734	0,291

3. grupta tedavi öncesi ve sonrası elde edilen MPV değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark, hem tedavi öncesinde hemde tedavi sonrasında 3. grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 15).

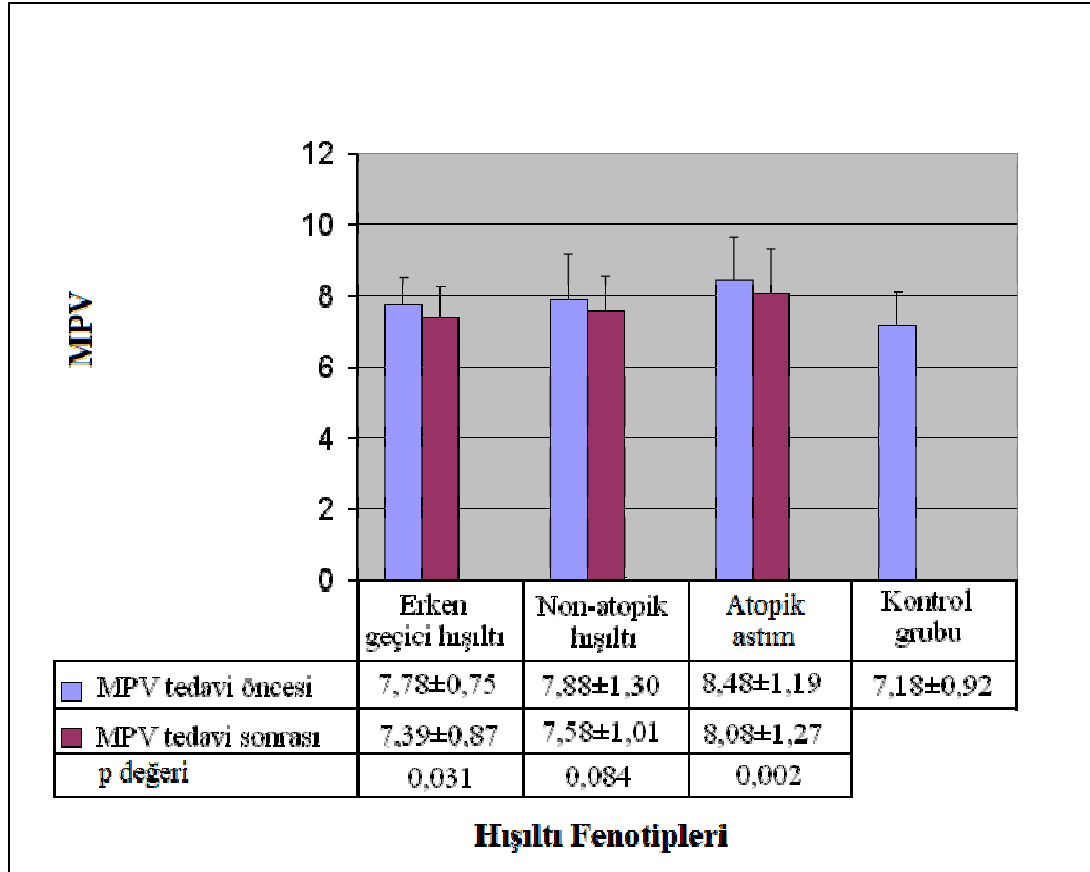
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit sayıları açısından, 3. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Atopik Astım (3. grup) grubunda MPV ve PLT değerleri

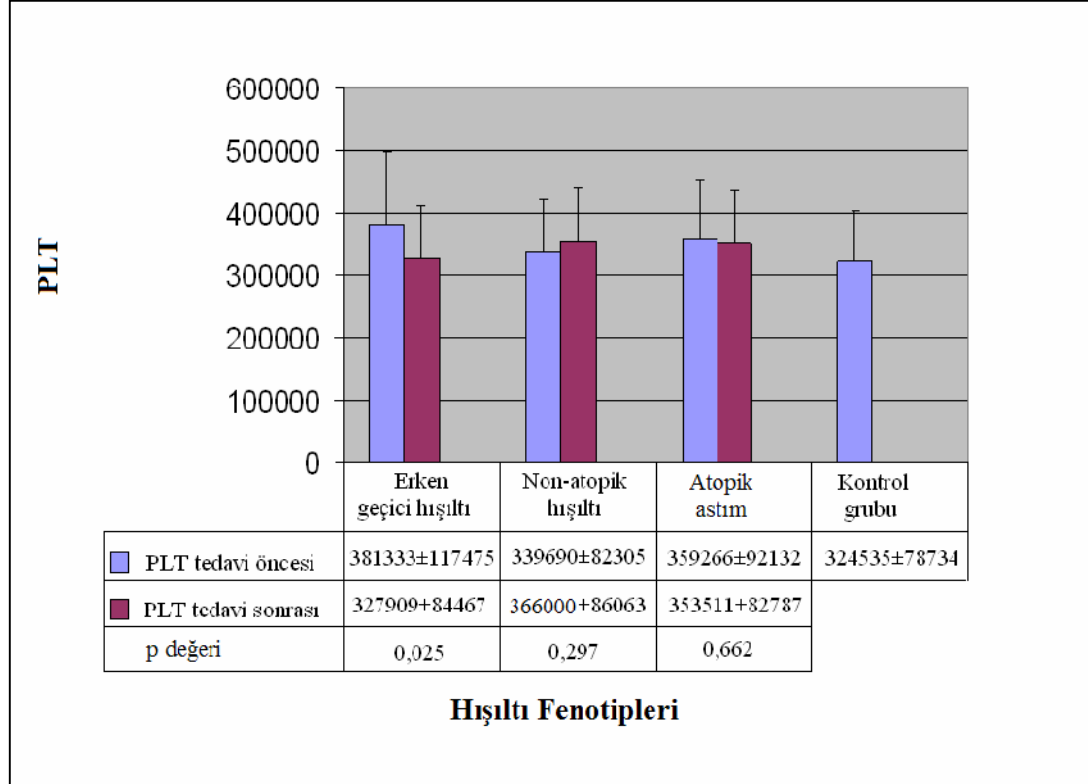
	3. grup	Kontrol	p
MPV(tedavi öncesi)	8,48±1,19	7,18±0,92	<0,001
MPV(tedavi sonrası)	8,08±1,27	7,18±0,92	<0,001
PLT(tedavi öncesi)	359266±92132	324535±78734	0,223
PLT(tedavi sonrası)	353511±82787	324535±78734	0,345

Çalışma alt gruplarının kendi içlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri karşılaştırıldığında, 1. grupta ve 3. grupta MPV değerleri tedavi öncesinde, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Grafik 4).

Grafik 4. Hışılı fenotiplerinde tedavi öncesi ve sonrası MPV değerleri

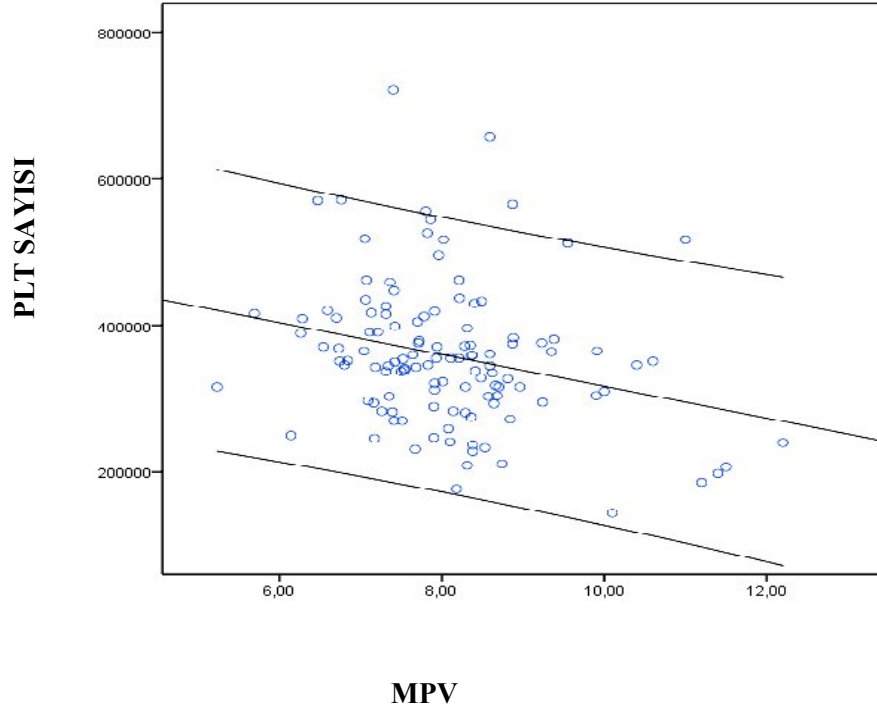


Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayıları açısından her üç çalışma grubu kendi içlerinde değerlendirildiğinde, 1. grupta PLT sayısı tedavi öncesinde anlamlı olarak farklı bulundu. 2. ve 3. grupta ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı (Grafik 5).

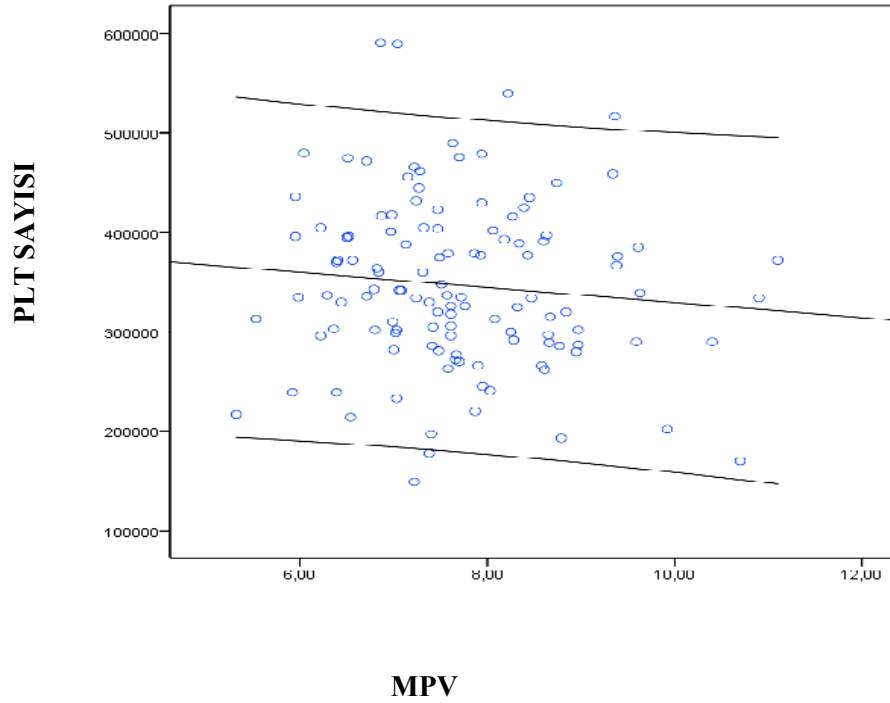
Grafik 5. Hışılı fenotiplerinde tedavi öncesi ve sonrası PLT değerleri

Çalışma grubunda tedavi öncesinde PLT ve MPV değerleri arasında zayıf negatif korelasyon olduğu ancak tedavi sonrası değerler arasında korelasyon olmadığı bulundu (sırasıyla $r = -0,261$ $p = 0,004$, $r = -1,00$ $p = 0,278$) (Şekil 12, 13).

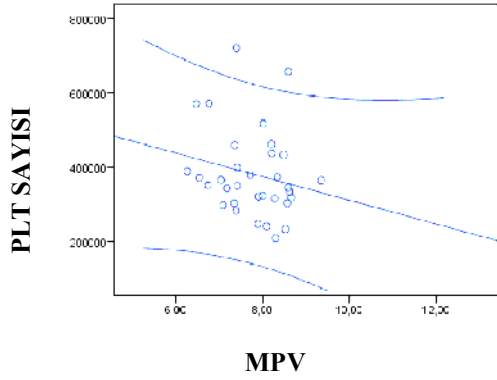
Hışılı fenotiplerine göre ayrılan çalışma alt gruplarında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. 1. grupta hem tedavi öncesi, hemde tedavi sonrası PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olmadığı saptandı (Şekil 14a,b). 2. grupta tedavi öncesinde PLT sayısı ve MPV arasında zayıf negatif korelasyon olduğu, ancak tedavi sonrası değerler arasında korelasyon olmadığı bulundu (Şekil 15a,b). 3. grupta tedavi öncesinde PLT ve MPV değerleri arasında korelasyon yoktu, tedavi sonrası değerler arasında ise zayıf negatif bir korelasyon saptandı (Şekil 16a,b).



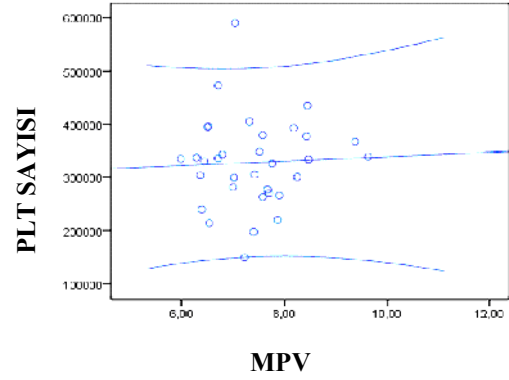
Şekil 12. Çalışma grubunda tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki
($r = -0,261$ $p = 0,004$)



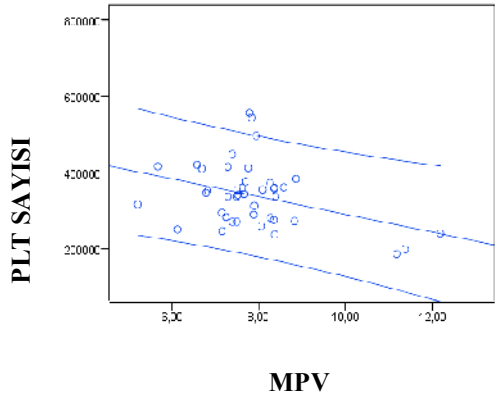
Şekil 13. Çalışma grubunda tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki
($r = -1,00$ $p = 0,278$)



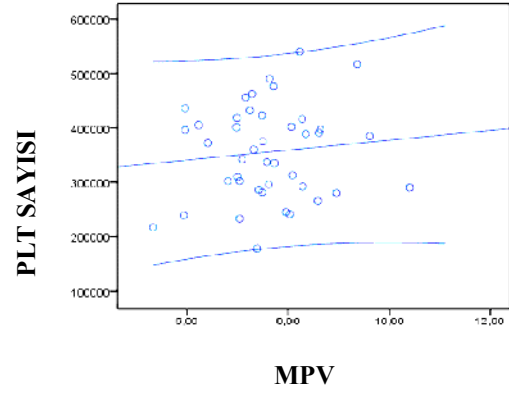
Şekil 14a. 1. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki ($r = -0,205$ $p = 0,254$)



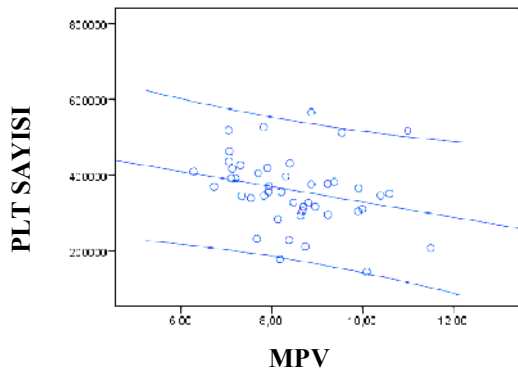
Şekil 14b. 1. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki ($r = 0,043$ $p = 0,812$)



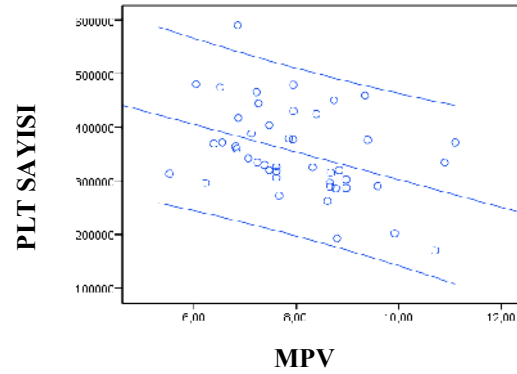
Şekil 15a. 2. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki ($r = -0,36$ $p = 0,016$)



Şekil 15b. 2. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki ($r = 0,108$ $p = 0,496$)



Şekil 16a. 3. grupta tedavi öncesi PLT ve MPV arasındaki ilişki ($r = -0,261$ $p = 0,083$)



Şekil 16b. 3. grupta tedavi sonrası PLT ve MPV arasındaki ilişki ($r = -0,39$ $p = 0,007$)

TARTIŞMA

Astımda havayollarında kronik bir inflamasyon bulunmakta ve atopik bireylerde gelişen alerjik inflamasyon sonucu, bronş mukozasında hücre ve sitokin düzeyinde anormallikler ortaya çıkmaktadır. Allerjen vücuda girdikten sonra, dendritik hücreler tarafından işlenir ve T lenfositlerine sunulur ve bölgesel lenf nodlarına taşınır. İmmun cevabın Th2 yönünde gelişmesi sonucunda sitokinler salgılanır ve B lenfositlerinden allerjen spesifik IgE sentezi meydana gelir. Tüm bunlar sonucunda havayolunda eozinofilik inflamasyon gelişir, lökotrienler salgılanarak nörojenik inflamasyon, bronş epitel hasarı ve bronkokonstrüksiyon meydana gelir. Astımda oluşan immün reaksiyon Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur, yüzeyine spesifik IgE bağlanmış mast hücrelerinin allerjenle karşılaşması sonucu degranülasyona bağlı olarak reaksiyonlar başlar ve klinik bulgular meydana gelir (177). Havayolu inflamasyonu, astımın etyopatogenezinde önemli rol oynar ve tüm astım fenotiplerinde değişik düzeylerde havayolu inflamasyonu bulunmaktadır (178).

Allerjen maruziyeti sonrası atopik kişilerde, normal kişilere göre, plazma ve bronkoalveoler lavaj sıvısında kemokinler, β -tromboglobulin, PF4 yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu bulgu havayolu inflamasyonunda, trombopoezin arttığını ve trombositlerin rol oynadığını göstermiştir (105). Kowal ve arkadaşları, astımlı hastalarda ev tozu akarları maruziyeti sonrası, trombosit aktivasyonunu araştırmışlar ve atopik astımlı hastalarda allerjen maruziyeti sonrası uzamış havayolu

inflamasyonunun, intravasküler trombosit aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (179).

Atopik bireylerde alerjen maruziyeti sonrası, plazmada RANTES, P-selectin, 5-HT, adenozin, histamin, PDGF, PAF gibi trombosit kaynaklı mediatörler, yeni sentez edilen araşidonik asit metabolitleri (PGE2 ve TXA2), trombosit spesifik lipoksijenaz ürünleri, lizozomal enzimler ve dolaşımdan sekestre olan diğer mediatörler de gözlenmektedir. Trombositlerden havayolu remodeling'ine direkt katkıda bulunabilen çok sayıda mitojen ve enzim salınımı olabilir. Trombopoezin artmasından sonra, bronş düz kasının hipertrofisi, miyofibroblast proliferasyonu, subepitelyal fibrozis etkilenir ve ekstraselüler matriksin kompozisyonunda değişiklik meydana gelir (12). İnflamasyon sürecinde oluşan trombosit aktivasyonu indirekt olarak MPV yoluyla ölçülebilir. MPV tek başına hem trombosit stimülasyonu, hemde trombosit üretiminin hızını yansıtmaktadır (180).

CD62, CD63, GP IIb/IIIa, PF4 ve tromboglobulin trombosit aktivasyonunun belirteçleri olarak kullanılabilirler (181). Bu testler pahalı oldukları ve ölçümleri için özel ekipman gerektirdikleri için rutin olarak kullanılmamaktadırlar (109). MPV ölçümü; trombosit fonksiyon ve aktivasyonu ile korele, ucuz, efektif ve trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan kolay bir methodur. Biz çalışmamızda alt hava yolu inflamasyonunda, trombosit aktivasyonunu değerlendirmek için MPV ve PLT sayısını kullandık.

MPV ölçümünde her iki antikoagülanın da (EDTA ve sodyum sitrat) kullanılabilceği bildirilmiştir (182). Antikoagülanların farklı etkileri ve diğer preanalitik değişkenlikler nedeniyle her laboratuvarın bu trombosit parametreleri için kendi referans aralıklarını vermesi önerilmektedir (111). Bizim çalışmamızda antikoagülan olarak K₃EDTA kullanılmıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda kız ve erkekler arasında trombosit parametrelerinin sabit olduğu, yaşla değişmediği belirtilmiştir (15,111,112,183,184). Bancroft ve arkadaşlarının, 10 ile 67 yaşları arasında, 141 erkek ve 82 kadından oluşan gönüllü 223 kişiden tam kan alarak yaptığı çalışmada, MPV değeri ortalama 7,43fL (7,01-7,84) bulunmuş, kadın ve erkekler arasında ortalama trombosit volümleri açısından fark olmadığı bildirilmiştir (112). Çalışmamızda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan MPV değerleri açısından, kız ve erkek cinsiyetler arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2). Çalışma alt gruplarında da (1. grup, 2. grup ve 3. grup) MPV açısından kız ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4,5,6). Bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur.

Trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçler arasında yer alan MPV'nin, alt havayolu inflamasyonu olan astımlı çocuklarda değerlendirilmesi amacı ile (tedavi öncesi ve tedavi sonrası) yaptığımız bu çalışmada, hastalarımızın MPV değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma grubunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$, $p=0,001$) (Tablo 12). Literatürde benzer çalışma yoktu. Bu sonuçlara göre, hastalarımızda tedavi öncesi MPV değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olması, bunun alt havayolu inflamasyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürdü. Tedavi sonrası MPV açısından anlamlı farkın devam etmesi ise, kronik alerjik inflamasyonun trombosit aktivasyonuna olan etkisine bağlanmıştır.

Çalışma grubu kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri açısından analiz edildiğinde, tedavi öncesi MPV değerleri tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) (Grafik 2). Bu sonuç, hastalarımızda tedavi ile ilişkili olarak inflamasyonun baskılandığını ve bunun sonucunda trombosit aktivasyonunun azalmasına bağlı olarak MPV değerlerinde düşme olduğu şeklinde yorumlandı.

Tedavi öncesi bakılan MPV değerleri, çalışma alt gruplarında (1. grup, 2. grup ve 3. grup) ayrı ayrı incelendiğinde, her üç grupta MPV, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,037$, $p=0,003$, $p<0,001$) (Tablo 13,14,15). Literatürde benzer çalışma yoktu. MPV'nin farklı hışıltı fenotiplerinde kontrol grubuna göre yüksek olması, her üç grupta alt havayolu inflamasyonunda trombositlerin aktive olduğu ve inflamasyonda rol oynadığı şeklinde yorumlandı. Ayrıca, 3. grupta tedavi sonrası MPV değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olması ($p<0,001$), atopik astım grubunda kronik alerjik inflamasyonun, trombosit aktivasyonunu etkilediğini düşündürdü (Tablo 15).

Çalışma alt grupları kendi içlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri açısından karşılaştırıldığında, 1. ve 3. grupta MPV değerleri tedavi öncesinde anlamlı yüksek bulundu (Grafik 4). Bu sonuçlar 1. grupta hastalarda erken dönemde immun sistemin immatüritesi nedeni ile havayollarında oluşan aşırı

inflamasyonun, 3. grupta ise alerjik inflamasyonun tedavi ile kontrol altına alındığını düşündürdü. 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasada, tedavi sonrası MPV değerleri, tedavi öncesine göre düşüktü ve benzer şekilde tedavinin inflamasyonu baskıladığı düşünüldü.

Trombosit üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde en kritik rol oynayan sitokin trombopoetindir (185). Chetnik ve arkadaşlarının çalışmasında; astımlı hastalarda trombosit sayısı, retiküle trombosit (genç trombosit) yüzdesi, plazma trombopoetin ve IL-6 düzeyleri bakılmıştır. Astımlı hastalarda trombosit sayısı ve retiküle trombosit yüzdesi, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş, trombopoetin konsantrasyonları da astımlı hastalarda yüksek saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (106). Bizim çalışmamızda da, tedavi öncesi trombosit sayıları açısından çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmış ve çalışma grubunda tedavi öncesi trombosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştu ($p=0,009$) (Tablo 12). Bu sonuç, Chetnic ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu idi.

Ancak Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, atopik astımlılarda alerjen temasından 24 saat sonra hastalarda bronkokonstrüksiyonun gerilemesine rağmen, inflamatuvar değişikliklerin devam ettiği ve trombositopeni saptandığı bildirilmiştir (103). İki çalışma arasındaki fark bize, alerjen teması sonrası gelişen akut inflamasyon ile, kronik inflamasyon sırasında bakılan trombosit değerlerinde farklılık olabileceğini düşündürdü.

Çalışma alt grupları, tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit sayıları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1. grupta tedavi öncesinde trombosit sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,014$), tedavi sonrasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 13). 2. grup ile 3. grup PLT sayıları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem tedavi öncesi hemde tedavi sonrasında aralarında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14, 15).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayıları açısından her üç çalışma grubu kendi içlerinde değerlendirildiğinde, 1. grupta PLT sayısı tedavi öncesinde anlamlı olarak farklı bulundu. 2. ve 3. grupta ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı (Grafik 5). Literatürde hışıltı fenotiplerinde trombosit sayısının değerlendirildiği benzer bir çalışma yoktu. Bu sonuçlara göre 1.

grupta tedavi öncesi trombosit sayılarının anlamlı yüksek bulunmasının, erken geçici hışıltı grubunda yaşın küçük olması ve immun sistemin immatüritesi nedeniyle inflamatuvar cevabın yoğunluğu ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Trombosit kitlesi, trombosit sayısı ve trombosit volumünün çarpımına eşittir. Trombosit kitlesi sabit olduğundan, MPV ile trombosit sayısı arasında ters orantı vardır. Bessman ve arkadaşları bazı patolojik durumlarda trombosit sayısı ile MPV arasında ilişki olabileceğini göstermişlerdir (186). Yazar ve arkadaşları tarafından nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan bir çalışmada, MPV ve PLT sayısı arasındaki korelasyon araştırılmış ve hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde MPV değerindeki değişiklikler incelenmiş, sonuçta ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda kronik İTP, sepsis, KBY, demir eksikliği ve talasemi gibi hastalıklarda PLT sayısı ile MPV arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (119). Bizim çalışmamızda da, çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Çalışma grubunda tedavi öncesinde PLT sayısı ve MPV değerleri arasında zayıf negatif korelasyon olduğu, ancak tedavi sonrası trombosit ve MPV arasında korelasyon olmadığı bulundu (sırasıyla $r = -0,261$ $p = 0,004$, $r = -1,00$ $p = 0,278$) (Şekil 12,13).

Ayrıca çalışmamızda, hışıltı fenotiplerine göre gruplandırılan alt gruplarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. 1. grupta hem tedavi öncesi, hemde tedavi sonrası PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olmadığı saptandı (Şekil 14a,b). 2. grupta tedavi öncesinde PLT sayısı ve MPV arasında zayıf negatif korelasyon olduğu, ancak tedavi sonrası değerler arasında korelasyon olmadığı bulundu (Şekil 15a,b). 3. grupta ise tedavi öncesinde PLT ve MPV değerleri arasında korelasyon yoktu, tedavi sonrası değerler arasında ise zayıf negatif bir korelasyon saptandı (Şekil 16a,b). Bu sonuçlara göre, çalışmamızda astımlı çocuklarda havayolu inflamasyonu sürecinde, trombosit aktivasyon belirteci olarak bakılan MPV ile dolaşımdaki trombosit sayıları arasında tam bir korelasyon saptanamamıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda plazma ve bronkoalveolar lavaj sıvısında BTG, PF4 düzeylerinin, plazmada RANTES düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu maddelerin salınımı trombosit aktivasyonu sonucu olmaktadır

(103,104,179). PF4 ve RANTES astım patogenezinde yer alan eozinofiller için kemoatraktan etki gösterir (103). Biz çalışmamızda BTG, PF4 ve RANTES düzeylerini incelemedik, trombosit aktivasyonunu MPV'deki artış ile değerlendirdik.

Çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı astımda kullanılan ilaç tedavilerinin MPV üzerine olan etkilerinin bilinmemesidir. Farklı hastalıklarda uygulanan tedavilerin MPV üzerine olan etkilerinin araştırılması bu konuya ışık tutacak ve astım ilaçlarının MPV'ye olan etkisi açısından yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak; astımlı hastalarda, hışıltı fenotiplerinde tedavi öncesi ve sonrası MPV değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bu çalışma, literatürde benzer çalışma olmaması nedeniyle önem taşımaktadır. Çalışmamızda, tedavi öncesi MPV değerleri hem çalışma grubunda, hemde alt gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Çalışma grubunda ve alt gruplarda kendi içlerinde karşılaştırılan tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri, tedavi öncesinde hem çalışma grubunda, hemde 1. ve 3. grupta tedavi sonrasına göre anlamlı yüksek bulundu. Bu çalışmanın sonucunda astımlı hastalarda trombositlerin, salgıladıkları mediatörler ile allerjik inflamasyona katıldığı, buna bağlı olarak MPV değerlerinin tedavi öncesinde yükseldiği düşünülmüş ve MPV'nin inflamasyonun etkili ve ucuz bir göstergesi olabileceği kanaatine varılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kız ve erkek cinsiyetler, hem çalışma grubunda, hemde kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan MPV değerleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi ve sonrası bakılan MPV değerleri, kız ve erkekler arasında çalışma alt gruplarında (1. grup, 2. grup ve 3. grup) ayrı ayrı incelendi, anlamlı fark bulunmadı.

- Hastaların ilk müracaatlarında tedavi öncesinde bakılan MPV değerleri, çalışma grubu ($8,08\pm 1,16$) ile kontrol grubu ($7,18\pm 0,92$) arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0,001$) bulundu. MPV değerleri astımlı hastalarda en az 3 aylık tedavi sonrası tekrar bakıldı ($7,69\pm 1,11$). Tedavi sonrası MPV değerleri açısından, çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, aradaki fark çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$).

- Çalışma grubu ve kontrol grubu trombosit sayıları açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi dönemde çalışma grubunda trombosit sayıları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,009$).

- Çalışma grubunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi değerler, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

- Tedavi öncesi bakılan MPV değerleri, çalışma alt gruplarında (1. grup, 2. grup ve 3. grup) ayrı ayrı incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. 1. grupta MPV, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,037$). Trombosit sayıları açısından tedavi öncesinde 1. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, aradaki fark 1. grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,014$).

- Tedavi öncesi MPV değerleri açısından 2. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, 2. grupta MPV istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,003$).

- 3. grupta tedavi öncesi ve sonrası elde edilen MPV değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark, 3. grupta hem tedavi öncesinde hemde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

- Çalışma alt gruplarının kendi içlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV değerleri karşılaştırıldığında, 1. grupta ve 3. grupta MPV değerleri tedavi öncesinde, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Grafik 3).

- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayıları açısından her üç çalışma grubu kendi içlerinde değerlendirildiğinde, 1. grupta PLT sayısı tedavi öncesinde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,025$).

- Çalışma grubunda tedavi öncesinde PLT ve MPV değerleri arasında zayıf negatif korelasyon olduğu bulundu ($r = -0,261$ $p= 0,004$).

- Hışıltı fenotiplerine göre ayrılan çalışma alt gruplarında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. 2. grupta tedavi öncesinde PLT sayısı ve MPV arasında zayıf negatif korelasyon olduğu bulundu ($r = -0,36$, $p= 0,016$). 3. grupta tedavide PLT ve MPV değerleri arasında zayıf negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,39$, $p= 0,007$).

KAYNAKLAR

1. Shapiro GG, Sout JW. Childhood asthma in the United States: urban issues. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(1): 47-55.
2. Von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82: II2-5.
3. Bousquet J, Jeffery PK, Buse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1720-1745.
4. Strannegard O, Strannegard IL. The causes of increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001; 56: 91-102.
5. Valacer DJ. Childhood asthma: causes, epidemiological factors and complications. *Drugs* 2000; 59(1): 1-8.
6. Wong GWK, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: Insights from comparative studies of rural and urban populations. *Ped Pulmon* 2008; 43:107-116.
7. Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(2): 125-132.
8. Patino CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy* 2001; 56: 279-286.
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
10. Spahn JD, Covar R. Clinical assesment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 548-557.
11. Demir E, Midyat L. Astum patogenezi. *T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Bilimler Özel Sayısı* 2009; 5(3): 6-16
12. Gabezza EC, Taguchi O, Tamaki H, et al. Thrombin in the airways of asthmatic patients. *Lung* 1999; 177: 253.
13. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G et al (1983) The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 32:443-460.
14. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with familial Mediterranean fever. *Platelets* 2008; 19:405-408.
15. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993 ;7(2):104-113.
16. Levin J, Bessman JD. The inverse relation between platelet volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *J Lab Clin Med.* 1983;101(2):295-307.
17. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (4Pt2): 169-174.

18. Mochizuki H, Shigeta M, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. *Pediatrics* 2000; 106: 1442-1446.
19. Öneş Ü, Tamay Z, Güler N. Bronşiyal astım ve hışıltılı çocuk. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatrici*. 4. Baskı, 2010; 1: 725-744.
20. Won Oh J. Respiratory viral infections and early asthma in childhood. *Allergology International* 2006; 55: 369-372.
21. Perez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, Mejias A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and development of childhood asthma. *Pediatr Infec Dis J* 2007; 26: 733-739.
22. Nimmagadda SR, Evans R. Allergy: etiology and epidemiology *Pediatr Rev*. 1999;20(4):111-115.
23. Kerscmar CM. Asthma. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL (Eds). *Disorder of the respiratory tract in children*. WB Saunders Company 6 th ed. 1998: 688-730.
24. Verleden GM, Vuyst PD. Assesment of asthma severity and treatment by GPs in Belgium: an Asthma Drug Utilization Reserch Study(ADUR). *Respir Med* 2003; 96: 170-177.
25. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: LichtensteinLM, Fauci As, eds. *Current theraphy in allergy, immunology, and rehumatology*. 5 th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996: p.63-67.
26. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):51-56.
27. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997;99:639-642.
28. Gern JE, Lemanske RF Jr. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(3):555-575.
29. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Lewszuk A, Bodzenta-Lukaszyk A, Walecki J, Sierakowski S. B-thromboglobulin and platelet factor in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:484-486.
30. Idell S, Maunder R, Fein AM et al. Platelet-specific alpha-granule proteins and thrombospondin in bronchoalveolar lavage in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 96: 1125-32.
31. Yamamoto H, Nagata M, Tabe K et al. The evidence of platelet activation in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:79-87.
32. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR Jr. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981;76:289-93.
33. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981;48:31-37.
34. Uyan AP. Çocukluk çağında astım. *T Klin Pediatric Bilimler, Pediatric Bilimler Özel Sayısı* 2009; 5(3): 1-5.
35. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Wiilliams HC. Internatioonal study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rational and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.

36. Kut A. Dünyada ve Türkiye’de çocuklarda astım epidemiyolojisi. Dağlı E, Karakoç F (editörler). Çocuk Göğüs Hastalıkları. 1. Baskı, Nobel, 2007: 69-72.
37. Miralles-Lopez J, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso E, Aguinaga-Ontoso I, Sanchez-Gascon F, Negro-Alvarez J, Fernandez-Benitez M, Garcia-Garcia M. Broncial ashtma prevalence in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27(4): 200-11.
38. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Twiselton R, Matthews S and Arshad SH. The prevalence of asthma and wheezing illnesses amongst 10-year-old schoolchildren. *Respiratory Medicine* 2002; 96: 163-169.
39. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
40. Asher MI, Grant C. Epidemiology of Asthma. Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A (editors). *Kendig’s Disorders of the Respiratory Tract in children*. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006: 762-785.
41. Dağlı E, Başaran M, Hayran O, Kurtulan E, Sağlam H, Alacal K. Prevalence of asthma in two districts around İstanbul with different levels of air pollution. *Ann Kongress of ERS, Firenze, Italya Eur Respir J* 1993 ; 6(suppl 17): 616.
42. Kuyucu S, Saraçlar Y, Adalıoğlu G, Tuncel A, Şekerel B. Uluslar arası çocukluk çağı astma ve allerjileri (ISAAC) Faz-II çalışması esaslarına göre Ankara ili 9-11 yaş çocuklarında astma prevalansının belirlenmesi. IX Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Antalya 2000; Özet kitabı: 99.
43. Lewis S. ISAAC--a hypothesis generator for asthma? *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Lancet* 1998; 351(9111): 1225-1232.
44. Karaman Ö, Babayigit A, Ölmez D. Çocukluk Çağında Astım. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 56-62.
45. Uyan A, Özyürek H, Kocabay K. Çocukluk çağı astımı ile solunum yolu viral enfeksiyonlarının ilişkisi. *T Klin Alerji-Astım* 2001; 3: 94-98.
46. Jones CA, Holt PG. Immunopathology of allergy and asthma in childhood. *Am J Res Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 2) : 36-39.
47. Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Matucci A. The importance of Th2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflamation. *Clin Exp Respir J* 1993; 23(5) : 360-369.
48. Lemanske RF Jr. The Childhood of Asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 15: 1-6.
49. Romagnani S. Th1 and Th2 cells: role in human disorders. *European Congress of Allergology and Clinical Immunology* 1995; Proceeding book: 5-9.

50. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics, 2002: National Asthma Education and Prevention Program , National Institutes of Health, J Allergy Clin Immunol S141, 2002.
51. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. NIH publication no: 02-3659, 2005.
52. Arslan S. İlköğretim çağındaki çocuklarda astım, atopi ve enürezis ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
53. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. United States of America: WB Saunders Company: 2004; 760-774.
54. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzade A, Camcıoğlu Y, Cokuçras H. Latex allergy the incidence among Turkish children with atopic disease and with neural tube defects. Allergol Immunopathol 1999; 27: 141-144.
55. Gözükar A. Düzce ili ve çevresinde çocukluk çağında astım prevalansı ve atopik hastalıkların taraması. Uzmanlık Tezi, Düzce: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2002.
56. Bosquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Asthma a disease remodelling the airways. Allergy 1992; 47(1): 3-11.
57. Xuan W, Marks GB, Toelle BG et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze and airway hyperresponsiveness. Thorax 2002; 57:104-109.
58. Wilson N, Silverman M. Bronchial responsiveness and its measurement. In Silverman M, (eds). Childhood asthma and other wheezing disorders. Chapman and Hall Medical 1995:141-174.
59. Yüksel H. Astım patogenezi. Çocuk Göğüs Hastalıkları Sempozyumu Bildiri Kitabı Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 2004: 21-25.
60. Pamukçu A, Baskın E. Bronşial hiperreaktivite. Medical Network Klinik Bilimler 1996; Kasım: 231-234.
61. Holgate ST. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. Thorax 1993; 48: 103-109
62. Robinson DS, Durham SR, Kay AB. Cytokines in asthma. Thorax 1993; 48: 845-853

63. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to nature history. *Lancet* 1997; 350: 5-9.
64. Türkteş H. Astım. <http://www.med.gazi.edu.tr/egitim/donem4/gogushast/AstimHTurktas.htm>.
65. Martinez F.D. Helms P.J. "Types Of Asthma And Wheezing" *Eur Respir J* 1998; 12: 3-8
66. Tasdemir M, Karakoc F. Astım Fenotipleri. *T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Bilimler Özel Sayısı* 2009; 5(3): 36-40.
67. Martinez FD. "Asthma Phenotypes Wheezy Infants And Wheezy Children" *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18:25-33
68. Fernando D. Martinez, Anne L. Wright, Lynn M. Taussig "Asthma And Wheezing In The First Six Years Of Life" *NEJM* 1995 ;3 :332:133-138
69. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L And Martinez FD "Peak Flow Variability, Methacholine Responsiveness And Atopy As Markers For Detecting Different Wheezing Phenotypes In Childhood" *Thorax* 1997; 52: 946-95.
70. Wayne J Morgan; Debra A Stern; Duane L Sherrill; Stefano Guerra; Fernando D. Martinez Et Al "Outcome Of Asthma And Wheezing In The First 6 Years Of Life: Follow-Up Through Adolescence" *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*; Nov 15, 2005; 172, 10: 1254-1258
71. Renato TS, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM Wright AL , Martinez FD "Respiratory Syncytial Virus In Early Life And Risk Of Wheeze And Allergy By Age 13years" *The Lancet* -Vol. 354, Issue 9178, 1999; 541-545
72. Kalaycı Ö. Çocukluk çağında wheezing fenotipleri ve astım. Dağlı E, Karakoç F (editörler). *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. 1. Baskı, Nobel, 2007: 73-75.
73. Phelan PD, Robertson CF, et al The Melbourn Asthma Study:1964-1999 *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-194.
74. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A; NAC Manchester Asthma And Allergy Study Group "Wheeze Phenotypes And Lung Function In Preschool Children." *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3): 231-237.
75. Godden DJ, Ross S, Abdalla M Et Al. "Outcome Of Wheeze In Childhood. Symptoms And Pulmonary Function 25 Years Later" *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:106-112.

76. Oswald H, Phelan PD Longan A Outcome Of Childhood Asthma İn Mid-Adult Life.BMJ 1994 ; 309: 95-96
77. Castro-Rodríguez J, Holberg CJ, Wright AI, And Martinez FD , “A Clinical Index To Define Risk Of Asthma İn Young Children With Recurrent Wheezing” American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine 2000; 162: 1603-1606
78. Clough JB ,Keeping KA, Edwards LC et al “Can We Predict Which Wheezy İnfants Will Continue To Wheeze ?” Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1473-1480.
79. Villa JR, Garcia G et al “Serum Eosinophilic Cationic Protein May Predict The Clinical Course Of Wheezing İn Young Children” Arch Dis Child 1998;78;448-452..
80. Oymar K, Bjerknes R.“Is Serum Eosinophil Cationic Protein in Bronchiolitis a Predictor Of Asthma?” *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9(4): 204-207
81. Dağlı E. Astım tedavisi. *T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Bilimler Özel Sayısı* 2009; 5(3): 67-72.
82. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145(4 Pt 1):890-899.
83. Robinson PD, Asperen P, Asthma in Childhood *Pediatr Clin N Am.* 2009; 56: 191–226
84. Büyükpınarbaşı Y. Çocukluk çağı astımında nedokromil ile kromolin kullanımının karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, 1996.
85. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001282.
86. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1): 178-183.
87. Von Berg A, Gappa M, Steinkamp G; Flit-DNCG Study Group. Fluticasone for the treatment of symptomatic bronchial asthma in children treated with sodium cromoglylate--a prospective, randomised trial. *Eur J Med Res.* 2002; 7(6): 257-64.
88. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(4 Pt 1):746-749.

89. Sampson A, Holgate S. Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. Look promising across the board of asthma severity. *BMJ*. 1998; 316: 1257-1258.
90. Astım ilaçları. Türk toraks dergisi, Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi. 2009; 10(10): 23-29.
91. Akpınarlı A, Tuncer A, Saraçlar Y, Sekerel BE, Kalaycı O. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 1999; 81(1): 45-48.
92. Craps L. Prophylaxis of asthma with ketotifen in children and adolescents: a review. *Pharmatherapeutica*. 1983; 3(5):314-26.
93. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(5):407-20.
94. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 297-301
95. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest*. 2001;119(5):1480-8.
96. Owen CE. Anti-immunoglobulin E therapy for asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002; 15(5):417-424.
97. Hughes R, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Nebulised salbutamol and magnesium sulphate in acute asthma. *Lancet* 2003; 362(9389):1080.
98. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax*. 1994; 49(6):545-548.
99. Anderson M. The properties of aminophylline. *Emerg Nurse*. 2007; 15(7):24-7.
100. Holley AD, Boots RJ. Review article: management of acute severe and near-fatal asthma. *Emerg Med Australas*. 2009; 21(4):259-268.
101. Kaushansky K, Roth GJ. In:Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 th ed. Philadelphia: Lipingott Williams&Wilkins, 2004:605-650.
102. Stenberg PE, Hill RJ. Trombosit and Megakaryocytes. *Wintrobe's Clinical Haematology* (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. MASS 63 publishing. Vol 1, 615-660, 1999.

103. Sullivan PJ, Jafar ZH, Harbinson PL, Restricker LJ, Costello JF, Page CP. Platelet dynamics following allergen challenge in allergic asthmatics. *Respiration*. 2000;67(5):514-517.
104. Tutluoglu B, Gurel CB, Ozdas SB, Musellim B, Erturan S, Anakkaya AN, Kilinc G, Ulutin T. Platelet function and fibrinolytic activity in patients with bronchial asthma. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005; 11(1):77-81.
105. Pitchford SC. Defining a role for platelets in allergic inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35(Pt 5):1104-1108.
106. Kemoni-Chetnik I, Bodzenta-Lukaszyk A, Butkiewicz A, Dymnicka-Piekarska V, Kemoni H. Thrombocytopoiesis in allergic asthma. *Pol Arch Med Wewn*. 2007; 117(1-2):9-13.
107. Pitchford SC, Riffo-Vasquez Y, Sousa A, Momi S, Gresele P, Spina D, Page CP. Platelets are necessary for airway wall remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Blood*. 2004; 103(2): 639-47.
108. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993;13:937-950.
109. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 157-161.
110. Dixon LR. The complete blood count: Physiologic basis and clinical usage. *J Perinat Neonatal Nurs* 1997;11: 1-18.
111. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15.
112. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter:a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11: 379-387.
113. Bessman JD, Williams LC, Gilmer PR. Mean platelet volume: The inverse relation between platelet size and count, and an artifact of other particles. *Am J Clin Path* 1981; 76: 189-193.
114. Thompson CB, Love DG, et al. Trombosit size does not correlate with trombosit age. *Blood*1983;62: 487-494.
115. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24: 405-408.
116. Schoene N W. Design Criteria: tests used to assess platelet function. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1665–1668.

117. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46: 321-334.
118. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
119. Yazar B. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
120. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7: 431-436.
121. Bath W. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost*. 1993;70: 687-690.
122. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J Clin Pathol* 1986;86: 126-127.
123. Thompson CB, Diaz DD, Quinn PG, Lapins M, Kurtz SR, Valeri CR. The role of anticoagulation in the measurement of platelet volumes. *Am J Clin Pathol*. 1983;80(3):327-332.
124. McShine RL, Sibinga S, Brozovic B. Differences between the effects of EDTA and citrate anticoagulants on platelet count and mean platelet volume. *Clin Lab Haematol*. 1990;12(3):277-285.
125. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58:714-717.
126. Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes in trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19: 80-84.
127. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *J Lab Clin Med* 1983;101: 205-213.
128. Cox D. Methods for Monitoring Trombosit Function. *Am Heart J* 1998;135: 160-169.
129. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10(2):175-178.
130. Masini E, Di Bello MG, Raspanti S et al. The role of histamine in platelet aggregation by physiological and immunological stimuli. *Inflamm Res* 1998; 47:211-220.

131. Kamath S, Blann AD, Lip GYH. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001; 22: 1561–71.
132. Luzatto G, Cella G, Boschetto P, Fabbri L. Lack of increase in circulating PF4 and heparin releasable PF4 in symptomatic patients with asthma. *J Lipid Mediat*. 1993; 7: 151.
133. Yasuba H, Chihara J, Kino T, Satake N, Oshima S. Increased releasability of platelet products and reduced heparin-induced platelet factor 4 release from endothelial cells in bronchial asthma. *J Lipid Mediat* 1991; 4: 5–21.
134. Pitchford SC, Momi S, Giannini S et al. Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation. *Blood* 2005; 105:2074–81.
135. Pitchford SC, Yano H, Lever R et al. Platelets are essential for leukocyte recruitment in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:109–118.
136. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2009;51: 314-316.
137. Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:975-978.
138. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfridakis A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):776-781.
139. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31: 251-259.
140. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica* 1997;82: 375-381.
141. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008; 75: 291-294.
142. Arslan E, Yakar T, Yavaşoğlu I. The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008; 8(6): 422-425.
143. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean thrombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.

144. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakynthinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med.* 2000;28:451-457.
145. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; 30: 753-756.
146. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med.* 2002; 30: 313-317.
147. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol.* 1983;36: 693-696
148. Dastugue N, Picheloup F, Sie P, Genestal M, Cathala B, Boneu B. Increase in mean platelet volume in shock-related thrombocytopenia. *Nouv Presse Med.* 1982;11:2899-2901.
149. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on thrombosit function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23: 567-571.
150. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Anjiotensin II can induce and potentiate shape change in human trombosits:effect of losartan. *J Human Hypertension* 2000;14:581-585.
151. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosits. *Ann Hematol* 1992;64: 196-201.
152. Tschöpe, D., Langer, E., Schauseil, S., Rosen, P., Kaufmann, L., & Gries, F.A. Increased trombosit volume—Sign of impaired thrombopoiesis in Diyabetes mellitus. *Klinische Wochenschrift,* 1989;15: 253–259 .
153. Toplak H, Washer TC. Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 778-80.
154. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean trombosıt volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59 (8):981-982.
155. Ustaalıoğlu B. Hiperlipidemik hastalarda statin tedavisinin ortalama trombosıt hacmi üzrine etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
156. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997,28:1-15.

157. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50: 593-604.
158. Dindar S. Tip 2 diyabetik hastalarda ortalama trombosit hacmi ile HbA1c arasındaki ilişkili değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Düzce: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
159. The role of trombosit in Diyabetes-related vascular Complications Anna B. Sobol *, Cezary Watala Laboratory of Haemostatic Disorders, Medical University of Lodz, 96 Narutowicz Street, 90 141 Lodz, Poland Received 27 September 1999;received in revised form 31 January 2000; accepted 9 April.
160. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diyabetes mellitus associated with a patogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379.
161. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86: 739-742.
162. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet Indexes in Relation to Target Organ Damage in High-Risk Hypertensive Patients: A Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J AM Coll Cardiol* 2004; 44: 415-422.
163. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
164. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases trombosit activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31: 2437-2449
165. Deykin D. Uraemic bleeding. *Kidney Int* 1983;24: 698-705.
166. Livio M, Benigni A, Remuzzi G. Coagulation abnormalities in uraemia: *Semin Nephrol* 1985;5: 82-90.
167. Sharpe P.C, Desai Z.R, Morris T.C.M. Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol* 1994;47: 159-161.
168. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Cierniewski CS. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure *Thromb Haemost.* 1991; 65(1): 11-14.

169. Wasilewska AM, Zoch-Zwiers WM, Tomaszewska B, Biernacka A. Platelet-derived growth factor and platelet profiles in children nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 36-41.
170. Erikçi AA, Muççu M, Dündar O, Oztürk A. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus? *Hematology*. 2008;13: 46-48.
171. Bath P, Algert C, et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35: 622-626
172. Butkiewicz A, Kemonia H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosit activation and β thromboglobulin. *Kardiologia Polska* 2003;58.
173. Wagner DD, Burger PC. Platelets in Inflammation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 2131-2137.
174. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37: 901-906.
175. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338: 1409-1411
176. Boyacı A, Çağlı K, Ulaş M, ve ark. Başarılı perkütan invaziv girişim uygulanan tek damarhastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004; 17:11-17.
177. Lemanske RF, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 95-102.
178. Taube C, Buhl R. Does phenotyping asthma help to improve differential treatment? *Dtsch Med Wochenschr*. 2010; 135(10):468-73.
179. Kowal K, Pampuch A, Kowal-Bielecka O, DuBuske L, M, Bodzenta-Lukaszyk A. Platelet activation in allergic asthma patients during allergen challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clinical and Experimental Allergy*. 2006; 36: 426-432.
180. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006; 59: 146-149.

181. Tsiara S., Elisaf, M., Jagroop, I. A., & Mikhailidis, D. P. Trombosit as predictors of vascular risk: Is there a practical index of trombosit activity? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2003; 9: 177–190.
182. Emami MS, Tajolmolouk N, Masoud A. Mean trombosit volume measurement, EDTA or citrate?, *Hematology*. 2006; 11: 5, 317–319.
183. Graham SS, Traub B, et al. Automated trombosit sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 365-369.
184. Bain JB. Trombosit count and trombosit size in males and females. *Scand J Haematol* 1985; 35: 77-79.
185. Borne VDM, Folman C, Linthorst GE, Porseljin Oudenrijn SVD, Schoot EVD: Thrombopoietin and its receptor: Structure, function and role in the regulation of platelet production. In *Baillere's Clinical Haematology. Megakaryocytes and Platelet Disorders* (Eds.Caen JP, Han ZC), s209-427.London: W.B.Saunders Co. 1998.
186. Bessman DJ, Williams LJ, Glimmer PR. Trombosit size in health and haematologic disease. *Am J Clin Pathol*. 1982; 78: 150-153.