



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

S.B. MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK ALLERJİ POLİKLİNİĞİ'NE
BAŞVURAN ATOPIK ÇOCUKLARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ VE DİĞER KAN SAYIMI
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek GİRAY

İSTANBUL 2014



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

S.B. MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK ALLERJİ POLİKLİNİĞİ'NE
BAŞVURAN ATOPIK ÇOCUKLARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ VE DİĞER KAN SAYIMI
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek GİRAY

Danışman

Dr. Mehmet ÖZDEMİR

İSTANBUL 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ALLERJİK HASTALIKLAR VE ATOPI.....	3
2.1.1. Atopik Hastalarda Tanı.....	4
2.1.1.1. Prick Deri Testleri	4
2.1.1.2. Total IgE Düzeyleri.....	4
2.1.1.3. Spesifik Ig E	5
2.2. ASTİM.....	5
2.2.1. Risk Faktörleri.....	6
2.2.1.1. Kişisel Faktörler.....	6
2.2.1.2. Çevresel Faktörler.....	6
2.2.2. Prognozu Belirleyen Faktörler.....	9
2.2.2.1. Hastalığın Şiddeti.....	9
2.2.2.2. Semptomların Başlama Yaşı.....	10
2.2.2.3. Atopi.....	10
2.2.2.4. Diğer Allerjik Hastalıkların Varlığı.....	10
2.2.3. Astımın İmmunopatolojisi.....	10

2.2.4. Astımın Patofizyolojisi.....	13
2.2.4.1. Havayolu Düz Kas Spazmı.....	14
2.2.4.2. Havayolu Mukoza Ödemi.....	14
2.2.4.3. Mukus Hipersekresyonu.....	14
2.2.4.4. İnflamasyon.....	15
2.2.4.5. Remodelling (Yeniden Yapılanma).....	16
2.2.5. Astımın Sınıflandırılması.....	17
2.2.5.1. Astımın Şiddetine Göre Sınıflandırılması.....	17
2.2.6. Astımda Tanı.....	18
2.2.6.1. Klinik Özellikler.....	18
2.2.6.1.1. Öykü.....	18
2.2.6.1.2. Fizik Muayene.....	19
2.2.6.2. Laboratuvar Bulguları.....	20
2.2.7. Ayırıcı Tanı.....	23
2.2.8. Astımda Tedavi.....	26
2.2.8.1. Kontrol Edici İlaçlar.....	26
2.2.8.1.1. İn hale Steroidler.....	26
2.2.8.1.2. Kromonlar.....	28
2.2.8.1.3. Lökotrien Antagonist.....	28
2.2.8.1.4. Uzun Etkili Beta-2 Agonistler.....	28
2.2.8.1.5. Teofilin (Metil Ksantinler).....	29
2.2.8.1.6. Ketotifen.....	29
2.2.8.1.7. Anti-IgE (Omeluzimab).....	29
2.2.8.2. Semptom Giderici İlaçlar.....	30
2.2.8.2.1. Kısa Etkili Beta-2 Agonistler.....	30
2.2.8.2.2. Antikolinerjikler	30
2.3. MPV VE DİĞER KAN SAYIMI PARAMETRELERİ.....	32

2.3.1. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacminin Hastalıklarla İlişkisi.....	34
2.3.1.1. Astım	34
2.3.1.2. Respiratuvar Distres Sendromu	35
2.3.1.3. İnflamatuvar Hastalıklar	35
2.3.1.4. Sigara	36
2.3.1.5. Sepsis	37
2.3.1.6. Obezite.....	37
2.3.1.7. Hiperlipidemi	38
2.3.1.8. Diyabetes Mellitus.....	38
2.3.1.9. Hipertansiyon	39
2.3.1.10. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	39
2.3.1.11. Nefrotik sendrom	40
2.3.1.12. Gebelik	40
2.3.1.13. Serebrovasküler olaylar	41
2.3.1.14. Akut Koroner Sendrom ve Vasküler Hastalıklar.....	41
3. MATERYAL VE METOD (GEREÇ VE YÖNTEM).....	42
4. BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA.....	56
6.SONUÇ.....	62
7.KAYNAKLAR.....	65

TEŞEKKÜR

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan rektörümüz Sn. Prof. Dr. Hamit OKUR' a, dekanımız Sn. Prof. Dr. Mustafa SAMASTI' ya, hastane yöneticimiz Sn. Dr. Ali Rıza ODABAŞ' a, başhekimimiz Sn. Doç. Dr. A. Lütfullah ORHAN' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen, iyi niyet ve hoşgörüsüyle daima yanımda hissettiğim, engin bilgi, deneyimlerini aktararak aldığım eğitimde katkıda bulunan, aynı zamanda çalışma azmiyle her zaman örnek olan saygıdeğer hocalarım Sn. Doç. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN'a ve Sn. Doç. Dr. Müferet ERGÜVEN' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez hastalarımı bulmamda geniş arşivlerini esirgemeyen Çocuk Allerji uzmanlarım Sn. Uzm. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e ve Sn. Uzm. Dr. Mustafa ARGAY'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince teorik ve pratik bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, yakın destek ve ilgilerini esirgemeyen değerli eğitim görevlilerimiz Sn. Uzm. Dr. Olcay YASA' ya, Sn. Uzm. Dr. Asuman Kırıl' a, Sn. Doç. Dr. Ayla GÜVEN' e, Sn. Doç. Dr. Öner ÖZDEMİR'e ve kliniğimizin tüm değerli uzmanlarına teşekkür ederim.

Zorluklarla dolu yolda birlikte yürüdüğümüz, beraber birçok üzüntüyü ve sevinci paylaştığımız kıdem arkadaşlarım başta olmak üzere tüm değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sonsuz sevgi ve sabırla hayatımın her anında yanımda olan, bugüne gelmemde en büyük emeğe sahip, maddi ve manevi hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen sevgili anneme ve sevgili babama, canımdan öte olan sevgili kardeşime, hayatımı daima güzelleştirip kolaylaştıran, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, bana yaşama sevinci veren canım eşime, gelişiyile hayatıma yepyeni anlamlar katan canımdan bir parça bitanem kızıma

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Dilek GİRAY

SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADP:	Adenozin Difosfat
cAMP:	Siklik Adanozin Monofosfat
ECP:	Eosinofilik Katyonik Protein
FEV 1:	Zorlu Ekspirasyon Volümü
FMF	Ailesel Akdeniz Ateşi
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
GÖR:	Gastroesofageal Reflü
Hb:	Hemoglobin
Htc:	Hematokrit
IFN:	İnterferon
Ig E:	İmmunglobulin E
IL:	İnterlökin
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
MPV:	Ortalama Trombosit Hacmi
PAF:	Platelet Activating Factor
PEF:	Ekspiratuar Tepe Akım Hızı
PF 4:	Platelet Factor 4
PLT:	Platelet
RANTES:	Regulated On Activation, Normal T Cell Expressed And Secreted
RBC:	Red Blood Cell
RDS:	Respiratuvar Distres Sendromu
RSV:	Respiratuar Sinsityal Virüs
RV:	Rezidüel Volume
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
Th:	T Helper Hücre
TLC:	Total Akciğer Kapasitesi
VC:	Vital Kapasite
WBC:	White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Modifiye Astım Prediktif İndeksi	24
Tablo 2. Astım Ayırıcı Tanı.....	25
Tablo 3. İnfant Ve Küçük Çocuklarda(≤ 5 Yaş) Astım Basamak Tedavisi.....	31
Tablo 4. Çocuklarda (>5 Yaş) Astım Basamak Tedavisi	32
Tablo 5. Yaşa Göre Total IgE Referans Aralıkları	44
Tablo 6. Astımlı Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	46
Tablo 7. Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri.....	47
Tablo 8. Gruplar Arası Değerlendirmeler.....	50
Tablo 9. Çalışma Grubunda Cinsiyete Göre MPV Değerleri Değerlendirmesi.....	52
Tablo 10. Çalışma Grubunda Yaşa Göre MPV Değerleri Değerlendirmesi.....	53
Tablo 11. Çalışma Grubu Olgularda PLT Ve MPV Değerleri İlişkisi.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. İnflamasyon, Havayolu Duyarlılığı, Semptom İlişkisi.....	13
Şekil 2. Astımın Patofizyolojisi.....	13
Şekil 3. İnflamasyon ve Havayolu Hiperreaktivite İlişkisi.....	15
Şekil 4. Astımda Havayollarında İnflamasyon Ve Remodeling.....	16
Şekil 5. Astımlı Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	47
Şekil 6. Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı.....	48
Şekil 7. Total IgE Yüksekliği.....	49
Şekil 8. Deri Prick Test Dağılımı.....	49
Şekil 9. Spesifik IgE Dağılımı.....	50
Şekil 10. Gruplarda Hemoglobin Değeri Dağılımı.....	51
Şekil 11. Gruplarda MPV Değeri Dağılımı.....	52
Şekil 12. Cinsiyete Göre MPV Değeri Dağılımı.....	53
Şekil 13. Yaşa Göre MPV Değeri Dağılımı.....	54
Şekil 14. PLT İle MPV Değerleri İlişkisi.....	55

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışma, atopik hastalıklardan en sık görülen astımda MPV ile diğer tam kan sayım parametrelerinin ilişkisi olup olmadığını araştırmak için planlanmıştır.

Materyal ve Metod: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nin Çocuk Allerji Polikliniği'ne Ekim 2012 - Ocak 2013 ayları arasında başvuran, dosyalarında prick deri testi ve/veya total IgE ve/veya allerjen spesifik Ig E düzeylerine bakılmış, bu testlerden en az birinin pozitifliği ile doktor tarafından konulmuş olan atopi tanısı desteklenmiş, astım dışında kronik bir hastalığı bulunmayan, 2-18 yaş grubu içindeki 337 çocuk hasta incelenmiş ve yaş ile cinsiyet uyumlu sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmada deri prick test, total Ig E ve allerjen spesifik Ig E testlerinden birinin pozitifliği atopi olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan hastaların dosya kayıtları incelenerek ortalama trombosit hacmi ve diğer tam kan sayım parametreleri kaydedilip kontrol grubundaki hasta sonuçları ile karşılaştırılarak istatistiki değerlendirmesi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda astım tanılı hastalarda hemoglobin değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,043$; $p<0,05$), hematokrit ve MCV değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubunda lökosit değerleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Trombosit sayıları açısından çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmış ve çalışma grubunda trombosit sayıları kontrol grubuna göre artmış bulunmuş ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). MPV değerlerine bakıldığında, kız ve erkek olguların MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,059$; $p>0,05$). Çalışma grubu olguların MPV değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p:0,003; p<0,01). Çalışma grubu olgularda; olguların PLT değerleri ile MPV değerleri arasında negatif yönde (PLT değeri arttıkça MPV değeri azalacak şekilde) %32,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:-0,327; p:0,001; p<0,01).

Sonuç: Çalışmamızda; astımlı hastalarda trombositlerin, salgıladıkları mediatörler ile allerjik inflamasyona katıldığı, trombosit sayısının arttığı ve buna bağlı olarak MPV değerlerinin düştüğü düşünülmüş ve MPV' nin inflamasyonun etkili ve ucuz bir göstergesi olabileceği ancak daha uzun süreli ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Atopik hastalıklar, astım, hışıltı, MPV, deri prick test

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to research whether allergic diseases are related to MPV and complete blood count parameters.

Material and Method: In this retrospective study at Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Department of Pediatric Allergy Clinic we examined 337 pediatric patients whose results of skin prick test and/or total IgE and/or allergen specific IgE recorded previously and the diagnose of atopy supported with positivity of at least one of these tests, has no chronic illness other than asthma, aged 2 to 18 years and admitted on October 2012 - January 2013 and compared with the healthy sex and age matched control group.

In this study atopy is termed as positivity of the skin prick test and/or total IgE and/or allergen specific IgE. The recorded results of the patients with asthma including mean platelet volume and other complete blood count parameters are compared with healthy group, then the results evaluated statistically.

Results: In the study the hemoglobin level of the astmatic group is statistically higher than the control group ($p:0,043$; $p<0,05$), and there is no difference in hematocrit and MCV level between groups ($p>0,05$). The white blood cell count in the study group is higher than the control group but not statistically important ($p>0,05$). Thrombosit count in the study group is higher than the control group but not statistically important ($p>0,05$). The MPV values show no difference in between female and male groups ($p:0,059$; $p>0,05$). In the study group the MPV value is significantly lower than the control group ($p:0,003$; $p<0,01$). Finally in the study group there is a negative correlation in between the MPV value and the thrombosit count (as PLT increases while MPV decreases) ($r:-0,327$; $p:0,001$; $p<0,01$).

Conclusion: It is thought that in our study due to the platelets secreting the mediators causing allergic inflammation in asthmatics, thrombosit count is increased

and related to this MPV value is decreased. Thus MPV may be a cheap and effective marker of inflammation, but long lasting studies are needed in larger population.

Key Words: Atopic diseases, asthma, wheezing, MPV, skin prick test



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atopik hastalıklar çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardandır. Atopik hastalıklarda genetik faktörlerin yanında çevresel etkenlerin rol oynadığı ve mevsimsel yatkınlık gösterdiği bilinmektedir. Son 30 yılda astım ve diğer atopik hastalıkların sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde belirgin artış göstermiştir (1). 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 (2-6).

Allerjik hastalıkların tanısında hastalık hikayesi, deri testleri, total IgE, alerjen spesifik IgE ölçümleri, tam kan sayımı ve provakasyon testleri kullanılmaktadır (7,8). Hastalık hikayesi bunlardan en hassas olanıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda hızlı sonuç alınması, ucuzluğu, sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle deri testleri önerilirken; hastaya kolaylığı, kantitatif olması, tekrarlanabilme özelliği ile spesifik IgE ölçümleri öne çıkmaktadır. Provakasyon testleri rutin kullanım için uygun değildir. Serum total IgE değerinin bazı atopik hastalarda düşük iken, atopik olmayan bazı hastalarda yüksek olması tanı değerini azaltmaktadır (9,10).

Atopik bireylerde farklı coğrafi bölgelere özel, duyarlanmaya sebep olan allerjenlerin belirlenmesi önemlidir. Bu yolla gerek allerjik hastalıklara ait morbiditenin azaltılması için, gerekse duyarlanmış bireylerde hastalık gelişiminin

önlenmesi ya da geciktirilmesi için gereken çevresel koşullar belirlenip koruyucu önlemler alınabilir.

En sık görülen atopik hastalık astım, birçok inflammatuar hücrenin ve mediatörün rol aldığı ve karakteristik patofizyolojik değişiklikler ile sonuçlanan hava yollarının kronik inflammasyonudur. Ülkemizde çocuklarda prevalansı yaklaşık %7'dir (11).

Astımın patogenezinde havayolu inflamasyonu bulunmaktadır ve inflamasyon sonucu, öksürük, 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 (12). T helper-2 hücreleri, mast hücreleri ve eosinofillerin yanında trombositlerin de inflammatuar yanıtın önemli bir komponenti olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aktive trombositler kemokin, sitokin ve koagulasyon faktörleri gibi birçok inflammatuar faktör sentezler ve böylece agregasyon, adhezyon ve trombüs formasyonunu ve ayrıca eosinofil, monosit ve nötrofillerin fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar (13). Trombosit hacmi (Mean platelet volume, MPV) trombosit aktive olduğunda artar bu nedenle MPV seviyesi trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılabilir (14). Sağlıklı popülasyonda ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında ters ilişki vardır (15,16).

Trombositlerin alerjik ve nonallerjik birçok inflammatuar hastalıkta rol oynadığı ve trombosit fonksiyon ve niteliğinde değişiklik olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (17). MPV değerindeki değişiklikler de birçok inflammatuar hastalıkta çalışılmıştır. Ancak çocukluk çağı astımı ile MPV değerini etkileyen inflammatuar yanıt arasındaki ilişki çok fazla çalışılmamış bir konudur (18).

Bu çalışma, en sık karşılaşılan atopik hastalık olan astım tanısı alan 2-18 yaş arası çocukların MPV ile diğer tam kan sayım parametre düzeylerini sağlıklı yaş ve cinsiyet olarak uyumlu sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırarak astım ile ilişkilerinin olup olmadığını retrospektif olarak araştırmak için planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ALLERJİK HASTALIKLAR VE ATOPİ

Allerjik hastalıklar IgE aracılı immun yanıt ile aynı alerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda bir veya daha fazla dokuda ortaya çıkan hastalıklardır (19). Alerjen terimi, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde IgE cevabını tetikleyen antijen anlamında kullanılır. Alerji terimi ilk kez 1906 yılında Von Pirquet tarafından kullanılmıştır. Von Pirquet bu terimi kullanırken, çevresel antijenler karşısında değişiklik gösteren hastaları kastetmiştir (20). Günümüzde ise çeşitli antijenlere karşı immün aracılıklı artmış cevap alerji olarak tanımlanmaktadır. Allerjik hastalıklar astım, allerjik rinit, atopik dermatit, besin alerjileri, anafilaksi, ürtiker ve anjioödemdir (19).

Atopi ise alerjen maruziyetine cevap olarak IgE yapısında antikorları oluşturmaya kişisel ve/veya ailevi eğilimi tanımlar. Bireyde atopinin varlığı, serumda yüksek düzeylerde total IgE ve allerjen spesifik IgE veya epidermal deri testlerinde pozitif cevaplar ile kanıtlanmalıdır. Allerjik hastalık gelişiminde atopi önemli bir risk faktörüdür (21).

Çevresel aeroallerjenler burun ve bronkiyal mukozada allerjik yangıyı tetikleyerek allerjik rinit, astım ve atopik dermatit gelişimine neden olur. Solunum allerjenleri coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir (22,23).

2.1.1. Atopik hastalarda tanı

Özellikle yineleyen ve/veya inatçı yakınmalar, yakınmaların allerjen ile temas sonucu oluşumu, mevsimsel yakınma varlığı, aile öyküsü ve nonspesifik tetikleyicilerin varlığı sorgulanmalıdır (24).

2.1.1.1. Prick deri testleri

Prick deri testi; alerjik hastalıkların tanısında en sık kullanılan, ucuz, kolay ve in vivo olarak alerji varlığını gösteren hassas bir testtir. Prick deri testi, derideki çeşitli allerjenlere karşı olan tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunu göstermektedir (24, 25). Prick testi ile cilde allerjen uygulanmasından sonra duyarlı kişilerde ciltte kızarıklık ve ödem ortaya çıkar. Ödem ve kızarıklığın gelişiminde mast hücrelerinden açığa çıkan histamin rol oynamaktadır (24, 26).

Epidermal prick test uygulanırken kullanılan negatif kontrol, hastanın cildinde dermografizm varlığını ve uygulama hatasına bağlı yanlış pozitiflik olup olmadığının kontrolünü sağlarken, pozitif kontrol (histamin) ise herhangi bir ilaç ya da hastalığa bağlı alerjik cevapta baskılanma olup olmadığının veya tekniğin uygun olup olmadığının denetlenmesini sağlamaktadır (24).

Deri testleri uygulamadan sonra reaksiyonun zirvede olduğu dönemde okunmalıdır. Reaksiyon histaminle 8-10. dakikada, alerjenle 15-20. dakikada en yoğun halinde olacağından, hangi yöntemle yapılmış olursa olsun alerji deri testi 15 ila 20. dakikalar arasında değerlendirilmelidir. Reaksiyon değerlendirilirken ödemin en geniş çapı ile ona dik olan çapı cetvelle ölçülür, bu iki ölçüm toplanır ve ikiye bölünür. Bu şekilde hesaplanan ortalama ödem capı 3 mm veya daha büyük, pozitif kontrol 3 mm veya daha büyük ise ve negatif kontrol uygulama yerinde reaksiyon yoksa, prick test pozitif kabul edilir (27)

2.1.1.2. Total IgE düzeyleri

Serum total IgE seviyesi, hastalarda alerji varlığını göstermek için spesifik değildir. Total IgE seviyesi atopi dışındaki bazı klinik durumlarda da yüksek bulunabildiği gibi, bazen de atopik kişilerde de normal seviyede olabilmektedir (26). Ayrıca serum total IgE konsantrasyonu yaşa göre değişkenlik göstermektedir (28).

Alerjik hastalıklarda serum total IgE düzeyleri sensitizasyon derecesi ile güçlü ilişkidir (29). Yaş ile ilişkili faktörlere ilave olarak serum IgE düzeyleri genetik, ırksal ve mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir (30). Ayrıca serum IgE düzeylerinin sigara alışkanlığı ve cinsiyetten etkilendiği gösterilmiştir (31). Alerjik hastalıkların birçoğunda total IgE düzeyleri artmış olmakla birlikte, normalde olabilir (30).

2.1.1.3. Spesifik Ig E

Allergen spesifik Ig E antikorları allerjen ile temas öyküsü olan bireyde duyarlılık gelişip gelişmediğini göstermekte kullanılan en önemli serolojik testlerden biridir. Allerjen spesifik Ig E ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (30).

Serum spesifik Ig E antikorları her allerjen için ayrı ayrı bakılabileceği gibi aynı serumda çoklu allerjen taraması da yapılabilir. Çoklu allerjen tarama testlerinin önemi negatif belirleyici değerinin çok yüksek olmasıdır. İnfantlar için besinleri tarayan çoklu allerjen tarama yöntemleri de geliştirilmiştir (süt,yumurta,balık,buğday,soya vb gibi). Alerjik hastalıkların tanısında hem de tanının dışlanmasında serum spesifik Ig E antikorlarının tek başına kullanılması önerilmez. Serum spesifik Ig E düzeyleri allerjik hastalık yakınması olan kişilerin bir kısmında tespit edilemezken hiç yakınması olmayan bazı kişilerde pozitif olabilir. Serum spesifik Ig E özellikle besin alerjilerinin varlığından ziyade olmadığını göstermekte çok daha etkin bir yöntemdir (31).

2.2. ASTIM

Astım solunum yollarında birçok hücre ve mediatörün katıldığı geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyon özellikle gece ve sabaha karşı gelişen tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, göğüste sıkışıklık hissi, nefes darlığı ve hışıltılı solunum ile seyreden hava yollarının aşırı duyarlılığına neden olur (32).

Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisi araştırmaları temelde üç farklı yöntem kullanılarak yapılmıştır. Bunlar International Study for Asthma and Allergies

in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneğinin uyarlanan anketi ve Aberg anket ve yöntemleridir. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda %2-15 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir (32).

2.2.1. Risk faktörleri

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (33).

2.2.1.1. Kişisel faktörler

i. Genetik: Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk % 60-70'e ulaşmaktadır. Astımın patogenezinde birçok gen rol oynamaktadır (34,35). Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de, astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır (34).

ii. Obezite: Obezite de astım için risk faktörü olarak bulunmuştur (33). Leptin gibi belli mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması söz konusu olabilir (29,33).

iii. Cinsiyet: Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur (33,36). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (33). Bundan başka cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir (37).

2.2.1.2. Çevresel faktörler

i. Allerjenler: İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen (33,38,39), astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (33). Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile aspergillus'un 3 yaşına kadar astım

benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (33,40). Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de bazı çalışmalarda, ev tozu akar allerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuşken (41-43), diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır (44). Hamam böceğinin allerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir (42,45,46). Kedi ve köpeklerin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken (47), diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür (48,49). Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur (33,50,51). Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (52).

ii. Enfeksiyonlar: İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virus (RSV) ve parainfluenza virusu bronşiyolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir (53-55). Bir dizi uzun dönemli prospektif çalışma, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında nın devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir (54). Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (56,57).

Astımdaki “hijyen hipotezi” de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini “nonallerjik” yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (33). Örneğin, büyük kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (33). Diğer yandan, atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (58). Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral enfeksiyonlar allerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak allerjenlere ve viral enfeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır. (32).

iii. Sigara: Sigara iyi bilinen bir solunum yolu irritanıdır. Sigara dumanı total IgE düzeyini artırır. Ayrıca sigara dumanı allerjenlerin solunum yollarındaki etkisi üzerine adjuvan rol oynar.mSolunum yolu epitelinin geçirgenliğini ve dolayısıyla allerjen geçirgenliğini artırır. Ayrıca sigara dumanı bronş hiperreaktivitesini artırır (59).

Gerek prenatal, gerekse de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar dahil, bir dizi zarara yol açmaktadır (33,55,60)

iv. Dış ve iç ortam hava kirliliği: Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir (33,61). Diğer yandan, astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu bir çok çalışmada gözlenmiştir (1,62,63). Hava kirleticilerine solunum yollarının yanıtı; epitelyal hasar, mukosilier klirensin bozulması ve allerjenlerin kolay penetrasyonu şeklindedir (64).

Ev içi alerjenler de astımın kontrolünde önemli bir role sahiptir. Pek çok çalışmada okul çağı çocukluk astımında ev tozu allerjen duyarlılığı gösterilmiştir. Bu allerjenden korunma ile astımın gelişimi önlenabilmektedir (65).

v. Diyet: Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak, çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda ortaya çıktığını göstermiştir. Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve,sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (66).

ISAAC ve ECHRS'nin prevelans çalışmalarında ekvatordan uzaklaştıkça astımın arttığı gösterilmiş, bu artışın D vitamininin sentezindeki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yine bir başka çalışmada da prenatal ve postnatal dönemde D vitamininin alınması koruyucu bulunurken daha sonraki herhangi bir

dönemde ek D vitamini desteğinin astımı arttırabileceğı belirtilmiştir (67). Gözlem çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre ise özellikle çinko, vitamin E ve C, magnezyum içeriğı fakir beslenme ya da sodyum zengin diyetlerin alımı astım riskini arttırmaktadır (68).

vi. Egzersiz: Egzersiz ile oluşan semptomlar wheezing, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Bu şikayetler en yoğun olarak egzersizden 5-10 dakika sonra oluşmakta ve egzersizi bitirdikten 15-30 dakika sonra da düzelebilmektedir. Egzersiz sırasında dakikadaki solunum hacmi artığı için hava alımının çoğı ağız yolu ile olur. Ağız yolu ile alınan hava direkt olarak periferik hava yollarına ulaşır. Havanın ısıtılması ve suyla doyurulması için santral hava yolları ve solunum epitelinin katkısı bulunmaktadır. Bunun sonucunda bronşiyal mukozadaki su kaybı, ozmolariteyi ve pH'ı değıştirerek hava yolunu kurutur. Hiperozmolaritenin mediatör salınımına ve bronkokonstrüksiyona yol açtığı düşünölmektedir (69).

vii. Gastroözofagial reflü (GÖR): Astımlı erişkin ve çocuklarda % 45-% 65 oranında GÖR saptanmaktadır. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte mikroaspirasyonlar veya özefagusun irritasyonu ile refleks olarak bronkokonstrüksiyon oluştuğı düşünölmektedir. Asidik mide içeriğinin ösefagustaki mukozal reseptörleri uyarması sonucunda vagal yoldan bronkospazm gelişir. İkinci teoriye göre asidik mide içeriğinin akciğerlere aspirasyonu sonucunda bronkospazm gelişir. GÖR yukarıdaki iki mekanizma ile erken dönemde bronkospazma neden olurken bronş aşırı duyarlılığını da arttırmaktadır (69).

2.2.2. Astımda prognozu belirleyen faktörler

2.2.2.1. Hastalığın şiddeti

Çocukluk çağı astımında hastaların çoğunluğunda (% 75) hastalık hafif şiddettedir. Bu çocuklar pubertede büyük oranda spontan remisyona girmektedir. Hastaların yaklaşık % 15 inde orta şiddetde astım olup bunlarında bir kısmı pubertede remisyona girmektedir. Geriye kalan % 10 hasta ise ağır astım şeklindedir. Bunların remisyona girme oranı çok düşüktür ve erişkin yaşlarda astımlı olarak kalırlar (70).

2.2.2.2. Semptomların başlama yaşı

Çalışmalar persistan astımlı çocukların büyük çoğunluğunda yaşamlarının ilk yıllarında astım benzeri yakınmalarının olduğunu göstermektedir (71). Uzun dönem takipli olarak yapılan başka bir çalışmada persistan astımlı çocukların % 25 inde yaşamlarının ilk 6 ayından önce wheezinglerinin başladığı, üçte birinde ise wheezingin 3 yaş civarında başladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak semptomları erken yıllarda başlayan persistan astımlı çocuklar kronik havayolu obstrüksiyonu ve semptomlarının devamlılığı açısından büyük bir risk grubunu oluştururlar (72).

2.2.2.3. Atopi

Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %70-80'i allerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen allerjik/atopik astımdır. Atopinin varlığı astımın şiddeti ve devamlılığı ile yakından ilişkilidir. Hayatın ilk yıllarında aeroallerjenlere, süt, yumurta, yer fıstığına karşı allerjik duyarlılığın varlığı astım için belirleyicidir. Pek çok çalışmada erken besin allerjisi, aeroallerjen duyarlılığı, egzeması olan çocukların astım gelişimi ve devamlılığı açısından yüksek oranda risk altında oldukları gösterilmiştir (73,74).

2.2.2.4. Diğer allerjik hastalıkların varlığı

Dermatit, allerjik rinit gibi hastalıkların astım ile beraber bulunmasının prognoza etkisi bilinmemekle beraber, bazı çalışmalar dermatit varlığı ile özellikle okul çağı çocuklarda wheezingin persistan olduğunu göstermektedir (73,74).

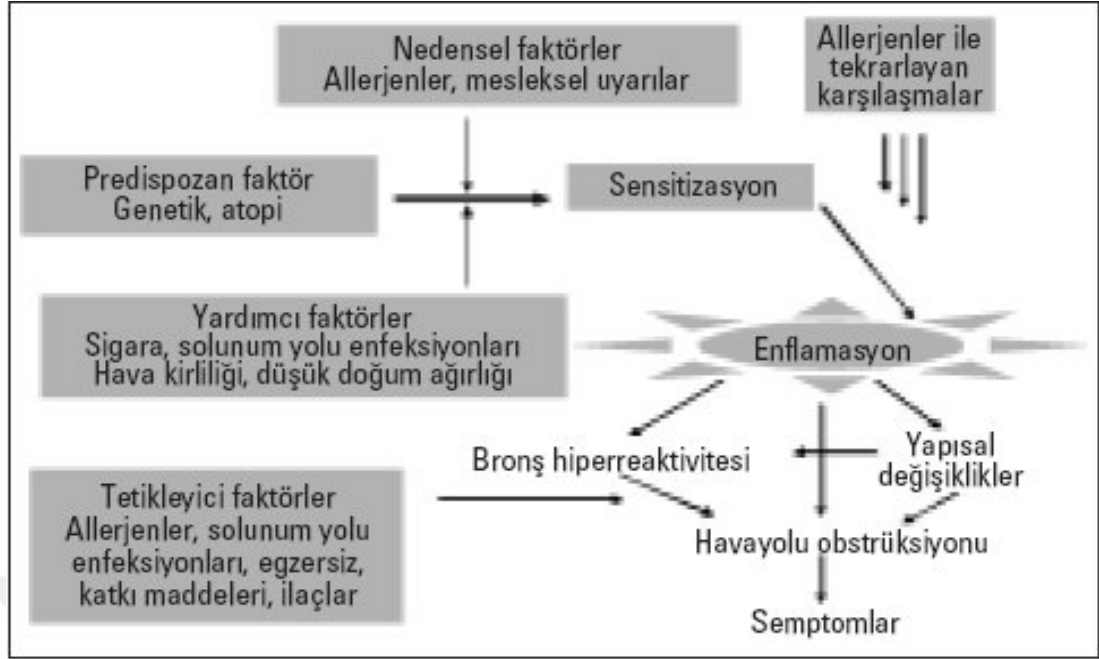
2.2.3. Astımın immünopatolojisi

Astımda erken tip hipersensitivite reaksiyonunun rol oynadığı bir inflamasyon vardır. T hücre aktivasyonu allerjik inflamasyonunun kilit olayıdır. Bu reaksiyonun temeli, erken fazda mediatörlerin salgılanması, geç fazda ise T-lenfosit ve eozinofillerin ortama gelmesi ile sonuçlanan patolojik bir olaydır. Allerjik hastalıkların gelişiminde etkin olan immün yanıtın gelişmesinde anahtar rolü oynayan hücre grubu Th 2 tipi lenfositler; yanıtı yönlendiren temel mediatör IgE ve efektör hücre grubu ise bazofil, mast hücreleri ve eozinofillerdir (75,76).

İnflamasyonun temel taşı herhangi bir allerjene karşı spesifik IgE'nin oluşmasıdır. Allerjik inflamasyonun başlaması allerjenlerin deri, üst ve alt hava yollarınca alınması ile başlar. Genel olarak protein yapıdaki allerjenlerin immün sistemi uyarak bir cevap oluşturabilmeleri için aracı bir hücreye gereksinim duyarlar. 'Antijen sunan hücre' olarak adlandırılan bu hücreler antijenleri T lenfositlerine sunarlar. Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba farklılaşır. Bunlar Th1 ve Th2 lenfositleridir. Bu farklılaşmada rol oynayan en önemli faktör mikro ortamdaki sitokin yoğunluğudur. Mast hücre kaynaklı interlekin-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 (77). Ayrıca sunulan antijen ve antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler) özellikleri de, T lenfositlerinin farklılaşmasında önemlidir. Eğer karşılaşılan antijen bir mikroorganizma ise ve bu farklılaşma Th1 yönünde olursa ortaya çıkan immün yanıt hücresel immünite ve geç tip hipersensivite yönünde olur. Eğer sunulan antijen bir allerjen ise ve farklılaşma Th2 yönünde olursa ortaya çıkan immün yanıt IgE sentezi ve eozinofilik inflamasyon şeklinde olmaktadır (78,79,80). O allerjen için spesifik IgE geliştirmiş kişi artık (duyarlanmış=allerjik=atopik) olarak kabul edilir. Astımda Th2 yönünde immün cevap gelişmektedir. IgE'nin kendisi için yüksek afiniteli reseptör taşıyan mast hücresi (dokuda) ve bazofil (dolaşımda) hücrelerine bağlanması allerjik inflamasyonun ilk klinik bulgusu olan erken faz reaksiyonun oluşması için gereklidir. Daha önceden duyarlanmış yani IgE oluşmuş bir kişide, deri veya solunum yolu ile tekrar aynı allerjen veya çapraz reaksiyon gösterebileceği bir allerjen ile karşılaştığında, allerjen mast hücresi ve bazofil üzerinde kendisi için hazır bekleyen IgE molekülüne bağlanarak bu hücrelerin aktive olmasına neden olur. Ayrıca dolaşımda düşük affiniteli IgE reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofajlara da bağlanır (77). Erken faz yanıtta salgılanan mediatörler bronş düz kas kasılması, damar yatağı geçirgenlik artışı ile birlikte ödem, vazodilatasyon, sekresyon artışı bronş-bronşiyol lümeninde daralmaya neden olur ve duyuşal sinir liflerini ve mukus sekresyonunu stimüle ederler. Bu degranülasyon klinik olarak deri allerjisi olan bir kişide ödem, eritem; nazal allerjisi olan bir kişide burun akıntısı, hapşırma, kaşıntı; astımlı bir kişide ise wheezing, nefes darlığı şeklinde görülür. Erken faz cevabın ağırlığı hastalığa göre değişmektedir. Astımda erken faz yanıtı klinik olarak çok önemli bir semptom oluşturmazken,

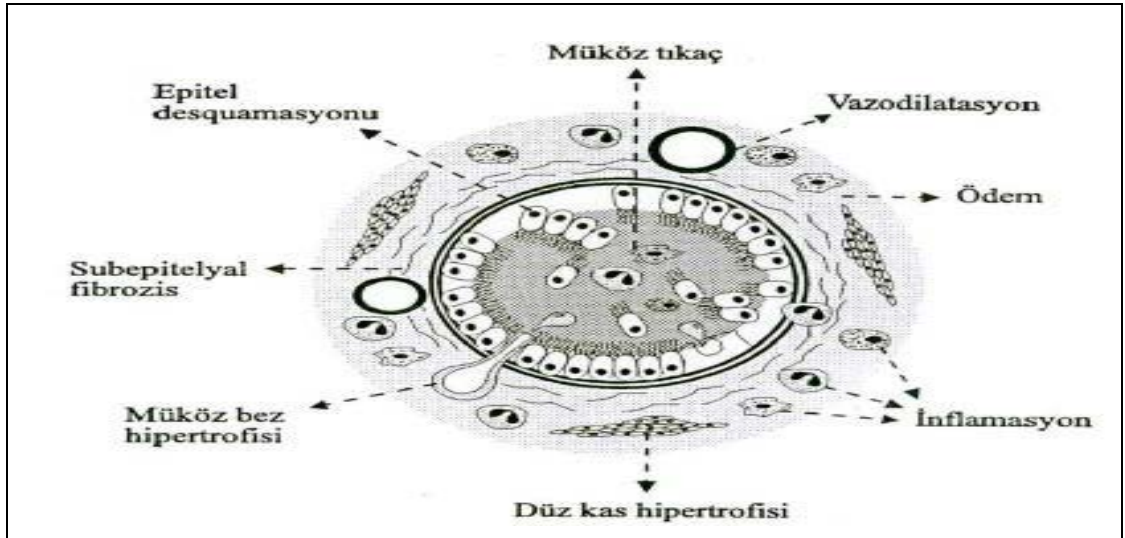
atopik dermatitte ve özellikle allerjik rinitte en şiddetli semptomlar mediatör bağımlı erken faz yanıtı sırasında gözlenir (76,78,81). Erken faz cevaptan 6-8 saat sonra asıl olarak hücrel elemanların rol aldığı geç faz yanıt gözlenir. Astımda inflamasyon, geç evre reaksiyonu sonucunda ve pek çok hücrenin birbiri ile kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar. Havayolu inflamasyonunun karakteristik özelliği havayolu mukozasında ve lümende artmış miktarda aktive olmuş eozinofil, mast hücresi, makrofaj ve T-lenfosit içermesidir. Astım asemptomatik olsa bile bu değişiklikler bulunabilir ve hastalığın klinik şiddeti ile yakından ilişkilidir. Mast hücresi sadece erken faz cevabında değil geç faz yanıtında da önemlidir. İnflamatuvar yanıtı bağı olarak dokuda gelişen vasküler kaçak, aşırı mukus salgılanması, epitel hasarı sonucu hava yolunda daralma meydana gelirken inflamasyonun kronikleşmesi ile hava yolu duvarında kalıcı değişiklikler başgösterir (82). Tüm bu hücrelerin yanında trombositlerin de inflammatuar yanıtın önemli bir komponenti olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Spesifik alerjen ya da anti-IgE antikollarını bağlayarak IgE tarafından uyarılan yani aktive olan trombositler kemokin, sitokin ve koagülasyon faktörleri gibi birçok inflammatuar faktör sentezler ve böylece agregasyon, adhezyon ve trombüs formasyonunu ve ayrıca eozinofil, monosit ve nötrofillerin fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar (13). Trombosit hacmi (Mean platelet volume, MPV) trombosit aktive olduğunda artar, bu nedenle MPV seviyesi trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılabilir (14). Ancak astım gelişimi için inflamasyon tek başına yeterli değildir. Son gelişmelere göre astım fizyopatolojisinde iki temel unsur, kronik inflamasyon ve havayolunun yeniden yapılanması (remodeling) dir. Kronik inflamatuvar olaya paralel olarak gelişen bronş epitelindeki yeniden yapılanma (remodeling) yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olur (83). İnflamasyon ve yeniden yapılanma birbirine paralel ve birbirlerini güçlendirerek ilerler (79,84).

Astımda hastalığın temelini oluşturan inflamasyona bağı olarak meydana gelen yapısal değişiklikler, havayolu hiperreaktivitesi ve hava yolu obstruksiyonu, hastanın klinik semptomlarından (öksürük, 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 (85)(Şekil 1).



Şekil 1. İnflamasyon, Havayolu Duyarlılığı, Semptom İlişkisi (86).

2.2.4. Astımın patofizyolojisi



Şekil 2. Astımın Patofizyolojisi

2.2.4.1. Havayolu düz kas spazmı

Astımın en önemli karakteristik özelliklerinden birisi çeşitli uyaranlarla akut havayolu obstrüksiyonu anlamına gelen havayolu hiperreaktivitesidir. Bronş düz kasında oluşan kontraktıl cevap aşırı bir havayolu daralmasına sebep olur (76)(Şekil 3).

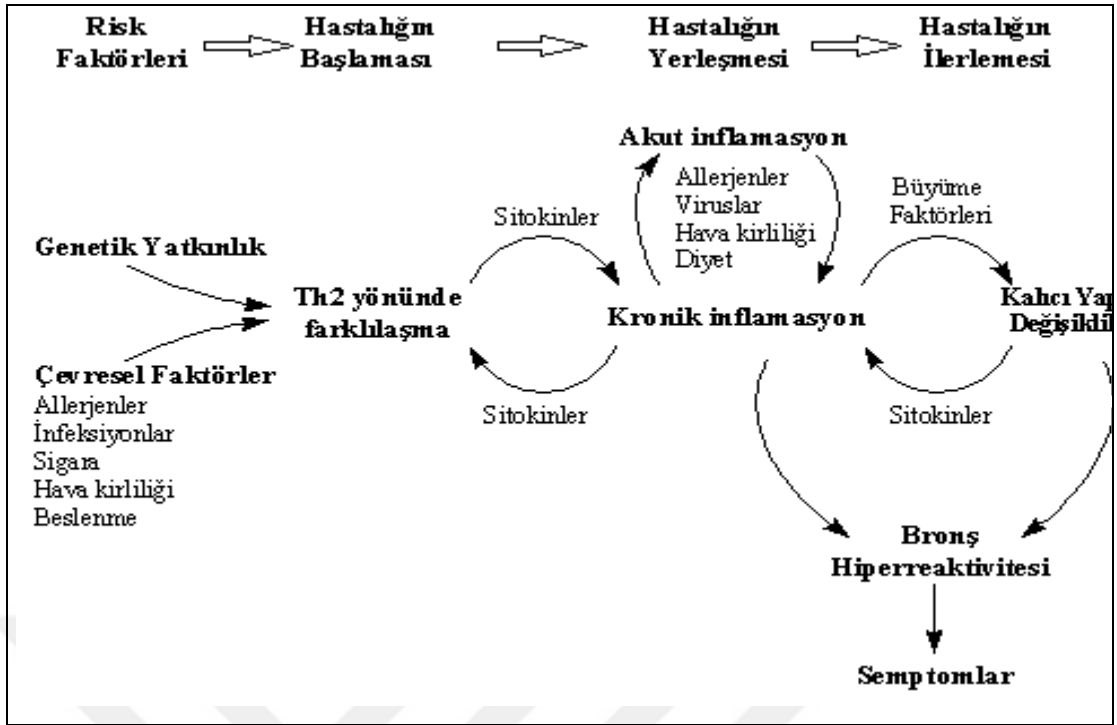
Havayolu düz kası nöroregülatuar kontrol altındadır ve vagus siniri ile innerve edilir. Bu sinirin hem direkt aktivasyonu hemde refleks mekanizma ile asetil kolin sekresyonu etkilemesi bronş kaslarında kontraksiyona sebep olur (76).

2.2.4.2. Havayolu mukoza ödemi

Bronş düz kas kontraksiyonuna sebep olan mediyatörler kapiller membran permeabilitesini arttırarak mukozal ödeme neden olurlar (76).

2.2.4.3. Mukus hipersekresyonu

Şiddetli astımın karakteristik özelliklerinden biri mukus yapımının artmasıdır. Mukus mekanik olarak havayolu lümenini daraltır ve şiddetli astımda yapışkan tıkaçlar havayolunu oblitere eder (76).



Şekil 3. İnflamasyon ve Havayolu Hiperreaktivite İlişkisi (87)

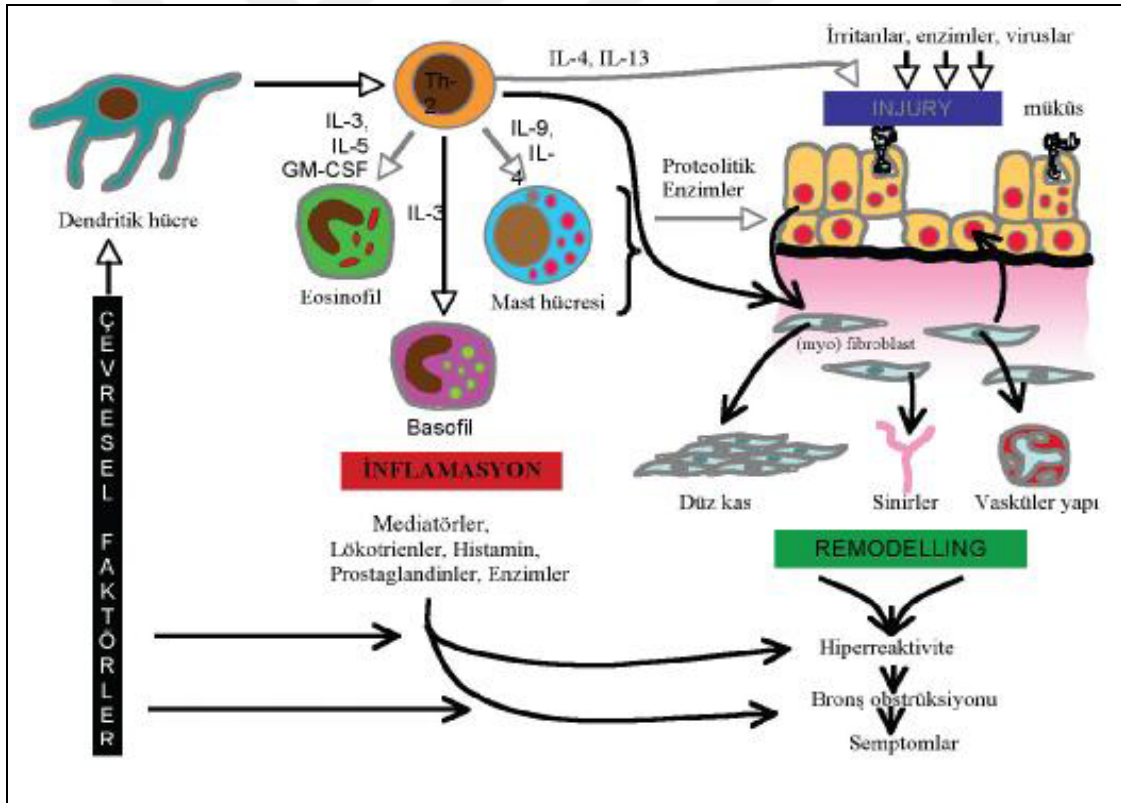
2.2.4.4. İnflamasyon

Havayolu inflamasyonu astımın karakteristik özelliğidir. İnflamasyonun paterni hastalığın evresine (akut, kronik veya yeniden yapılanma fazı) bağlıdır. Havayolu inflamasyonunun derecesi hastalığın şiddetine, tekrarlama sayısına göre değişkenlik gösterir ve hastanın tedaviye cevabını belirleyebilmektedir.

Astım inflamasyonun şekillenmesinde astımlı kişinin genetiği ve kişinin yaşadığı çevre belirleyici faktörlerdir. Yaşamın erken dönemlerinde geçirilen enfeksiyonların ve endotoksin maruziyetinin immün sistemi Th1 yönüne kaydırarak, mikroorganizmalar ile az karşılaşmanın ise tercihi Th2 tipine yönlerdiği görüşü hijyen teorisinin temelini oluşturmaktadır. Daha sonra allerjenler, özellikle viral enfeksiyonlarla karşılaştığında solunum yollarında ve alveol duvarında akut inflamasyon gelişir. Bu tekrarlayan inflamasyonlar nedeniyle bronş ve bronşiyol duvarında yeniden yapılanma (remodeling) oluşarak enfeksiyon kronikleşir (76).

2.2.4.5. Remodeling (yeniden yapılanma)

Son zamanlarda bazı kanıtlar astımlı hastalarda geri dönüşümsüz bir obstruksiyon olduğunu göstermektedir (88). Allerjik astımda erken ve geç faz yanıt sırasında inflamasyona paralel seyreden ve hastalık semptomlarında önemli rol oynayan bir özel tablo olan bu durum havayolu remodelingi olarak tanımlanmakta ve ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasını göstermektedir. Havayolundaki yeniden yapılanmanın astımda; bazal membranda kalınlaşma, havayolu düz kas hipertrofisi, mukus bezlerinde goblet hücre hiperplazisi, angiogenezis (vasküler hiperplazi) ve kollojen birikimi gibi pek çok komponenti tanımlanmıştır. Bu histolojik özellikler kalıcı gibi görünmektedir ve tedavi ile geri dönmez (89). (Şekil4)



Şekil 4. Astımda Havayollarında İnflamasyon Ve Remodeling (89)

2.2.5. Astımın sınıflandırılması

Astım; etyolojik faktörler, hastalığın şiddeti ve havayolu akımının kısıtlanmasına dayanılarak sınıflandırılır. Genellikle klinik bulgulara, semptomların tedavisi için kullanılan β 2-agonist miktarına ve akciğer fonksiyon testlerine dayalı sınıflamalar kullanılır. Buna göre sınıflamanın inflamasyon düzeyiyle paralel olduğu da gösterilmiştir. Bu değerlendirmede, tedavi öncesi astım şiddeti sınıflandırması intermittan ve hafif, orta, şiddetli persistan şeklindedir (90). Eğer bir hasta tedavi altında ise sınıflandırma hastanın var olan klinik bulgularına ve o anda hastanın aldığı günlük tedavi basamağına göre yapılmalıdır. Örneğin; orta persistan astım semptomları olan bir hasta bulunduğu basamak için uygun idame tedavisi almasına rağmen orta persistan astım olup olmadığı yönünden yeniden dikkatle incelenmelidir. Bu sınıflandırma şeması kronik olarak hastalığın şiddeti ile ilişkilidir, sadece intermittan semptomları olan (küçük çocuklarda viral enfeksiyon ile tetiklenen astım gibi) hastaların sadece akut alevlenmeler sırasında akciğer fonksiyonları bozulmaktadır (90,91).

2.2.5.1. Astımın şiddetine göre sınıflandırılması

Semptomların derecesi, SFT değerlerinde oluşan azalmalar ve semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarlarına bakılarak hastalığın şiddeti tayin edilir (32).

1. Hafif intermittan astım: En az son üç aydır semptomlar haftada birden az oluyor, kısa sürede geçiyor, noktörsal semptomlar ayda ikiden az oluyorsa ve alevlenmeler dışında hasta asemptomatik ve solunum fonksiyonları tamamen normal (PEF değerleri beklenenin, ya da hastanın en iyi değerinin % 80'inden daha fazla, günlük PEF değişkenliği % 20'den az) ise hastada hafif intermittan astımın varlığından söz edilir (32).

2. Hafif persistan astım: En az son üç aydır semptomlar haftada birden fazla, ancak günde birden az oluyor, günlük aktiviteyi ve uykuyu etkiliyorsa, kronik semptomlar nedeniyle hastanın hemen her gün bronkodilatör ilaç gereksinimi oluyorsa, noktörsal semptomlar ayda ikiden fazla oluyorsa ve PEF değerleri %

80'nin üzerinde, ancak günlük PEF değışkenliğı % 20-30 arasında ise hastada hafif persistan astımdan söz edilir (32).

3. Orta persistan astım: Her gün semptomu olan, semptomlar nedeniyle günlük aktivitesi ve uykusu etkilenen, haftada birden fazla nokturnal semptomu olan, semptomları gidermek için her gün bronkodilatör ilaç kullanan, PEF değerleri % 60-80 arasında ve günlük PEF değışkenliğı % 30'dan fazla olan hastalardır (32).

4. Ağır persistan astım: Bu grup hasta sürekli semptomatiktir. Tedaviye rağmen sık alevlenmeler olur, çok sık gece semptomları ile uyanır, hastalık nedeniyle günlük aktiviteleri sınırlanmıştır. PEF değerleri % 60'ın altında, günlük PEF değışkenliğı % 30'dan fazladır.

Astımda inflamasyonun gösterilmesi ve hastalık şiddetinin saptanması, tedavinin planlanmasında önemlidir (32).

2.2.6. Astımda tanı

Uygun tedavinin yapılabilmesi için astımda doğru tanı konulması gereklidir. Astım semptomları aralıklı olabilir ve hasta ile hekimin gözünden kaçabilir ya da özgül olmadığından yanlış tanı konabilir. Çocuklarda bronşit ya da krup'un çeşitli şekilleri gibi yanlış tanıların konulması, uygun olmayan tedavilerin verilmesiyle sonuçlanabilir (32).

2.2.6.1. Klinik özellikler

2.2.6.1.1. Öykü

Çocuklarda astım tanısı büyük oranda öyküden konulur. Kronik inflamasyon, tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı epizodlarıyla karakterize solunum yollarının aşırı duyarlılığına neden olur. Bu epizodlar sırasında akciğerlerde bronşlarda farklı şiddette daralmalar olur. Allerjenle karşılaşma sonrası nefes darlığı bulgularının ortaya çıkması, semptomların sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değışiklik göstermesi, ailede astım veya atopik hastalık bulunması tanı rehberlerinde başlıca yararlanılan bulgulardır. Bunların yanında sigara dumanı, kokular veya egzersiz gibi non-spesifik tetikleyiciler ile semptomların artışı, geceleri

semptom şiddetinin artışı, astım tedavilerine yanıt verilmesi de tanıda yararlanılan diğer faktörlerdir. Astım tanısı koyarken yanıtlarından yararlanılacak sorular vardır (32):

- Hastanın hiç hışıltı/ wheezing atağı oldu mu? Eğer evet ise kaç kez hışıltısı oldu?

- Hastanın geceleri şiddetli öksürüğü oluyor mu?

- Hastanın egzersiz yaptıktan sonra wheezing veya öksürüğü oluyor mu?

-Aeroallerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın hışıltı/ wheezing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu?

- Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu? Veya soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu?

- Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu?

2.2.6.1.2. Fizik muayene

Astım semptomları hem zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden hem de epizodlar şeklinde belirebildiğinden hastalar akut atak dışında başvurduğunda fizik muayeneleri tamamen normal olabilir. Akut atak sırasında ise obstrüksiyonun derecesi ile değişen bulguları vardır. Atağın şiddetine göre ortopne, dispne, takipne, yardımcı solunum kaslarının kasılması, siyanoz, bilinç bulanıklığı gibi fizik muayene bulguları saptanır. Dinlemekle ral ve ronküs duyulur. Obstrüksiyon şiddetli ise wheezing kulakla duyulabilir ve hastada “sessiz akciğer” denilen hava giriş ve çıkışının tamamen durması ile ilişkili ağır tablo ortaya çıkabilir. Kronik astımlı çocuklarda fıçı göğüs (göğüs önarka çapının artması) saptanabilir (32).

Astımlı olgularda fizik muayenenin temel amacı hastalığa eşlik eden durumlar, atağın nedeni, olası komplikasyonlar ve hastalığı taklit edebilen diğer tanıların ekarte edilmesidir (9).

2.2.6.2. Astımda laboratuvar bulguları

i. Solunum fonksiyon testleri

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı, izlemi ve kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitateyi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular (32).

Akciğer fonksiyonlarının ölçümü astımın şiddetini değerlendirmede, astımın takibinde ve hastanın tedaviye olan cevabını izlemede çok önemlidir. Astımda obstrüksiyonun derecesinin saptanmasında değişik parametreler kullanılmaktadır. Bunların içinde en sık tercih edilenler; zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve ekspiratuar tepe akım hızı (PEF)'dir. FVC: Sağlıklı kişilerde vital kapasiteye (VC) eşittir, fakat obstrüktif hastalıklarda daha düşüktür. FEV1'deki azalma, büyük hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür. Astım, FEV1/FVC oranında (Tiffeneau indeksi) düşme ile tanımlanan obstrüktif bir akciğer hastalığıdır (92).

Semptomların alevlenme döneminde tipik spirometrik anormallikler; FEV1, PEF, FEV1/FVC oranında düşüş ve FEV1 düzeyinde bronkodilatör sonrası % 12- % 15 arası değişen artıştır. Akciğer volümündeki diğer anormallikler; VC azalma ve TLC ve RV de artıştır (93).

Reversibilite FEV1 veya PEF'deki hızlı düzelmeyi ifade eder. Kısa etkili inhaler β_2 - agonist alımının hemen sonrasında veya inhaler kortikosteroid gibi etkili astım ilaçları kullanımı ile günler veya haftalar içinde FEV1 veya PEF'deki artışa bakılarak yapılan bir değerlendirmedir (32).

Değişkenlik/variabilite bir gün içinde veya günler, haftalar ya da aylar içindeki değişimi araştırmak amacıyla PEF kayıtlarının tutulması ile araştırılır. Havayollarında değişen oranlarda obstrüksiyon varlığına işaret ettiğinden astım tanısında oldukça değerli bir kriterdir (32).

Spirometre Birçok hastalıkta azalmış FEV1 değerleri ölçüldüğünden astıma ait hava yolu darlığını göstermede en güvenilir ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0.90, erişkinlerde ise >0.75'dir. Daha düşük olması havayollarında obstrüksiyona işaret eder (32).

PEF spirometre cihazına gerek olmadan da ölçülebilir. PEFmetre cihazları hem pratik, ucuz ve kolay kullanılmaları hem de küçük boyutlu olmaları nedeni ile tercih edilmelidir. Astımlı hastaların evdeki takip ve tedavilerinde PEF ölçümlerinden yararlanılır. PEF ölçümlerinde en uygun yöntem, hastanın semptomlu dönemlerdeki ölçüm değerlerini yine kendine ait semptomsuz iyi bir döneminde elde edilen en iyi ölçüm değerleri ile kıyaslamaktır. PEF genelde günde iki kez ölçülür. Genellikle sabah (herhangi bir ilaç almadan) ve akşam PEF ölçümü yapılması yeterli olur. Çoğunlukla sabahları en düşük, akşam ise en yüksek değerler kaydedilir. Gün içinde PEF değişkenliği hesaplanırken en yüksek, en düşük ve ortalama PEF değerlerinden yararlanılır (32).

PEF variabilite/değişkenlik : $\frac{(\text{en yüksek PEF} - \text{en düşük PEF}) \times 100}{\text{Ortalama PEF}}$

Ortalama PEF

Klinik uygulamalarda solunum yolları labilitesini gösteren en iyi yöntemin bir hafta boyunca sabah bronkodilatör öncesi yapılan en düşük PEF ölçümünün en yakın zamanda ve en iyi PEF ölçümüne oranlanarak elde edilen PEF indeksi olduğu belirtilmektedir. Bu uygulamada günde tek ölçüm yapıldığı için PEF variabilitesine göre daha kolay bir metoddur. Özellikle nefes darlığı semptomlarını algılaması düşük hastaların havayolu obstrüksiyonunu kendi kendilerine izlemelerine ve bu sayede erken dönemde atak tedavisine başlamalarına olanak tanınması açısından en yararlı yönteminin PEFmetre ile PEF ölçümleri olduğu kabul edilir (32).

ii. Bronş provakasyon testleri

Solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, astım öyküsü veren hastalarda bronş hiperreaktivitesini göstermek amacı ile yapılır. Bu amaçla metakolin ya da histamin gibi hava yollarını daraltan maddeler kullanılmaktadır. Burada amaç FEV1 de bazal değere göre % 20 düşüş sağlayan dozu bulmaktır. Bu değer ne kadar düşükse, havayolu aşırı duyarlılığı o kadar fazla anlamına gelir. Ayrıca egzersiz ile

de bronş provokasyonu yapılmakta ve testin pozitif kabul edilmesi için egzersizden sonra bazal değerlere göre FEV1 de en az % 10'luk bir düşüşün saptanması gerekir (94).

iii. Akciğer filmi

Yeni tanı alan hastalarda göğüs filmi astımla beraber olabilecek hastalıkları ekarte etmek için çekilmelidir. Akut alevlenme esnasında sıklıkla havalanmada artış ve mukus tıkaçlarının oluşturduğu atelektazi görülür. Şiddetli astımda pnömotoraks ve pnömomediastinum da görülebilir (32).

iv. Total IgE düzeyi

Total IgE ölçümünün astım tanısının konulmasında bir değeri yoktur. Yüksek düzeyler allerjik astım tanısı koydurmadığı gibi düşük düzeyler de tanıyı ekarte ettirmez (32).

v. Deri testleri ve radioallergosorbent test (RAST)

Radioallergosorbent test ile kanda spesifik IgE düzeyleri saptanabilir. Atopiyi araştırmak için yapılan testlerdir. Astımın tanısından ziyade hastalığın etiyolojisini saptamada faydalıdır. Bunun için epidermal deri testleri (skin prick test) de kullanılmaktadır. Deri testleri veya serumda spesifik IgE ölçümlerinin pozitif olması astım veya allerjik hastalık tanısı koydurmaz, çünkü bazı bireylerin testleri pozitif olmakla beraber allerjik hastalıkları yoktur. Bu kişilerde tolerans mekanizmalarının kişiyi allerjik hastalıklardan koruduğu düşünülebilir (32).

vi. Periferik beyaz küre sayısı

Periferik hücre sayısının astım tedavisine az bir katkısı olsa da, eozinofillerin artışı hem astım tanısını koymada hem de astımın şiddetini belirlemede yardımcı olabilir. Çocuklarda artmış absolü eozinofil sayısı ilerideki astım riski için gösterge olabilir. Eozinofili, kandaki eozinofil sayısının periferik kandaki total lökositin % 10'undan fazla olması veya absolü değer olarak 1 mm^3 kanda 300'ün üstünde, periferik yaymada $>4\%$ olmasıdır. Astımda balgamda veya nazal sürüntüde eozinofili saptanmakla birlikte kanda eozinofili beklenen bir bulgu değildir. Bu

nedenle bir kişide eozinofili ile karşılaşıldığında astım ile birlikte seyreden eozinofilik akciğer hastalıkları akla gelmelidir (95).

vii. Kan gazları

Arteriel kan gazı ölçümleri, havayolu obstrüksiyonundaki arteriel oksijenizasyonu ve karbondioksit düzeylerini yansıtır. Kan gazı analizleri astımın akut alevlenme döneminde ve 30-60 dakikalık periyotta tedaviye cevabın olmadığı, akciğer fonksiyon testlerinin şiddetle bozulduğu durumlarda ölçülmelidir (96).

2.2.7. Ayırıcı tanı

Wheezing astımla ilişkili bir semptomdur, infant ve çocukluk döneminde sık görülen klinik bir bulgudur. Aşağı yukarı çocukların % 20'si 1 yaşına, % 33'ü 3 yaşına, % 50'side 6 yaşına kadar en az bir kez wheezing atağı geçirebilir. Bu episodların büyük bir kısmı viral solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenir. Bu yaş grubunda wheezing oluşturacak pekçok faktör akılda tutulmalıdır (95,97).

Erken çocukluk döneminde astım tanısı ağırlıklı olarak klinik değerlendirme ve fizik inceleme üzerine kuruludur. En sık belirlenen bulgular öksürük ve hışıltı/wheezing dir. Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persistan hışıltıya sebep olan astım dışı nedenlerin mutlaka araştırılması gerekir. Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre çocuklar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi ile ilgili bazı ipuçları yakalamak mümkün olabilir (95,97).

1. Geçici erken wheezing: İlk üç yaşta ortaya çıkıp kaybolan wheezing genellikle prematürite ve ebeveyn sigara içimi ile ilgili bulunmuştur. Muhtemelen azalmış akciğer boyutları nedeni ile akciğer fonksiyonları bozuktur, zaman içinde normale dönerler (32).

2. Persistan erken başlangıçlı wheezing (<3 yaş): Bu çocuklarda genellikle akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan wheezing olup beraberinde sıklıkla atopi ve ailede allerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar genellikle okul çağında da devam eder, bazılarında semptomlar 12 yaşında da devam etmektedir. İki yaş altı çocuklarda sıklıkla respiratuvar sinsisyal virus daha

büyüklerde ise rinovirus başta olmak üzere diğer viral etkenlerle wheezing gelişir (32).

3. Geç başlangıçlı wheezing /astım: Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin çağda da devam eder. Genelde özgeçmişlerinde atopi, sıklıkla atopik dermatit ve ailede allerjik hastalık hikayesi vardır. Solunum yollarındaki patoloji astım ile uyumludur (32).

Bu kategoriler incelendiğinde sık tekrarlayan wheezing atakları, aktivite ile artan wheezing ve/veya öksürük, viral enfeksiyonların eşlik etmediği gece öksürükleri, semptomların üç yaş sonrasında da devam etmesi astımı kuvvetle düşündüren faktörlerdir. Küçük çocuklarda astım gelişme riski klinik yaklaşım ile yani ‘modifiye astım prediktif indeksi’ne göre konur (Tablo 1). Bu indekse göre 3 yaşından küçük çocuklarda son 1 yıl içinde bir günden uzun süren 3’ten fazla hışıltı atağı olması ve hışıltı ataklarının gece uykusunu etkilemesi durumunda major ve minor kriterler değerlendirilir. En az bir major kriterin veya en az 2 minor kriterin varlığı hışıltılı çocukların astım semptomlarının 6 yaş sonrasında devam edebileceğine işaret eder (32).

Tablo 1. Modifiye Astım Prediktif İndeksi (32)

<u>Major Risk Faktörleri</u>	<u>Minor Risk Faktörleri</u>
- Ailede astım	- Eozinofili ($\geq\%4$)
- Atopik dermatit	- Soğuk algınlığı olmadan wheezing
- Aeroallerjen duyarlılığı	- Allerjik rinit
	-Gıda allerjisi tanısı

Astım çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan birisi olmasına rağmen her zaman spesifik klinik semptomlarla seyretmediğinden tanıda bazı zorluklara neden olmaktadır. Astıma benzer şekilde kronik hışıltının eşlik ettiği intermittant öksürük yapan en sık hastalıklar rinosinüzit veya GÖR’dür. Hayatın erken dönemlerinde tekrarlayan aspirasyon pnömonisi, yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi ve konjenital hava yolu anomalisi,

adolesenlarda vokal kord disfonksiyonu, pulmoner parazitik enfestasyonlar astım semptomlarını taklit eden diğer hastalıklardır (98) (Tablo 2).

Tablo 2. Astım Ayırıcı Tanı (98)

Üst Solunum Yolu Patolojileri
-Alerjik rinit, kronik sinüzit, rinosinüzit -Tonsiller veya adenoid hipertrofi -Burunda yabancı cisim
Orta Solunum Yolları Patolojileri
-Laringotrakeobronkomalazi, laringeal veb, kist veya stenoz -Laringotrakeobronşit -Vokal kord disfonksiyonu, vokal kord paralizi -Takeaözofageal fistül, toksik madde inhalasyonu -Vasküler ring veya hava yoluna dışardan bası (tümör gibi) -Yabancı cisim aspirasyonu -Pasif sigara içiciliğine bağlı kronik bronşit
Alt Solunum Yolları Patolojileri
-Bronkopulmoner displazi -Gastroözefageal reflü -Kistik fibrozis, immünyetmezlik, kronik aspirasyon, immotil silia sendromu, primer silier diskinezi, -Alerjik bronkopulmoner mikozlar (aspergillozis gibi) -Bronşiolitis obliterans obliterans, viral bronşiolit -İnterstisyel akciğer hastalıkları -Eozinofilik Pulmoner İnfiltrasyonlar (Löfller sendromu, akut eozinofilik pnömöni, kronik eozinofilik pnömöni, idiyopatik hipereozinofilik sendrom) -Churg-Strauss vaskülit -Pulmoner hemosiderozis -Tüberküloz, pnömöni, hipersensitivite pnömonileri -Akciğer ödemi -İlaçlarla ilişkili kronik öksürük (beta-bloker, anjiyotensin konverting enzim (ACE))

2.2.8. Astımda tedavi

Çocukluk çağı astımında tedavinin amacı; gündüz ve gece minimal veya hiç semptomun olmaması, minimal veya hiç alevlenme olmaması, aktivitesinde kısıtlanma olmaması ve yaşam kalitesinin bozulmasının önlenmesi; okul veya ebeveynlerin iş gücü kaybının olmaması ve kısa etkili tedavilerin minimal kullanımıdır. Hastalar antiinflatuar ilaçları kullandıkları sürece inflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelmeler sağlanır. Bu arada eğer hastanın semptomları ortaya çıkarsa bronkodilatör ilaçlarla araya girilir. Dolayısı ile astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanabilir (32):

- i- Astımı kontrol altına alan ilaçlar (Anti-inflatuar ilaçlar)
- ii- Semptom giderici ilaçlar (Bronkodilatörler)

2.2.8.1. Kontrol edici ilaçlar

Bu grup ilaçlar hava yollarındaki inflamasyonu baskımlarken semptomlarda düzelme, solunum fonksiyonlarında normalleşme, bronş hiperreaktivitesinde azalma ve hastanın yaşam kalitesinde artışa neden olurlar (32).

- 1- Steroidler
- 2- Kromolin ve nedokromil
- 3- Lökotrien antagonistleri
- 4- Uzun etkili β 2-agonistler
- 5- Teofilin

2.2.8.1.1. 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 (99). İn hale 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 (100-101)

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 (102).

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 (100).

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 (100,103).

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 (104).

2.2.8.1.2. 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 (105)

2.2.8.1.3. 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, lökotrienlerin 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 (106,107). 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 (108).

2.2.8.1.4. 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 (109).

2.2.8.1.5. 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 (100-112).

2.2.8.1.6. 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 (100,110).

2.2.8.1.7. Anti-IgE (Omeluzimab)

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 uygulananı, 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 (113).

2.2.8.2. Semptom giderici ilaçlar

Bronkokonstrüksiyonu düzelterip, buna bağlı ortaya çıkan nefes darlığı, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomları kısa sürede gideren rahatlatıcı ilaçlardır. Bu ilaçlar yakınmaların olduğu dönemde oluşan semptomları gidermek için kullanılırlar (32).

1-Kısa etkili β 2-agonistler

2-Antikolinerjikler

3-Sistemik steroidler

2.2.8.2.1. 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 profilaktik 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 (114).

2.2.8.2.2. Antikolinerjikler

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 (100). Düz kas kontraksiyonunu, mukus sekresyonunu ve mukozal ödemi önler. İpratropium inhalasyonu ağızda kuruluk ya da acı bir tat bırakabilir, yan etkisi bradikardidir (115).

Daha önce hiç tedavi almamış hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır. Olgular astım ağırlığı açısından değerlendirilmeli,

hasta intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, şiddetli persistan ise 4-5. basamaktan tedavi başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilerek (Tablo 3-4) tekrar düzenlenmelidir (92).

Beş yaş ve altındaki çocukların önemli bir bölümünde astım benzeri semptomlar kendiliğinden remisyona girer. Bu nedenle söz konusu yaş grubunda astım tedavisini sürdürme gereksinimi yılda en az iki kez değerlendirilmelidir. Her tedavi basamağında, şikayetlerin giderilmesi için bir rahatlatıcı ilaç (çabuk etkili bronkodilatör, kısa ya da uzun etkili) verilmelidir. Bununla birlikte, rahatlatıcı ilaçların sık kullanılması kontrol altında olmayan astımı tanımlayan öğelerden biridir ve kontrol edici tedavinin artırılması gereğini gösterir. Buna göre, rahatlatıcı tedavi gereksinimini azaltmak ya da ortadan kaldırmak hem önemli bir hedef hem de tedavi başarısının bir ölçüsüdür. Tedavi, tüm yaş gruplarında hastalığın kontrol durumuna göre ayarlanmalıdır. Hastanın astımı almakta olduğu tedaviyle kontrol altında değilse bir basamak yukarıya çıkılmalıdır. Hasta en az üç aydır kontrol altındaysa tedavi bir basamak inilebilir (92).

Tablo 3. İnfant Ve Küçük Çocuklarda(≤5 Yaş) Astım Basamak Tedavisi (98)

Hastalığın Şiddeti	Günlük Tedavi
Basamak 4 Şiddetli Persistan	Önerilen Tedavi: yüksek doz İKS+uzun etkili b-agonist eğer gerekirse sistemik kortikosteroid tablet veya şurup uzun dönem
Basamak 3 Orta Persistan	Önerilen Tedavi:düşük doz İKS+ uzun etkili b-agonist veya orta doz İKS Alternatif Tedavi:düşük doz İKS+LTRA veya teofilin İhtiyaç Olursa: Önerilen Tedavi: orta doz İKS+uzun etkili b-agonist Alternatif Tedavi: orta doz İKS+LTRA veya teofilin
Basamak 2 Hafif Persistan	Önerilen Tedavi:düşük doz İKS Alternatif Tedavi:kromolin veya LTRA
Basamak 1 Hafif İntermittan	Günlük tedaviye ihtiyaç yok

İKS: inhale kortikosteroid; LTRA: lökotrien reseptör antagonisti

Tablo 4.Çocuklarda (>5 Yaş) Astım Basamak Tedavisi (98)

Hastalığın Şiddeti	Günlük Tedavi
Basamak 4 Şiddetli Persistan	Önerilen Tedavi:yüksek doz İKS+ uzun etkili b-agonist ve eğer gerekirse sistemik kortikosteroid tablet veya şurup uzun dönem
Basamak 3 Orta Persistan	Önerilen Tedavi: düşük-orta doz İKS+ uzun etkili b-agonist Alternatif Tedavi: orta doz İKS dozuna yükseltmek veya düşük orta doz İKS veya teofilin İhtiyaç Olursa: Önerilen Tedavi: orta doz İKS yükseltmek+ uzun etkili b-agonist Alternatif Tedavi:artmış İKS+lökotrien düzenleyici veya teofilin
Basamak 2 Hafif Persistan	Önerilen Tedavi: düşük doz İKS Alternatif Tedavi: kromolin, lökotrien düzenleyici, nedokromil veya teofilin SR (serum konsantrasyonu 5-15 m/ml)
Basamak 1 Hafif İntermittan	Günlük tedaviye ihtiyaç yok

İKS: inhale kortikosteroid; LTRA: lökotrien reseptör antagonisti

2.3. MPV VE DİĞER KAN SAYIMI PARAMETRELERİ

Tam kan sayımından elde edilen temel parametreler eritrosit (RBC), lökosit (WBC), trombosit (PLT) ile bunların morfoloji ve büyüklükleridir. WBC ve PLT inflammatuar ve immunolojik durumlardan etkilenen göstergelerdir. Eritrositler ve eritrosit morfoloji ve büyüklük göstergeleri (hemoglobin [Hb], hematokrit [Htc], ortalama eritrosit hacmi [MCV]) başlıca anemi ve normal eritropoesisi değerlendirmek için kullanılır. RBC sayısı yaş, cinsiyet, rakım, egzersiz, diyet, hava kirliliği, ilaç kullanımı, böbrek fonksiyonu vb. faktörlerce belirlenir. Hemoglobin seviyesi hücre içi demir miktarını gösterir. Hematokrit (Htc) anemi ya da polisitemi derecesinin en kesin göstergelerindendir (116). 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 (117). 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 seviyeleri yüksek olarak bildirilmiştir (118). Trombositler yüzey membranlarında, hem yüksek afiniteli (FcεRI: high-affinity IgE receptor) hem de düşük afiniteli IgE (FcεRII: low-affinity IgE receptor) reseptörlerini taşırlar. Yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla trombositlerin stimule edilmesi sitokinlerin salınımını indükler. Bu durum trombositlerin IgE aracılı mekanizmalar ile alerjik inflamasyonda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (119). Astımlı hastaların trombositlerinin IgE bağlama kapasitesi, sağlıklı kontrol grubuna göre %50 daha fazla olarak saptanmıştır (120).

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 glendirebilme yetenekleri mevcuttur (120). 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 (121).

Trombosit sayısı astımlı hastalarda normalden daha yüksektir. Ancak astımlı ve alerjik rinitli hastaların birçoğunda trombositlerde özellikle agregasyonda fonksiyon bozukluğu görülür. Alerji sezonunda atopik hastalarda trombositlerdeki bu fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kanama zamanında uzama görülebilir. Hastalar bu açıdan da değerlendirilmeli ve gerekli ise steroid tedavisi verilmelidir (122,123).

Hastalıkların hepsinin kemik iliğinin değişik serileri üzerine etkileri bulunmaktadır. Buna göre beyaz küre sayısı artabilir ya da azalabilir. Demirin kullanımını etkileyerek, 4-8 haftalık bir sreden daha fazla uzayan hastalıklarda kronik hastalık anemisi gelişebilir. Trombosit sayısı düşebilir ya da artabilir (124). Trombositlerin sayısı yanında büyüklükleri, işlevlerindeki değişikliklerle birlikte değişebilir (125,126). Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite göstermektedirler (127,128).

Trombosit hacim farklılıkları dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından çok kemik iliğindeki üretim etmenlerinin sonucudur. Dolaşımda olgunlaşma gerçekleşmez. Yüksek MPV olanlarda trombositler daha iyi işlevlere sahip olabilir (125,129). Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (128). Büyük

trombositler, küçük trombositlere göre adezyona ve agregasyona daha meyillidir (130). Büyük trombositler, stres trombositleri olarak tanımlanmaktadır (127). Trombositler aktif hale geldiklerinde ortalama trombosit hacmi artarak, durgun disk şeklinden şişkin küre haline gelirler (131). Ortalama trombosit hacminde artma trombopoietik strese yanıt olarak megakaryositlerin artmış büyümesi ile birliktedir. Megakaryosit uyarılmasının derecesi trombosit hacminin en önemli belirleyicisidir (125,126). Bilinen değerler MPV: 8,0-13,0 fl olarak belirlenmiştir. (125). Ortalama trombosit hacmi periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (132,128). Artmış MPV'nin biyolojik ve prognostik değeri halen tartışmalıdır (133,14). Sağlıklı popülasyonda, "MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki" bulunmaktadır (134).

Tüm bu değişikliklerin yanı sıra çeşitli hastalıkların trombosit hacim değişkenleri üzerine etkilerinin olması kaçınılmazdır Trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi çeşitli trombosit hastalıklarına sahip hastaları tanımak için faydalıdır (124,125). Hacim değişkenlerinin ölçümü, trombosit sayısı normal olsa da sıradışı trombosit üretiminin tanınmasını sağlar. Eritropoezde retikülosit ne ise trombopoezde de MPV, aynı şekilde iyi bir gösterge sunar (125).

2.3.1. Trombositler ve ortalama trombosit hacminin hastalıklarla ilişkisi

2.3.1.1. Astım

Astımın patogeneğinde trombositlerin önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Trombositler astımda inflamatuvar hücre olarak rol alır, bronkokonstrüksiyon yapan maddeler (histamin) salgılar ve diğer inflammatuar hücrelerle (bazofil ve mast) etkileşir (135).

Birçok klinik çalışmada normalde trombositoz ile ilişkili olmamasına rağmen bazı hastalıkların allerjik yanıt oluşumu ve trombosit aktivasyonu ile seyrettiği gösterilmiştir (135,145). Astımda hiperreaktiviteye neden olan allerjer hiçbir zaman tamamen ortamdaki uzaklaştırılmadığından sürekli devam eden bir aktivasyon süreci vardır. Bazı klinik ve deneysel çalışmalarda astımlılarda dolaşımda fazla miktarda trombosit aktivasyonu olduğu, trombositlerin artık uyarılmaya kısmen refrakter olduğu ve yeterli yanıt vermediği in vitro olarak gösterilmiştir

(146,147). Bu in vitro anormal davranıştan yola çıkılarak, trombositlerin overstimulasyona refrakter olmasının astımda trombosit sayısındaki artışın sebebi olduğu ileri sürülmüştür (148,149).

Ayrıca astımlılarda IgE için yüksek affiniteli reseptör taşıyan trombosit sayısında artış olduğu da gösterilmiştir (150).

Sağlıklı populasyonda, “MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki” bulunmaktadır (134). Benzer ilişki literatürde kronik obstruktif akciğer hastalığı ve kistik fibrozisli hastalarda da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu kronik akciğer hastalıklarında MPV’nin özellikle de hastalığın aktivasyon dönemlerinde güvenilir bir negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (1,152).

2.3.1.2. Respiratuvar distres sendromu

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 (153).

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 (153).

2.3.1.3. İnflamatuvar hastalıklar

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığında ateroskleroz açısından riskin arttığı bildirilmiştir. Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV, aterosklerozda aktivasyonun da göstergesi

olabilir. Büyük trombositlerin varlığı artmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olup, büyüklükleri 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 (154).

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 arttırırlar. 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 ile MPV'nin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, MPV'nin inflamatuvar barsak hastalığında, faydalı bir aktivasyon markırı olduğu ileri sürülmüştür (155).

Romaotid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıkların hematopoez üzerinde farklı etkileri vardır. En iyi bilinen klinik prezentasyonlar anemi ve trombositozdur (156,157). 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 (157).

2.3.1.4. Sigara

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, sigara içen ve sigara içmeyen iki grupta incelemişlerdir. Gruplar arasında MPV açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 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 (158).

2.3.1.5. Sepsis

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 (159,160).

Septisemide MPV'nin artış nedeni, trombosit yıkımına cevap olarak, trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış olarak açıklanabilir (161).

J 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 (162). Ayrıca Dastugue ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında, septik şoklu vakalarda MPV'de artış olduğu bildirilmiştir (163).

2.3.1.6. Obezite

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 (164). 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 (165). Çoban ve arkadaşları vücut kitle indeksi

>30 kg/m² 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 (166).

2.3.1.7. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, aterosklerozda önlenilebilen ve tedavi edilebilen bir risk faktörüdür. Aterosklerozun patogeneğinde 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 (167). Erişkinlerde hiperlipidemide ortalama trombosit hacminin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (168). 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 yüksek bulunmuştur (169).

2.3.1.8. Diyabetes mellitus

Diyabetli erişkinlerde endotel ve trombosit fonksiyonlarındaki bozukluklar bilinmekte olup, bozulmuş hemostaz ve pretrombotik durum, MPV' nin normal popülasyona göre yüksekliğine sebep olan faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Artmış ortalama trombosit hacminin, trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan PF4 gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (170). Ayrıca diyabetik kişilerin trombositlerinde extraselüler matriksde spontan agregasyonun ve adezyonun arttığı saptanmıştır (171). 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 görülmüştür (172).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, makroanjiopatik diyabetik hastaların MPV seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmış, ancak diğer bazı çalışmalarda vasküler komplikasyonlarla, ortalama trombosit hacmi arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (173). Demirtunç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetik hastalarda glisemik kontroldeki düzelme ile MPV’ de azalma olduğu gösterilirken, Betteridge ve Tschoepe tarafından yapılan çalışmalarda glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile MVC arasında korrelasyon gösterilememiştir (164).

2.3.1.9. Hipertansiyon

Hipertansif hastalarda trombositlerin, normotansiflere göre daha aktif olduğu bildirilmektedir (174,175). Son zamanlarda koagülasyon markırlarının (örn.fibrinojen) kardiyovasküler olaylarda belirleyici olduğu öne sürülmüştür. Hipertansiyonda, kan damarlarının yüksek basınca maruz kalmasına rağmen, paradoksal olarak hemorajik komplikasyonlardan çok trombotik komplikasyonlar gelişir. Yakın zamanda dikkatler trombositlerin hipertansiyon komplikasyonlarının patogeneziindeki rolüne yönelmiştir (176). 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 (14).

2.3.1.10. Kronik böbrek yetmezliği (KBY)

KBY’de azalmış trombosit agregasyonu ve uzamış kanama zamanına bağlı kanama problemleri görülebilir. 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 dolaşımda daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. KBY hastalarındaki küçük trombositler üremik kanama diyatezine yol açabilir ve KBY’de düzensiz trombosit üretimi meydana gelebilir (177,178).

2.3.1.11. Nefrotik sendrom

Nefrotik sendromlu hastalar, tromboembolik komplikasyonların gelişmesi bakımından risk altındadırlar. Bu hastalarda tromboza eğilimi artıran risk faktörleri; hiperkoagülabilité, 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. 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 (179).

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 (180). 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 (179).

2.3.1.12. Gebelik

Eriççi 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 (181). 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 (14,182,183).

2.3.1.13. Serebrovasküler olaylar

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 (184). 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 (14,168,182). Ortalama trombosit hacminde her 1 fL artışın, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olabileceği bildirilmektedir (184).

2.3.1.14. Akut koroner sendrom ve vasküler hastalıklar

Akut koroner sendromlu hastalarda artmış trombopoetin düzeylerine bağlı olarak trombosit sayısında ve MPV değerlerinde artış gözlenmektedir (128). Artmış MPV, akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (185,186). Ortalama trombosit hacmi myokard infarktüsü sonrası mortalitenin de önemli bir göstergesi olabilir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra MPV' nin artışı, reinfarkt riskini düşündürmektedir (124,184). Stabil anjina pektorisinde trombosit sayısı değişmezken, MPV artmıştır. Anstabil anjinada ise trombosit sayısı azalırken, MPV' nin artmış olması, trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir (187,188).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallarına uygun olarak planlandı. Etik kurul onayı 25/F numara ile 28.02.14 tarihinde alındı.

Çalışmada, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nin Çocuk Allerji Polikliniği'ne Ekim 2012 - Ocak 2013 ayları arasında başvuran, dosyalarında prick deri testi ve/veya total IgE ve/veya allerjen spesifik Ig E düzeylerine bakılmış, bu testlerden en az birinin pozitifliği ile doktor tarafından konulmuş olan atopi tanısı desteklenmiş, takip ve tedavileri yapılan, astım, dışında kronik bir hastalığı bulunmayan, 2-18 yaş grubu içindeki 337 çocuk hasta incelenmiş ve yaş ile cinsiyet uyumlu sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların ortalama trombosit hacmi ve diğer tam kan sayım parametrelerinin incelenmesi amaçlanan bu çalışma, retrospektif olarak yürütülmüştür.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA VE OLMAMA KRİTERLERİ:

1. Astım tanısı alması

2. Prick test, total IgE veya spesifik IgE sonuçlarıyla atopi varlığının saptanması
3. 2-18 yaş arasında olması
4. Kronik bir hastalığı (kronik enfeksiyonlar, kronik böbrek yetmezliği, bağ dokusu hastalıkları, karaciğer hastalıkları, neoplazmlar) bulunmaması
5. Malnütrisiyonu olmaması
6. Akut enfeksiyonu olmaması
7. Şiddetli astımının olmaması

Çalışmada deri prick test, total Ig E ve allerjen spesifik Ig E testlerinden birinin pozitifliği atopi olarak tanımlandı.

Hastaların Prick deri testi değerlendirmeleri poliklinikte daha önce uygulanan ve dosyaya kaydedilen prick deri testi sonuçları ile yapıldı. Bütün olgulara prick testi uygulanmıştı. Bu test tüm hastaların detaylı anamnezi alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra yapılmıştır. Prick testi uygulanmadan önceki 15 gün içerisinde antihistaminik, kortikosteroid, bronkodilatator, mast hücre stabilizatorleri, immunsupresif ajanlar gibi test sonucunu etkileyebilecek topikal veya sistemik ilaç kullanmamış olmaları gerekmektedir. Standart aktivite ve konsantrasyondaki allerjen çözeltiler ön kolun iç yüzüne dirsek çukuru ile el bileği arasındaki mesafeye önce alkolle temizlenip hava ile kurutulmaya bırakıldıktan sonra Multi-test II Lincoln Diagnostics inc. steril tek kullanımlık sekiz başlıklı allerji deri testi aplikatörü ile uygun ve eşit basınçla bastırılarak uygulanır. 3 saniye aplikatör yüzeyde tutulur ve kaldırılır. Hasta 15 dakika bekletildikten sonra sonuçlar okunur. Her bir testin yorumlanması pozitif kontrol (histamin) ve negatif kontrole (serum fizyolojik) dayandırılarak yapılır. Testin geçerli sayılabilmesi için histamin pozitif, serum fizyolojik negatif sonuç vermesine bakılır. Testte bakılan allerjenlerden (Karışık ağaç, Karışık çimen, Alternaria, d. Farinea, d. Pteronyssinus, hayvan tüyü [kedi, köpek], hamam böceği) herhangi birine karşı 3 mm ve üzeri endurasyon pozitif olarak değerlendirilir.

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından alınan total Ig E düzeyi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bakteriyoloji

Laboratuvarı'nda Beckman Couter cihazı ile İmmage immun chemistry system total Ig E kiti ile çalışılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Yaşa Göre Total IgE Referans Aralıkları

Yaş	Referans Aralıkları (IU/mL)
0-6 ay	0-1,5
7-12 ay	0-15
13 ay- 5 yaş	0-60
6-9 yaş	0-90
10-15 yaş	0-200
16 yaş üstü	0-100

Hastaların dosyalarından alınan spesifik IgE değerleri İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Pharmacia CAP Sistem RAST FEIA ile bakıldı. Flourocoun'tan okunan sonuçlar WHO IgE standart kalibratörüne göre IU/mL olarak değerlendirildi. Buradaki allerjen spesifik antikor için 0,35 IU/mL ve üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif veya okunamayacak kadar az antikor varlığının kanıtı olarak kabul edildi.

Hastaların dosyalarından alınan tam kan sayımı değerleri İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda Mindray BC- 6800 cihazında otomatik olarak çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların dosya kayıtları incelenerek ortalama trombosit hacmi ve diğer tam kan sayım parametreleri kaydedilip kontrol grubundaki hasta sonuçları ile karşılaştırılarak istatistiki değerlendirmesi yapıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel

metodların (Ortalama, Standart Sapma, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-kare test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

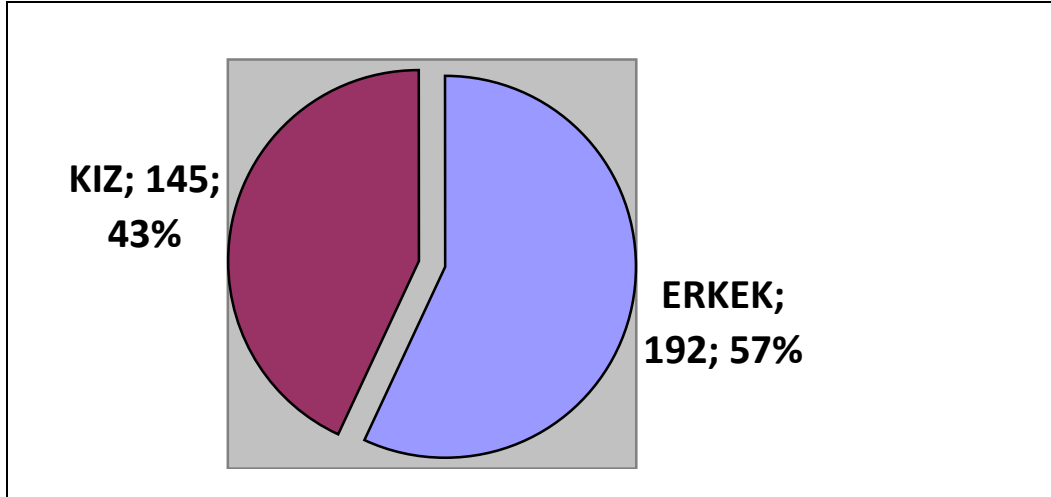


4. BULGULAR

Çalışma, Ekim 2012 - Ocak 2013 ayları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Kliniği'nin Çocuk Allerji Polikliniği'nde 145'i (%43'ü) kız, 192'si (%57'si) erkek olmak üzere toplam 337 çocuk hasta ile tamamlanmıştır (Tablo 6)(Şekil 5). Çocukların yaş dağılımı incelendiğinde; %27,4'ü 2-5 yaş arasında iken; %61,1'i 5 ile 12 yaş aralığında olup % 11,5'i ise 12 ve yaş üzeri olarak saptanmıştır. Çalışmada çocukların yaş ortalama değeri $7,65 \pm 3,59$ yaş idi (Tablo 6)(Şekil 5).

Tablo 6. Astımlı Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

		n	%
Yaş	2-5 yaş	95	27,4
	5-12 yaş	206	61,1
	>12 yaş	39	11,5
	Toplam	337	Ort. $7,65 \pm 3,59$ yaş
Cinsiyet	Kız	145	43
	Erkek	192	57

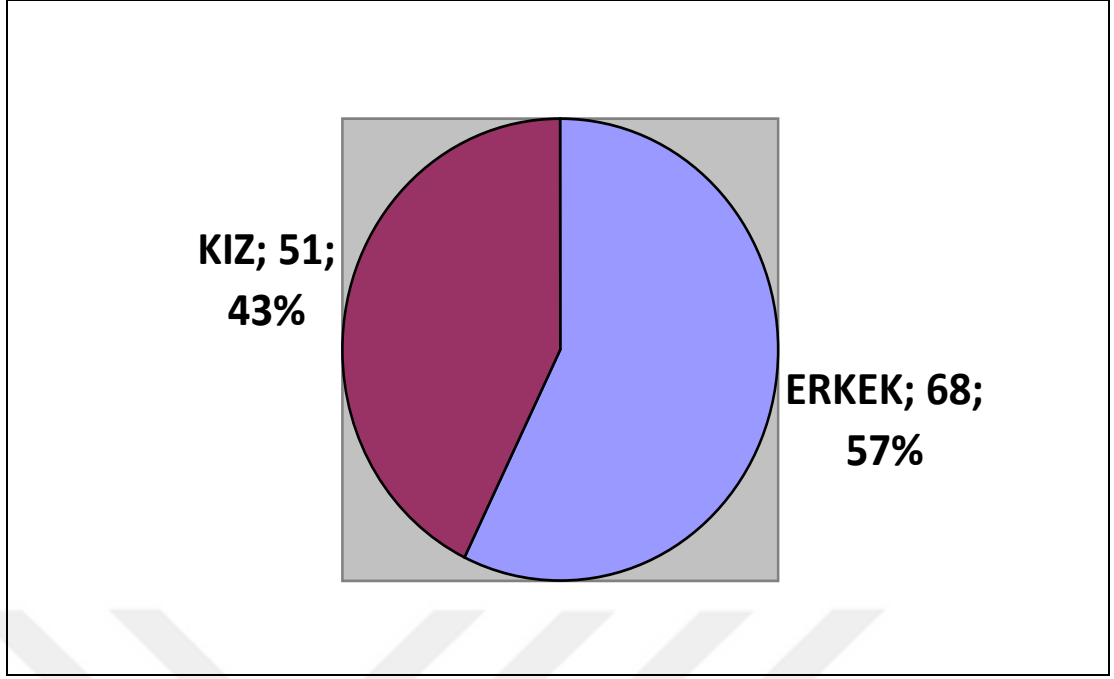


Şekil 5. Astımlı Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Kontrol grubunda ise 51'i (%44'ü) kız, 68'i (%56'sı) erkek olmak üzere 120 hastanın yaş ortalaması $7,1 \pm 3,5$ idi (Tablo 7)(Şekil 6).

Tablo 7. Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

		n	%
Yaş	2-5 yaş	53	44,5
	5-12 yaş	52	43,6
	>12 yaş	14	11,7
	Toplam	119	Ort. $7,1 \pm 3,5$ yaş
Cinsiyet	Kız	51	44
	Erkek	68	56

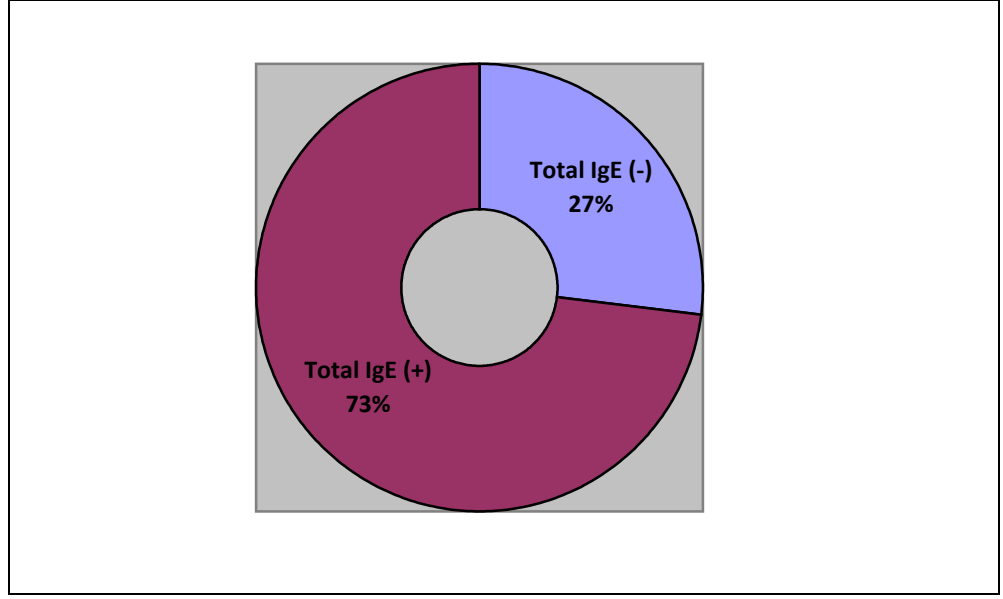


Şekil 6. Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

Çalışma ve kontrol grubu olgularının yaşları homojen dağılmış olup, olguların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

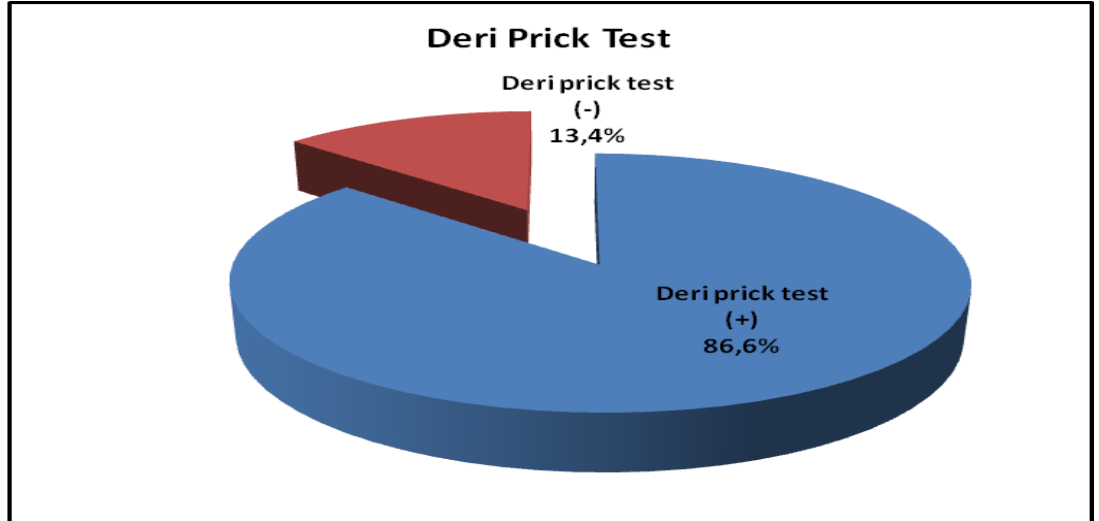
Gruplar arasında cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışma grubunda olguların %72,9' unda ($n=246$) Ig E yaşa göre normal değerlerinin üzerinde bulunmuştur (Şekil 7).



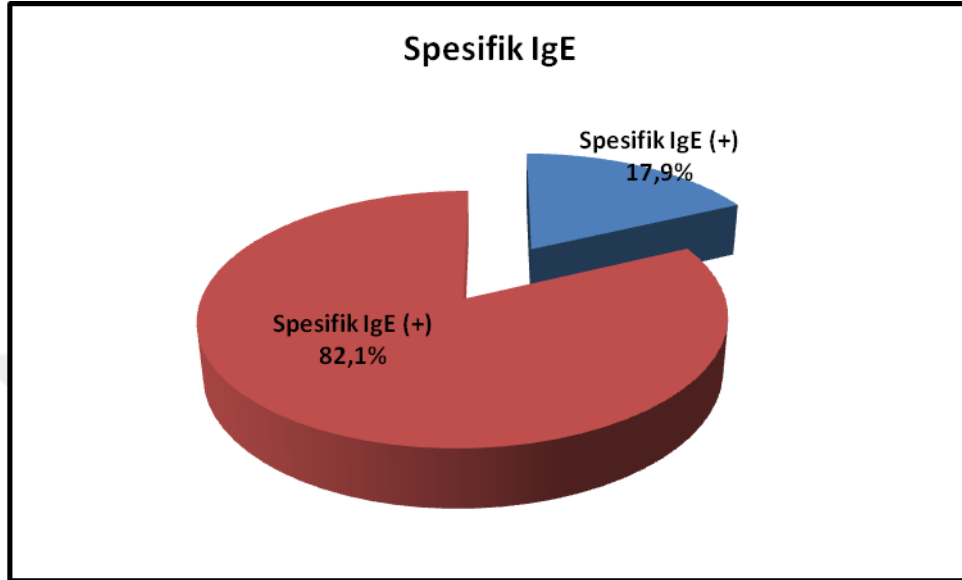
Şekil 7. Total IgE Yüksekliği

Çalışma grubunda olguların %86,6'sında (n=292) deri prick testi pozitifliği gözlenmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Deri Prick Test Dağılımı

Spesifik Ig E ile ilgili testlerin gerçekleştirildiği olguların (n=76) %18,4'ünde (n=14) bakılan herhangi bir spesifik Ig E 'nin pozitifliği saptanmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. Spesifik IgE Dağılımı

Tablo 8. Gruplar Arası Değerlendirmeler

(n=456)		Çalışma (n=337)	Kontrol (n=119)	^a p
		Ort±Sd	Ort±Sd	
Yaş		7,82±3,37	7,17±4,12	0,119
Lökosit		9972,70±3330,16	9456,90±3329,22	0,151
Hemogloblin		12,43±0,97	12,21±1,15	0,043*
Hematokrit		37,34±2,91	36,74±3,23	0,065
MCV		79,37±5,12	79,73±5,94	0,563
PLT		307958,46±74133,56	298605,04±81368,20	0,250
MPV		8,65±0,83	8,92±0,93	0,003**
		n (%)	n (%)	^b p
Cinsiyet	Kız	145 (43,0)	51 (42,9)	0,974
	Erkek	192 (57,0)	68 (57,1)	

^aStudent's t test

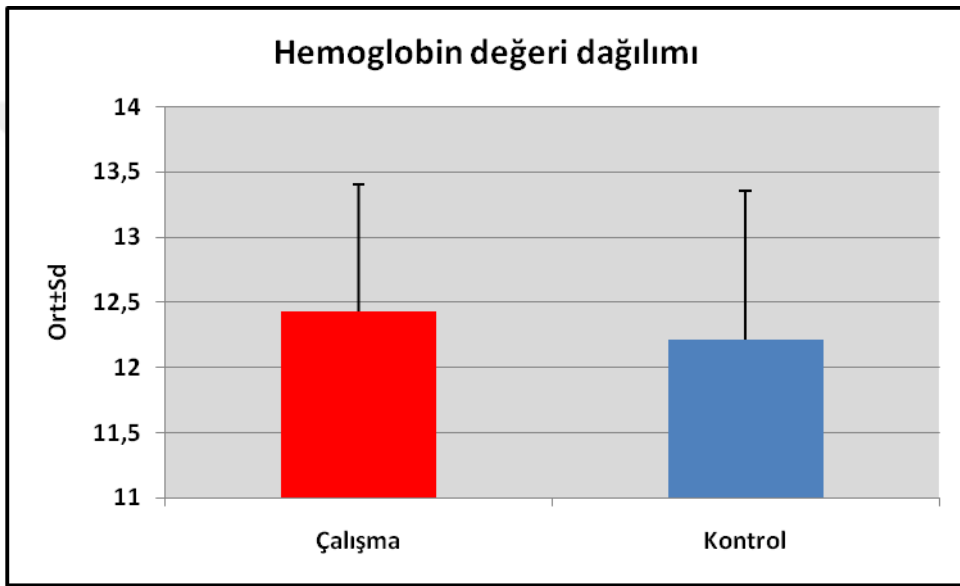
^bPearson ki-kare test

*p<0,05

**p<0,01

Çalışma grubunda lökosit değerleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışma grubu olguların hemoglobin değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,043$; $p<0,05$) (Tablo 8)(Şekil 10).



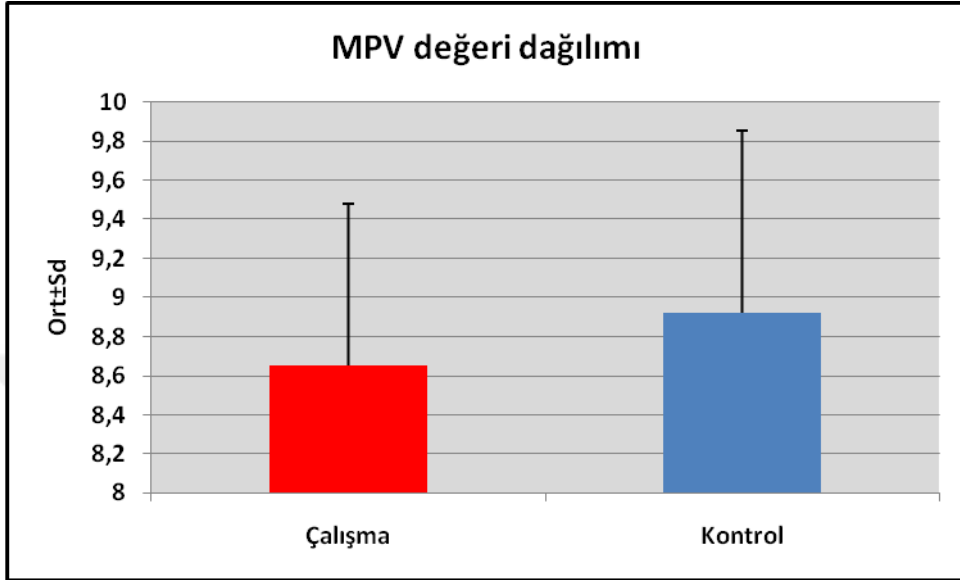
Şekil 10. Gruplarda Hemoglobin Değeri Dağılımı

Gruplar arasında hematokrit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışma grubunda MCV değeri kontrol grubuna göre hafif düşük bulunmakla birlikte gruplar arasında MCV değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışma grubunda trombosit sayısı kontrol grubuna göre artmış bulunmuş ancak, gruplar arasında trombosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışma grubu olguların MPV değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p:0,003; p<0,01) (Tablo 8).



Şekil 11. Gruplarda MPV Değeri Dağılımı

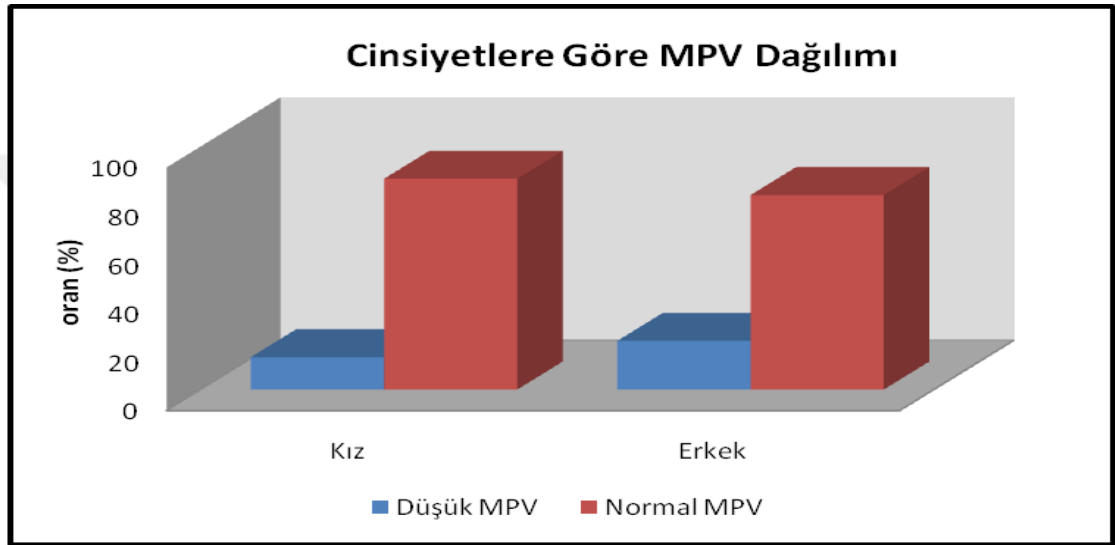
Çalışma grubu olgularda; kız olguların MPV değerleri ortalaması 8,78±0,88; erkek olguların ise 8,56±0,78 olarak saptanmıştır.

Tablo 9. Çalışma Grubunda Cinsiyete Göre MPV Değerleri Değerlendirmesi

(n=337)	Kız (n=145)	Erkek (n=192)	p
	Ort±Sd	Ort±Sd	
MPV	8,78±0,88	8,56±0,78	
	n (%)	n (%)	
Düşük MPV (<8)	26 (%13,3)	52 (%20,0)	0,059
Normal MPV (8-13)	170 (%86,7)	208 (%80,0)	

Pearson Ki kare test

MPV referans aralıklarına göre yapılan değerlendirmelerde ise kızlarda düşük MPV oranı %13,3; erkeklerde ise %20 düzeyinde olup; kız ve erkek hastalarda oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,059$; $p>0,05$)(Tablo 9)(Şekil 12).

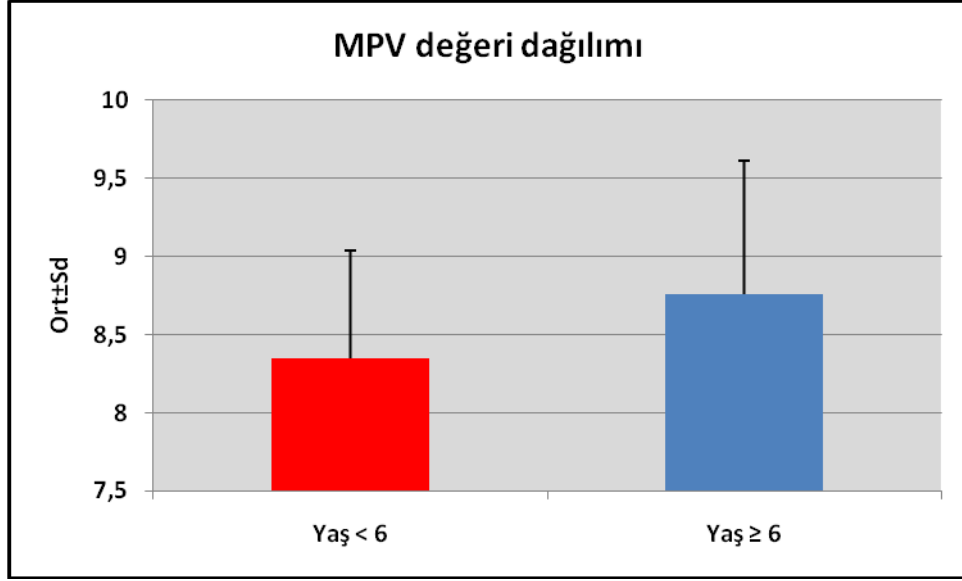


Şekil 12. Cinsiyete Göre MPV Değeri Dağılımı

Çalışma grubu olgulara; 6 yaş altında olan olguların MPV değerlerinin 6 yaş ve üstü olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$)(Tablo 10)(Şekil 13).

Tablo 10. Çalışma Grubunda Yaşa Göre MPV Değerleri Değerlendirmesi

(n=337)	Yaş < 6 (n=94)	Yaş ≥ 6 (n=243)	p
	Ort±Sd	Ort±Sd	
MPV	8,35±0,69	8,76±0,85	0,001**
<i>Student's t test</i>			
**p<0,01			

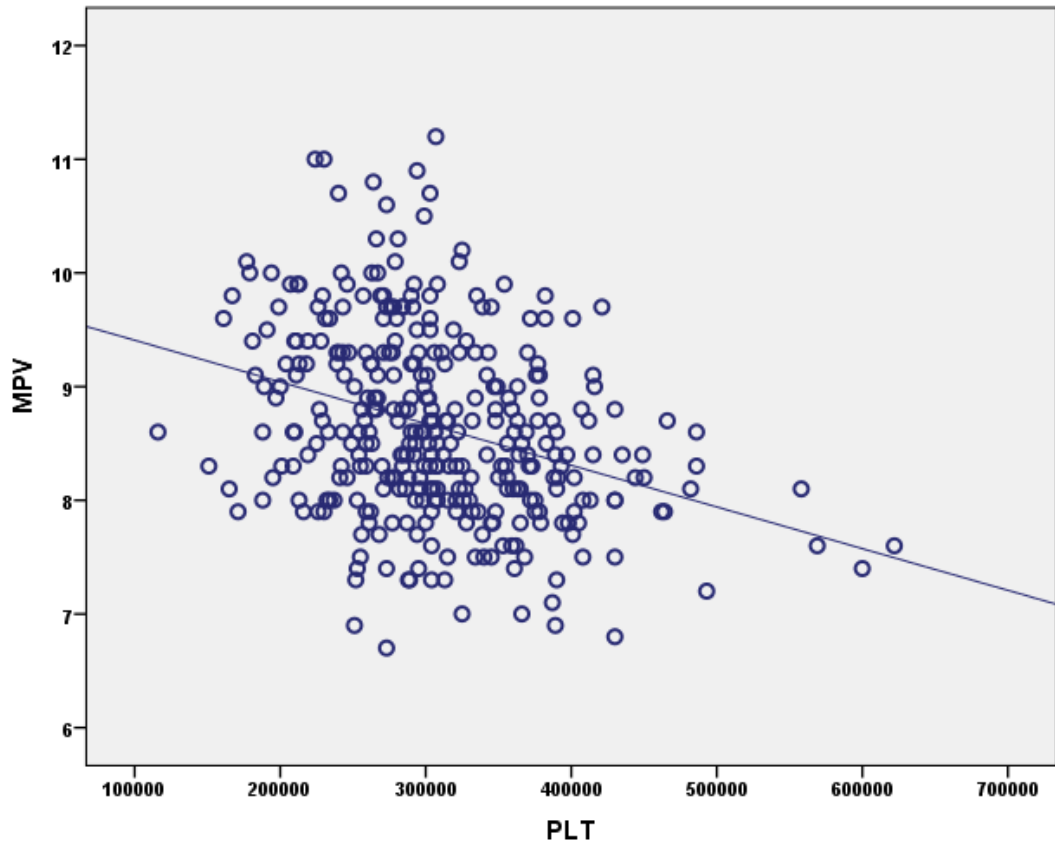


Şekil 13. Yaşa Göre MPV Değeri Dağılımı

Çalışma grubu olgularda; olguların PLT değerleri ile MPV değerleri arasında negatif yönde (PLT değeri arttıkça MPV değeri azalacak şekilde) %32,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,327$; $p:0,001$; $p<0,01$)(Tablo 11)(Şekil 14).

Tablo 11. Çalışma Grubu Olgularda PLT ve MPV Değerleri İlişkisi

(n=580)	PLT	
	r	p
MPV	-0,327	0,001**
<i>r:Pearson korelasyon katsayısı</i>		**p<0,01



Şekil 14. PLT İle MPV Değerleri İlişkisi

5. TARTIŞMA

Allerjik hastalıklar çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardandır. Allerjik hastalıklarda genetik faktörlerin yanında çevresel etkenlerin rol oynadığı ve mevsimsel yatkınlık gösterdiği bilinmektedir. Son 30 yılda astım ve diğer atopik hastalıkların sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde belirgin artış göstermiştir (1).

Allerjik hastalıklar IgE aracılı immun yanıt ile aynı alerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda bir veya daha fazla dokuda ortaya çıkan hastalıklardır (19). Bireyde atopinin varlığı, serumda yüksek düzeylerde total IgE ve allerjen spesifik IgE veya epidermal deri testlerinde pozitif cevaplar ile kanıtlanmalıdır. Allerjik hastalık gelişiminde atopi önemli bir risk faktörüdür (21).

Çevresel aeroallerjenler burun ve bronkiyal mukozada allerjik yangıyı tetikleyerek astım gelişimine neden olur. Solunum allerjenleri coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Atopik bireylerde farklı coğrafi bölgelere özel, duyarlanmaya sebep olan allerjenlerin belirlenmesi önemlidir. Bu yolla gerek allerjik hastalıklara ait morbiditenin azaltılması için, gerekse duyarlanmış bireylerde hastalık gelişiminin önlenmesi ya da geciktirilmesi için gereken çevresel koşullar belirlenip koruyucu önlemler alınabilir (22,23).

Alerjen maruziyeti sonrası atopik kişilerde, normal kişilere göre, plazmada kemokinler ve trombositlerden salınan bazı sitokinler yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu bulgu havayolu inflamasyonunda, trombopoezin arttığını ve

trombositlerin rol oynadığını göstermiştir (189). Kowal ve arkadaşları, astımlı hastalarda ev tozu akarları maruziyeti sonrası, trombosit aktivasyonunu araştırmışlar ve astımlı hastalarda allerjen maruziyeti sonrası uzamış havayolu inflamasyonunun, intravasküler trombosit aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (190). 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 (17). İnflamasyon sürecinde oluşan trombosit aktivasyonu indirekt olarak MPV yoluyla ölçülebilir. MPV tek başına hem trombosit stimülasyonu, hem de trombosit üretiminin hızını yansıtmaktadır (191). MPV ölçümü; trombosit fonksiyon ve aktivasyonu ile korele, ucuz, efektif ve trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan kolay bir metottur.

Bu çalışmada, en sık karşılaşılan atopik hastalık olan astım tanısı alan 2-18 yaş arası çocukların trombosit aktivasyonunu değerlendirmede MPV, PLT sayısını ve diğer bazı kan sayımı parametrelerini yaş ve cinsiyet olarak uyumlu sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırarak atopik hastalıklar ile ilişkilerinin olup olmadığını retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmada olguların atopisini desteklemek için total IgE, spesifik IgE ve deri Prick test kullanılmıştır. Hastaların %72,9' unda (n=246) Ig E yaşa göre normal değerlerinin üzerinde bulunmuştur (Şekil 7). Spesifik Ig E ile ilgili testlerin gerçekleştirildiği olguların (n=76) %18,4'ünde (n=14) bakılan herhangi bir spesifik Ig E 'nin pozitifliği saptanmıştır (Şekil 9). Çalışma grubunun tamamına uygulanan deri prick testinde ise olguların %86,6'sında (n=292) testin pozitifliği gözlenmiştir (Şekil 8).

Astım tanılı hastalarda hemoglobin değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,043; p<0,05)(Tablo 8)(Şekil 10), hematokrit değerleri açısından ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 8). Literatüre bakıldığında benzer bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak F. Tülübaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eritrositik parametrelerden MCV değerinde astımlı grupta belirgin düşüş izlenmiş ve bu sonuç astım patogenezinde rol alan faktörlerin eritrosit morfolojisi üzerinde de etkili olduğu

şeklinde yorumlanmıştır (192). Çalışmamızda da benzer çalışma ile uyumlu olarak MCV hastalık grubunda kontrol grubuna göre hafif düşük saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 8). Çalışma grubundaki hastaların eritrosit morfolojisinde belirgin değişiklik bulunmamasını hastaların düzenli ve iyi takipli astım hastaları olmaları, remisyon döneminde olmaları, ağır astımlı ve astım atak döneminde olmamalarına ve çok sık atak dönemi yaşamamalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Trombosit üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde en kritik rol oynayan sitokin trombopoetindir (194). Chetnik ve arkadaşları; astımlı hastalarda trombosit sayısı, retiküle trombosit (genç trombosit) yüzdesi, plazma trombopoetin ve IL-6 düzeylerini incelemiştir. 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 (120). Çalışmamızda ise trombosit sayıları açısından çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmış, çalışma grubunda benzer şekilde trombosit sayısı kontrol grubuna göre artmış bulunmuş ancak, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 8).

Yapılan birçok yayında kız ve erkekler arasında trombosit parametrelerinin sabit olduğu, yaşla değişmediği belirtilmiştir (15,124,184). A. Özbağ ve arkadaşlarının 68'i erkek ve 52'si kız toplam 120 astım hastası ile yaptığı bir araştırmada MPV değerinin kız ve erkeklerde astım tedavisi öncesi ve sonrasında da değişmediği verisine ulaşılmıştır ($p>0,05$). Yine aynı çalışmada olgular, erken geçici hışıltı, geç başlangıçlı hışıltı (non-atopik hışıltı) ve persistan hışıltı (atopik hışıltı) olmak üzere gruplandırılmış ve çalışma alt gruplarında da MPV açısından kız ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (195). Çalışmamızda, MPV referans aralıklarına göre yapılan değerlendirmelerde ise kızlarda düşük MPV oranı %13,3; erkeklerde ise %20 düzeyinde olup; kız ve erkek hastalarda oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,059$; $p>0,05$)(Tablo 9)(Şekil 12).

Bancroft ve arkadaşları, 10 ile 67 yaşları arasında 141 erkek ve 82 kadından oluşan gönüllü 223 kişiden tam kan alarak, yaptığı araştırmada MPV değerini ortalama 7,43fL (7,01-7,84) bulmuştur. Kadın ve erkekler arasında ortalama

trombosit hacimleri arasında fark yokken, çocuklar ve gençlerde (10-20 yaş) erişkin gruba (21-67 yaş) göre MPV istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,005$)(184). Graham SS. ve arkadaşları, 15 yaşından sonra erkek ve kadınlar arasında MPV arasında istatistiksel fark olmadığını göstermişlerdir (196). Çalışmamızda ise 6 yaş altında olan olguların MPV değerlerinin 6 yaş ve üstü olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$)(Tablo 10)(Şekil 13). Bu verinin hastalarda erken dönemde immün sistemin immatüritesi nedeni ile havayollarında oluşan aşırı inflamasyonun bir sonucu ve aynı zamanda bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

T. Tuncel ve arkadaşları tarafından yapılmış benzer bir çalışmada astımlı hastalarda atak dönemi ve asemptomatik dönemde bakılan MPV değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada astımlı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında da MPV seviyesinde anlamlı fark bulunamamıştır (18). Trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçler arasında yer alan MPV'nin, alt havayolu inflamasyonu olan astımlı çocuklarda değerlendirilmesi amacı ile yaptığımız bu çalışmada, hastalarımızın MPV değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma grubu olguların MPV değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p:0,003$; $p<0,01$)(Tablo 8). Bu sonuçlara göre, hastalarımızda MPV değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olması, bunun alt havayolu inflamasyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

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 ile MPV'nin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, MPV'nin inflamatuvar barsak hastalığında, faydalı bir aktivasyon markırı olduğu ileri sürülmüştür (155). Benzer bir çalışma B. Kısacık ve arkadaşları tarafından 32 romatoid artrit ve 30 ankilozan spondilitli hastada yapılmış ve bu çalışmada da MPV seviyesinin kontrol gruplara göre hasta gruplarında anlamlı olarak düşük olduğu tesbit edilmiştir (197). Ayrıca her iki hasta grubunda da tedavi sonrası MPV seviyesinde belirgin yükselme tesbit

edilmiş ve romatoid artrit ve ankilosan spondilitte MPV değerlendirmesinin inflammasyonla ilgili ek bilgi verebileceği belirtilmiştir.

Diğer taraftan aterosklerotik renal arter stenozu, diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, sepsis gibi patolojik durumlarda MPV düzeyinin arttığını tesbit eden çalışmalar da mevcuttur (198,199). MPV düzeyindeki artış bu gibi patolojik durumlarda görülen trombositopeniye bağlı olabileceği yine bu çalışmalarda belirtilmiştir.

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 (200). 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 (180). Benzer ilişki kronik obstruktif akciğer hastalığı ve kistik fibrozisli hastalarda da yapılan araştırmalar sonucunda gösterilmiştir (8,152,201). Bu kronik akciğer hastalıklarında MPV'nin özellikle de hastalığın aktivasyon dönemlerinde güvenilir bir negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (202).

Çalışmamızda da, çalışma grubunda PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Çalışma grubu olgularında; olguların PLT değerleri ile MPV değerleri arasında negatif yönde (PLT değeri arttıkça MPV değeri azalacak şekilde) %32,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,327$; $p:0,001$; $p<0,01$)(Tablo 11)(Şekil 14). Bu sonuçlara göre, çalışmamızda astımlı çocuklarda havayolu inflamasyonu sürecinde, trombosit aktivasyon belirteci olarak bakılan MPV ile dolaşımdaki trombosit sayıları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda astımda beyaz küre sayısı kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 8). Bu

durumun astımda var olan kronik bir inflamasyon haline bağı olduğu düşünöldü. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanılmadı, ancak inflamasyonu akut faz reaktanlarından CRP ile ölçen çalışmalar mevcuttu. Bazı çalışmalarda astımlı hastalarda CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda ise kontrol grubu ile astımlı hastaların serum CRP düzeyleri arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (203,204).

Çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı astım atak dönemi ile asemptomatik dönemde MPV düzeyi ve trombosit sayısı ilişkisinin bilinmemesi ve astımda kullanılan ilaç tedavilerinin bu parametreler 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 çalışmamızda; astımlı hastalarda trombosit sayıları açısından çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmış ve çalışma grubunda trombosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. MPV değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda astımlı hastalarda trombositlerin, salgıladıkları mediatörler ile allerjik inflamasyona katıldığı, trombosit sayısının arttığı ve buna bağı olarak MPV değerlerinin düştüğü belirlenmiş ve MPV' nin inflamasyonun etkili ve ucuz bir göstergesi olabileceğı kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇ

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 nedeniyle astım ve diğer atopik hastalıkların sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde belirgin artış göstermiştir. Allerjik hastalıkların tanısında hastalık hikayesi, deri testleri, total IgE, alerjen spesifik IgE ölçümleri, tam kan sayımı ve provakasyon testleri kullanılmaktadır. Atopik bireylerde farklı coğrafi bölgelere özel, duyarlanmaya sebep olan allerjenlerin belirlenmesi önemlidir. Bu yolla gerek allerjik hastalıklara ait morbiditenin azaltılması için, gerekse duyarlanmış bireylerde hastalık gelişiminin önlenmesi ya da geciktirilmesi için gereken çevresel koşullar belirlenip koruyucu önlemler alınabilir.

En sık görülen atopik hastalık astım, birçok inflammatuar hücrenin ve mediatörün rol aldığı ve karakteristik patofizyolojik değişiklikler ile sonuçlanan hava yollarının kronik inflammasyonudur. Ülkemizde çocuklarda prevalansı yaklaşık %7'dir.

Trombositlerin alerjik ve nonallerjik birçok inflammatuar hastalıkta rol oynadığı ve trombosit fonksiyon ve niteliğinde değişiklik olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Astımın patogenezinde havayolu inflamasyonu bulunmaktadır ve inflamasyon sonucu, öksürük, hışıltı ve nefes darlığı gibi klinik semptomlar meydana

gelmektedir. Astımda havayolu inflamasyonu oldukça karmaşık bir süreçtir. T helper-2 hücreleri, mast hücreleri ve eosinofillerin yanında trombositlerin de inflammatuar yanıtın önemli bir komponenti olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aktive trombositler birçok inflammatuar faktör sentezler ve böylece agregasyon, adhezyon ve trombüs formasyonunu ve ayrıca eosinofil, monosit ve nötrofillerin fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar. Trombosit hacmi (Mean platelet volume, MPV) trombosit aktive olduğunda artar bu nedenle MPV seviyesi trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılabilir. Sağlıklı popülasyonda ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında ters ilişki vardır. Trombosit sayısı astımlı hastalarda normalden daha yüksektir. MPV ölçümü; trombosit fonksiyon ve aktivasyonu ile korele, ucuz, efektif ve trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan kolay bir metoddur. Artmış MPV'nin biyolojik ve prognostik değeri halen tartışmalıdır ancak MPV'nin özellikle de hastalığın aktivasyon dönemlerinde bir negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

MPV değerindeki değişiklikler birçok inflammatuar hastalıkta çalışılmıştır. Ancak çocukluk çağı astımı ile MPV değerini etkileyen inflammatuar yanıt arasındaki ilişki çok fazla çalışılmamış bir konudur. Tam kan sayımından elde edilen temel parametreler eritrosit (RBC), lökosit (WBC), trombosit (PLT) ile bunların morfoloji ve büyüklükleridir. WBC ve PLT inflammatuar ve immunolojik durumlardan etkilenen göstergelerdir.

Bu çalışmada, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nin Çocuk Allerji Polikliniği'ne Ekim 2012 - Ocak 2013 ayları arasında başvuran, dosyalarında prick deri testi ve/veya total IgE ve/veya allerjen spesifik Ig E düzeylerine bakılmış, bu testlerden en az birinin pozitifliği ile doktor tarafından konulmuş olan atopi tanısı desteklenmiş, takip ve tedavileri yapılan, astım, dışında kronik bir hastalığı bulunmayan, 2-18 yaş grubu içindeki 337 çocuk hasta incelenmiş ve yaş ile cinsiyet uyumlu sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastaların ortalama trombosit hacmi ve diğer tam kan sayım parametrelerinin incelenmesi amaçlanan bu çalışma, retrospektif olarak yürütülmüştür. Yapılan değerlendirmede elde edilen sonuçlar şöyledir:

- 1- Astım tanılı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hemoglobinin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.
- 2- Astım tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında hematokrit değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- 3- MCV hastalık grubunda kontrol grubuna göre hafif düşük saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- 4- Çalışmamızda astımda beyaz küre sayısı kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- 5- Trombosit sayıları açısından çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmış ve çalışma grubunda trombosit sayıları kontrol grubuna göre artmış bulunmuş ancak, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.
- 6- MPV referans aralıklarına göre yapılan değerlendirmelerde ise kızlarda düşük MPV oranı %13,3; erkeklerde ise %20 düzeyinde olup; kız ve erkek cinsiyette oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 7- 6 yaş altında olan olguların MPV değerlerinin 6 yaş ve üstü olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.
- 8- Çalışma grubunda, MPV değeri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.
- 9- Çalışma grubu olgularda PLT sayısı ve MPV değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.; olguların PLT değerleri ile MPV değerleri arasında negatif yönde (PLT değeri arttıkça MPV değeri azalacak şekilde) %32,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda; astımlı hastalarda trombositlerin, salgıladıkları mediatörler ile allerjik inflamasyona katıldığı, trombosit sayısının arttığı ve buna bağlı olarak MPV değerlerinin azaldığı düşünülmüş ve MPV' nin inflamasyonun etkili ve ucuz bir göstergesi olabileceği ancak daha uzun süreli ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Beasley R Crane J, Lai CK Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:466-72
2. Strannegard O, Strannegard IL. The causes of increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001; 56: 91-102.
3. Valacer DJ. Childhood asthma: causes, epidemiological factors and complications. *Drugs* 2000; 59(1): 1-8.
4. Wong GWK, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: Insights from comparative studies of rural and urban populations. *Ped Pulmon* 2008; 43:107-116.
5. Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(2): 125-132.
6. Patino CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy* 2001; 56: 279-286.
7. Pecoud A., Bonsein H.S., Frei P.C. Value of the case history in the diagnosis of allergic state and detection of allergies. *Clin Allergy* 1983;13:141-147.
8. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136:225.
9. Yungiger J.W. Clinical significance of IgE. In: Middleton E. (Ed). *Allergy Principles and Practice*. The CV. Mosby Company. St. Louis 1988;849-860.
10. Gözü O., Özyardımcı N. Akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında serum IgE'nin ve eosinofilinin değeri. *Tüb. Toraks.* 1981;29:163-167.
11. Kalyoncu F. Bronş astması. Ankara: Atlas Matbaacılık; 2001.

12. Demir E, Midyat L. Astım patogenezi. T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Bilimler Özel Sayısı.2009; 5(3): 6-16
13. Pitchford SC, Page CP. Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. Clin Exp Allergy. 2006;36:399-401.
14. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis.1996;7:157-61.
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. Gabezza EC, Taguchi O, Tamaki H, et al. Thrombin in the airways of asthmatic patients. Lung 1999; 177: 253.
18. T. Tuncel, P. Uysal, A.B. Hocaoglu, D.O. Erge, O. Karaman, N. Uzuner. Change of Mean Platelet Volume Values in Asthmatic Children as an İnflammatory Marker. Allergologia at Immunopathologia (Madr) 2012;40(2):104-107
19. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, et al. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: A whole population birth cohort study. Pediatrics 2003; 108(2):1-8.
20. Wuthrich B. What is atopy? Condition, disease or syndrome? Curr Probl Dermatol 1999;28:1-8.
21. Johnson CC, Ownby DR, Peterson EL. Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE. Clin Exp Allergy 1996;26:624-29.
22. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE ve ark. Risk factors for acute wheezing in infants and children: Viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. Pediatrics 1993;92:535-40.
23. Wahn U, Warner J, Simons FE ve ark. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:332-6.
24. Moss HM, Gern JE, Lemanske RF Jr. Asthma in infancy and childhood, in Adkinson FN, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS,

- Holgate ST, Simons FER (ed): Allergy, Principles & Practice. St Louis: Mosby-Year Book Inc., 2003, pp 1225-1255.
25. Imam A, Harold S, Alice O, Gerald K. A simplified screening test for the diagnosis of allergy. The Western Journal of Medicine 1990, 152:313-316.
26. Harmancı E, Us T, Ozdemir N, Akgun Y, Aydınlı A, Mutlu S. Solunum sistemi allerjisini saptamada kullanılan deri testleri ile serum spesifik IgE arasındaki ilişki. Solunum 2000, 2:31-35.
27. Mungan D. Alerji Deri Testleri. Mirici AN, Yıldız F.eds. Göğüs hastalıklarında Tanı Yöntemleri 2. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.S. İstanbul 2003;s: 194–204.
28. James T. Allergy testing. American Family Physician 2002, 66:621-624.
29. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R.Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals.Eu Resp J 2000;16: 609-14.
30. Yunginger JW. Diagnostic Testing: Skin Tests, IgE Quantitation. Assessment of Allergic Diseases In; Kaplan AP. ed. Allergy, Philadelphia: WB Saunders Company, 1997;p: 326-333.
31. Burrows B, Martinez F, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin- test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989; 320: 271–277.
32. Türk Toraks Derneği Astım ve Allerji Çalışma Grubu. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2010. Türk Toraks Dergisi Aralık 2010;11:1-75.
33. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007 (update). www.ginasthma.org
34. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1139-46.
35. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. Allergy 2005;60:1485-92.
36. Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2004;114:254-9.

37. Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61:869-77.
38. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet. Allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-42.
39. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 5:451-5.
40. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
41. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
42. Mungan D, Celik G, Sin B, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
43. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol* 2005;33:15-9.
44. Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
45. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
46. Uzel A, Capan N, Canbakan S, et al. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dustmite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:1032-7.

47. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
48. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
49. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:800-6.
50. Celik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;383-90.
51. Kurt E, Metintaş S, Başıyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
52. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:325-9.
53. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
54. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.
55. Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
56. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
57. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
58. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1008-16.

59. Strachan DP, Cook DG. Paternal smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Torax* 1998; 53: 204-12
60. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, et al. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-71.
61. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
62. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberk Toraks* 2006;54:80-89.
63. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
64. Platts-Mills TA. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allerg Clin Immunol*, 2000; 105(Suppl): S503-8.
65. McConnell R, Berhane K, Gilliland F. Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 790-797.
66. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
67. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
68. Nadel JA, Busse WW. Asthma. *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1998 Apr; 157:130-8
69. B.D Gold. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr*. 2005;146:13-20.
70. Roorda RJ. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. *Thorax*, 1996; 51(suppl): 7-13.
71. Silverman M, Taussing LM. Early childhood asthma: What are the questions? *Am J Resp Crit Care Med*, 1995; 151(suppl): 1-44.

72. Moss MH, Gern JE, Lemanske RF. Asthma in infancy and childhood. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). Allergy. Volume II. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 1225-1255.
73. Nelson HS, Szefer SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104: 775-85.
74. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group. Germany. *Pediatr Allergy Immunol*, 1998; 9(2): 61-7.
75. Buse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 799-804
76. Barnes P. Pathophysiology of allergic inflammation. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). Allergy. Volume I. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 483-99.
77. Karaman Ö, Babayigit A, Ölmez D. Çocukluk Çağında Astım. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 56-62.
78. Vignola AM, Chiappare G, Siena L, Ganglierdo PC, Bousquet J. Fibroproliferative response in matrix deposition. *Clin Exp Allergy Rev*, 2001; 1: 111-5
79. Bousquet and the Aria Workshop Group. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma: Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108(5): 171-195.
80. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 response: a key role for the 'natural' immune response. *Immunol Today*, 1992; 13: 379-81
81. Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroder Jr HW, Eds. *Clinical Immunology Principles and Practice*. London: Mosby Int Ltd, 2001: 49.1-49.12.

82. Busse WW, O'Bryne PM, Holgate ST. Asthma Pathogenesis. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). Allergy. Volume II. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003;1175-1207
83. Vignola AM, Le Grutte S, Chioppora G, Benkeder A, Bellia V, Bonsignore G. Cellular network in airways inflammation and remodeling. *Pediatr Respir Rev*, 2002; 3: 41-46.
84. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 1720-45.
85. 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.
86. 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.
87. TürктаşH.<http://www.med.gazi.edu.tr/egitim/donem4/gogushast/AstımHTurktas.htm>.
88. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodelling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*,2002; 105: 1041-53
89. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-Derived Mediators In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). Allergy. Volume I. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003;189-212.
90. Global Initiative for Asthma (GINA). Global stratgy for asthma managment and prevention. NHLBI/WHO workshop repot. National Institutes of Health. National Hearth, Lung, and Blood Institute. Publication No: 02-3659, Update 2004.
91. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy ClinmImmunol* 2002;110:58-64.

92. Lemanske RF, Busse WW. Astma.J Allergy Clin Immunol 2003;111:502-19.
93. Cain H. Bronchoprovocation testing. Clin Chest Med 2001;22: 651-659
94. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Crit Care Med, 2000; 162: 1403-6.
95. Corbridge TC, Hall JB. The assessment of adults with status asthmaticus. Am J Crit Care Med, 1995; 151: 1296-316
96. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U; MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. BMJ. 2001; 322: 390-5.
97. Jarjour NN. Asthma in Adults: Evaluation and Management. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (eds). Allergy. Volume II. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 1257- 81.
98. Cruz AA, Popov T, Pawankar A, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, Price D, Bousquet J. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update in collaboration with GA2LEN. Allergy 2007; 62(Suppl. 84):1-41.
99. Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer , et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:269-77.
100. Dağlı E. Astım tedavisi. T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Bilimler Özel Sayısı 2009; 5(3): 67-72.
101. 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.
102. Y. Büyükpınarbaşı. Çocukluk çağı astımında nedokromil ile kromolin kullanımının karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, 1996.

- 103.Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD00128285.
- 104.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.
- 105.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.
- 106.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.
- 107.Sampson A, Holgate S. Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. Look promising across the board of asthma severity. *BMJ*. 1998; 316: 1257-1258.
108. Astım ilaçları. Türk toraks dergisi, Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi. 2009; 10(10):23-29.
- 109.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.
- 110.Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(5):407-20.
- 111.Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 297-301
- 112.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.
- 113.Owen CE. Anti-immunoglobulin E therapy for asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002; 15(5):417-424.

114. Hughes R, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Nebulised salbutamol and magnesium sulphate in acute asthma. *Lancet* 2003; 362(9389):1080.
115. 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.
116. Strannegard O, Strannegard IL. The causes of increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001; 56: 91-102.
117. Sullivan PJ, Jafar ZH, Harbinson PL, Restrick LJ, Costello JF, Page CP. Platelet Dynamics following allergen challenge in allergic asthmatics. *Respiration*. 2000;67(5):514-517.
118. 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.
119. Pitchford SC. Defining a role for platelets in allergic inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35(Pt 5):1104-1108.
120. Kemonia-Chetnik I, Bodzenta-Lukaszyk A, Butkiewicz A, Dymnicka-Piekarska V, Kemonia H. Thrombocytopoiesis in allergic asthma. *Pol Arch Med Wewn*. 2007; 117(1-2):9-13.
121. 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.
122. Szczeklik A, Krzanowski M, Nizankowska E, Musial J. Bleeding time and PAF-acether induced platelet aggregation in atopy. *Agents Actions* 1987;(Suppl 21):145-50.
123. Disorders of platelet size. In: Philip Lanzkowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Third Edition. Boston: Academic Press 2000; 233- 85.
124. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci* 1994; 15: 12- 5.

125. Rowan RM. Platelet size distribution analysis: principles techniques and potential clinical utility. *Hematology Reviews* 1986; 1: 109- 44.
126. Kim KY, Kim KE, Kim KH. Mean platelet volume in the normal state and in various clinical disorders. *Yonsei Med J* 1986;27: 219-26.
127. Thompson CB, Love DG, et al. Trombosit size does not correlate with trombosit age. *Blood* 1983;62: 487-494.
128. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24: 405-408.
129. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-35.
130. Schoene N W. Design Criteria: tests used to assess platelet function. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1665–1668.
131. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
132. Nelson RB, Kehl D. Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. *Cancer* 1981; 48: 954- 6.
133. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, et al. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood* 63: 1372-5, 1984.
134. 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;
135. Storck H, Hoigne R, Koller F. Thrombocytes in allergic reactions. *Int Arch Allergy* 1955; 6: 372–384.
136. Knauer KA, Lichtenstein LM, Adkinson NF Jr, Fish JE. Platelet activation during antigen-induced airway reactions in asthmatic subjects. *N Engl J Med* 1981; 304:1404–1406.
137. Gresele P, Todisco T, Merante F, Nenci GG. Platelet activation and allergic asthma (Letter). *N Engl J Med* 1982; 306: 549.
138. Traietti P, Marmaggi S, Dardes N, Moscatelli B, Bologna E, Vulterini S. Circulating platelet activation in respiratory diseases:

- differences between arterial and venous blood in cold and asthmatic patients. *Respiration* 1984; 46: 62–63.
139. Gresele P, Grasselli S, Todisco T, Nenci GG. Platelets and asthma (Letter). *Lancet* 1985; i: 347.
 140. Johnson CE, Belfield PW, Davis S, Cooke NJ, Spencer A, Davies JA. Platelet activation during exercise-induced asthma: effect of prophylaxis with salbutamol. *Thorax* 1986; 42: 290–294.
 141. Szczeklik A, Milner PC, Birch J, Watkins J, Martin JF. Prolonged bleeding time, reduced platelet aggregation, altered PAF-acether sensitivity and increased platelet mass are a trait of asthma and hay fever. *Thromb Haemost* 1986; 56: 283–287.
 142. Taytard A, Guenard H, Vuillemin L, *et al.* Platelet kinetics in stable atopic asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 983–985.
 143. Gresele P, Ribaldi E, Grasselli S, Todisco T, Nenci GG. Evidence for platelet activation in asthma. In: Schmitz-Schumann M, Menz G, Page CP, eds. platelets, Platelet-Activating Factor and Asthma. Agents and Actions Supplement. Vol. 21. Basel, Birkhauser Verlag, 1987; pp. 119–128.
 144. Martin JF, Slater DN, Trowbridge EA. Platelet production in the lungs. In: Schmitz-Schumann M, Menz G, Page CP, eds. PAF, platelets and Asthma. Agents and Actions Supplement. Vol. 21, Basal, Birkhauser Verlag, 1987; pp. 37–57.
 145. Aytard A, Vuillemin L, Guenarg H, Rio P, Vergeret J, Ducassou D. Platelet kinetics in stable asthma. In: C.M. Herd, C.P. Page: Pulmonary immune cells in health and disease: platelets. *Eur Respir J.*, 1994, 7, 1145–1160.
 146. Rao AK, Walsh PN. Acquired qualitative platelet disorders. *Clin Haematol* 1983; 12: 201–238.
 147. Henson PM, Pinckard RN. Basophil-derived platelet activating factor (PAF) as an *in vivo* mediator of acute allergic reactions: demonstration of specific desensitization of platelets to PAF during IgE-induced anaphylaxis in the rabbit. *J Immunol* 1977; 119: 2179–2184.
 148. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing

- cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release. *Blood* 1980; 56: 824–834.
149. Pareti FI, Capitanio A, Mannucci L, Ponticelli C, Mannucci PM. Acquired dysfunction due to the circulation of "exhausted" platelets. *Am J Med* 1980; 69: 235–240
 150. Hasegawa S, Pawankar R, Suzuki K, Nakahata T, Furukawa S, Okumura K, et al. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (Fc_γRI) in human platelets and its intracellular expression in human megakaryocytes. *Blood*. 1999;93:2543–51.
 151. G. Gunluoglu, E. E. Yazar, N. Simsek, E.C. Seyhana, S. Altin. Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014, 9:11 doi:10.1186/2049-6958-9-11
 152. P. Uysal, T. Tuncel, D. Olmez, A. Babayigit, O. Karaman, N. Uzuner. The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children. *Ann Thorac Med*. 2011 Oct-Dec;6(4):227-230.
 153. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2009;51: 314-316.
 154. Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:975-978.
 155. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki 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.
 156. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31: 251-259.
 157. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica* 1997;82: 375-381.
 158. 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.
- 159.Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
- 160.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.
- 161.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.
- 162.Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med*. 2002; 30: 313-317.
- 163.Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol*. 1983;36: 693-696
- 164.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
- 165.Tschope, 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 .
- 166.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.
- 167.Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean trombosit volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59 (8):981-982.
- 168.Ustaalioğlu B. Hiperlipidemik hastalarda statin tedavisinin ortalama trombosit hacmi üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.

169. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997;28:1-15. 157.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diyabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379.
174. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86: 739-742.
175. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
176. 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.
177. 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.
178. Deykin D. Uraemic bleeding. *Kidney Int* 1983;24: 698-705.
179. Livio M, Benigni A, Remuzzi G. Coagulation abnormalities in uraemia: *Semin Nephrol* 1985;5:82-90.

180. Yazar B. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
181. 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.
182. Erikçi AA, Muhçu M, Dündar O, Oztürk A. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus? *Hematology*. 2008;13: 46-48.
183. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15.
184. 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.
185. Bath P, Algert C, et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovasculer disease. *Stroke* 2004;35: 622-626.
186. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37: 901-906.
187. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338: 1409-1411
188. Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes n trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19: 80-84.
189. Butkiewicz A, Kemon H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosit activation and β thromboglobulin. *Kardiologia Polska* 2003;58.
190. Pitchford SC. Defining a role for platelets in allergic inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35(Pt 5):1104-1108.
191. 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.

- 192.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.
193. F. Tülübaşı, A. Gürel, M. M. Donma ve ark. Astma ve alerjik rinitli çocuklarda total IgE, C-reaktif protein ve kan sayım parametrelerinin değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal*. 2013; 40 (1): 57-61
- 194.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.
- 195.A. Özbaşı. Astımlı Çocuklarda, Hışıltı Fenotiplerinde Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası MPV'nin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2010.
- 196.Graham SS, Traub B, et al. Automated trombosit sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987;87:365-369.
- 197.Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75:291-4.
- 198.Brown AS, Hang Y, et al. Diabetics with peripheral vascular disease have increased mean trombosit volume and megacayocyte ploidy. *Br Heart J* 1994;71:178.
- 199.Martin JF, Penington DG. The relationship between age and density of circulating 51Cr labelled trombosit in the subhuman primate. *Thromb Res* 1983;30:157-164.
- 200.Bessman DJ, Williams LJ, Glimmer PR. Trombosit size in health and haematologic disease. *Am J Clin Pathol*. 1982; 78: 150-153.
- 201.S. S. Ulasli, B.A. Ozyurek ve ark. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *polskie arch. Medyc*. 2012; 122 (6)

202. G. Gunluoglu, E. E.Yazar, N. Simsek et al. Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis. Multidisciplinary espiratory Medicine 2014, 9:11 doi:10.1186/2049-6958-9-11
- 203.Dursun F. Ig E, eosinophil, CRP levels and atopy in the asthmatic children. Journal of Health Sciences 2007;16:80- 5.
- 204.Çalıkoğlu M, Ünlü A, Tamer L, et al. Astımlı hastalarda serum akut faz protein düzeyleri. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2004;24:440-4.

