



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

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA TROMBOSİT AKTİVASYONUNUN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Tuğçe TURAL KARA

Ankara, 2012



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

ASTIMLI ÇOCUKLARDA TROMBOSİT AKTİVASYONUNUN
BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Tuğçe TURAL KARA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özlem YILMAZ ÖZBEK

Ankara, 2012

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında bana destek olan, sevgi ve anlayışlarını eksik etmeyen, deneyimlerinden ve bilgilerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Doç.Dr.Özlem Yılmaz Özbek ve Prof.Dr. Namık Özbek'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bizlerin hep yanında olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Bu çalışmanın tamamlanmasında emeği geçen ve her zaman desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Burcu Köksal'a,

5 yıllık süreçte birlikte çalıştığım, dostluklar kurduğum tüm asistan, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Her zaman beni destekleyen, hayata karşı duruşumda beni yüreklendiren, ne olursa olsun arkamda olduklarını bildiğim sevgili anne ve babama, biricik eşime ve her türlü güçlüğü karşın mutlu olma nedenim, yaşama sevincim biricik oğluma,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğçe TURAL KARA

ÖZET

Tural Kara T.; Astımlı çocuklarda trombosit aktivasyonunun belirlenmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi.2012.

Astım, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol oynayan hücrelerdir. Duyarlı kişilerde bu inflamasyon nöbetler şeklinde gelen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ataklarına neden olmaktadır. Literatürde ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım aralığının (PDW) ailevi akdeniz ateşi, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların alevlenme dönemlerinde değerlerinin değiştiği yönündedir. Bu çalışmanın amacı; astımlı çocukların atak anında ve ataktan en az 1 ay sonra semptomsuz dönemde MPV, PDW, plateletcrit (PCT) ve P selektin düzeylerindeki değişimlerin belirlenerek atak sırasında belirteç olarak kullanılabilirliğinin olup olmadığını incelemektir.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Pediatrik Alerji Polikliniği' ne Nisan 2011- Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran, yaş dağılımı 6 ile 16 arasında olan 40 hasta çalışmaya alındı. Çocukların 22' si hafif, 18' i orta-ağır astım atağında idi. Hastalardan atak anında MPV, PDW, PCT, P selektin, eozinofil ve trombosit düzeyi için kan alındı. Solunum fonksiyon testleri spirometre cihazı ile yapıldı. Hastalara atak tedavisi olarak inhale steroid, inhale kısa etkili β_2 -agonist ve oral steroid tedavisi verildi. Hastalar ataktan en az 1 ay sonra semptomsuz oldukları dönemde tekrar görüldü. Hastalardan MPV, PDW, PCT, P selektin, eozinofil ve trombosit düzeyleri için tekrar kan alındı, solunum fonksiyon testleri tekrarlandı.

Hastaların atak anında ve ataktan en az 1 ay sonra bakılan trombosit sayısı ve PDW değerlerinde anlamlı fark yok iken, MPV, PCT ve P selektin düzeyleri atak anında anlamlı düşük saptandı. Hafif ve orta-ağır astım atağı grupları atak anında ayrı ayrı değerlendirildiklerinde MPV ve PCT düzeylerinin atak sonrasına göre anlamlı düşüklük olduğu görülmüşken, trombosit sayısı,

PDW ve P selektin düzeylerindeki fark anlamlı bulunmadı. Hafif ve orta-ağır astım atağı grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında atak anında trombosit aktivasyon belirteçleri arasında istatistiksel fark görülmedi. Beyaz küre ve parçalı sayısının atak anında atak sonrasına göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak; rutin pratikte sık kullanılan tam kan sayımı parametrelerinin içinde olan MPV, PDW, PCT' nin atak tayini ve şiddetini belirlemede kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı en önemli sorundu ancak ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların, trombosit aktivasyon belirteçlerinin astım atağındaki klinik önemini daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda astım, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım aralığı (PDW), plateletcrit (PCT), P selektin.

ABSTRACT

Tural Kara T.; Determination of platelet activation in children with asthma. Baskent University School of Medicine, Department of Pediatrics, thesis of pediatrics, 2012.

Asthma is a chronic inflammatory disease which mast cells, eosinophils, T lymphocytes, dendritic cells, macrophages and neutrophils are the cells that play a role in inflammation. Coughing, wheezing, shortness of breath is caused by attacks. In literature, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution range (PDW) values change in periods of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and familial mediterranean fever flare-ups. The purpose of this study, is to examine whether changes in MPV, PDW, plateletcrit (PCT) and P selectin levels of children with asthma during an attack and asymptomatic period which is at least 1 month after the attack, can be used as a marker.

40 patients aged between 6 to 16 were included in the study, who were enrolled to the Faculty of Medicine, Baskent University Ankara Hospital Pediatric Allergy Clinic between April 2011- July 2011. 22 children had mild and 18 children had moderate-to-severe asthma attack. Blood samples were taken for MPV, PDW, PCT, P selectin, eosinophils and platelets levels at the attack. Pulmonary function tests were performed with spirometry. In acute therapy, inhaled steroids, inhaled short-acting β 2-agonist and oral steroid were given to the patients. At least 1 month after the attack patients were seen again during their symptom-free period. Blood was taken again from patients for MPV, PDW, PCT, P selectin, eosinophil and platelet counts and pulmonary function tests were repeated.

While there was not any significant difference in platelet counts and the PDW levels between attack and for at least 1 month after the attack, MPV, PCT and P selectin levels were significantly lower at the time of attack. While significant decrease was observed in MPV and PCT levels in mild and moderate-severe asthma attack group during attack compared to immediately

after the attack, no significant change was observed in platelet count, PDW and P selectin levels. When mild and moderate-to-severe asthma attack groups during attack were compared, no statistically significant difference was found between platelet activation markers. However, the number of white blood cells and fragmented after the attack, was found to be significantly higher. As a result, according to our opinion complete blood count parameters Which is include MPV, PDW and PCT that are commonly used in routine practice can be used to determine the attack and the severity. The most important problem of our study was the limited number of patients, but in future we suggest that more extensive studies, can find out clinical significance of platelet activation markers in asthma attack more clearly.

Keywords: Children with asthma, platelet count, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT), P selectin.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Astım Tanımı.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Patofizyoloji.....	2
2.4. Patogenez.....	3
2.5. Risk Faktörleri	9
2.6. Tanı.....	10
2.7. Fizik İnceleme	10
2.8. Astım Tanı ve Takibi İçin Gerekli Olan Testler	10
2.8.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü.....	10
2.8.2. Atopinin Değerlendirilmesi ve Deri Testleri.....	11
2.8.3. Eozinofil Sayısı	12
2.9. Astım Şiddetinin Sınıflaması	12
2.10. Astım Kontrolü	12
2.11. Astım Tedavisi	15
2.12. Astım Atak Şiddeti ve Atak Tedavisi	16

2.13.	Trombositler	21
2.13.1.	Trombositlerin Yapısı ve Fonksiyonları	21
2.13.2.	Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	23
2.13.3.	Trombosit Dağılım Aralığı (PDW)	25
2.13.4.	Plateletcrit (PCT)	26
2.13.5.	Plazma Selektin Düzeyi (P Selektin)	27
2.13.6.	Astım ve Trombosit Fonksiyonları	28
3.	HASTALAR ve YÖNTEM	30
3.1.	İstatistik İncelemeler	32
4.	BULGULAR	33
5.	TARTIŞMA	44
6.	SONUÇLAR	52
7.	KAYNAKLAR	54

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADAM 33	: Disintegrin ve metalloproteaz 33 geni
BAD	: Bronş aşırı duyarlılığı
BTG	: Beta tromboglobulin
CD	: Monosit ayırım antijen
ECGF	: Endoteliyal hücre büyüme faktörü
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EGF	: Epitelyal büyüme faktörü
FcεRI	: Yüksek afiniteli IgE reseptörü
FcεRII	: Düşük afiniteli IgE reseptörü
FEV1	: Zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
HLA	: İnsan lökosit antijeni
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü
IgE	: İmmunoglobulin E
IFN-γ	: İnterferon γ
IL	: İnterlökin
İTP	: İmmün trombositopenik purpura
LTC4	: Lökotrien C4
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonisti
MEF ₂₅₋₇₅	: Zorlu vital kapasitenin % 25 ile 75' i arasındaki ortalama akım
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PCT	: Plateletcrit
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PDW	: Trombosit dağılım aralığı

PECAM 1	: Platelet endoteliyal hücre adezyon molekülü 1
PEF	: Zirve akım hızı
PF-4	: Platelet faktör 4
PGD2	: Prostoglandin D2
P selektin	: Plazma selektin
RDW	: Eritrosit dağılım aralığı
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TGF α ve β	: Dönüştürücü büyüme faktörü alfa ve beta
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TNF β	: Tümör nekroz faktör β
TxA2	: Tromboksan A2
VC	: Vital kapasite
VCAM-1	: Damarsal hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
VWF	: Von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Normal ve astımlı bireyde bronşun görünümü	3
Şekil 2.2 Alerjik astımdaki inflamatuvar kaskadın şematik sunumu	5
Şekil 2.3 Alerjik inflamasyonda eozinofil göçü	7
Şekil 2.4 Astımda hava yolundaki inflamatuvar yanıt ve hava yolunun yeniden yapılanması	8
Şekil 2.5 Astım kontrol durumuna göre basamak artırıp azaltılması	18
Şekil 2.6 Astım atak tedavisi	20
Şekil 2.7 Trombosit ve içerdiği granüller	22
Şekil 2.8 Trombositlerin koagülasyondaki rolü, adezyon ve agregasyonu	23
Şekil 2.9 Endotel aktivasyonu, yuvarlanma, adezyon ve transmigrasyon	28
Şekil 4.1 Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra MPV düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4.2 Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra PCT düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.3 Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra P selektin düzeylerinin karşılaştırılması	36
Şekil 4.4 Hastaların atak anında P selektin ve FVC değeri ilişkisi	41
Şekil 4.5 Hastaların ataktan 1 ay sonra bakılan PDW ile FEV1 act ve FVC act ilişkisi	41
Şekil 4.6 Hastaların ataktan 1 ay sonra bakılan PDW ile MEF ₂₅₋₇₅ ilişkisi	42
Şekil 4.7 Hafif astım atak grubunda atak anı FEV1/FVC ve eozinofil sayısı ilişkisi	42
Şekil 4.8 Orta-ağır astım atak grubunda atak anında trombosit sayısı ve FEV1 ilişkisi	43
Şekil 4.9 Orta-ağır astım atak grubunda ataktan en az 1 ay sonra PDW ile FVC ve FVC act ilişkisi	43

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 2.1	Tedavi öncesinde klinik bulgulara göre astım şiddetinin belirlenmesi	13
Tablo 2.2	Çocuklarda astım kontrolünün değerlendirilmesi	14
Tablo 2.3	0-4 yaş, 5-11 yaş ve ≥ 12 yaş çocuklarda basamak tedavi yaklaşımı	17
Tablo 2.4	Astım atak şiddetinin değerlendirilmesi	19
Tablo 4.1	Astımlı hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 4.2	Astımlı hastaların trombosit belirteçleri düzeyi	35
Tablo 4.3	Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra serum eozinofil, beyaz küre ve parçalı düzeyleri	37
Tablo 4.4	Hafif astım atağı grubunun trombosit belirteçleri düzeyi	37
Tablo 4.5	Orta-ağır astım atağı grubunun trombosit belirteçleri düzeyi	38
Tablo 4.6.	Hastaların atak anında bakılan trombosit aktivasyon belirteçleri.	38
Tablo 4.7	Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra SFT değerleri	39
Tablo 4.8	Hafif ve orta-ağır astım atağı gruplarının atak anında SFT düzeyi	40

1. GİRİŞ

Astım, kronik inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol oynayan hücrelerdir [2, 3]. Duyarlı kişilerde bu inflamasyon nöbetler şeklinde gelen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ataklarına neden olmaktadır. Trombositler trombosit aktive edici faktör (PAF), dönüştürücü büyüme faktörü alfa ve beta (TGF α ve β) ve prostoglandinleri salgılayarak inflamasyona katkıda bulunurlar. Ayrıca trombositlerin lökosit ve eozinofiller ile dolaylı ilişkiye girerek hava yolu yeniden yapılandırmasına katkıda bulundukları düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda astımda pulmoner arterioller, bronkoalveolar lavaj ve hava yolu epitelinde gelişen inflamatuvar olayda trombositlerin agregatlar oluşturduğu saptanmıştır [4].

Ortalama trombosit hacmi (MPV), birim hacimdeki trombositlerin hacim ortalamasını ifade eder. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak MPV' nin de yükseldiği gösterilmiştir [5]. Trombosit dağılım aralığı (PDW) eritrosit dağılım aralığına (RDW) benzer şekilde, birim hacimdeki trombositlerin hacimlerindeki farklılığının belirteçidir. Trombosit yapımını arttıran bir neden varsa oluşan genç büyük trombositlerle MPV arttığı gibi anizositoza bağlı olarak PDW de artar.

Literatürde MPV ve PDW' nin ailevi akdeniz ateşi, romatoid artrit, diyabet gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur [6]. Bu çalışmalardan elde edilen sonuç, MPV ve PDW' nin bu hastalıkların alevlenme dönemlerinde değerlerinin değiştiği yönündedir. Ancak astımlı hastalarda MPV, PDW, plateletcrit (PCT) ve P selektin düzeylerini birlikte inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; astımlı hastaların atak anında ve ataktan en az 1 ay sonra semptomsuz döneminde MPV, PDW, PCT ve P selektin düzeylerindeki değişimleri belirlemek ve bu değerlerin atak sırasında belirteç olarak kullanılabilirliğinin olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım Tanımı

Astım hava yollarının kronik inflamasyonu ile seyreden sık görülen bir akciğer hastalığıdır. Klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre tanımlanan bir hastalık olmakla birlikte başlıca fizyolojik özelliği hava akımı kısıtlanması ile karakterize hava yolu daralmasıdır. En belirgin patolojik bulgu ise bazı olgularda kalıcı yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik hava yolu inflamasyonudur. Sabaha karşı ve gece olan nöbetler halinde gelen tekrarlayıcı nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hışıltılı solunum ve öksürük önemli klinik özellikleridir. Bu ataklar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü, değişken bir hava yolu daralması ile birlikte izlenir [7]. Hava yolunun yapısal ve inflamatuvar hücrelerinin katıldığı bu kronik inflamasyon ile hava yolu daralması ve bronş aşırı duyarlılığı astımın temel özelliklerini oluşturmaktadır [8].

2.2. Epidemiyoloji

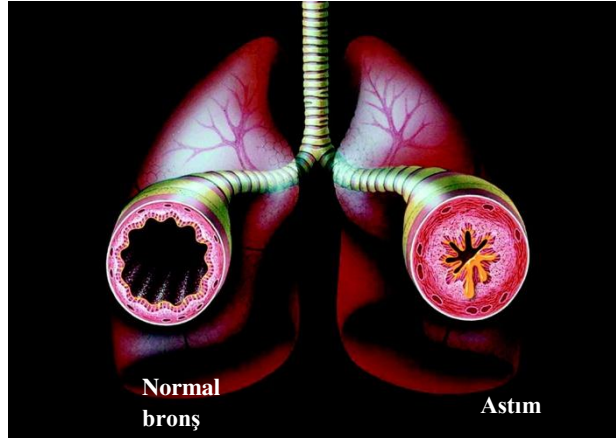
Astım, çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır [9]. Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. 2025 yılında bu rakamın 400 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir [10].

Prevalans tahminleri çocuklarda % 3-38, erişkinlerde % 2-12 arasındadır. Ülkemizde son verilere göre ISAAC yöntemi ile yapılan pediatri prevalans çalışmalarında kümülatif astım sıklığı %13.7- 15.3 arasında değişmektedir [11]. Türkiye’de çocukluk çağında 1992-2004 yılları arasında yayınlanmış bir meta analizde hışıltılı semptomunda yıllar içinde artış eğilimi olduğu görülmüştür [12].

2.3. Patofizyoloji

Astım, Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu ile oluşan bir inflamatuvar bir hastalıktır. Astım patofizyolojisinde hava yolu daralması, bronşiyal düz kas spazmı, hava yolu mukozasının ödemi, bronş mukus sekresyonunda artış, hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı yer alır. İnflamasyon ne kadar

yoğun ise bronş duyarlılığı o kadar fazla, hava yolu daralması da o kadar ağır olur ve hastanın semptomları artar [13] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Normal ve astımlı bireyde bronşun görünümü.

Hava yolları değişik uyarılara yanıt olarak çapını değiştirebilen dinamik yapılardır. Astımda hava yolları toz, duman, soğuk hava gibi spesifik olmayan uyarılara karşı aşırı duyarlıdır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronş daralması yanıtı verirler. Bu duruma bronş aşırı duyarlılığı (BAD) denir [14].

Yapılan çalışmalarda, dış etkenlere bağlı olmadan kalıtsal yatkınlığın da BAD' na neden olduğu saptanmıştır. Bundan 5. kromozom üstünde bulunan, serum immünoglobulin E (IgE) düzeyini düzenleyen lokusun yakınındaki bir bölge sorumlu tutulmaktadır [15]. Ayrıca disintegrin ve metalloproteaz 33 geni (ADAM 33) polimorfizmi de BAD gelişmesinden sorumlu olabilir [16]. Bronş aşırı duyarlılığı sonucu epitelde hasar oluşur. Bazal membranda kollajen birikimi ve lamina proprianın T lenfosit, eozinofil ve nötrofiller ile infiltrasyonu sonucu kalınlaşma görülmektedir. Hastalığın ciddiyeti arttıkça subepitelyal lamina retikülaris kalınlığı artar [17].

2.4. Patogenez

Astım, birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörün rol aldığı hava yollarının inflamatuvar bir hastalığıdır. Astım patogenezinde genetik ve çevresel

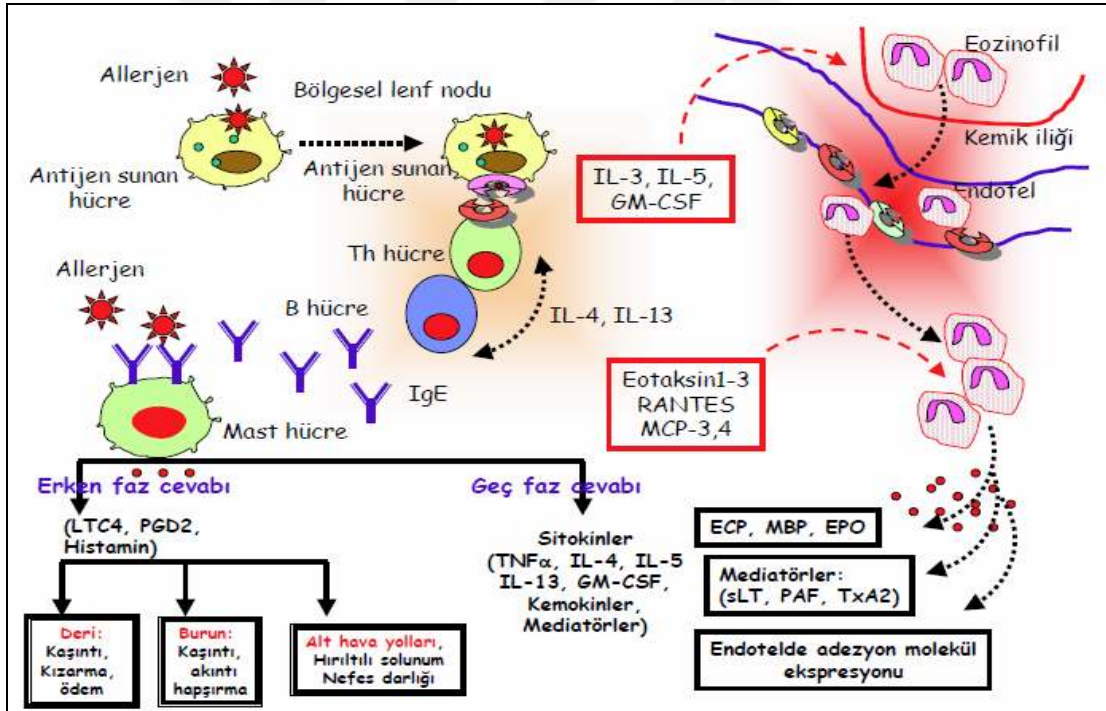
faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmektedir. Alerjik hastalıklar IgE aracılı mast hücre mediyatörlerinin salınması, eozinofillerin aktivasyonu ve özellikle T helper 2 (Th2) sitokin profili olan T lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir.

Astımda inflamatuvar mekanizmayı başlatan ilk olay antijen sunumudur. İnhalasyon yoluyla alınan antijen, solunum epitelindeki antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar) tarafından tutulup parçalanır. Antijen parçacığı dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan insan lökosit antijeni (HLA) klas II ile birlikte daha önce antijenle karşılaşmamış T lenfositlere (T0) sunulur. T0 lenfositler üzerlerindeki reseptörler yardımıyla antijeni tanır ve aktive olur. Sonuçta T0 lenfositler ve dendritik hücreler arasında antijen sunumu gerçekleştikten sonra ortamdaki sitokinlere uygun olarak T0 farklılaşması gerçekleşir. Antijenin sunulduğu ortamda interlökin 12 (IL-12) ve interferon γ (IFN- γ) miktarı fazla ise T0 hücreleri Th1 yönünde farklılaşır. Ortamda IL-12 yoksa ve IL-4 fazla ise T0 lenfositler Th2 yönünde farklılaşır. Ayrıca sunulan antijen bir alerjense ve antijen sunan hücrelerde CD 80 yerine CD 86 molekülünün salınımı artmış ise T lenfosit Th2 olarak farklılaşır [18].

T helper 1 hücrelerinden IL-2, IL-3, IFN- γ , granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktör β (TNF β) salgılanır. Bu sitokinler gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonun gelişmesine neden olur. T helper 1 farklılaşması ile IFN- γ üretimi sağlanır, Th2 farklılaşması ve IgE yapımı inhibe olur. T helper 2 hücrelerinden ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16 ve GM-CSF serbestleşir. İnterlökin 4 ve IL-13 B lenfositlerin IgE üretmelerini sağlamak amacıyla değişime uğramalarını sağlar (isotype switching). Dolayısıyla IL-4 ve IL-13 atopinin ortaya çıkmasında rol oynayan sitokinlerdir [19]. T helper 2 kaynaklı diğer sitokinlerden IL-5, IL-3 ve GM-CSF ise eozinofillerin olgunlaşması, inflamasyon bölgesinde birikmesi, aktivasyonu ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak astımda hava yollarında oluşan eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynarlar.

İmmünoglobulin E molekülleri çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörüne (Fc ϵ RI) ve düşük afiniteli IgE reseptörüne (Fc ϵ RII) bağlanır. Aynı alerjenin yeniden vücuda girmesi ile alerjen hücre

yüzeyindeki iki IgE molekülü arasında dolayısıyla iki Fc reseptörü arasında köprü oluşturur. Bu olay kalsiyumun hücre içine akışına ve mast hücre granüllerinin çatlayarak içeriklerinin ortama salgılanmasına yol açar. Aynı zamanda köprüleşme olayının başlattığı bir dizi reaksiyon yeni mediyatör ve sitokinlerin yapılarak salgılanmasına neden olur. Bu bağlanmanın ardından mast hücrelerinden önceden salınıp depo edilen histamin, serotonin ve uyarı sonrası sentez edilen lökotrien C4 (LTC4), prostaglandin D2 (PGD2) gibi mediyatörler periferik salınarak erken faz reaksiyonuna yol açarlar [14]. Ayrıca mast hücreleri içerdikleri IL-4, IL-5, IL-13 aracılığıyla IgE üretimine, Th2 diferansiyasyonuna ve eozinofilik inflamasyona da katkı sağlarlar. Erken faz reaksiyonu, 15-30 dakika içinde bronş daralmasına, mukus sekresyonuna ve mukozal ödeme neden olabilir. Astımdaki inflamatuvar kaskadın sunumu Şekil 2.2 de verilmiştir.



Şekil 2.2. Alerjik astımdaki inflamatuvar kaskadın şematik sunumu.

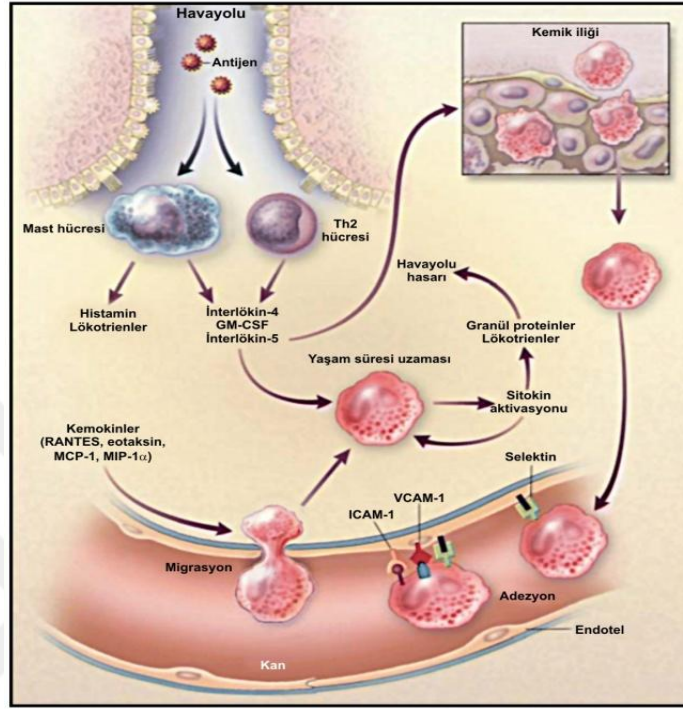
Astımda inflamasyona cevap olarak dakikalar içinde bronş düz kas kasılması, hava yolu daralması gerçekleşir. Düz kaslar kasıldıktan sonra hava

yolu lümeni daralır ve alveollerde hava hapsolür. Düz kaslardaki değişim nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bazı inflamatuvar mediyatörlerin hiperplaziden sorumlu olduğu düşünölmektedir. Bunlar histamin, bradikinin, lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4), prostoglandinler (PGF2 alfa, PGD2, PGG2), tromboksan A2 (TxA2) ve PAF gibi mast hücre kaynaklı mediyatörler ve birçok nörohormonlardır. Histamin, H1 reseptörler üzerinden düz kas üzerine etki ederek ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olur. Ayrıca epitelyal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri de düz kaslarda interensek protein kinaz aracılığıyla mitogenezi uyararak, kasılmayı uyarıcı araçların salınımını sağlar ve düz kas kasılmasına neden olurlar [20]. Erken astmatik reaksiyon kendiliğinden veya tedavi ile 1-2 saat içinde düzelir. Astımdaki hava yolu daralması geri dönüşümlüdür [13].

Geç faz reaksiyonu ise, 4-12 saat içinde gerçekleşir. Ortama başta T lenfosit ve eozinofiller olmak üzere lenfosit, nötrofil ve bazofilleri içeren hücre göçünün olması ve inflamasyon ile karakterizedir. Mast hücreleri sadece erken faz yanıtında değil geç faz cevabında da önemli rol alan mediyatör ve sitokinler sentezleyerek, eozinofil ve IgE yapımı üzerinde etkili olmaktadırlar. Geç faz reaksiyonu sonucu hava yolu epitelinde hasarlanma, düz kas hipertrofisi, bazal membranda kalınlaşma ve ekstraselüler matriks yapısında değişiklikler olmaktadır. Mediyatör ve sitokinlerin etkileşimi ile hava yolu yapısal özellikleri değişir.

Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositler alerjik inflamatuvar yanıtta yer almak üzere akciğere göç ederler. Eozinofillerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmesi için plazma selektin (P selektin), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve damarsal hücre adezyon molekülüne (VCAM-1) ihtiyaç vardır. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, monosit kemotaktik protein 3, monosit kemotaktik protein 4 gibi maddeler yardımıyla olur. Bronş mukozasına göç eden eozinofillerin apoptozisi yavaşlar, yaşam süreleri uzar ve aktive olurlar. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan major basic protein,

eozinofil katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin ve eozinofil peroksidaz gibi proteinler açığa çıkar [21]. Alerjik inflamasyonda eozinofil göçü Şekil 2.3' te verilmiştir.

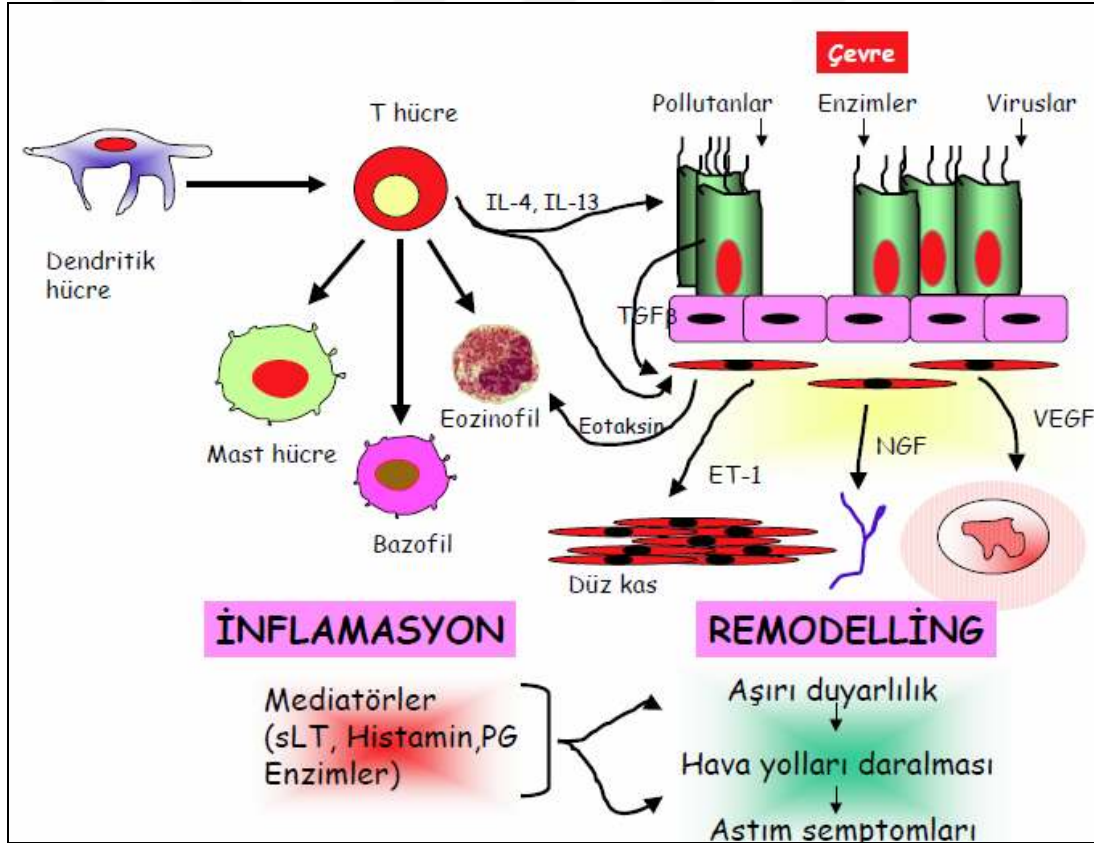


Şekil 2.3. Alerjik inflamasyonda eozinofil göçü.

Hava yolu epitel, düz kas hücresi, endotel hücresi, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolu sinirleri de astım patogenezinde katkıda bulunmaktadır [22]. Düz kas hücreleri ve hava yolu epitel çevre uyarılardan etkilenecek sitokin, kemokin ve lipit mediyatör gibi birçok inflamatuvar protein salgırlar. Endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin dolaşımından hava yoluna geçişinde rol oynarken, fibroblast ve miyofibroblastlar ise hava yolu yeniden yapılandırmasındaki kollajen ve proteoglikan gibi bağ dokusu bileşenlerini üretirler.

Astımda alergen, antijen veya viral enfeksiyonlar nedeniyle hava yolu epitel harabiyete uğrar. Bunun sonucu olarak epitel bozulur [23]. Bariyer fonksiyonu kaybının ardından çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salgılanarak, hasarlanmış epitel tamir edilmeye çalışılır [24]. Sonuç olarak; hava yollarında

inflamatuvar yanıtı ek olarak, hava yolu yeniden yapılandırılması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler olur [25]. Subepitelyal fibrozis, peribronşiyal düz kas hiperplazisi, goblet hücre hipertrofisi ve hiperplazisi, mukus sekresyonlarında artış ile kan damarlarında proliferasyon sonucu oluşan hava yolu yeniden yapılandırmasına *remodelling* denilmektedir. Hava yolu düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi olarak hava yolu duvar kalınlığı artar. Bazal membran kalınlaşması bugün subepitelyal fibrozis olarak tanımlanmaktadır. Subepitelyal fibrozisin, inflamatuvar hücrelerin salgıladıkları sitokinlere (özellikle major basic protein) bir yanıt olarak fibroblast aktivasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir [26]. Astımda hava yolundaki inflamatuvar yanıt ve hava yolunun yeniden yapılanması Şekil 2.4' te verilmiştir.



Şekil 2.4. Astımda hava yolundaki inflamatuvar yanıt ve hava yolunun yeniden yapılanması.

2.5. Risk Faktörleri

Astım çocukluk çağında sık görülen kronik bir hastalıktır. Astım gelişmesi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır.

A. Kişisel etkenler

1. Genetik faktörler: Astım patogeneğinde birçok gen rol oynamaktadır. Astım ve astımla ilişki fenotipten 2p, 2q, 5q, 6p, 7q, 11q, 12q, 13q, 14q, 16p, 17q, 19q ve 20p kromozomlarındaki 100' den fazla genin sorumlu olduğu düşünülmektedir [27]. Bunlardan özellikle FcεRI, insan lökosit antijeni (HLA-DRB1, HLA-DQB1), beta 2 adrenerjik reseptör, IL-4, IL-13, interlökin 4 reseptör alfa zinciri, monosit ayırım antijen 14 (CD 14), TNF ve ADAM 33 ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [28, 29].
2. Obezite
3. Cinsiyet: Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. Astımı olan çocukların %80' inde hastalığın başlangıç yaşı 6 yaşından öncedir. Bu yaşlarda astım prevalansının erkek çocuklarda kızlara göre 2 kat fazla olduğu gözlenmektedir. Bu oran adölesana doğru giderek küçülmekte, erişkin dönemde ise tersine dönmektedir [30].

B. Çevresel etkenler

1. Alerjenler
 - İç ortam; ev tozu akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamam böceği, küf mantarları
 - Dış ortam; polenler ve küf mantarları
2. Solunum yolu enfeksiyonları (özellikle viral etkenler)
3. Beslenme
4. Sigara dumanı (pasif/aktif içicilik)
5. Hava kirliliği
6. Mesleksel duyarlılaştırıcılar

2.6. Tanı

Astımlı hastanın değerlendirmesinde fizik muayene, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri önem taşımakla birlikte, astım tanısı temel olarak öyküye dayanır. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi varlığı, tetikleyici faktörlere maruz kalmakla bulguların ortaya çıkması, gece veya sabaha karşı yakınmaların daha belirgin olması, semptomların sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değişiklik göstermesi, kendiliğinden veya ilaçlarla düzelmesi, ailede astım veya atopik alerjik hastalıkların olması astımın belirgin özellikleridir [31].

2.7. Fizik İnceleme

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal olarak bulunabilir. Fakat fizik muayenenin normal olması tanıyı dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu daralmasının göstergesi olan hışıltı ve ronküslerdir. Derin inspirasyon ardından öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının dolaylı göstergesidir. Astım düşünülen hastaların fizik incelemede siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal, suprasternal, subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatle incelenmeleri gerekir [32].

2.8. Astım Tanı ve Takibi İçin Gerekli Olan Testler

2.8.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren hastalığın tanısı, izlemi ve kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Solunum fonksiyon testleri bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği, havayolları aşırı duyarlılığını ve reverzibilitateyi somut olarak gösterir. Astım tanısını doğrular veya tanı koydurur. Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/ FVC oranı, zirve

akım hızı (PEF) ve zorlu vital kapasitenin % 25 ile 75' i arasındaki ortalama akım (MEF_{25-75}) ölçümüdür.

Vital kapasite (VC), maksimal bir inspirasyondan sonra kişinin çıkarabildiği maksimal hava hacmidir. Maksimal bir inspirasyondan sonra, zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi ise zorlu vital kapasite (FVC) olarak adlandırılır. Zorlu ekspirasyon manevrasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı FEV1 olarak tanımlanmaktadır. Hava yolu obstrüksiyonunu gösteren temel değişken ilk bir saniyede zorlu vital kapasiteden atılabilen hava yüzdesi, yani FEV1/FVC' dir. Obstrüksiyon tanısı konduktan sonra şiddetini belirlemede beklenen değere göre % FEV1 kullanılır [33]. Zirve akım hızı büyük bronşların, FEV1 büyük ve orta çaplı bronşların, MEF_{25-75} ise orta ve küçük çaplı bronşların durumu hakkında bilgi vermektedir. Astımlı hastanın ilk başvurusunda mutlaka spirometrik değerlendirme yapıp, hava yolu darlığının ciddiyeti saptanmalıdır.

Bir hastada solunum fonksiyon testinde bronş daralması saptanırsa, bu daralmanın bronkodilatör tedaviye cevap verip vermediği değerlendirilmelidir. Bunun için hastaya standart dozda bronkodilatör inhale ettirildikten 15-20 dakika sonra test tekrarlanmalı ve hava yolundaki daralmada azalma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu teste "reverzibilite testi" denir. Eğer hastada reverzibilite tespit edilmişse bu hastanın büyük olasılıkla astım olduğuna işaret eder, ancak reverzibilitenin olmaması astımı dışlamaz. Çocuklarda akciğer volümleri yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterdiğinden reverzibilite tanısı için bronkodilatör sonrası FEV1' deki %12 ve üstü artış anlamlı kabul edilmektedir [34].

2.8.2. Atopinin Değerlendirilmesi ve Deri Testleri

Atopi, alerjenle temas sonrası genetik olarak IgE oluşturma eğilimi şeklinde tanımlanır ve astım için önemli bir risk faktörüdür. Astım ve alerji arasındaki bu kuvvetli ilişkiden dolayı solunumsal yakınmaları olan bir hastada atopinin ve diğer atopik hastalıkların varlığının gösterilmesi hastanın astım olasılığını kuvvetlendirir. Alerjik ajanlar en basit olarak deri testleri ile tayin edilebilir. Testin amacı hastada belli alerjenlere karşı oluşmuş antikorların bulunup bulunmadığını ortaya koymaktır. Pozitif deri testi kullanılan alerjene

karşı spesifik IgE antikorlarının varlığını gösterir. Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık % 70-80' inde alerjen spesifik IgE pozitifliği vardır.

2.8.3. Eozinofil Sayısı

Eozinofili astım için spesifik değildir. Sağlıklı çocuklarda 0-400/mm³ olan eozinofil sayısı birçok pulmoner hastalıkta ve parazitozlarda artmış saptanabilir. Astımlı hastaların kan sayımlarında eozinofillerde hafif artış (% 4-8) görülebilir. Eozinofillerin sayısı gibi aktivasyonları da artmaktadır.

2.9. Astım Şiddetinin Sınıflaması

Astımda hastalığın şiddetinin belirlenmesi, tedavi planının yapılması açısından önemlidir. Buna göre astım tedavi öncesi semptomların sıklığı, solunum fonksiyon testinde yaptığı değişiklikler açısından intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılır. Çocuklarda tedavi öncesi klinik bulgulara göre astım şiddetinin belirlenmesi Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

2.10. Astım Kontrolü

Bugün astımda kontrol kavramı tedavinin önüne geçmiştir. Kontrol hedeflenirken hava yolu inflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomların düzelmesi beklenmelidir. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon test değerlerindeki düşmeler, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarları ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece gündüz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir [35]. Çocuklarda astım kontrolü değerlendirilmesi Tablo 2.2' de özetlenmiştir.

Hangi basamakta olursa olsun bir kez astım kontrol altına alınınca sürekliliğini sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. İdeal olarak hastaların

tedavilerinin düzenlendiği ilk vizitlerinden sonra kontrol sağlanana kadar 4 haftada bir, daha sonrasında her 3 ayda bir değerlendirilmeleri gereklidir. Bir alevlenmeden sonra ise 2-4 hafta sonra izlem viziti yapılmalıdır. 3-4 aydır kontrol altında olan hastada en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılıp basamak inilebilir.

Tablo 2.1. Tedavi öncesinde klinik bulgulara göre astım şiddetinin belirlenmesi.

Astım şiddetinin bileşenleri		Astım Şiddeti			
		İntermitan	Persistan		
			Hafif	Orta	Ağır
Etkilenme	Gündüz semptomları	≤ 2 gün/hafta	> 2 gün/hafta ama her gün değil	Her gün	Tüm gün boyunca
	Gece uyanmaları				
	• 0-4 yaş	0	1-2 kez/ay	3-4 kez/ay	> 1 kez/hafta
	• > 5 yaş	≤ 2 kez/ay	3-4 kez/ay	> 1 kez/hafta Ama her gece değil	Sık, 7 kez/hafta
	Semptomlar için hızlı etkili β-2 agonist ihtiyacı	≤ 2 gün/hafta	> 2 gün/hafta ancak her gün değil ve herhangi bir gün günde bir kezden fazla değil	Her gün	Günde birkaç kez
	Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
	Akciğer fonksiyonu				
	FEV ₁ (beklenen değer %)	Ataklar arasında normal FEV ₁			
	≥ 5 yaş	beklenen değer >%80	Beklenen değer ≥%80	Beklenen değer %60-80	beklenen değer <%60
	FEV ₁ /FVC oranı				
	5-11 yaş	> %85	> %80	%75-80	< %75
	≥ 12 yaş	Normal	Normal	%5 azalmış	>% 5 azalmış
Risk	sistemik kortikosteroid gerektiren ataklar				
	0-4 yaş	0-1/yıl	6 ay içinde sistemik kortikosteroid gerektiren ≥2 alevlenme veya bir günden fazla süren ≥ 4 vizing atağı/yıl ve persistan astım için risk faktörleri		
	> 5 yaş	0-1/yıl	≥ 2/yıl		

Tablo 2.2. Çocuklarda astım kontrolünün değerlendirilmesi.

		Astım Kontrol Sınıflaması		
	Kontrol Bileşenleri	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol Altında Değil
Etkilenme	Gündüz Semptomları	≤2 gün/hafta ancak günde birden fazla değil.	> 2 gün/hafta veya ≤2 gün/hafta	Gün boyunca
	Gece uyanmaları			
	• 0-4 yaş	≤ 1 kez /ay	> 1 kez /ay	≥ 1 kez /hafta
	• 5-11 yaş	≤ 1 kez /ay	≥ 2 kez /ay	≥ 2 kez /hafta
	• ≥ 12 yaş	≤ 2 kez /ay	1-3 kez /hafta	≥ 4 kez /hafta
	Kısa etkili β-2 agonist ihtiyacı	< 2 gün/hafta	> 2 gün/hafta	Günde birçok kez
	Aktivite kısıtlanması	Yok	Biraz	İleri derecede
	Akciğer fonksiyonu			
	• 5-11 yaş			
	FEV ₁ , % veya zirve akım hızı FEV ₁ /FVC	Beklenen değer > %80 veya Kişinin en iyi yapabildiği değer > %80	Beklenen değer %60-80 veya kişinin en iyi yapabildiği değer %75-80	Beklenen değer <% 60 veya kişinin en iyi yapabildiği değer < %75
	• ≥12 yaş			
	FEV ₁ , % veya zirve akım hızı	Beklenen değer veya kişinin en iyi yapabildiği değer > %80	Beklenen değer veya kişinin en iyi yapabildiği değer %60-80	Beklenen değer veya kişinin en iyi yapabildiği değer < %60
Risk	Sistemik Steroid gerektiren ataklar			
	0-4 yaş	0-1 /yıl	2-3/yıl	> 3/yıl
	> 5 yaş	0-1 /yıl	≥ 2/yıl	

2.11. Astım Tedavisi

Çocukluk çağı astımında tedavinin amacı semptomların kontrolü ve kontrolün devamının sağlanması, atakların önlenmesi ve yaşam kalitesinin bozulmasının önlenmesidir. Astım tedavisi iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk olarak astım için saptanan risk faktörlerinin ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. İkinci basamakta ilaç tedavisinden yararlanılır.

Astım tedavisinde ilaçlar çok büyük çoğunlukla inhaler yolla verilir. Her yaştaki çocuk uygun cihaz ve eğitimle inhaler yolla ilaç alabilir. Farklı yaş grupları için çeşitli cihazlar geliştirilmiştir. Her çocuk için en uygun olan cihazın saptanması ilaç tedavisinin en önemli basamağıdır.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ilaçlar ve rahatlatıcı ilaçlar olarak sınıflandırılırlar. Kontrol edici ilaçlar esas olarak anti-inflamatuvar etkileri ile astımın kontrolünü sağlamak üzere uzun süreli ve her gün kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhaler steroidleri, lökotrien reseptör antagonistlerini (LTRA), uzun etkili inhale β_2 -agonistleri, yavaş salınan teofilini, anti-IgE ve sistemik steroidi içerir. Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ederek bronkodilatasyon yapan, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup kısa etkili inhale β_2 -agonistleri içerir.

Inhaler steroid tedavisi, hastalarda astım semptomlarını kontrol eder, atak sıklığını ve acile başvuruları azaltır, yaşam kalitesini artırır. Ayrıca solunum fonksiyon testlerini ve bronş aşırı duyarlılığını düzeltir [36, 37]. Kortikosteroidler eozinofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyon ve göçünü önler, sitokin, lökotrien ve prostoglandinlerin üretimini engeller, bronş duvarı mukozasının yenilenmesini kolaylaştırır, küçük damarlardan sıvı sızıntısı engelleyerek ödem gelişimini engeller.

Son rehberlerde astımdaki anti-inflamatuvar tedavi seçenekleri içinde lökotrien antagonistleri alternatif tedavide yer almaktadır [1]. Lökotrienler araşidonik asitten, fosfolipaz A2 enzimi yardımıyla oluşurlar. Bunlar bronkospazm, mukus sekresyon artışı ve hava yolu ödemeine yol açan

proinflamatuvar mediyatörlerdir. Lökotrien reseptör antagonistleri ile bu etkileri önlenir. Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaş üstündeki çocuklarda klinik yarar sağlamaktadır, ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır [38]. Düşük doz inhaler steroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi klinik düzelmeyi ve atakların azalmasını sağlamaktadır. Aralıklı astımı olan 2-5 yaş arasındaki çocuklarda lökotrien reseptör antagonistleri viral infeksiyonla tetiklenen astım alevlenmelerini hafif-orta düzeyde azaltabilmektedir [39].

Uzun etkili inhaler $\beta 2$ agonistlerin beş yaş üstü astımlı çocuklarda düşük doz inhaler steroid ile kontrol sağlanamadığında inhale tedaviye ilk seçenek olarak eklenmesi önerilmektedir. Tedavide tek başına kullanılmamalıdır [40]. Inhaler steroidlere uzun etkili inhale $\beta 2$ -agonistlerinin eklenmesi gece ve gündüz semptomlarında, kısa etkili inhaler $\beta 2$ -agonisti kullanımında [41], alevlenme sayısında azalma ve akciğer fonksiyonlarında düzelme ile hızlı klinik kontrol sağladığını gösteren çalışmalar vardır [40].

Astım hastanın kullanmakta olduğu ilaçlarla kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla ilaç tedavisi bir basamak azaltılabilir. Buna kontrole dayalı basamak tedavisi denir. Inhale steroid hasta kontrol altında ise en düşük doza ulaşana kadar her üç ayda bir ilaç dozu %25-50 oranında azaltılabilir. Astım kısmen kontrol altında ise bir basamak, astım kontrol altında değilse tedavinin iki basamak artırılması önerilir. Her basamakta yaşlara göre astımı kontrol altına almak için gereken tedavi Tablo 2.3' de ve astımın kontrol durumuna göre basamak artırıp azaltılması Şekil 2.5' de özetlenmiştir [34].

2.12. Astım Atak Şiddeti ve Atak Tedavisi

Astımlı hastada semptomların ortaya çıkması ya da semptomların artması ve buna paralel olarak solunum fonksiyonlarında bozulma olmasına astım atağı denir. Atak, tetik çeken etkenler ile karşılaşma sonucu ortaya

çıkabileceği gibi kronik tedavinin yetersiz ve uygunsuz yapılması nedeniyle de olabilir. Astım atağı ile gelen hastada önce öykü, fizik muayene ve PEF ölçümleri ile atağın şiddeti saptanmalıdır. Astım atak şiddeti Tablo 2.4’ de verilmiştir.

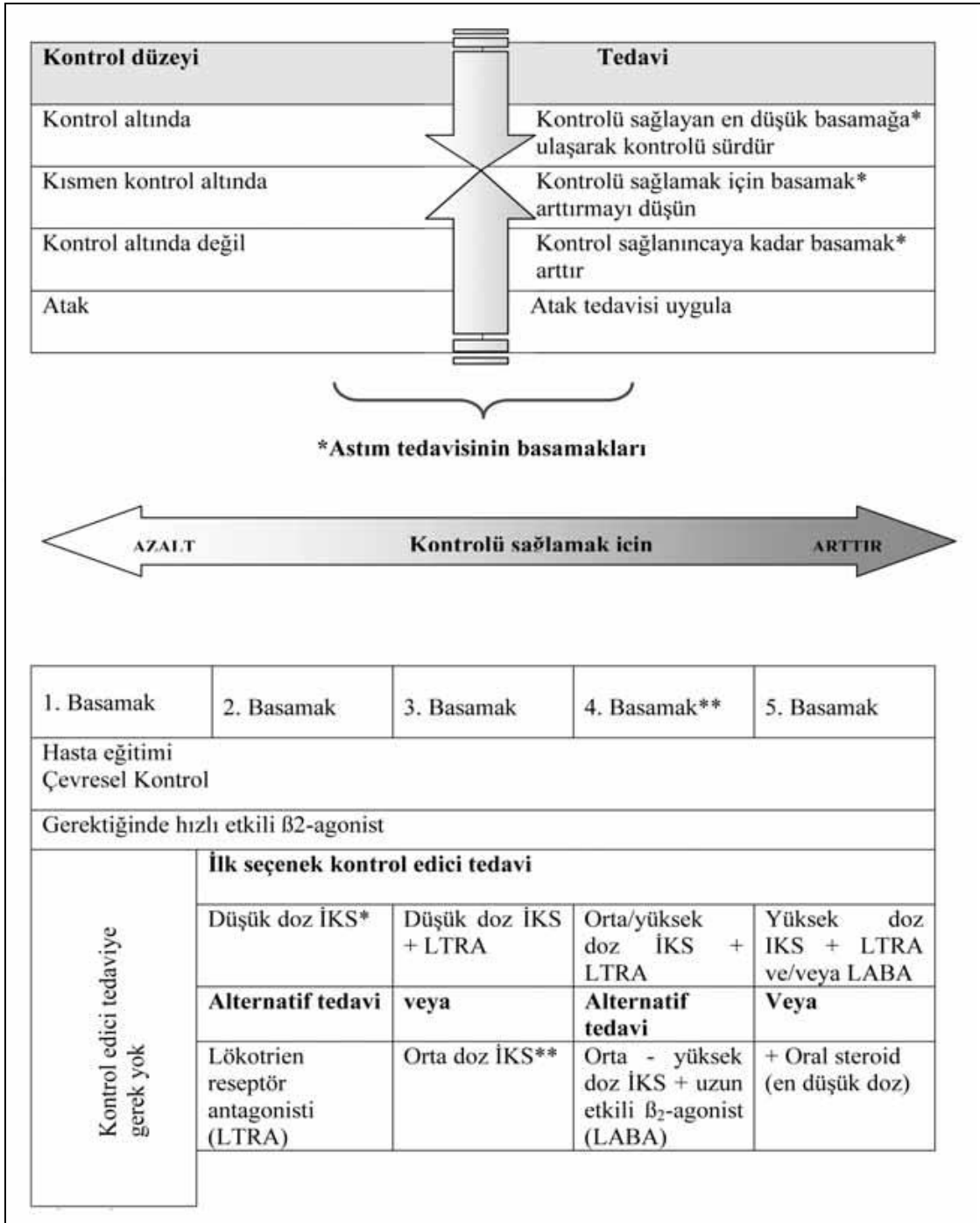
Tablo 2.3. 0-4 yaş, 5-11 yaş ve ≥12 yaş çocuklarda basamak tedavi yaklaşımı.

		Astım Kontrol Sınıflaması		
	Kontrol Bileşenleri	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol Altında Değil
Etkilenme	Gündüz Semptomları	≤2 gün/hafta ancak günde birden fazla değil.	> 2 gün/hafta veya ≤2 gün/hafta	Gün boyunca
	Gece uyanmaları			
	• 0-4 yaş	≤ 1 kez /ay	> 1 kez /ay	≥ 1 kez /hafta
	• 5-11 yaş	≤ 1 kez /ay	≥ 2 kez /ay	≥ 2 kez /hafta
	• ≥ 12 yaş	≤ 2 kez /ay	1-3 kez /hafta	≥ 4 kez /hafta
	Kısa etkili β-2 agonist ihtiyacı	< 2 gün/hafta	> 2 gün/hafta	Günde birçok kez
	Aktivite kısıtlanması	Yok	Biraz	İleri derecede
	Akciğer fonksiyonu			
	• 5-11 yaş			
	FEV ₁ , % veya zirve akım hızı FEV ₁ /FVC	Beklenen değer > %80 veya Kişinin en iyi yapabildiği değer > %80	Beklenen değer %60-80 veya kişinin en iyi yapabildiği değer %75-80	Beklenen değer <% 60 veya kişinin en iyi yapabildiği değer < %75
	• ≥12 yaş			
Risk	Sistemik Steroid gerektiren ataklar			
	0-4 yaş	0-1 /yıl	2-3/yıl	> 3/yıl
	> 5 yaş	0-1 /yıl	≥ 2/yıl	

IKS: İn hale kortikosteroid

LABA: Uzun etkili beta-2 agonist

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti



Şekil 2.5. Astım kontrol durumuna göre basamak artırıp azaltılması.

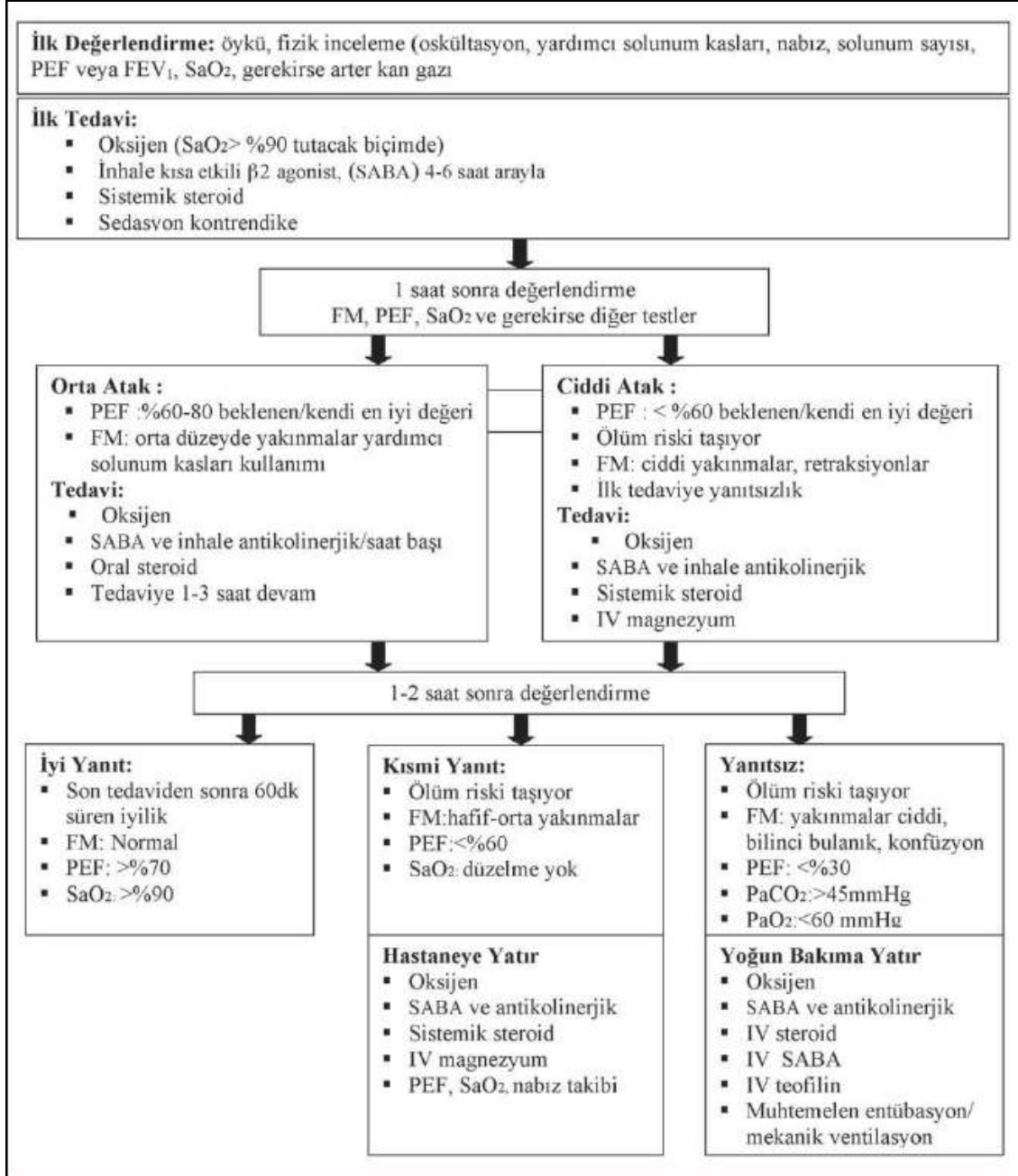
Tablo 2.4. Astım atak şiddetinin değerlendirilmesi.

	Hafif	Orta	Ağır	Her an solunum arresti olabilir										
Nefes darlığı	Yürürken Yatakta yatabilir	Konuşurken Bebek—daha hafif, kısa ağlama; Oturmayı tercih eder	İstirahatte Bebek beslenmeyi keser Öne doğru kamburunu çıkarıncasına eğilmiş											
Konuşması	Cümlelerle	Kısa cümlelerle	Kelimelerle											
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu, konfüzyonu var										
Solunum hızı	Artmış	Artmış	Sıklıkla > 30/dak											
	Uyanık çocukta normal solunum hızları: <table><tr><td>Yaş</td><td>Normal hız</td></tr><tr><td><2 ay</td><td><60/dak</td></tr><tr><td>2-12 ay</td><td><50/dak</td></tr><tr><td>1-5 yaş</td><td><40/dak</td></tr><tr><td>6-8 yaş</td><td><30/dak</td></tr></table>			Yaş	Normal hız	<2 ay	<60/dak	2-12 ay	<50/dak	1-5 yaş	<40/dak	6-8 yaş	<30/dak	
Yaş	Normal hız													
<2 ay	<60/dak													
2-12 ay	<50/dak													
1-5 yaş	<40/dak													
6-8 yaş	<30/dak													
Yardımcı solunum kasları ve suprasternal çekilmeler	Genellikle yoktur	Genellikle vardır	Genellikle vardır	Paradoksik torako-abdominal hareketler										
Hişiltılı solunum	Orta düzeyde, sıklıkla ekspirasyon sonunda	Gürültülü	Gürültülü	Hişiltılı solunum yok										
Nabız/dak	<100	100-120	>120	Bradikardi										
	Çocuklarda normal nabız sınırları için kılavuz: Bebekler 2-12 aylık—Normal hız Okulöncesi 1-2 yaş Okul çağı 2-8 yaş			<160/dak <120/dak <110/dak										
Pulsus paradoksus	Yok <10 mm Hg	Olabilir 10-25 mm Hg	Sıklıkla var >25 mm Hg (erişkin) 20-40 mm Hg (çocuk)	Bulunmaması solunum kası yorgunluğunu düşündürür										
PEF Başlangıç bronkodilatör alımı sonrasında Beklenenin %'si ya da kişinin en iyi değerinin %'si	>%80	Yaklaşık %60-80	Beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin <%60'ı (erişkinlerde <100 L/dak ya da yanıtın devam ettiği süre < 2 saat)											
PaO ₂ (havayla) [†] ve/ya da PaCO ₂ [†]	Normal Genellikle test gerekmez <45 mm Hg	>60 mm Hg <45 mm Hg	< 60 mm Hg Muhtemel siyanoz > 45 mm Hg; Muhtemel solunum yetersizliği (bkz. metin)											
%SaO ₂ (havayla) [†]	>%95	%91-95	< %90											

Şiddetli astım alevlenmeleri olan hastalar ilk tedavinin yapılması için acil servislere başvururken, hafif ataklar genellikle hastane dışında da tedavi edilebilirler. Hasta inhaler bronkodilatör tedaviye yanıt verirse acil servise sevk gerekmez.

Çocuklarda solunum fonksiyon testleri yapılamadığında nabız oksimetresi izlem için önemlidir. Oksijen saturasyonunu 95' in üzerinde tutacak şekilde nazal kanül veya maske ile oksijen verilmelidir. Astım atağındaki hastanın oksijenizasyonu sağlandıktan sonra ilk olarak kısa etkili beta 2 agonistlerin ilk bir saat içinde 20 dakikada bir uygulanması önerilir. Birinci saatten sonra gereken beta 2 agonist dozu atağın şiddetine bağlıdır. Hafif

ataklar her 3-4 saatte bir, orta şiddetteki ataklar ise her 1-2 saatte bir inhale beta 2 agoniste yanıt verir. Tedavi hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak ayarlanmalıdır.



Şekil 2.6. Astım atak tedavisi.

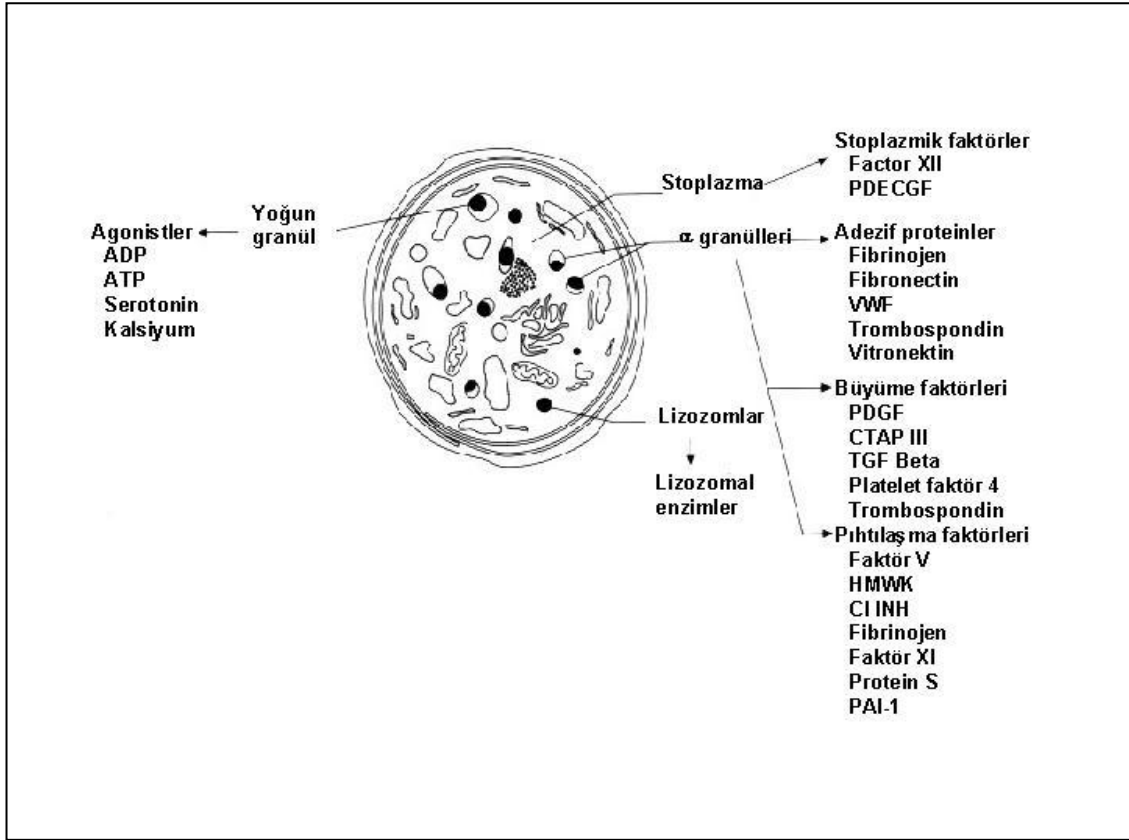
Oral steroidler (0.5-2 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) atakların tedavisinde, özellikle de kısa etkili inhaler beta 2 agonistlere yanıt alınamadığında kullanılmalıdır. Oral steroide 3-5 gün devam edip kesilmelidir. Ataklarda yüksek doz inhaler steroid kullanılabilir, ancak ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Orta-ağır astım atağında inhale ipratropium bromidin ilk 6-8 saatte tedaviye eklenmesi astım nedeniyle hastaneye yatışları azaltmakta, FEV1 değerinde daha hızlı düzelme sağlamaktadır. İntravenöz magnezyum sülfat ise, atak tedavisinde rutin olarak önerilmemekle birlikte tedaviye yanıt vermeyen ağır astım ataklarında tedaviye eklenilebilir. Teofilin ancak ağır astım atağında tedaviye ek kullanılabilir. Heliox, helium ve oksijen karışımından ibarettir. Rutin olarak kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur. Astım atak tedavisi Şekil 2.6' da özetlenmiştir.

2.13. Trombositler

2.13.1. Trombositlerin Yapısı ve Fonksiyonları

Trombositler 2 mikron çapında, gri-mavi sitoplazmalı, çekirdeksiz, granül içeren kan hücreleridir. Kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alırlar. Üretimleri trombopoetin, GM-CSF, IL-6 ve IL-11 tarafından kontrol edilir. Trombositlerin fonksiyonlarını sürdürmesinde trombositlerde bulunan granüller ve organeller önemlidir. Trombositlerde yoğun cisimcikler (dense bodies), alfa granüller ve lizozomlar bulunmaktadır. Alfa granül membranında P selektin, glikoprotein 2b/3a, granül membran protein 33, platelet endotelial hücre adhezyon molekülü 1 (PECAM 1), glikoprotein 1b, 5, 9 ve osteonektin bulunur. Alfa granüllerde pıhtılaşma faktörlerinden faktör I, faktör V, faktör VIII, platelet faktör 4 (PF4), beta tromboglobulin (BTG), heparin nötralizan protein, trombospondin, Von Willebrand Faktör (VWF), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), TGF β , endotelial hücre büyüme faktörü, EGF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiogenik faktörler ve plazminojen aktivatör inhibitörü ve α -2 plazmin inhibitörü gibi fibrinolitik inhibitörler yer alır. Yoğun cisimciklerin membranında P selektin ve granülofizinin yer alır. Yoğun cisimciklerde adenin nükleotidleri, guanin nükleotidleri, fosfoinozitol fosfat,

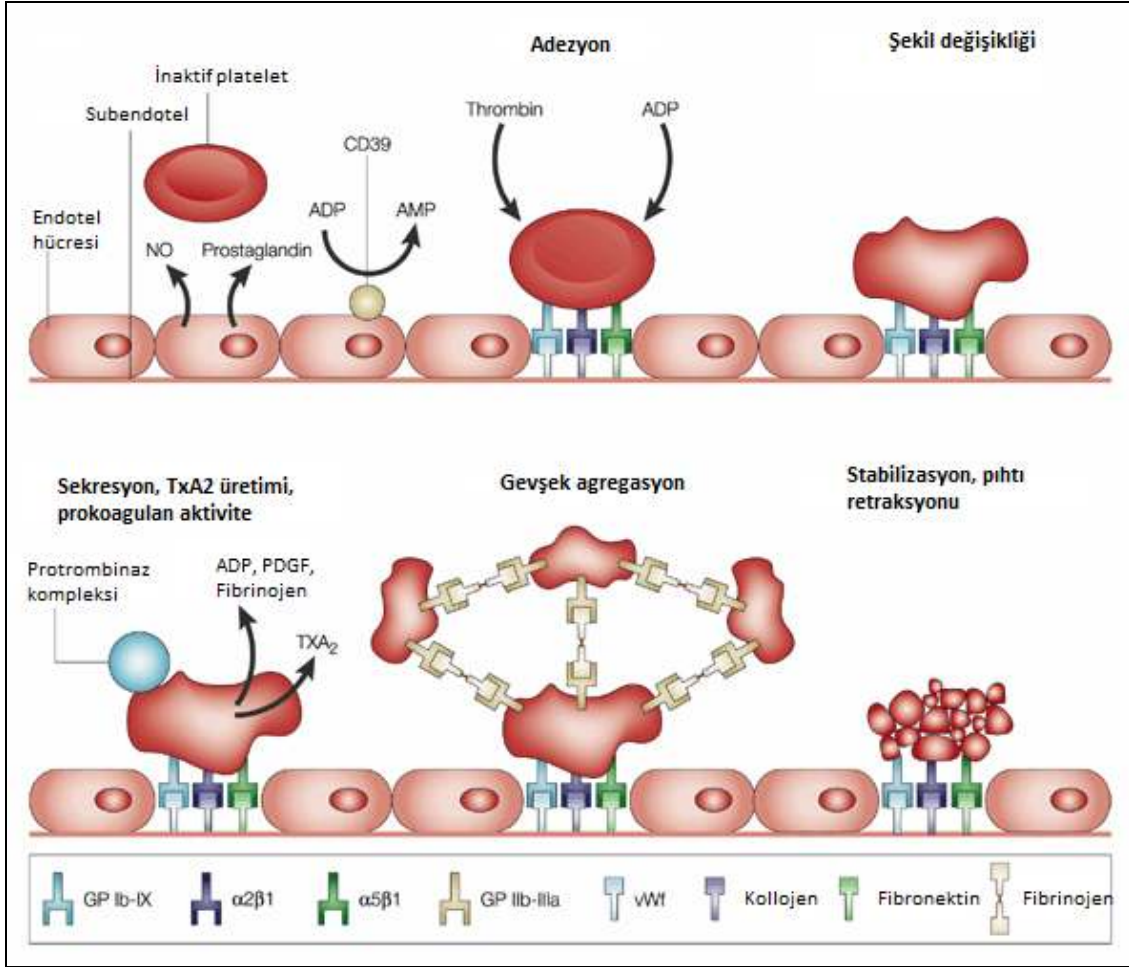
kalsiyum ve magnezyum bulunur [42]. Trombosit ve içerdiği granüller Şekil 2.7’de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Trombosit ve içerdiği granüller.

Endotel hasarı sonucu kanın subendoteldeki kollajen ile karşılaşmasıyla trombositlerdeki glikoprotein 1a VWF aracılığıyla hasar bölgesine yapışır. Bu olaya adezyon denir. Aktive olan trombositler şekil değiştirir ve hacmi artar. Trombosit aktivasyonu hücre membranı ile yoğun granüllerin ATP bağımlı füzyonuna neden olur. Sonuçta granüler içerik salınır ve membran proteinleri hücre yüzeyinde eksprese edilir. Trombositler serotonin, TxA₂, PAF, PDGF gibi vazokonstrüktör etkili granüler içeriklerini salgırlarlar. Bu enzimler trombositlerin daha aktif hale gelmesini sağlayarak fibrinojen yardımıyla yüzey glikoproteinlerinin (glikoprotein 2b/3a) birbirine bağlanmasına neden olur. Bu olaya da agregasyon denir. Trombosit aktivasyonun son basamağı

agregasyondur [43]. Trombositlerin koagülasyondaki rolü, adezyon ve agregasyonu Şekil 2.8' de gösterilmiştir.



Şekil 2.8.Trombositlerin koagülasyondaki rolü, adezyon ve agregasyonu.

2.13.2. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede kullanılan bir parametredir [44]. Ayrıca, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun da dolaylı bir göstergesidir [45, 46]. Ortalama trombosit hacim değerleri açısından infant ve çocuk yaş grupları arasında anlamlı fark yoktur. Trombosit parametreleri kız ve erkeklerde sabittir ve menstürel siklustan etkilenmez [47].

Otomatik sayıcı ile kan örnekleme yapılırken, trombositlerin şekli ve yapısı kullanılan metoda, antikoagülan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak

değişir. Literatürde etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile kan toplandığında trombositlerin zamanla şiştiği ve bunun 24 saat kadar devam ettiği belirtilmektedir. Normal MPV değeri 4.5-8.5 fL iken, EDTA kullanıldığında bu değer 7-13 fL' ye çıkmaktadır. Bununla beraber yüksek konsantrasyonda sodyum sitrat (4/1 kan/sitrat) ile zamanla MPV' de değişiklik olmamaktadır [48, 49]. Bunun için önerilen MPV ölçümü için sitratlı kan kullanılmasıdır [50]. Dastjerdi ve arkadaşları [51, 52], kan alındıktan en geç 1 saat içinde MPV değerinin çalışılması durumunda antikoagülan olarak EDTA ve sitrat kullanımının fark yaratmadığını bulmuşlardır. MPV impedans ve optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans metoduna göre normal sınırlar 8.0-13.0 fL iken optik sisteme göre 7.4-11.2 fL' dir [44].

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik açıdan farklılıklar gösteren diskoid hücrelerdir [53]. Trombosit hacmindeki farklılıklar, dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından ziyade kemik iliğinde megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir [54]. Thompson ve arkadaşları [55], kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımdayken değişmediğini göstermişlerdir. Bir başka deyişle trombosit hacmi, megakaryositten ayrılma safhasında iken belirlenir. İnterlökin 3, IL-6, IL-11 gibi sitokinler, GM-CSF, eritropoetin ve trombopoetin aracılığıyla megakaryositler etkilenir ve daha reaktif, geniş trombositlerin üretimine yol açarlar. Ortalama trombosit hacmi, periferik trombosit yıkımının arttığı immün trombositopenik purpura (İTP), yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK) gibi durumlarda, Bernard-Soulier sendromu ve May-Hegglin anomali gibi konjenital bozukluklarda artarken, trombosit üretiminin bozulduğu aplastik anemi ve lösemide azalır [44, 56]. Genç trombositler büyüktür ve bunlarda agregabilite artmıştır [57].

Trombosit hacim ve yapısal değişiklikleri çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir [44]. Ortalama trombosit hacmi, trombositopeninin üretim azlığından mı yıkım fazlalığından mı olduğunu ayırt etmede yardımcı olabilir [58]. Birçok çalışmada MPV ile çeşitli hastalıkların ilişkisi incelenmiştir. Diyabette [59], hiperkolesterolemide [60], aterosklerotik renal arter stenozunda [61], iskemik inmede [62], sigara içenlerde [63], derin ven trombozunda [64],

reynaud fenomeninde [65], ailevi akdeniz ateşinde [66], İTP' de [67] MPV artmış olarak bulunmuştur. Ortalama trombosit hacmindeki artış, inflamasyonda trombositlerin tüketilerek genç büyük trombositlerin üretilmesine bağlanmıştır. Aplastik anemide [52], kistik fibroziste [68], akut apandisitte [69] ise MPV azalmış olarak bulunmuştur. Kistik fibroziste gram negatif enfeksiyonlar ve üriner tromboksan atılımına yanıt olarak IL-6 etkisiyle trombosit aktivasyonunun artmış olabileceği öne sürülmüştür. Sonuç olarak da trombosit üretiminin bozulmasına bağlı MPV' nin azaldığı öne sürülmüştür. Aplastik anemide de benzer şekilde üretim bozukluğunun MPV' yi azalttığı öne sürülmüştür. Akut apandisitte ise MPV' nin azalmasının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır.

Trombositler alerjik inflamasyonu da içine alan birçok immün ve inflamatuvar olayda rol almaktadır. Literatürde astım, atopik egzema gibi alerjik hastalıkların patogenezinde aktive trombositlerin katkısı olduğunu gösteren çalışmalar vardır [70-72]. Trombositler aktive oldukları zaman yüzeylerindeki reseptör ekspresyonu artar ve çeşitli inflamatuvar moleküller salgılayarak immün yanıt ve inflamasyona katkıda bulunurlar [72, 73]. Literatürde astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada, atak anında ve atak dışı semptomsuz dönemde bakılan MPV, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında anlamlı bulunmamıştır [74] . Bir başka çalışmada ise, alerjik astım ve/veya alerjik rinitli hastalar atopik olmayan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında MPV anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [75].

2.13.3. Trombosit Dağılım Aralığı (PDW)

Ortalama trombosit hacmi gibi diğer bir trombosit aktivasyon belirteci ise PDW' dir. Bunların belirteç olarak kullanılmasının nedeni aktive trombositlerin psödopod formasyonu oluşturarak şekil değiştirmeleridir. Trombosit dağılım aralığı periferik venöz kanın EDTA'lı örneğe alınmasıyla saptanır. Referans değerler impedans aralığıyla ölçümde 9,0-14,0 fL iken optik sisteme göre % 44-56 olarak belirlenmiştir [44].

Trombosit dağılım aralığı, trombositopenide kemik iliği yanıtına bağlı olarak genç trombositlerin artışıyla artmış olarak saptanır. Artmış PDW ayrıca anizositozu gösterir ve bu da psödopod oluşumuyla ilişkili olabilir. Trombosit dağılım aralığı MPV' ye göre aktivasyon sürecinde daha spesifik trombosit aktivasyon belirtecidir [76].

Literatürde çeşitli hastalıklarla PDW' nin ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bunlardan İTP ve aplastik anemili hasta grupları incelendiğinde PDW değerleri bu hastalıkların ayırımında anlamlı bulunmuştur. İmmün trombositopenik purpurada trombosit yıkımına karşı artmış üretime bağlı olarak gelişen anizositoz nedeniyle PDW artmış olarak bulunmuşken, aplastik anemide trombosit üretiminin yeterli olması nedeniyle PDW düşük olarak saptanmıştır [77]. Orak hücreli anemili hastalardaki vazooklüziv krizlerde PDW artmış olarak bulunmuştur. Bunun nedeni olarak vazooklüziv krizlerdeki artmış koagülasyon ve artmış megakaryosit hacmi sorumlu tutulmuştur [78]. Kawasaki hastalarında ise sağlıklı kontrol grubuna kıyasla PDW ve MPV daha düşük bulunmuştur. Ortalama trombosit hacmi ve PDW değerindeki bu düşüklük büyük aktive trombositlerin vasküler olaylarda kullanılmasına ve trombopoetinin inflamatuvar olaylarda hatalı üretimine bağlanmıştır [79]. Bir başka çalışmada da değişik hastalık gruplarında PDW değerleri incelendiğinde en düşük değer aplastik anemide saptanmıştır [80].

2.13.4. Plateletcrit (PCT)

Plateletcrit (PCT), trombositlerin toplam kan hacmi içindeki yüzdesidir yani $PCT = Plt \times MPV$ dir. Klinik önemi pek olmadığından fazla kullanılmaz, referans değerleri ortalama % 0.1-0.3 arasındadır. Trombosit sayısının düşük ancak çapının büyük olduğu hastalıklarda yararlı olabilir. Çünkü sayı düşük olsa bile büyük trombositler ile trombosit fonksiyonları idame edildiğinden bu hastalarda aslında platelet sayısından ziyade PCT' e bakmak daha yararlı olabilir [81]. Plateletcrit, kardiopulmoner bypass sonrası kanama nedeniyle transfüzyon yapılan hastalarda %1' den az olarak saptanmıştır. Bu PCT' nin

trombositopenili hastanın kanamasında trombosit sayısı kadar önemli bir risk olduğunu göstermektedir [82]. Yine yapılan çalışmalarda trombosit sayısı ile PCT' nin arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buradan da anlaşıldığı gibi hemostaz için platelet sayısı ve plateletcrit asıl önemli olan iki unsurdur [83]. Ancak astımlı hastalardaki plateletcrit düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

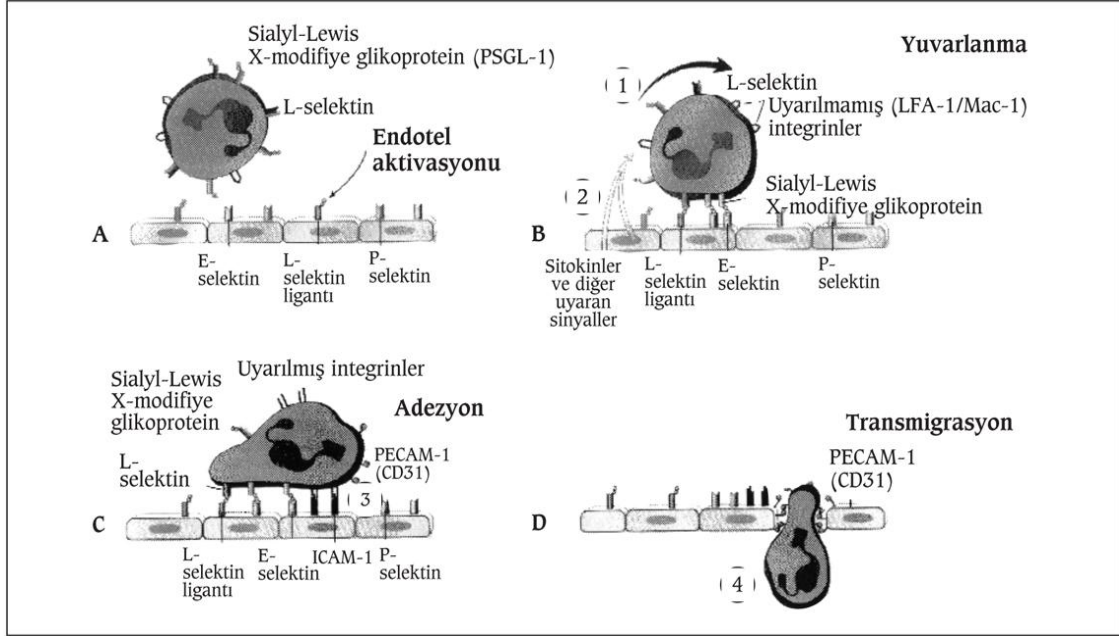
2.13.5. Plazma Selektin Düzeyi (P Selektin)

Doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünün düzenlenmesinde normal sağlıklı bir endotel de rol almaktadır. Hücre göçünde adezyon önemlidir. Hücre-hücre adezyonu 3 ana hücre adezyon molekül ailesi arasındaki ilişkilere bağlıdır. Bu moleküller;

- (a) selektinler (P selektin, L selektin, E selektin),
- (b) $\beta 2$ integrinler (CD11/CD18),
- (c) immünglobulin süper ailesi (Platelet endotelyal hücre adezyon molekülü-1, ICAM-1, VCAM-1)' den oluşur.

Selektinler, lökositlerin damar duvarına bağlanması ve kandan ayrılmasını sağlayan moleküler olaylar zincirinin en başında yer alırlar. Bu yolla selektinler nötrofil ve monositlerin inflamasyon bölgesine geçmesini sağlar. Endotelyal selektinler normal hücrelerde tipik olarak çok düşük oranlarda bulunurlar veya hiç bulunmazlar. Yalnızca spesifik mediyatörlerin uyarısıyla oluşumları düzenlenir. Bu durum zedelenmenin olduğu alanda sınırlı olarak bağlanma özelliklerini oluşturur. Selektinlerden L selektin (CD62L) lenfositlerin yeniden dolaşıma katılması sırasında, lenfositlerin lenf düğümlerine göçü olayında rol alır. E selektin (CD62E) nötrofil ve monosit için sitokinlerle uyarılabilen endotel hücre adezyon molekülüdür. Aralarında en önemlisinin P selektin (CD62P) olduğu düşünülmektedir. P selektin trombositlerin endotel ve lökositlere adezyonunda görev alır. Endotelyal Weibel-Palade cisimciğinde, trombositlerin alfa ve dens granüllerinde bulunur. Endotelyal aktivasyonla hücre yüzeyinde hemen eksprese olur ve dolaşan nötrofil ile trombositlerin yüzeyindeki karşılığı olan reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma zayıf bir reaksiyondur ve hücre

yuvarlanmasına yol açar. P selektin trombosit yüzeyinde bulunduğunda platelet P selektin, plazmada bulunduklarında ise soluble P selektin adını alır. Endotel aktivasyonu, yuvarlanma, adezyon, transmigrasyon Şekil 2.9'da verilmiştir.



Şekil 2.9. Endotel aktivasyonu, yuvarlanma, adezyon ve transmigrasyon.

Trombositler aktive oldukları zaman alfa granüllerden P selektin salınarak ilk olarak yüzeye geçer, ardından plazmada birikir. Soluble P selektin ve platelet P selektin düzeyi artar. P selektinin, PF4 ve BTG gibi trombosit aktivasyon belirteci olduğu düşünülmektedir [84]. Aterosklerozda, tümör metastazlarında, inflamatuvar olaylarda P selektin düzeyi artar. Literatürde, astımlı hastalarda egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon sonrası bakılan serum P selektin düzeyi sağlıklı kişilerle kıyaslandığında yüksek bulunmuştur. Bu çalışma P selektinin trombosit aktivasyonunda arttığını destekler niteliktedir [85].

2.13.6. Astım ve Trombosit Fonksiyonları

Yapılan in vitro çalışmalarda trombositlerin inflamatuvar olaylarda önemli rol aldıkları görülmüştür. Astımlı hastaların atak anında bronşiyal biyopsi örneklerinde artmış intravasküler agregasyon saptanması ve hasarlanmış epitel yüzeyinde trombositlerin toplanması bu hücrelerin inflamasyonda rollerinin olduğunu desteklemektedir [86, 87].

Platelet faktör 4 ve BTG' in astımda trombosit aktivasyonunun erken belirteci olabileceği öne sürülmüştür [88]. Benzer çalışmalarda alerjenlere cevap olarak ortaya çıkan intravasküler trombosit aktivasyonu BTG ve PF4 soluble P selektin düzeyi ölçümüyle korele bulunmuştur [71]. Ayrıca astım atağındaki hastalardaki artmış bronşiyal aşırı duyarlılık ile trombosit aktivasyonu arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Trombosit aktivasyonu, erken astmatik cevapta dakikalar içerisinde, birincil ve ikincil yanıtın her ikisinde de gerçekleşir. P selektin trombosit aktivasyonundan sonra hızla salınarak trombosit yüzeyine çıkar. Alerjenle temastan yaklaşık 6 saat sonra dolaşımdaki trombosit-eozinofil kümeleri artar ve böylece eozinofillerin de endotele tutunması sağlanır [89].

Astımlı hastaların sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıkları çalışmalarda trombosit yüzeylerinde daha fazla oranda FcεRI bulundurdıkları saptanmıştır. Böylece aktive trombositler IgE yardımıyla trombotik olmayan inflamatuvar yolakta rol almış olmaktadır [90].

Alerjik inflamasyonun hayvan modellerinde, pulmoner eozinofillerin trombositlerle P selektin aracılığıyla yapıştığı öne sürülmüştür. Trombosit aktive olunca P selektin salınımının, eozinofil-trombosit bağlanma kapasitesini, ikincil yanıt ve geç yanıtta dolaşımdaki trombosit ve eozinofillerin sayısının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [71]. Alerjen etki sonrası dolaşımdaki trombosit formu değişkendir. Böylece trombosit endotel ve eozinofil yüzeyine tutunabilir. Astımda adezyondaki artış nedenlerinden birini eozinofillerin trombositlere bağlanmasının oluşturduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kişilerde eozinofiller genellikle trombositlere bağlanmazken, alerjik astımlılarda PAF ve IL-5 artışıyla eozinofillerin trombositleri aktive ettiği ve böylece trombositlere bağlandığı düşünülmektedir [91]. Trombositlerin antijen sunan hücreler ve T lenfositlere karşı uyarı sinyali geliştirerek inflamatuvar yanıtı devam ettirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [92].

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Pediatrik Alerji Polikliniği' ne Nisan 2011- Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran, 6 ile 16 arasında yaş dağılımı olan 40 hasta atak anında ve ataktan en az 1 ay sonra semptomsuz dönemde değerlendirildi. Hastalar atak şiddetine göre hafif ve orta- ağır olarak iki gruba ayrıldı.

Etik kurul onayı (KA11/33) alındı ve Helsinki Deklarasyonu uyarınca 15 yaş altı her hastanın anne/babasına, 15 yaş üstü her hastanın hem kendisine hem de anne /babasına çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- 1- 6 ile 16 yaş arasında olmak,
- 2- Astım atağında olmaktı.

Başvurusundan önce oral steroid tedavisi alan, kronik hastalığı nedeniyle trombosit fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastalar yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, atopi varlığı, semptomların başlangıç süresi, evde hayvan besleme hikayesi, sigara maruziyeti, beraberinde alerjik rinit semptomlarının olması ve ailede alerjik hastalık hikayesi açısından değerlendirildi.

Astım şiddeti Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberi (GINA)' ndeki kriterlere göre belirlenerek hastalar hafif aralıklı, hafif, orta ve ağır persistan astım olarak belirlendi (1). Çalışmaya alınan 40 hasta hafif-orta persistan astımlıydı. Akut dönemde öksürük, tekrarlayan hışıltı ve/veya nefes darlığı öyküsü olup, fizik muayenede ronkus ve/veya ekspiriyum uzaması saptanan, solunum fonksiyon testlerinde (PEF, FEV1) önceki değerlere göre düşme gösteren hastalar akut astım atağı olarak kabul edildi. Astım atağındaki hastalar GINA kriterlerine göre hafif ve orta-ağır astım atağı olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan toplam 40 çocuktan 22' si hafif, 18' i orta-ağır astım atağında olarak saptandı.

Hastalardan atak anında, tedavi verilmeden hemen önce MPV, PDW, PCT, P selektin, eozinofil ve trombosit düzeyi için kan alındı. Tam kan sayımları, K3EDTA ile antikoagüle edilmiş tüpe 2 cc kan alınarak, günlük kalibre edilmiş hemositometre (Abbott Cell-Dyn 3700 sistemi Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ile çalışıldı. Ortalama trombosit hacmi, PDW, PCT, eozinofil ve trombosit düzeyleri kayıt edildi. P selektin düzeyi tesbiti için ise, 3 cc venöz kan örneği standart biyokimya tüplerine alındı. 20 dakika süreyle santrifüj edildi ve elde edilen serum -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Toplanan serumlardaki P selektin düzeyleri ELISA (RayBiotech, Inc, Canada) yöntemi ile aynı anda ölçüldü.

Hastalara atak anında solunum fonksiyon testi (SFT) yapıldı. Solunum fonksiyon testleri spirometre cihazı (Flowhandy ZAN 100 spirometer, ZAN Messgerate GmbH, Almanya) ile yapıldı. Spirometrik değerlendirmelerden FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ile MEF₂₅₋₇₅ parametreleri belirlendi.

Hastalara atak tedavisi olarak inhale steroid, inhale kısa etkili β 2-agonist ve oral steroid tedavisi verildi. Hastalar ataktan en az 1 ay sonra semptomsuz oldukları dönemde tekrar görüldü. Hastalardan MPV, PDW, PCT, P selektin, eozinofil ve trombosit düzeyleri için EDTA' lı ve biyokimya tüplerine kan alındı, solunum fonksiyon testleri tekrarlandı. Kontrolde öksürük, hırıltı gibi semptomları olan ve fizik muayenesinde ekspiryum uzaması ve/veya ronkusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların takipleri sırasında BÜTF Pediatrik Alerji Bölümünde yapılmış olan standart deri prik testlerinin sonuçları kaydedildi. Deri prik testleri ev tozu akarları, çim poleni karışımı, yabani ot karışımı, tahıl poleni, ağaç poleni karışımı, küf, kedi, köpek, kuş tüyü gibi standart alerjen ekstraktlarını içermektedir. Hastalara test uygulandıktan 20 dakika sonra yapılan ölçümlerde üç milimetre ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

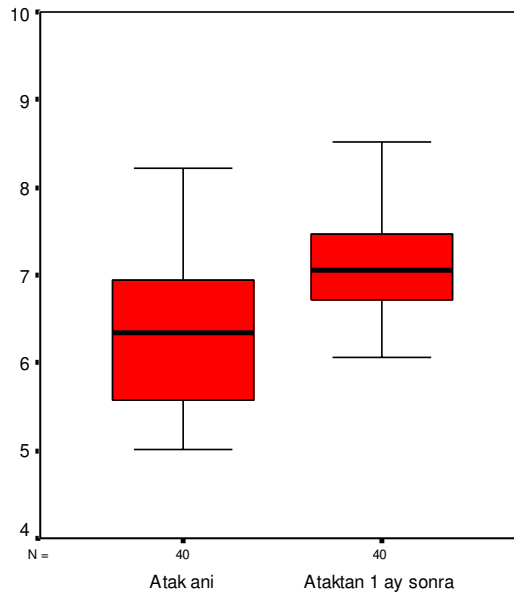
3.1. İstatistik İncelemeler

Değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile, grup varyanslarının homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edildi. Hafif, orta ve ağır astım atağı gruplarının karşılaştırmasında parametrik testlerin ön şartlarını sağlayan değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve ardından çoklu karşılaştırma yöntemlerinden kullanıldı. Ön şartları sağlamayan değişkenler bakımından üç grup ortancaları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Hafif astım atağı grubunu, orta-ağır astım atağı grubuyla karşılaştırmada parametrik testlerden student T-Test ve non parametrik testlerden ise Mann-Whitney U Test kullanıldı. Astımlı hastaların atak anında ve ataktan en az 1 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması için parametrik testlerden T-Test Paired Samples Statistics Test ve non parametrik testlerden ise Wilcoxon Signed Rankes Test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik ölçümleri için veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), ortanca değer (median) ve en küçük-en büyük (minimum-maximum) şeklinde verildi. Veri setinin istatistik analizleri SPSS 17.0 istatistik yazılımı (Statistical Package for Social Sciences Ver. 17.0, SSPS Inc, Chicago IL USA) ile yapıldı. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji Polikliniği' ne başvuran yaşları 6 ile 16 arasında değişen, 18' i kız (%45) ve 22' si erkek (%55) olmak üzere toplam 40 çocuk çalışmaya alındı. Atak şiddetlerine göre hafif astım atağı grubunda 22 (7' si kız, 15' i erkek), orta-ağır astım atağı grubunda 18 (11' i kız, 7' si erkek) çocuk vardı. Çocukların yaş ortalaması 8.7 ± 2.6 yıldır (6-16, ortanca 8.2) ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hastalar vücut ağırlığı ve boy açısından karşılaştırıldığında hafif ve orta-ağır astım atağı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hafif şiddette astım atağı olan hastaların 21 (%95.5)' nde, orta-ağır şiddette astım atağında olanların ise 16 (%88.9)' sında alerjik rinit saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Hastalar atak anı ve sonrası dönemde değerlendirildiğinde trombosit sayısı açısından anlamlı fark gözlenmedi. ($p > 0.05$). Ortalama trombosit hacmi (MPV), atak anında atak sonrası döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü ($p < 0.01$) (Şekil 4.1). Hastaların atak anında ve ataktan en az 1 ay sonra bakılan trombosit sayısı, MPV, PDW, PCT ve P seletin düzeyleri Tablo 4.2' de verilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra MPV düzeylerinin karşılaştırılması.

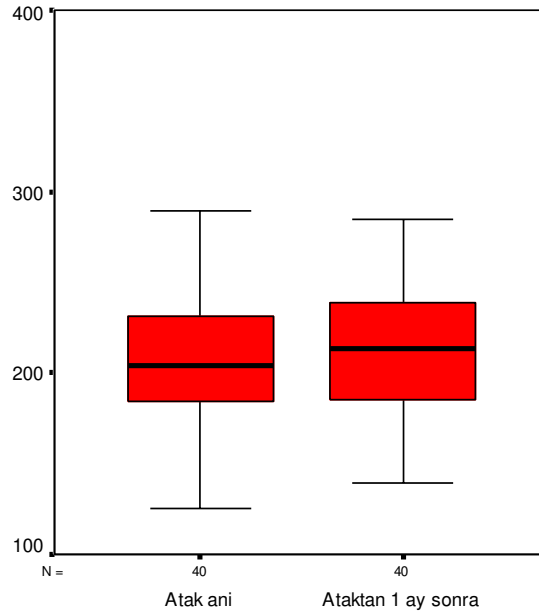
Tablo 4.1. Astımlı hastaların demografik özellikleri.

	Tüm astımlı hastalar n=40	Hafif atak grubu n=22	Orta-ağır atak grubu n=18	P
Cins (K/E)	18/22	7/15	11/7	
Yaş(yıl)±SD Ortanca (min-max)	8.7±2.6 8.2 (6-16)	9.4±3.1 9.0 (6-16)	7.9±1.78 7.5 (6-13)	0.37
Boy(cm)±SD Ortanca (min-max)	134.1±16.8 131 (105.8-175.0)	137.8±18.3 135.0 (110.5-175.0)	129.6±14.1 129 (105.8-169.0)	0.31
Vücut ağırlığı (kg)±SD Ortanca (min-max)	33±12.9 29.0 (18-65)	35.7±14.4 33.3 (18.0-65.0)	29.7±10.3 27.3 (19.0-60.0)	0.20
Atopi varlığı n (%)	21 (%52.5)	11 (%50)	10 (%55.6)	0.68
Alerjik rinit varlığı n (%)	37 (%92.5)	21 (%95.5)	16 (%88.9)	0.43
Ailede astım n(%)	15 (37.5)	10 (%45.5)	5 (%27.8)	0.33
Ailede a.rinit n (%)	24 (%60.0)	14 (%63.6)	10 (%55.6)	0.60
Ailede alerjik hast. n(%)	27 (%67.5)	14 (%63.6)	13 (%72.2)	0.73
Evde sigara n(%)	11(%27.5)	6 (%27.3)	5 (%27.8)	0.97
Evde hayvan n (%)	6 (%15)	5 (%22.7)	1 (%5.6)	0.11
FEV1(%)±SD Ortanca (min-max)	80.4±18.9 78 (41-113)	93.14±12.1 96.5 (72-113)	64.89±13.2 62.5 (41-99)	0.00
FEV1(L) ±SD Ortanca (min-max)	3.93±15.4 1.27 (0.52-99.0)	1.82±0.77 1.67 (0.82-4.26)	1.51±0.88 1.03 (0.52-4.13)	0.00
FVC(%)±SD Ortanca (min-max)	71.8±15.4 71.5 (42-99)	82.1±10.4 83.5 (64-99)	59.1±10.2 59.0 (42-83)	0.00
FVC(L) ±SD Ortanca (min-max)	1.57±0.82 1.25 (0.52-4.55)	1.92±0.84 1.73 (0.83-4.55)	1.14±0.58 1.07 (0.52-3.36)	0.00
FEV1/FVC±SD Ortanca (min-max)	94.9±6.2 96.0 (69-101)	95.8±3.94 96.5 (89-100)	93.7±8.2 96.0 (69-101)	0.91
MEF25-75(%)±SD Ortanca (min-max)	85.9±24.8 85.0 (21-132)	96.9±19.6 95.5 (66-132)	72.3±24.1 74.5 (21-116)	0.001
MEF25-75(L/sn) ±SD Ortanca (min-max)	2.00±0.88 1.92 (0.49-5.04)	2.38±0.91 2.16 (1.09-5.04)	1.53±0.59 1.43 (0.49-3.28)	0.00
Eozin. sayısı(K/μL) ±SD Ortanca (min-max)	432.9±777.2 191.5 (3-4350)	565.0±977.1 330.5 (3-4530)	271.6±395.5 98.5 (5-1270)	0.07
Eozin. yüzdesi (%)±SD Ortanca (min-max)	4.26±6.14 2.37 (0.02-30.8)	5.55±7.64 3.26 (0.05-30.8)	2.69±3.12 1.18 (0.02-9.49)	0.10
Tr.sayısı (K/μL)±SD Ortanca (min-max)	322925.0±7175.031 7000 (204000-524000)	320045.5±664103.3 317000 (204000-456000)	326444.4±79624.2 311000 (232000-524000)	0.78

Tablo 4.2. Astımlı hastaların trombosit belirteçleri düzeyi.

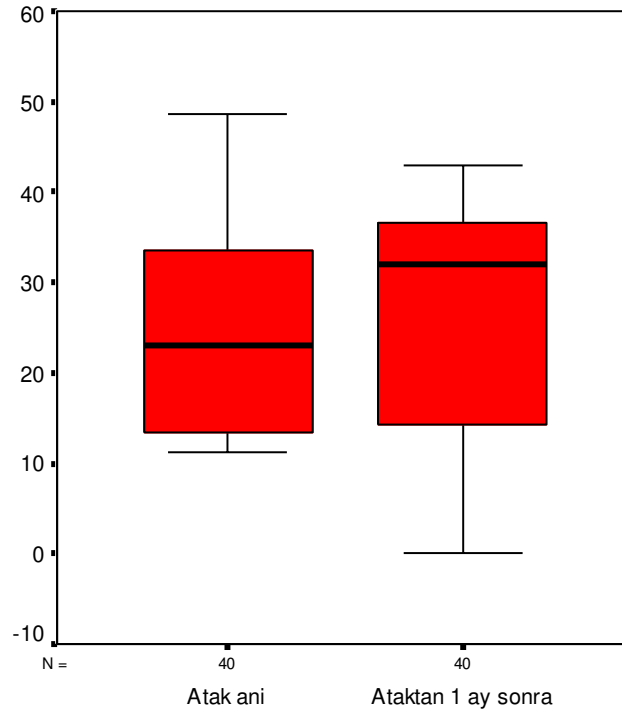
	Atak anında n=40	Ataktan en az 1 ay sonra n=40	P
Tr. sayısı (K/μL) $\pm$SD	322925 $\pm$ 71755	313500 $\pm$ 69456.8	0.320
Ortanca (K/ μ L)	317000	314000	
Min-max (K/ μ L)	204000-524000	193000-520000	
MPV (fL) $\pm$SD	6.38 $\pm$ 0.92	7.27 $\pm$ 0.81	0.000
Ortanca (fL)	6.35	7.05	
Min-max (fL)	5.01-8.22	6.06-9.51	
PDW (GSD) $\pm$SD	17.33 $\pm$ 0.84	17.38 $\pm$ 0.96	0.580
Ortanca (GSD)	17.1	17.2	
Min-max (GSD)	16.3-20	16.1-20.6	
PCT(GSD)$\pm$SD	207.48 $\pm$ 35.09	214.1 $\pm$ 39.1	0.028
Ortanca (GSD)	204.50	213.0	
Min-max (GSD)	125-289	139-331	
P Selektin (pg/ml) $\pm$SD	24.11 $\pm$ 11.16	27.99 $\pm$ 12.22	0.038
Ortanca (pg/ml)	23.09	32.0	
Min-max (pg/ml)	11.32-48.6	0.07-42.9	

Atak anı ve sonrası dönem karşılaştırıldığında PDW düzeyindeki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Ancak plateletcrit değeri, atak anında atak sonrası döneme göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (Şekil.4.2).



Şekil 4.2. Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra PCT düzeylerinin karşılaştırılması.

Atak sonrasında bakılan P selektin düzeyi, atak anına göre istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere yükseldi ($p<0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra P selektin düzeylerinin karşılaştırılması.

Hastaların atak anı ve sonrasında bakılan eozinofil sayı ve yüzdesindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ancak beyaz küre ve parçalı sayısının atak anında anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

Hafif ve orta-ağır astım atağı grupları atak anında ve sonrasında ayrı ayrı değerlendirildiklerinde MPV ve PCT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüşken, trombosit sayısı, PDW ve P selektin düzeylerindeki fark anlamlı bulunmadı (Tablo.4.4) (Tablo 4.5).

Atak anında hafif ve orta-ağır astım atağı grupları trombosit aktivasyon belirteçleri açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.3. Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra serum eozinofil, beyaz küre ve parçalı düzeyleri.

	Atak anında	Ataktan en az 1 ay sonra	P
Eozinofil sayısı (K/μL) ±SD	432.9±777.2	260.8±212.6	0.28
Ortanca (K/μL)	191.5	186.5	
Min-max (K/μL)	3-4530	38-779	
Eozinofil yüzdesi (%)±SD	4.26±6.14	3.56±2.83	0.96
Ortanca (%)	2.30	2.47	
Min-max (%)	0.02-30.80	0.77-12.10	
BK sayısı (K/μL)±SD	9272.2±3489.4	7273±1894.9	0.001
Ortanca (K/μL)	8800	7120	
Min-max (K/μL)	4560-19300	4890-12100	
Parçalı sayısı (K/μL) ±SD	5345.7±3039.9	3368±1298.5	0.00
Ortanca (K/μL)	5045	3110	
Min-max (K/μL)	1470-13800	1310-6770	

Tablo 4.4. Hafif astım atağı grubunun trombosit belirteçleri düzeyi.

Hafif astım atağı (n=22)			
	Atak anı	Ataktan en az 1 ay sonra	P
Trombosit (K/μL) ±SD	320045.5±664103.3	301545.4±67580.4	0.380
Ortanca (K/μL)	317000	297500	
Min-max (K/μL)	204000-456000	193000-489000	
MPV (fL) ±SD	6.54±0.79	7.14±0.65	<0.001
Ortanca (fL)	6.47	7.05	
Min-max (fL)	5.07-8.01	6.06-9.08	
PDW (GSD) ±SD	17.3±0.92	17.38±0.67	0.945
Ortanca (GSD)	17.10	17.20	
Min-max (GSD)	16.3-20	16.30-19.10	
PCT(GSD)±SD	201.9±33.7	205.1±34.4	<0.05
Ortanca (GSD)	203.5	209.5	
Min-max (GSD)	125-289	139-282	
P Selektin (pg/ml) ±SD	21.40±10.87	27.04±11.90	0.079
Ortanca (pg/ml)	14.66	30.95	
Min-max (pg/ml)	11.66-48.60	0.34-40.30	

Tablo 4.5. Orta-ağır astım atağı grubunun trombosit belirteçleri düzeyi.

Orta- ağır astım atağı (n=18)			
	Atak anında	Ataktan en az 1 ay sonra	P
Trombosit (K/μL) ±SD	326444.4±79624.2	328111.1±70814.4	0.380
Ortanca (K/μL)	311000	317500	
Min-max (K/μL)	232000-524000	219000-520000	
MPV (fL) ±SD	6.19±1.04	7.42±0.95	<0.001
Ortanca (fL)	5.97	7.09	
Min-max (fL)	5.01-8.22	6.45-9.51	
PDW (GSD) ±SD	17.3±0.75	17.38±1.25	0.395
Ortanca (GSD)	17.25	16.90	
Min-max (GSD)	16.30-18.80	16.10-20.60	
PCT (GSD)±SD	214.2±36.3	225.1±42.5	<0.05
Ortanca (GSD)	211	231.5	
Min-max (GSD)	156-283	158-331	
P Selektin (pg/ml) ±SD	27.43±10.89	29.15±12.86	0.449
Ortanca (pg/ml)	32.45	34.05	
Min-max (pg/ml)	11.32-41.70	0.07-42.90	

Tablo 4.6. Hastaların atak anında bakılan trombosit aktivasyon belirteçleri.

	Hafif atak n=22	Orta-ağır atak n=18	P
Trombosit (K/μL) ±SD	320045.5±66410.3	326444.4±79624.2	0.78
Ortanca (K/μL)	317000	311000	
Min-max (K/μL)	204000-456000	232000-524000	
MPV (fL) ±SD	6.54±0.79	6.19±1.04	0.12
Ortanca (fL)	6.47	5.97	
Min-max (fL)	5.07-8.01	5.01-8.22	
PDW (GSD) ±SD	17.3±0.92	17.3±0.75	0.75
Ortanca (GSD)	17.10	17.25	
Min-max (GSD)	16.30-20.0	16.30-18.80	
PCT (GSD) ±SD	201.9±33.7	214.2±36.3	0.27
Ortanca (GSD)	203.5	211	
Min-max (GSD)	125-289	156-283	
P Selektin (pg/ml)±SD	21.40±10.87	27.43±10.89	0.17
Ortanca (pg/ml)	14.66	32.45	
Min-max (pg/ml)	11.66-48.60	11.32-41.70	

Hastaların atak anında yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1/FVC değeri dışında FEV1, FEV1 act, FVC, FVC act, MEF₂₅₋₇₅ ve MEF₂₅₋₇₅ act değerlerinde atak sonrasına göre anlamlı düşüklük olduğu görülmüştür (p<0.001) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların atak anında ve ataktan 1 ay sonra SFT değerleri.

	Atak anında n=40	Ataktan en az 1 ay sonra n=40	P
FEV1 (%)±SD	80.4±18.9	102.5±13.3	0.00
Ortanca (%)	78	101	
Min-max (%)	41-113	74-135	
FEV1 (L) ±SD	3.93±15.43	1.84±0.67	0.00
Ortanca (L)	1.27	1.73	
Min-max (L)	0.52-99	0.82-4.24	
FVC (%)±SD	71.8±15.4	89.8±11.0	0.00
Ortanca (%)	71.5	88	
Min-max (%)	42-99	67-120	
FVC (L) ±SD	1.57±0.82	1.92±0.77	0.00
Ortanca (L)	1.25	1.78	
Min-max (L)	0.52-4.55	0.80-4.77	
FEV1/FVC±SD	94.9±6.2	96.9±4.3	0.09
Ortanca	96	98	
Min-max	69-101	83-104	
MEF₂₅₋₇₅ (%)±SD	85.9±24.8	114.5±21.6	0.00
Ortanca (%)	85	113.5	
Min-max (%)	21-132	67-155	
MEF₂₅₋₇₅ (L/sn) ±SD	2.00±0.88	2.59±0.67	0.00
Ortanca (L/sn)	1.92	2.54	
Min-max (L/sn)	0.49-5.04	1.34-4.87	

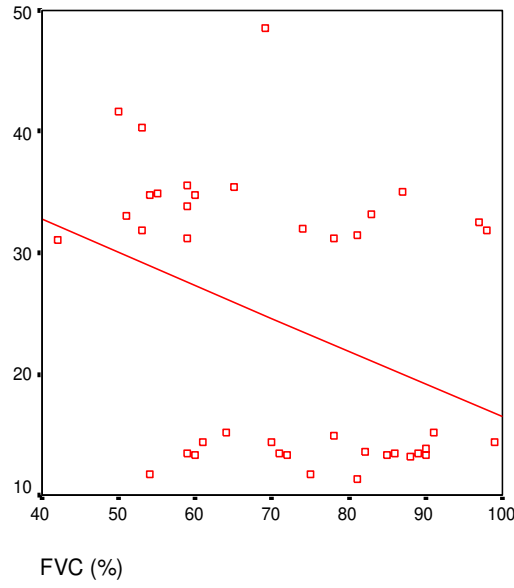
Hafif ve orta-ağır astım atağı grupları atak anında FEV1, FEV1 act, FVC, FVC act, MEF₂₅₋₇₅ ve MEF₂₅₋₇₅ act değerleri açısından değerlendirildiğinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hafif ve orta-ağır astım atağı gruplarının atak anında SFT düzeyi.

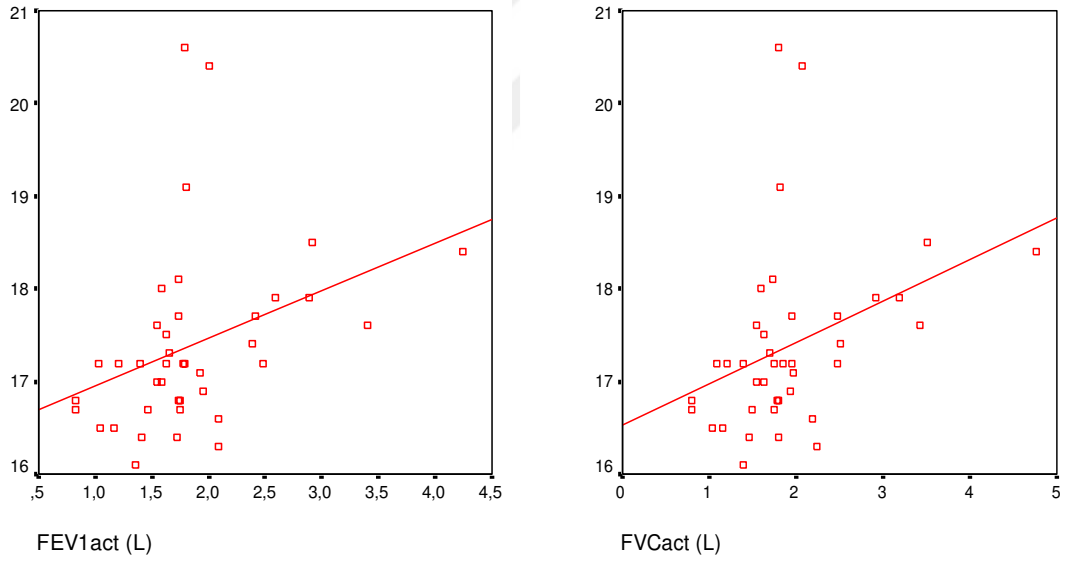
	Atak anında n=40		
	Hafif atak n=22	Orta- ağır atak n=18	P
FEV1 (%)±SD	93.14±12.1	64.89±13.2	0.00
Ortanca (%)	96.5	62.5	
Min-max (%)	72-113	41-99	
FEV1 (L) ±SD	1.82±0.77	1.51±0.88	0.00
Ortanca (L)	1.67	1.03	
Min-max (L)	0.82-4.26	0.52-4.13	
FVC (%)±SD	82.1±10.4	59.1±10.2	0.00
Ortanca (%)	83.5	59	
Min-max (%)	64-99	42-83	
FVC (L) ±SD	1.92±0.84	1.14±0.58	0.00
Ortanca (L)	1.73	1.07	
Min-max (L)	0.83-4.55	0.52-3.36	
FEV1/FVC±SD	95.8±3.9	93.7±8.2	0.91
Ortanca	96.5	96	
Min-max	89-100	69-101	
MEF₂₅₋₇₅ (%)±SD	96.9±19.6	72.3±24.1	0.001
Ortanca (%)	95.5	74.5	
Min-max (%)	66-132	21-116	
MEF₂₅₋₇₅ (L/sn)±SD	2.38±0.91	1.53±0.59	0.00
Ortanca (L/sn)	2.16	1.43	
Min-max (L/sn)	1.09-5.04	0.49-3.28	

Atak anında hastaların MPV, PDW, PCT değerleri ile solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon saptanmaz iken, P selektin ile FVC arasında negatif korelasyon izlenmiştir (Spearman rho= -0.357, $p<0.05$) (Şekil 4.4).

Hastaların ataktan en az 1 ay sonra bakılan SFT değeri ile MPV, PCT ve P selektin düzeyi arasında korelasyon saptanmamışken ($p>0.05$), PDW ile FEV1act arasında (Spearman rho= 0.480, $p<0.05$), PDW ile FVCact arasında (Spearman rho= 0.472, $p<0.05$) ve PDW ile MEF₂₅₋₇₅ act arasında pozitif korelasyon (Spearman rho= 0.536, $p<0.05$) görülmüştür (Şekil 4.5, Şekil 4.6).



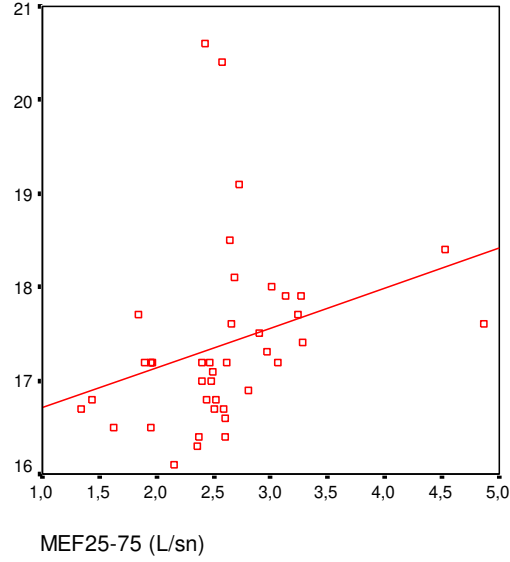
Şekil 4.4. Hastaların atak anında P seletin ve FVC değeri ilişkisi.



Şekil 4.5. Hastaların ataktan 1 ay sonra bakılan PDW ile FEV1 act ve FVC act ilişkisi.

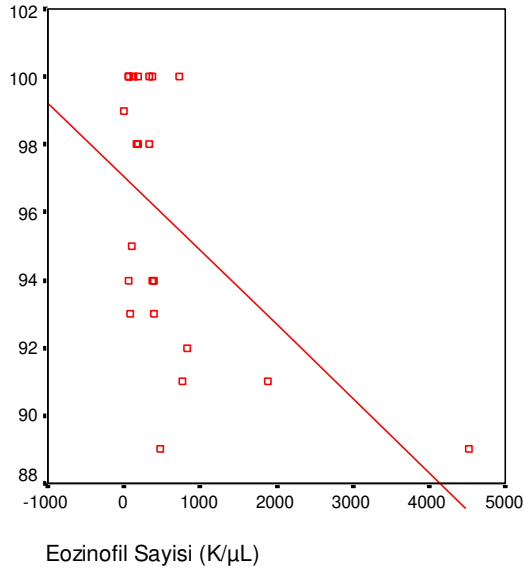
Hastaların serum MPV, PDW, PCT ve P seletin düzeyleri ile tanı yaşı, sigara maruziyeti, eşlik eden alerjik rinit, ailede astım olup olmaması arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hafif astım atağı grubunda atak anında MPV, PDW, PCT, P seletin ile solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).



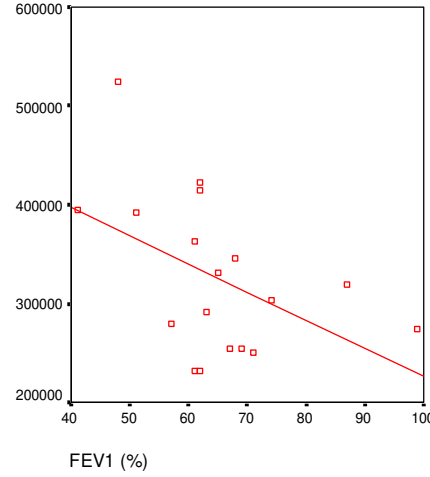
Şekil 4.6. Hastaların ataktan 1 ay sonra bakılan PDW ile MEF₂₅₋₇₅ ilişkisi.

Hafif astım atağı grubunda atak anında FEV1/FVC ile eozinofil sayısı arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (Spearman rho= -0.564, $p<0.05$) (Şekil 4.7).



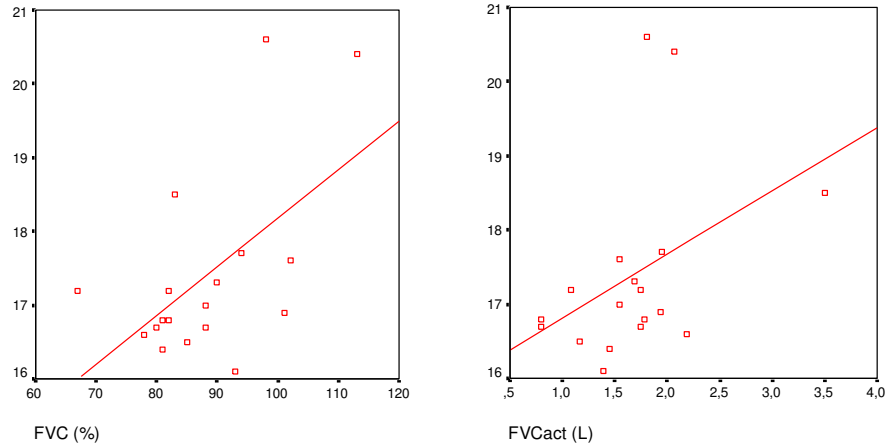
Şekil 4.7. Hafif astım atak grubunda atak anı FEV1/FVC ve eozinofil sayısı ilişkisi.

Orta-ağır astım atak grubunda atak anında trombosit sayısı ile FEV1 arasında negatif korelasyon görülmüşken (Spearman rho= -0.475, $p<0.05$), MPV, PDW, PCT ve P selektin ile solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Orta-ağır astım atak grubunda atak anında trombosit sayısı ve FEV1 ilişkisi.

Orta-ağır astım atak grubunda ataktan en az 1 ay sonra bakılan PDW ile FVC arasında (Spearman rho= 0.481, $p<0.05$) ve PDW ile FVC act arasında (Spearman rho= 0.491, $p<0.05$) pozitif korelasyon saptanmış iken; MPV, PCT ve P selektin ile solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon görülmemiştir ($p>0.05$)(Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Orta-ağır astım atak grubunda ataktan en az 1 ay sonra PDW ile FVC ve FVC act ilişkisi.

5. TARTIŞMA

Astım hava yolunda epitel hasarı, eozinofilik infiltrasyonun olduğu, mast hücreleri ve T lenfositlerin de katıldığı inflamasyon ile oluşan hastalıktır. Etiyopatogenezi henüz tam olarak açığa kavuşmamış olsa da bugün kronik inflamasyonda rol alan hücrelerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Trombositlerin alerjik inflamatuvar yanıt ve hava yolu yeniden yapılandırmasında rolü olduğunu öne süren çalışmalar vardır [4]. İlk olarak 1983 yılında Aschoff akciğerde megakaryositlerin varlığını tanımlayarak trombositlerle ilgili çalışmalara ışık olmuştur. Howell ve Donahue akciğerde trombosit sayısının periferik kandan daha fazla olduğunu saptamışlardır [93]. Ardından yapılan hayvan deneylerinde trombositlerden salgılanan histamin, serotonin, PAF ve araşidonik asit metabolitlerinin bronş daralmasında rolü olduğu bulunmuştur [94].

Beasley ve arkadaşları orta persistan alerjik astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada inhale albuterol öncesinde ve histamin veya metakolin ile bronş provakasyonundan 18 saat sonrasında aldıkları bronkoalveolar lavaj sıvısında trombositlerin toplandığı saptamışlardır. Ayrıca astımlı hastalarda kontrol grubundan farklı olarak epitelyal bazal membranın altında kollajen biriktiği, mast hücrelerin degranüle olduğu ve eozinofillerin mukozayı infiltre ettiği görülmüştür. Bununla birlikte eozinofil, monosit göçüyle birlikte, vasküler endotelde eozinofil ve monositlerin trombositlerle ilişki içinde olduğu saptanmıştır [95]. Martin ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise, astım nedeniyle ölen hastaların akciğer otopsi örneklerinde anormal megakaryositler saptamışlardır [96]. Literatürde astımlı hastaların bronşiyal biyopsi örneklerinde intravasküler trombosit agregasyonun olduğu ve akciğerde hasarlanmış epitel yüzeyinde trombositlerin yerleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [87, 97]. Astımlı hastaların semptomatik oldukları dönemde veya bronşiyal provakasyon sonrasında trombositlerinden çeşitli mediyatörlerin salgılandığı saptanmıştır. İntravasküler trombosit aktivasyonun trombositlerden salgılanan PF-4, BTG gibi kemokinlerin ölçülmesiyle belirlenebileceği ön görülmüştür [88]. Alerjenle uyarıya yanıt olarak trombosit aktivasyonunu gösteren çalışmalar olmakla

birlikte, astımda da artmış bronşiyal aşırı duyarlılıkla birlikte trombosit aktivasyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır [98].

Çalışmamızda rutin pratikte sık kullanılan tam kan sayımı parametrelerinden trombosit sayısı, MPV, PDW ve PCT' den astım atağı sırasında belirteç olarak yararlanılabilirliğini sorguladık. Çalışmamızda astım atağındaki hastaların atak anındaki MPV, PCT ve P selektin düzeyleri atak dışı semptomsuz döneme göre anlamlı düşük saptandı. Ortalama trombosit hacmi hafif ve orta-ağır astım atağı gruplarında ayrı ayrı atak anında ve atak dışı semptomsuz dönemde incelendiğinde atak anında her iki grupta MPV düzeyinde anlamlı düşüş olduğu görüldü. Ancak atak şiddeti ile MPV arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Literatürde astımlı çocuklarda MPV düzeyi ile ilgili sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada 100 astımlı çocuk atak anı ve sonrasında, 49 sağlıklı çocukla trombosit sayısı ve trombosit hacmi açısından karşılaştırılmıştır. Her üç grup arasında trombosit sayısı ve trombosit hacmi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın retrospektif olması kısıtlayıcı tarafıdır. Bazı verilerin gözden kaçmalarına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamız prospektif olarak düzenlenmiştir. Hastalar atak anında ve ataktan 1 ay sonra görülmüştür. Hastaların trombosit aktivasyon belirteçleri solunum testleriyle birlikte değerlendirilmiştir. Ancak Tuncel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma yalnız MPV ve trombosit sayısını içermekte olup, PDW, PCT, P selektin gibi diğer ek parametreleri içermemektedir. Bu nedenle atak anında trombositlerin aktivasyonu ile ilgili yeterli veri elde edilememiş olabilir [74].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MPV' nin bazı inflamatuvar hastalıkların akut alevlenmelerinde tanı için kullanılabilecek aktivasyon belirteci olabileceği ön görülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde ülseratif kolit ve crohn hastalarında hastalığın aktif döneminde, ailevi akdeniz ateşi olan hastaların atak anında, romatoid artritli hastalarda sağlam bireylere kıyasla MPV değeri daha düşük saptanmıştır [99, 100]. Ortalama trombosit hacmindeki bu düşüklük, kemik iliğinde sitokinlerin megakaryopoezi uyararak küçük hacimli trombositlerin salınmasına ve inflamasyonda geniş hacimli trombositlerin

tüketilmesine bağlanmıştır. Bu bulgularla MPV' nin inflamatuvar hastalıkların aktif döneminde aktivasyon belirteci olabileceği öne sürülmüştür [101]. Astımlı hastalarda atak anında MPV' nin düşük bulunması, atak belirteci olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamız kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış olduğundan, bu konuyla ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ortalama trombosit hacmindeki düşüklüğün inflamasyonda geniş hacimli trombositlerin tüketilerek geriye küçük hacimli trombositlerin kalmasına ve kemik iliğinin sitokinler yardımıyla uyarılarak küçük hacimli trombositlerin salınımına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Trombositlerin aktivasyonu trombositlerde şekil, sayı ve volüm değişikliklerine neden olmaktadır. Literatürde PDW düzeyi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır. Akarsu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PDW' na bakıldığında kalp hastalıkları, alerjik hastalıklar, böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar arasında anlamlı fark bulunmamıştır [80]. Ancak çalışmanın retrospektif düzenlenmesi, patogenezi farklı hasta gruplarının karşılaştırılması ve hasta sayısı açısından gruplar arasında belirgin farklılık olması çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir.

Orak hücreli anemili hastalarda yapılan bir çalışmada, vazooklüziv krizlerde PDW artmış olarak bulunmuştur. Bunun nedeni olarak vazooklüziv krizlerdeki artmış koagülasyon ve artmış megakaryosit hiperplazisi sorumlu tutulmuştur [78]. Kawasaki hastalarında yapılan bir çalışmada ise MPV ve PDW değeri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca IL 6, GM-CSF ve tümör nekroz faktör alfa düzeyinin de yükseldiği saptanmıştır [102]. Hastalıkların patogenezi ve inflamasyonlar farklı şekilde olduğundan PDW değerinde çeşitli hastalıklarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürde astımlı hastalarda PDW düzeyi ile ilişkili çalışma saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda tüm astım atağındaki hastaların atak anında bakılan PDW düzeyleriyle ataktan 1 ay sonra bakılan düzeyler arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Atağın şiddetiyle PDW düzeyi arasında ilişki görülmemiştir. Ancak PDW' nin solunum fonksiyon testi ile ilişkisi olduğunu saptanmıştır. Özellikle tüm astımlı hastalarda atak anında PDW ile FEV1 act,

FVC act, MEF25-75 arasında ve orta-ağır astım atağı grubunda ise PDW ile FVC ve FVC act arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Trombosit dağılım aralığı azaldıkça, FEV1' de azalma olduğunu görülmüştür. Böylece PDW' nin astım atağındaki hastalarda atak anında şiddeti belirlemede kullanılabileceği olasılığını düşündürmektedir.

Literatürde PCT düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Özellikle hayvan çalışmaları yer almaktadır. Köpeklerde yapılan bir hayvan deneyinde esherichia coli endotoksemi gelişen grupta, sağlam gruba göre trombosit sayısı ve PCT değeri 0.saat dışında düşük olarak saptanmıştır. Zaman içinde endotoksemi grubunda bu iki parametre azalmış saptanmıştır. Trombosit dağılım aralığı ise endotoksemi grubunda sağlam gruba göre yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; trombosit sayısı ile PCT pozitif ilişkiliyken, MPV ve PDW düzeylerinin trombosit sayısı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Endotoksemiyle birlikte gelişen trombositopeni ve PCT düzeyinin azalması, endotoksinlerin trombositlerdeki adezyon moleküllerinin salınımını arttırarak, adezyon ve agregasyonun artmasına bağlanmıştır. Trombosit tüketimi sorumlu tutulmuştur. Ortalama trombosit hacmi ve PDW değerindeki artış ise endotoksemi sırasında inflamatuvar mediyatörlerin salınarak trombopoezin artmasına ve buna bağlı kemik iliğinin uyarılarak büyük trombositlerin salınmasına bağlanmıştır [103].

Bizim çalışmamızda tüm astım atağındaki hastalarda atak anında PCT, ataktan 1 ay sonraki döneme göre anlamlı düşük saptanmıştır. Hafif ve orta ağır astım atağı grubunu atak anında karşılaştırıldığımızda PCT düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır. Yani PCT astım atağı anında MPV ile birlikte kullanılabilecek bir belirteç olabilir ancak bu konuda çalışmalar yok denecek kadar azdır. Daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Astımlı hastalarda bronş provakasyon sonrasında trombositlerinden çeşitli mediyatörlerin salgılandığı gösteren çalışmalar vardır [88]. Trombositler bu salgıladıkları mediyatörler yardımıyla aktive olup, P selektinin yüzeyel salınımını arttırırlar. Ayrıca lökosit, eozinofil, monosit ve nötrofillerle P selektin aracılığıyla ilişki kurarlar [72]. Aktive büyük trombositler fazla sayıda granül

içerirken, yüzeylerinde glikoprotein IIb/IIIa ve P selektin gibi yüzey reseptörlerini de daha fazla sayıda içerirler [104]. Trombositten salınan P selektin eozinofilin endotele adhezyonunda rol alır [105]. Moritani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada trombin ve PAF ile aktive olmuş trombositlerin yüzeylerindeki P selektin salınımını sağlam bireylere kıyasla daha yüksek saptamışlardır [106]. P selektin düzeyi azaltılmış farelerde yapılan bir çalışmada hamam böceği alerjisi veya ovaalbumin uygulamasına karşılık lökosit infiltrasyonunun azaldığı saptanmıştır. Trombositlerdeki P selektin azaldığı için lökositlerin toplanmasının azaldığı öne sürülmüştür. Bu çalışmada alerjik inflamasyonda inflamatuvar hücre cevabında eozinofillerin toplanmasında trombositlerin gerekli olduğu bir kez daha vurgulanmıştır [107].

Farelerde yapılan bir çalışmada alerjiyle duyarlandıktan sonra bakılan periferik kan örneklerinde trombosit-lökosit kümeleri olduğu saptanmıştır. P selektin ve E selektin gen delesyonu olan 6 farede hava yolu aşırı duyarlılığının, 6 sağlam fareye göre azaldığı saptanmıştır. Ayrıca sağlam farelerde hamam böceği alerjisi verildikten 4 saat sonra akciğer dokusunda E ve P selektin düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. P selektin ve E selektinin peribronşiyal inflamasyon ve bronşiyal aşırı duyarlılıkta rolleri olduğu düşünülmüştür [108].

Johansson ve arkadaşlarının astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada eozinofillerin yüzeyindeki P selektin immünofloresan mikroskopi ile trombosit belirteci olan trombospodin ile boyanmıştır. Yüzeyinde P selektin salınımı artmış olan eozinofillerde aktivitenin artmış olduğu saptanmıştır. Eozinofil aktivasyonu ile birlikte plazma P selektin kana eklenerek eozinofillerin VCAM-1 ile adezyonuna yardımcı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca P selektinle beraber eozinofil $\beta 1$ integrin aktivitesinin arttığı, böylece adhezivitenin arttığı öne sürülmüştür [109]. Bir başka çalışmada 109 çocuk ve adolesan persistan astımlı hastada nazal yıkama suyuna bakılmıştır. Astımlı hastaların P selektin ve eozinofil katyonik protein düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksek saptanmıştır. Bu çalışma, inflamasyonda eozinofil aktivasyonuna trombosit aktivasyonunun da eşlik ettiğini göstermektedir [110].

Kowal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 33 Dermatophagoides Pteronyssinus (Dp) duyarlı astımlı ve 12 sağlıklı bireye Dp ile bronşiyal provakasyon yapılmıştır. Astımlı hastalar erken ve geç cevap gelişen grup olarak ikiye ayrılmıştır. Hastalardan test öncesi, 30. dakika, 6.saat ve 24.saatte trombosit sayısı, plazma BTG, PF-4, soluble P selektin için kan alınmış ve solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Sonuç olarak trombosit sayısı ve BTG düzeyi açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Ancak PF-4 erken cevap gelişen grupta diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. P selektin ise provakasyon öncesi ve sonrasında geç cevap gelişen grupta sağlam bireylere göre daha yüksek saptanmış iken erken cevap gelişen grupla aralarında fark bulunmamıştır. Geç astım cevabında P selektinin FEV1 ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. FEV1' nin en düşük olduğu zamanda P selektin en yüksek saptanmıştır. Thyagarajan ve arkadaşları Genç Erişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişmesi (CARDIA) çalışmasına katılmış 2455 bireyde P selektin, ICAM-1 düzeyine ve solunum fonksiyon testlerine bakmışlar. Bizim çalışmamıza benzer şekilde P selektin ile FVC arasında negatif korelasyon saptanmıştır [111]. Bu çalışmalar inflamasyonda rol alan P selektin düzeyi arttıkça solunum fonksiyon testi parametrelerinde bozulma olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise, yapılan bu çalışmaların aksine tüm astım atağındaki hastalarda atak anında P selektin düzeyleri ataktan 1 ay sonraki döneme göre daha düşük saptanmıştır. Hafif astım atağı ile orta-ağır astım atağı grubu atak anında karşılaştırıldığında P selektinde anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda P selektin düzeyine plazmada bakılmıştır. Diğer çalışmalarda ise nazal yıkama suyu, aktive eozinofiller gibi dokuda P selektin düzeyi incelenmiştir. Sadece bir çalışmada plazma P selektin düzeyi bakılmış ve onda da geç astmatik yanıtta P selektin düzeyi yüksek bulunmuştur. Çalışmalardaki P selektin düzeyinin farklı olmasının nedeni inceleme zamanının ve dokusunun ayrı olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Trombositlerin mediyatörleriyle astımdaki inflamatuvar sürece katkılarını inceleyen çalışmalar devam ederken Kemona ve arkadaşları 12 atopik hafif persistan astımlı, 12 atopik olmayan hafif persistan astımlı ve 7 sağlıklı bireyde

trombosit sayısını incelemiştir. Atopik astımlılarda trombosit sayısı atopik olmayan astımlı ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptanmıştır. Atopik olmayan astımlı hastalarda kontrol grubuna göre trombosit sayısı yüksek olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Trombosit sayısındaki bu fark atopik astımlı hastalarda sağlıklı bireylere göre IL-6 düzeyinin yüksek olmasına ve buna bağlı trombopoezisin artmasına bağlanmıştır. Atopik ve atopik olmayan astımlı hastalar arasında IL-6 düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Retiküle trombosit oranına bakıldığında ise, atopik astımlı hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür. Ayrıca trombopoetin düzeyi atopik olmayan grupta en yüksek saptanmış olup diğer gruplarla karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı görülmemiştir [4]. Ancak bu çalışmada hasta sayısı oldukça kısıtlıdır. Tuncel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 100 astımlı hasta atak anında ve sonrasında sağlık bireylerle trombosit sayısı açısından karşılaştırıldıklarında üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır [74]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde astım atağındaki hastaları atak anında ve atak dışı semptomsuz dönemde değerlendirdiğimizde trombosit sayısı açısından anlamlı değişiklik gözlemlenemedi. Astım atağı şiddeti ile trombosit sayısı arasında ilişki saptamadık. Ancak orta-ağır astım atağı grubunda trombosit sayısı arttıkça FEV1' de azalma olduğunu belirledik. Literatürde astımlı hastalarda atak anında trombosit sayısı ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Hastalarımızın inhaler kortikosteroid kullanıyor olması trombosit sayısında farklılık olmamasında bir neden olabilir. Atak şiddeti arttıkça trombosit sayısı artmaktadır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Trombosit sayısının artışıyla FEV1' in azalıyor olması inflamasyonda trombositlerin rolü olduğunu ve solunum fonksiyon testinin etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hastaların atak anında ve atak sonrası semptomsuz dönemde bakılan eozinofil sayısında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarımızın düzenli inhaler kortikosteroid kullanıyor olmasının eozinofil sayısında farklılık olmamasına neden olduğunu düşündürmektedir. Eozinofil sayısı atak anında tanı için kullanılabilecek bir belirteç olarak saptanmamış

iken, hafif astım atağı grubunda serum eozinofil düzeyi ile FEV1/FVC arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Literatürde benzer şekilde Pirişçiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada balgamda eozinofil düzeyi ile FEV1/FVC arasında negatif ilişki olduğu görülmüştür [112].

Sonuç olarak, çalışmamızda hastaların atak anında MPV, PCT ve P selektin değerleri düşük olarak saptanmıştır. Ortalama trombosit hacmindeki bu düşüklüğün inflamasyonda trombositlerin aktive olup, içerikleri nedeniyle geniş hacimli trombositlerin daha fazla tüketilmelerine, geriye küçük hacimli trombositlerin kalmasına ve kemik iliğinde sitokinlerin megakaryopoezi uyararak küçük hacimli trombositlerin salınmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Atak anında PCT düzeyinin azalması da trombosit tüketimine işaret etmektedir. Ayrıca beyaz küre ve PMNL sayısının atak anında artması da aktivasyonu destekler niteliktedir. Astımlı hastalarda MPV, PCT gibi rutin pratikte sık kullanılan tam kan sayımı parametrelerinin atak tayini ve şiddetini belirlemede kullanılabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı en önemli sorundu ancak ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların, trombosit aktivasyon belirteçlerinin astım atağındaki klinik önemini daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Pediatrik Alerji Polikliniği' ne Nisan 2011- Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran, yaş dağılımı 6 ile 16 arasında olan, 22 (7' si kız, 15' erkek) hafif ve 18 (11' i kız, 7' si erkek) orta-ağır astım atağında olmak üzere toplam 40 çocuk çalışmaya alınmıştır.

1. Çocukların yaş ortalaması 8.7 ± 2.6 yıldır. Hafif ve orta-ağır astım atağı grupları arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).
2. Hastaların boy, kilo, atopi varlığı, alerjik rinit varlığı, ailede astım ve alerjik rinit varlığı, evde sigara içimi, hayvan besleme hikayesi sorgulandığında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).
3. Çocukların atak anında bakılan MPV düzeyleri, atak sonrası döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0.01$).
4. Plateletcrit düzeyi, atak anında atak sonrası döneme göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$).
5. Atak sonrasında bakılan P selektin düzeyleri, atak anına göre istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere yükseldi ($p < 0.05$).
6. Trombosit sayısı ve PDW değerleri açısından atak anında ve sonrası dönemde anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).
7. Beyaz küre ve parçalı sayısı atak anında, atak sonrası döneme göre anlamlı olarak yükseldi ($p < 0.001$).
8. Hafif ve orta-ağır astım atağı grupları atak anında ve sonrasında ayrı ayrı değerlendirildiklerinde MPV ve PCT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüşken ($p < 0.05$), trombosit sayısı, PDW ve P selektin düzeylerindeki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

9. Atak anında hafif ve orta-ağır astım atağı grupları değerlendirildiğinde trombosit aktivasyon belirteçleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0.05$).
10. Hastaların atak anında yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1/FVC değeri dışında FEV1, FEV1 act, FVC, FVC act, MEF₂₅₋₇₅ ve MEF₂₅₋₇₅ act değerlerinde atak sonrasına göre anlamlı düşüklük olduğu görüldü ($p<0.001$).
11. Hafif ve orta-ağır astım atağı grupları atak anında FEV1, FEV1 act, FVC, FVC act, MEF₂₅₋₇₅ ve MEF₂₅₋₇₅ act değerleri açısından değerlendirildiğinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).
12. Atak anında hastaların MPV, PDW, PCT değerleri ile solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon saptanmaz iken, P selektin ile FVC arasında negatif korelasyon izlendi (Spearman rho= -0.357, $p<0.05$).
13. Hastaların ataktan en az 1 ay sonra bakılan PDW ile FEV1act arasında (Spearman rho= 0.480, $p<0.05$), PDW ile FVCact arasında (Spearman rho= 0.472, $p<0.05$) ve PDW ile MEF₂₅₋₇₅ act arasında pozitif korelasyon (Spearman rho= 0.536, $p<0.05$) görüldü.
14. Hafif astım atağı grubunda atak anında FEV1/FVC ile eozinofil sayısı arasında negatif korelasyon olduğu saptandı (Spearman rho= -0.564, $p<0.05$).
15. Orta-ağır astım atak grubunda atak anında bakılan trombosit sayısı ile FEV1 arasında negatif korelasyon bulundu (Spearman rho= -0.475, $p<0.05$).
16. Orta-ağır astım atak grubunda ataktan en az 1 ay sonra bakılan PDW ile FVC arasında (Spearman rho= 0.481, $p<0.05$) ve PDW ile FVC act arasında (Spearman rho= 0.491, $p<0.05$) pozitif korelasyon izlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Bateman, E.D., S.S. Hurd, P.J. Barnes, ve ark., *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2008. **31**(1): p. 143-78.
2. Robinson, D.S., *The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle?* The Journal of allergy and clinical immunology, 2004. **114**(1): p. 58-65.
3. Larche, M., D.S. Robinson, A.B. Kay, *The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma*. The Journal of allergy and clinical immunology, 2003. **111**(3): p. 450-63; quiz 464.
4. Kemon-Chetnik, I., A. Bodzenta-Lukaszyk, A. Butkiewicz, ve ark., *Thrombocytopoiesis in allergic asthma*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej, 2007. **117**(1-2): p. 9-13.
5. Threatte, G.A., *Usefulness of the mean platelet volume*. Clinics in laboratory medicine, 1993. **13**(4): p. 937-50.
6. Akarsu, S., A.N.Ç. Kurt, A. Kurt, ve ark., *Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim değişkenleri*. Turkish Archives of Pediatrics, 2006. **41**: p. 208-13.
7. Panettieri, R.A., Jr., R. Covar, E. Grant, ve ark., *Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end?* The Journal of allergy and clinical immunology, 2008. **121**(3): p. 607-13.
8. Bousquet, J., P.K. Jeffery, W.W. Busse, ve ark., *Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000. **161**(5): p. 1720-45.
9. Eder, W., M.J. Ege, E. von Mutius, *The asthma epidemic*. The New England journal of medicine, 2006. **355**(21): p. 2226-35.
10. Salama, A.A., A.A. Mohammed, E. El Sayed, ve ark., *Research Quality of care of Egyptian asthmatic children: Clinicians adherence to asthma guidelines*. 2010.

11. Akcakaya, N., K. Kulak, A. Hassanzadeh, ve ark., *Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children*. European journal of epidemiology, 2000. **16**(8): p. 693-9.
12. Demir, A.U., G. Karakaya, B. Bozkurt, ve ark., *Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey*. Pediatric allergy and immunology, 2004. **15**(6): p. 531-538.
13. Rudolph, A.M., R.K. Kamei, K.J. Overby, *Rudolph's fundamentals of pediatrics* 2002: McGraw-Hill Medical.
14. Siraganian, R., *Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity*. Allergy Principles and Practice, ed, 1993. **4**: p. 105-134.
15. Postma, D.S., E.R. Bleecker, P.J. Amelung, ve ark., *Genetic susceptibility to asthma—bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(14): p. 894-900.
16. Holgate, S.T., D.E. Davies, S. Rorke, ve ark., *ADAM 33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2004. **27**(1): p. 23-34.
17. Kaminska, M., S. Foley, K. Maghni, ve ark., *Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction*. Journal of allergy and clinical immunology, 2009. **124**(1): p. 45-51. e4.
18. Kalaycı, Ö., *Astımda İmmünopatolojik Mekanizmalar*. Türkiye Klinikleri Journal of Allergy & Asthma, 2000. **2**(2): p. 67.
19. Hamid, Q. and M. Tulic, *Immunobiology of asthma*. Annual review of physiology, 2009. **71**: p. 489-507.
20. Ammit, A.J., R.A. Panettieri, *Invited review: the circle of life: cell cycle regulation in airway smooth muscle*. Journal of Applied Physiology, 2001. **91**(3): p. 1431.
21. Menzies-Gow, A., D.S. Robinson, *Eosinophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5), and antieosinophilic therapy in asthma*. Current opinion in pulmonary medicine, 2002. **8**(1): p. 33.
22. Chung, K.F., *Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation?* The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2000. **15**(5): p. 961-8.

23. Holgate, S.T., *Epithelium dysfunction in asthma*. The Journal of allergy and clinical immunology, 2007. **120**(6): p. 1233-44; quiz 1245-6.
24. Hamilton, L.M., S.M. Puddicombe, R.J. Dearman, ve ark., *Altered protein tyrosine phosphorylation in asthmatic bronchial epithelium*. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2005. **25**(6): p. 978-85.
25. Vignola, A.M., F. Mirabella, G. Costanzo, ve ark., *Airway Remodeling in Asthma**. Chest, 2003. **123**(3 suppl): p. 417S-422S.
26. Fraenkel, D.J., S. Holgate, *Etiology of asthma: Pathology and mediators*. Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood (3 th edition). WB Saunders Company, Philedelphia, 1996: p. 443-72.
27. Blumenthal, M., C. Ober, T. Beaty, ve ark., *Genome scan for loci linked to mite sensitivity: the Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA)*. Genes and immunity, 2004. **5**(3): p. 226-231.
28. Liggett, S.B., *Genetic variability of the beta2 adrenergic receptor and asthma exacerbations*. Thorax, 2006. **61**(11): p. 925-7.
29. Holgate, S.T., Y. Yang, H.M. Haitchi, ve ark. *The genetics of asthma: ADAM33 as an example of a susceptibility gene*. 2006. Am Thoracic Soc.
30. Mandhane, P.J., J.M. Greene, J.O. Cowan, ve ark., *Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005. **172**(1): p. 45-54.
31. Levy, M.L., M. Fletcher, D.B. Price, ve ark., *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care*. Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group, 2006. **15**(1): p. 20-34.
32. Bousquet, J., T. Clark, S. Hurd, ve ark., *GINA guidelines on asthma and beyond**. Allergy, 2007. **62**(2): p. 102-112.
33. Crapo, R.O., *Pulmonary-function testing*. The New England journal of medicine, 1994. **331**(1): p. 25-30.
34. Education, N.A., P.P.T.E.P.o.t.M.o. Asthma, N.I.o. Health, ve ark., *Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 20072010*: US Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health.

35. Bateman, E.D., *Severity and control of severe asthma*. The Journal of allergy and clinical immunology, 2006. **117**(3): p. 519-21.
36. Pauwels, R.A., S. Pedersen, W.W. Busse, ve ark., *Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial*. Lancet, 2003. **361**(9363): p. 1071-6.
37. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. The Childhood Asthma Management Program Research Group. The New England journal of medicine, 2000. **343**(15): p. 1054-63.
38. Ostrom, N.K., B.A. Decotiis, W.R. Lincourt, ve ark., *Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma*. The Journal of pediatrics, 2005. **147**(2): p. 213-20.
39. Bisgaard, H., S. Zielen, M.L. Garcia-Garcia, ve ark., *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005. **171**(4): p. 315-22.
40. Nelson, H.S., S.T. Weiss, E.R. Bleecker, ve ark., *The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol*. Chest, 2006. **129**(1): p. 15-26.
41. Kesten, S., K.R. Chapman, I. Broder, ve ark., *A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma*. The American review of respiratory disease, 1991. **144**(3 Pt 1): p. 622-5.
42. Greer, J.P., M.M. Wintrobe, *Wintrobe's clinical hematology*. Vol. 1. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Davi, G., P. Gresele, F. Violi, ve ark., *Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease*. Circulation, 1997. **96**(1): p. 69-75.
44. Dow, R., *The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters*. Aust J Med Sci, 1994. **15**: p. 118-125.
45. Park, Y., N. Schoene, W. Harris, *Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues*. Platelets, 2002. **13**(5-6): p. 301-306.
46. Wiwanitkit, V., *Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters*. Clinical

and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2004. **10**(2): p. 175-8.

47. J. Bancroft, E.A., M. McLaren, JJF Belch, A., *Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer*. Platelets, 2000. **11**(7): p. 379-387.
48. Giles, C., *The platelet count and mean platelet volume*. British journal of haematology, 1981. **48**(1): p. 31-7.
49. Bath, P.M., *The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant*. Thrombosis and haemostasis, 1993. **70**(4): p. 687-90.
50. Brummitt, D.R., H.F. Barker, *The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA120 full blood count analyser*. Clinical and laboratory haematology, 2000. **22**(2): p. 103-7.
51. Dastjerdi, M.S., T. Emami, A. Najafian, ve ark., *Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate?* Hematology, 2006. **11**(5): p. 317-9.
52. Lee, W.S., T.Y. Kim, *Mean platelet volume and platelet distribution width are useful in the differential diagnosis of aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC, 2010. **48**(11): p. 1675-6.
53. Thompson, C.B., J.A. Jakubowski, *The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity*. Blood, 1988. **72**(1): p. 1-8.
54. Graham, S.S., B. Traub, I.B. Mink, *Automated platelet-sizing parameters on a normal population*. American journal of clinical pathology, 1987. **87**(3): p. 365-9.
55. Thompson, C.B., D.G. Love, P.G. Quinn, ve ark., *Platelet size does not correlate with platelet age*. Blood, 1983. **62**(2): p. 487-494.
56. ŞENARAN, H., M. Ileri, A. Altınbaş, ve ark., *Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease*. Clinical cardiology, 2001. **24**(5): p. 405-408.
57. Mannucci, P.M., A.A. Sharp, *Platelet volume and shape in relation to aggregation and adhesion*. British journal of haematology, 1967. **13**(4): p. 604-17.
58. Bessman, J., P. Gilmer, F. Gardner, *Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders*. Blood Cells, 1985. **11**(1): p. 127.

59. Tschoepe, D., P. Roesen, J. Esser, ve ark., *Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus*. Seminars in thrombosis and hemostasis, 1991. **17**(4): p. 433-8.
60. Kario, K., T. Matsuo, K. Nakao, *Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis*. Clinical and laboratory haematology, 1992. **14**(4): p. 281-7.
61. Bath, P.M., C.G. Missouris, T. Buckenham, ve ark., *Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis*. Clinical science, 1994. **87**(2): p. 253-7.
62. Sahin Balcik, O., S. Bilen, E.K. Ulusoy, ve ark., *Thrombopoietin and Mean Platelet Volume in Patients With Ischemic Stroke*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2012.
63. Varol, E., A. Icli, S. Kocyigit, ve ark., *Effect of Smoking Cessation on Mean Platelet Volume*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2012.
64. Cil, H., C. Yavuz, Y. Islamoglu, ve ark., *Platelet Count and Mean Platelet Volume in Patients With In-Hospital Deep Venous Thrombosis*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2012.
65. Shemirani, A.H., B. Nagy, A.T. Takats, ve ark., *Increased mean platelet volume in primary Raynaud's phenomenon*. Platelets, 2011.
66. Arica, S., C. Ozer, V. Arica, ve ark., *Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever*. Rheumatology international, 2011.
67. Ntaios, G., A. Papadopoulos, A. Chatzinikolaou, ve ark., *Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura*. Acta Haematologica, 2008. **119**(3): p. 173-177.
68. Uysal, P., T. Tuncel, D. Olmez, ve ark., *The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children*. Annals of thoracic medicine, 2011. **6**(4): p. 227-230.
69. Bilici, S., T. Sekmenli, M. Goksu, ve ark., *Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children*. African health sciences, 2011. **11**(3): p. 427-32.

70. Yamamoto, H., M. Nagata, K. Tabe, ve ark., *The evidence of platelet activation in bronchial asthma*. The Journal of allergy and clinical immunology, 1993. **91**(1 Pt 1): p. 79-87.
71. Kowal, K., A. Pampuch, O. Kowal-Bielecka, ve ark., *Platelet activation in allergic asthma patients during allergen challenge with Dermatophagoides pteronyssinus*. Clinical & Experimental Allergy, 2006. **36**(4): p. 426-432.
72. Pitchford, S.C., C.P. Page, *Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response*. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2006. **36**(4): p. 399-401.
73. Kasperska-Zajac, A., B. Rogala, *Platelet activation during allergic inflammation*. Inflammation, 2007. **30**(5): p. 161-6.
74. Tuncel, T., P. Uysal, A. Hocaoglu, ve ark., *Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker*. Age (years), 2011. **8**(3.3): p. 2.5-16.
75. Audera, C., R. Rocklin, R. Vaillancourt, ve ark., *Altered arachidonic acid metabolism and platelet size in atopic subjects*. Clinical immunology and immunopathology, 1988. **46**(3): p. 352-9.
76. Vagdatli, E., E. Gounari, E. Lazaridou, ve ark., *Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation*. Hippokratia, 2010. **14**(1): p. 28.
77. Farias, M.G., E.G. Schunck, S. Dal Bo, ve ark., *Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need*. Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC, 2010. **48**(2): p. 255-7.
78. Amin, M.A., A.P. Amin, H.R. Kulkarni, *Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell disease*. Annals of hematology, 2004. **83**(6): p. 331-335.
79. Liu, R., F. Gao, J. Huo, ve ark., *Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease*. Platelets, 2011(0): p. 1-6.
80. Akarsu, S., A.N.Ç. Kurt, A. Kurt, ve ark., *Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim değişkenleri*.

81. Wiwanitkit, V., *Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters*. Clinical and applied thrombosis/hemostasis, 2004. **10**(2): p. 175-178.
82. Mohr, R., U. Martinowitz, M. Golan, ve ark., *Platelet size and mass as an indicator for platelet transfusion after cardiopulmonary bypass*. Circulation, 1986. **74**(5 Pt 2): p. III153.
83. Threatte, G.A., *Usefulness of the mean platelet volume*. Clinics in laboratory medicine, 1993. **13**(4): p. 937.
84. Tomer, A., L.A. Harker, S. Kasey, ve ark., *Thrombogenesis in sickle cell disease*. The Journal of laboratory and clinical medicine, 2001. **137**(6): p. 398-407.
85. Zietkowski, Z., R. Skiepkowski, M.M. Tomasiak, ve ark., *Soluble CD40 ligand and soluble P-selectin in allergic asthma patients during exercise-induced bronchoconstriction*. Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology, 2008. **18**(4): p. 272-8.
86. Jeffery, P., A. Wardlaw, F.C. Nelson, ve ark., *Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1989. **140**(6): p. 1745.
87. Metzger, W., K. Sjoerdsma, H. Richerson, ve ark., *Platelets in bronchoalveolar lavage from asthmatic patients and allergic rabbits with allergen-induced late phase responses*. Agents and actions. Supplements, 1987. **21**: p. 151.
88. Yasuba, H., J. Chihara, T. Kino, ve ark., *Increased releasability of platelet products and reduced heparin-induced platelet factor 4 release from endothelial cells in bronchial asthma*. Journal of lipid mediators, 1991. **4**(1): p. 5-21.
89. Pitchford, S.C., H. Yano, R. Lever, ve ark., *Platelets are essential for leukocyte recruitment in allergic inflammation*. Journal of allergy and clinical immunology, 2003. **112**(1): p. 109-118.
90. Joseph, M., A.S. Gounni, J.P. Kusnierz, ve ark., *Expression and functions of the high-affinity IgE receptor on human platelets and megakaryocyte precursors*. European journal of immunology, 1997. **27**(9): p. 2212-2218.
91. Czapiga, M., A.D. Kirk, J. Lekstrom-Himes, *Platelets deliver costimulatory signals to antigen-presenting cells: a potential bridge between injury and immune activation*. Experimental hematology, 2004. **32**(2): p. 135-139.

92. Danese, S., C. de la Motte, B.M.R. Reyes, ve ark., *Cutting edge: T cells trigger CD40-dependent platelet activation and granular RANTES release: a novel pathway for immune response amplification*. The Journal of Immunology, 2004. **172**(4): p. 2011.
93. Aliberti, G., M. Proietta, I. Pulignano, ve ark., *The lungs and platelet production*. Clinical and laboratory haematology, 2002. **24**(3): p. 161-4.
94. Page, C., *Platelets and asthma*. Agents and actions. Supplements, 1989. **28**: p. 75.
95. Beasley, R., W.R. Roche, J.A. Roberts, ve ark., *Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation*. The American review of respiratory disease, 1989. **139**(3): p. 806-17.
96. Martin, J.F., D.N. Slater, E.A. Trowbridge, *Platelet production in the lungs*. Agents and actions. Supplements, 1987. **21**: p. 37-57.
97. Jeffery, P.K., A.J. Wardlaw, F.C. Nelson, ve ark., *Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity*. The American review of respiratory disease, 1989. **140**(6): p. 1745-53.
98. Gresele, P., M. Dottorini, M.L. Selli, ve ark., *Altered platelet function associated with the bronchial hyperresponsiveness accompanying nocturnal asthma*. Journal of allergy and clinical immunology, 1993. **91**(4): p. 894-902.
99. Basar, Ö., I. Ertugrul, M. Ibis, ve ark., *Inflamatuvar Barsak Hastaliklarinda Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalik Aktivitesi ile Iliskisi*. Yeni Tip Dergisi, 2000. **2**: p. 46-49.
100. Makay, B., Z. Türkyilmaz, E. Ünsal, *Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever*. Clinical rheumatology, 2009. **28**(8): p. 975-978.
101. Gasparian, A.Y., A. Sandoo, A. Stavropoulos-Kalinoglou, ve ark., *Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy*. Rheumatology international, 2010. **30**(8): p. 1125-9.
102. Liu, R., F. Gao, J. Huo, ve ark., *Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease*. Platelets, 2012. **23**(1): p. 11-6.
103. Yilmaz, Z., O. Eralp, Y.O. Ilcol, *Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a*

canine model of endotoxemia. Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology, 2008. **37**(2): p. 159-63.

104. Bath, P.M., R.J. Butterworth, *Platelet size: measurement, physiology and vascular disease*. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis, 1996. **7**(2): p. 157-61.
105. Ulfman, L.H., D.P. Joosten, C.W. van Aalst, ve ark., *Platelets promote eosinophil adhesion of patients with asthma to endothelium under flow conditions*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2003. **28**(4): p. 512-9.
106. Moritani, C., S. Ishioka, Y. Haruta, ve ark., *Activation of platelets in bronchial asthma*. Chest, 1998. **113**(2): p. 452-8.
107. Pitchford, S.C., S. Momi, S. Giannini, ve ark., *Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation*. Blood, 2005. **105**(5): p. 2074-2081.
108. Lukacs, N.W., A. John, A. Berlin, ve ark., *E- and P-selectins are essential for the development of cockroach allergen-induced airway responses*. Journal of immunology, 2002. **169**(4): p. 2120-5.
109. Johansson, M.W., D.F. Mosher, *Activation of beta1 integrins on blood eosinophils by P-selectin*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2011. **45**(4): p. 889-97.
110. Benton, A.S., N. Kumar, J. Lerner, ve ark., *Airway platelet activation is associated with airway eosinophilic inflammation in asthma*. Journal of Investigative Medicine, 2010. **58**(8): p. 987.
111. Thyagarajan, B., L.J. Smith, R.G. Barr, ve ark., *Association of circulating adhesion molecules with lung function. The CARDIA study*. Chest, 2009. **135**(6): p. 1481-7.
112. Pişiriciler, R., T. Çağatay, H. Yanardağ, ve ark., *Bronşial Astımlı Olgularda Balgamda Eozinofil ve Nötrofil Sayısı ile FEV1/FVK x 100 Değerlerinin Karşılaştırılması*.