

T. C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIMLI HASTALARIN AKUT ATAK VE STABİL
DÖNEMLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. UYSAL DOLAP

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU 2015

T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTIMLI HASTALARIN AKUT ATAĞ VE STABİL
DÖNEMLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. UYSAL DOLAP
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. TUNCER TUĞ

BOLU 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hoşgörü ve iyi niyetli yapısıyla bize her zaman örnek olan Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Tuncer Tuğ'a,

Eğitimim süresince büyük desteğini gördüğüm anlayışlı kişiliği ile her zaman yanımızda olan, tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. Fahrettin Talay'a

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Bahar Kurt ve Doç. Dr.Özlem Kar Kurt'a,

Bilgi ve becerilerini her zaman bizimle paylaşan, cana yakınlığıyla bizden ilgisini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Zehra Yaşar'a,

Eğitimim süresince çalışmaktan büyük zevk aldığım değerli kardeşlerim Dr. Defne Kalaycı, Dr. Ali Cengiz ve Dr. Manolya Mahlıçlı'ya,

Tezimin başlangıç ve sonlanma aşamalarında büyük yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Taha Tuman'a

En içten duygularımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TÜRKÇE ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Astım.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Astımın özellikleri.....	3
2.1.3.Astım epidemiyolojisi.....	3
2.1.4.Risk faktörleri.....	4
2.1.5.Kişisel faktörler.....	5
2.1.5.1.Genetik.....	5
2.1.5.2.Obezite.....	5
2.1.5.3.Cinsiyet.....	6
2.1.6.Çevresel faktörler.....	6
2.1.6.1.Allerjenler.....	6
2.1.6.2.İnfeksiyonlar.....	7
2.1.6.3.Meslek astımına neden olan faktörler.....	7
2.1.6.4.Sigara.....	8
2.1.6.5. Ev içi ve dış ortamda hava kirliliği.....	8
2.1.6.6.Diyet.....	9
2.1.7.Patogenez.....	9
2.1.7.1.Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri.....	9
2.1.7.2.Hava yolundaki yapısal değişiklikler.....	10
2.1.8.Astım tanısı.....	10
2.1.8.1.İlk tanının konulması.....	10
2.1.8.2. Astımda karakteristik solunum semptomları paternleri.....	10
2.1.8.3.Öykü ve aile öyküsü.....	11
2.1.8.4.Fizik muayene.....	12

2.1.8.5.Tanısal diğer testler.....	15
2.1.8.5.1.Bronşiyal provokasyon testleri.....	15
2.1.8.5.2.Allerji testleri.....	15
2.1.8.5.3.Ekshale nitrik oksit.....	16
2.1.9.Astımın değerlendirilmesi.....	16
2.1.9.1.Astımda semptom kontrolünün değerlendirilmesi.....	16
2.1.9.2.Geleceğe yönelik istenmeyen sonlanım risklerinin değerlendirilmesi.....	17
2.1.9.2.1.Alevlenmeler.....	17
2.1.9.2.2.Fiks hava yolu kısıtlanması.....	18
2.1.9.2.3.İlaç yan etkileri.....	18
2.1.9.3.Astım kontrol değerlendirilmesinde akciğer fonksiyonlarının rolü.....	18
2.1.9.3.1. Akciğer fonksiyonunun diğer astım kontrolü ölçütleriyle ilişkisi.....	18
2.1.9.3.2. Astım ara değerlendirmelerinde akciğer fonksiyonunun yorumlanması.....	19
2.1.9.3.3. Klinikte akciğer fonksiyonunun yorumlanması.....	19
2.1.9.3.4.PEF izlemi.....	20
2.1.10.Astım tedavisi.....	20
2.1.10.1. Semptomları kontrol altına almayı ve gelecekteki riskleri en aza indirmeyi temel alan basamaklı yaklaşımda önemli noktalar.....	23
2.2.Trombositler-Trombosit ortalama hacmi.....	24
2.2.1.Ortalama trombosit hacminin klinikte kullanımı.....	25
2.2.2.OTH'ni değiştiren durumlar.....	25
2.2.2.1.OTH arttıran durumlar.....	25
2.2.2.2.OTH azaltan durumlar.....	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Çalışma grubu.....	27
3.2.Dışlama kriterleri ve metod.....	27
3.3.İstatiksel analiz.....	28
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	32
6.SONUÇ.....	38
7.KAYNAKLAR.....	39
8.TABLolar DİZİNİ.....	46

9.KISALTMALAR.....	47
--------------------	----

ÖZET

Giriş ve Amaç: Astım; genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli. Önceki çalışmalarda astımlı hastalarda birçok inflamatuvar belirteç ve sitokin incelenmiştir. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH), trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçlerden biridir. Özellikle son yıllarda OTH'nin trombozla seyreden kardiyovasküler hastalıklarda ve malign hastalarda arttığı saptanmıştır. Bu çalışmalara ek olarak birçok kronik inflamatuvar hastalıkta, hastalığın aktivitesinin, antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin ve inflamasyonun göstergesi olarak önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar hastalıklarda, sistemik inflamasyonun şiddetine bağlı olarak trombositlerin büyüklüğünün etkilendiği ifade edilmiştir. Biz bu çalışmada; astım atağı sırasında ve stabil dönemde OTH ve CRP değerlerinin belirlenmesi, hastalık aktivitesi ile OTH arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Hastanemize başvuran 50 astım atak, 50 stabil astım hastası ve Göğüs Hastalıkları Polikliniğine değişik nedenlerle başvuran muayene ve tetkik sonucu patoloji saptanmayan 40 sağlıklı birey dahil edildi. Herhangi bir sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, ciddi anemi veya hematolojik hastalığı olanlar, malignitesi olanlar, kronik karaciğer, kalp veya böbrek hastalığı olanlar, sistemik kortikosteroid, antiinflamatuvar veya antikoagülan ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Verilerin istatistiksel analizinde gruplar arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırılması için t ve One-way-ANOVA testi ve non-parametrik testlerden Many-White U testi ve Kruskal-Wallis H testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanıldı. Korelasyon testleri için bivariante Pearson testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: Astım atak hastalarındaki OTH değerlerini (9.2 ± 0.9 fL) stabil astım hastalarına (9.6 ± 1.3 fL) göre daha düşük bulmamıza rağmen, istatistiksel açıdan stabil astım hastaları, astım atağındaki hastalar ve kontrol grubu arasında OTH değerleri açısından herhangi bir fark saptamadık. ($p=0.374$). Lökosit sayısı, nötrofil

sayısı ve yüzdesi ve CRP değerleri astım atağındaki hastalarda stabil astımlılara ve kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek saptandı ($p=0.000$). Stabil astımlı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ise lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve yüzdesi ve CRP değerleri açısından bir fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak, astımlı hastalarda OTH değerleri ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol sayısının az olması nedeni ile astımlı hastalardaki OTH'nin yerinin belirlenmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Astım, ortalama trombosit hacmi (OTH)

ABSTRACT

Introduction and aim: Asthma is a heterogeneous disease usually characterized by chronic airway inflammation. It is characterized by wheezing, shortness of breath, tightness in the chest, cough and variable expiratory airway obstruction. Although symptoms are episodic, airway inflammation in asthma is continuous. Previous studies in patients with asthma have been studied in many inflammatory markers and cytokines. Mean platelet volume (MPV) is one of the markers of platelet activation. Especially in recent years MPV was found highest in patients of cardiovascular disease characterized by thrombosis and malignant disease. In addition to these studies in many chronic inflammatory diseases, it has been shown as an important role as an indicator of disease activity, inflammation and the efficacy of anti-inflammatory therapy. In inflammatory diseases, it is stated that the size of platelets affected depending on the severity of systemic inflammation. In this study; we aimed to investigate the determination of CRP and mean platelet volume (MPV) and the relationship between disease activity with mean platelet volume during an asthma attack and stable period.

Material and method: This study were included 50 patients with asthma attacks and 50 patients with stable asthma admitted to our hospital and 40 healthy individuals admitted for various reasons and undetected any pathology on examination and investigations to the outpatient Pulmonary Disease unit. Anyone having a systemic inflammatory disease, severe anemia or hematological disease, malignancy, chronic liver disease, heart or kidney disease, using systemic corticosteroids, anti-inflammatory or anticoagulant drugs were not included in the study. T and one way ANOVA test, non- parametric Kruskal-Wallis H and Many-White U test was used for comparison of quantitative parameters between the groups in the statistical analysis of the data. Chi-square test was used to compare categorical variables. Bivariate Pearson's test was used for correlation tests. In all tests the statistical significance of $p < 0.05$ was accepted.

Results: Although we find lower MPV values in asthma attacks patients (9.2 ± 0.9 fL) compared with stable asthma patients (9.6 ± 1.3 fL); we did not detect any statistically difference in the MPV values among patients of asthma attacks, stable asthma and control groups ($p=0.374$). The count and percentage of leukocyte and

neutrophil and CRP values were significantly higher in patients of asthma attacks compared to the patients with stable asthma and control group ($p = 0.000$). There was no difference in the count and percentage of leukocyte and neutrophil and CRP values among patients with stable asthma and healthy controls ($p > 0.05$).

Conclusion: As a result, there was no statistically significant correlation between MPV values with disease activity in asthma patients. Because of the small number of patients and controls in our study, we believe that there is need for prospective studies including higher number of patients for determining the location of MPV in patients with asthma.

Keywords: Asthma, mean platelet volume (MPV)

ASTIMLI HASTALARIN AKUT ATAK VE STABİL DÖNEMLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT HACİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Astım; genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Farklı ülkelerde nüfusun %1-18'ini etkileyen, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir (1). Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir. Bu inflamasyonun bronş aşırı duyarlılığı ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir (2). Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli dir. İnflamasyon pek çok hastada burun ve üst hava yollarını içeren tüm hava yollarını etkiler ancak fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir (3).

Havayolu inflamasyonunda mast hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler, makrofaj, natural killer T (NKT) hücreleri, T helper 2 (Th2) lenfositleri ve nötrofiller rol oynar. İnflamatuvar hücreler dışında epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir. Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (3).

Ortalama trombosit hacmi (OTH) tam kan sayımı testinde rutin parametrelerden biridir ve dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmini göstermektedir. OTH, trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçlerden biridir. Dolaşımdaki trombositler boyut ve fonksiyon bakımından farklılıklar göstermektedir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha genç ve daha aktiftirler ve trombojineteleri daha fazladır (4,5).

Birçok kronik inflamatuvar hastalıkta, hastalığın aktivitesinin, antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin ve inflamasyonun göstergesi olarak (OTH) önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. İnflamatuvar hastalıklarda, sistemik

inflamasyonun şiddetine baēlı olarak trombositlerin büyüklüēü etkilenmektedir. Antiinflamatuvar tedavi ile OTH düşmektedir (6).

C-reaktif protein (CRP) inflamasyonu gösteren pozitif akut faz proteinlerden biri olup, rutin laboratuvarda doku hasarı ve inflamasyonu gösteren duyarlı kalitatif/kantitatif bir test olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı; astım ataēı sırasında ve stabil dönemde OTH ve CRP (C-Raktif Protein) değerlerinin belirlenmesi, hastalık aktivitesi ile OTH arasındaki ilişkinin incelenmesi ve astımlı hastaların OTH değerleri ile sağlıklı bireylerin OTH değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. TANIM

Astım, genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize, heterojen bir hastalıktır. Öyküde hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi, zaman içinde ve yoğunluk olarak değişen solunum semptomları bulunmasının yanı sıra değişken bir ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıyla tanımlanır (1).

2.1.2. ASTIMIN ÖZELLİKLERİ

Astım çeşitli ülkelerde nüfusun %1-18'ini etkileyen, yaygın bir kronik solunum hastalığıdır. Astım hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve/veya öksürük gibi değişken solunum semptomlarıyla ve değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıyla ayırt edilir.

Hem semptomlar hem de hava yolu kısıtlanması genellikle zaman ve yoğunluk açısından değişkendir. Çoğunlukla bu değişiklikler egzersiz, alerjenlere veya iritan faktörlere maruz kalma, hava değişikliği veya viral solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörlerle tetiklenir.

Semptomlar ve hava yolu kısıtlanması kendiliğinden veya ilaç tedavisiyle düzelebilir ve bazen haftalarca veya aylarca görülmeyebilir. Öte yandan, hastalarda zaman zaman ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edici nitelikte olabilen astım alevlenmeleri gelişebilir ve bunlar hastalar ve toplum açısından önemli bir yük oluşturabilir. Astım çoğu zaman doğrudan veya dolaylı uyaranlara karşı aşırı hava yolu yanıtı ve kronik hava yolu inflamasyonu ile bağlantılı olabilir. Çoğu zaman bu özellikler semptomların bulunmadığı veya akciğer fonksiyonunun normal olduğu dönemlerde de varlığını korur, ancak tedaviyle normalleşebilir (1).

2.1.3. ASTIM EPİDEMİYOLOJİSİ

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur (8).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı olduğu bildirilmiştir. Bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermekte, genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sık olarak karşımıza çıkmakta, birçok araştırmada bulunan semptom prevalansı ve astım tedavisi kullanım oranları, doktor teşhisine dayalı rakamlar ile uyuşmamakta, bazı büyük metropollerimizde benzer yöntemlerle yapılan kontrol araştırmaları, prevalansın bazı bölgelerde artış eğiliminde olduğunu bildirmektedir. Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur ancak farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken, yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir (9).

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astım gelişmesine yol açan faktörler yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır. Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir. Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileyerek bireyin astıma eğilimini arttırdıkları düşünülmektedir (10).

Tablo 2.1. Astım Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Konak Faktörleri	Çevresel Faktörler
• Genetik faktörler • Atopi gelişmesine yatkınlık yapan genler • Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık yapan genler • Cinsiyet • Obezite	• Allerjenler • Ev içi allerjenler • Ev dışı allerjenler • Enfeksiyonlar(öncelikle viral) • Mesleksel duyarlaştırıcılar • Sigara dumanı, pasif içicilik, aktif içicilik, Ev dışı/içi hava kirliliği, beslenme

2.1.5. KİŞİSEL FAKTÖRLER

2.1.5.1. Genetik

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır. Astımın patogenezinde birçok gen rol oynamaktadır. Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır (10):

- a) Allerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi)
- b) Bronş aşırı cevaplılığında etkili olan genler
- c) İnflamatuvar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri)
- d) Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak)

2.1.5.2. Obezite

Obezite de astım için risk faktörü olarak bulunmuştur. Leptin gibi belli mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi arttırması söz konusu olabilir (11). Obezitedeki artışa paralel olarak astım sıklığının da artış

göstermesi bir risk faktörü olarak araştırılmasını sağlamıştır. Obezitenin; mekanik etkiler, gastroözefajial reflü, immunolojik ve inflamatuvar ilişkiler ve ortak genetik temel gibi faktörlerle astımla ilişkili olabileceği araştırmaların sonunda gösterilmiştir (12).

2.1.5.3. Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur. Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (3).

2.1.6. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Astımın ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel faktörler, aynı zamanda hastalık semptomlarının artmasına yol açmaktadır. Diğer yandan, hava kirliliği ve bazı allerjenler astım semptomlarına neden olmakla beraber, astım gelişimindeki rolleri yeterince açık değildir (3).

2.1.6.1. Allerjenler

İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen, astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır. Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile Aspergillus'un üç yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir. Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de bazı çalışmalarda, ev tozu akar allerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuşken, diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Hamam böceğinin allerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir. Kedi ve köpek allerjenlerinin rolünü araştırarak bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken, diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür. Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda,

astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur. Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (13).

2.1.6.2. İnfeksiyonlar

İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virusu bronşiyolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir. Bir dizi uzun dönemli prospektif çalışma, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında vizingin devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir (14).

Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV infeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı infeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür. Astımdaki “hijyen hipotezi” de erken çocukluk döneminde infeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini “nonallerjik” yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir. Bu hipotezin doğruluğu araştırılmaya devam edilmekle birlikte, bu yaklaşım aile büyüklüğü, doğumdaki sıralama, kreşe devam etmenin astım riskini nasıl azalttığını açıklamaya yardım edebilir. Örneğin, büyük kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda infeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (3).

Diğer yandan, atopi ve viral infeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Atopik durum, alt solunum yollarının viral infeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral infeksiyonlar allerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak allerjenlere ve viral infeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır (13).

2.1.6.3. Meslek astımına neden olan faktörler

Üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu maddeler arasında, izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır. Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı olup, mesleksel duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık onda

birinden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir. Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücresel) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Çok yüksek dozlardaki iritan maruziyeti bazen “irritanların neden olduğu astım’a yol açmakta ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir (13).

2.1.6.4. Sigara

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır. Bundan başka, tütün dumanı inhale tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalması ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır. Gerek prenatal, gerekse de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar dahil, bir dizi zarara yol açmaktadır. Yine de annenin sigara içiminin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantların, hayatlarının ilk yılında vizing geçirme olasılıklarının 4 kat arttığı bildirilmektedir (3).

2.1.6.5. Ev içi ve dış ortamda hava kirliliği

Astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gözlenmiştir. Partiküler madde (PM) kirliliği ile prematür doğumlar, solunumsal semptomlarda artış, solunum fonksiyonlarında bozulma, akciğer yapısı ve dokusunda değişiklik ve solunumsal savunma mekanizmalarında bozukluk arasında ilişki göstermiştir. Ozon seviyelerindeki artış, azalmış akciğer fonksiyonları, kronik solunum yolu hastalıklarının alevlenmesi, astım kaynaklı hastaneye yatışlar ile de ilişkili bulunmuştur. İç ortamdaki hava kirleticileri (gaz ve ‘biomass’tan kaynaklanan duman ve buharlar, küf, ev tozu akarları, evcil hayvan, hamamböceği ve endotoksinler) ile de benzer ilişkiler gözlenmiştir (15).

2.1.6.6. Diyet

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak, çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda vizing ortaya çıktığını bulmuşlardır. Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (2).

2.1.7. PATOGENEZ

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir. Bu inflamasyonun bronş aşırı duyarlılığı ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir (3).

2.1.7.1. Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (16).

İnflamasyon pek çok hastada burun ve üst hava yollarını içeren tüm hava yollarını etkiler ancak fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, nonallerjik, veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir (3).

İnflamasyonda rol alan hücreler (13):

a) İnflamatuvar Hücreler: Havayolu inflamasyonunda mast hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler, makrofaj, natural killer T (NKT) hücreleri, T helper 2 (Th2) lenfositleri ve nötrofiller rol oynar.

b) Havayolu yapısal hücreleri: İnflamatuvar hücreler dışında epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir.

Mediyatörler: Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir(3).

2.1.7.2. Havayolundaki yapısal değişiklikler

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu remodelling olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır. Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında relatif olarak irreverzibl darlıkla sonuçlanabilir (17,18).

2.1.8. ASTIM TANISI

2.1.8.1. İlk tanının konulması

Astım tanısında hışıltı, nefes darlığı (dispne), göğüste sıkışma hissi veya öksürük ve değişken ekspiratuvar hava yolu kısıtlanması gibi karakteristik nitelikte solunum semptomları temel alınır. Solunum semptomları astım dışındaki akut veya kronik durumlara bağlı olabileceği için, semptom paterni önemlidir. Mümkünse astım tanısını destekleyen kanıtlar hastanın ilk başvurusunda belgelenmelidir; astım için ayırt edici nitelikte özellikler zamanla kendiliğinden veya tedaviyle düzelebilmekte, bu da çoğu hastada kontrol tedavisi başlatıldıktan sonra astım tanısının doğrulanmasını güçleştirmektedir (1).

2.1.8.2. Astımda karakteristik solunum semptomları paternleri

Aşağıdaki özellikler astım için tipiktir ve bunların bulunması hastada astım bulunma olasılığını artırır (19).

- Özellikle erişkinlerde birden çok semptom (hışıltı, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma, hissi)

- Semptomların geceleri veya sabahın erken saatlerinde ortaya çıkması veya daha belirgin olması
- Semptomların zamanla ve yoğunluk olarak değişmesi
- Semptomların viral infeksiyonlar (soğuk algınlığı), egzersiz, alerjene maruz kalma, hava değişikliği, gülme gibi faktörlerce veya otomobillerin egzoz gazları, duman veya güçlü kokular gibi iritanlarca tetiklenmesi.

Aşağıdaki özellikler solunum semptomlarının astımla ilişkili olma olasılığını azaltır (1).

- Herhangi bir başka solunum semptomu olmaksızın izole öksürük
- Kronik balgam üretimi, baş dönmesi, sersemlik hali veya periferik karıncalanmayla (parestezi) ilişkili nefes darlığı
- Göğüs ağrısı
- Gürültülü inspirasyonla seyreden egzersize bağlı dispne

Tablo 2.2. Erişkinlerde astım tanısı ölçütleri

TANISAL ÖZELLİK	ASTIM TANISI ÖLÇÜTLERİ
Değişken Solunum Semptomları Öyküsü	
• Hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük • Farklı kültürlere ve hastanın yaşına göre açıklayıcı sözcükler farklılık gösterebilir, örn. çocukların soluk soluğa kaldığı söylenebilir	• Genellikle birden çok solunum semptomu tipi vardır (erişkinlerde izole öksürük nadiren astıma bağlıdır) • Semptomlar zaman içinde ve yoğunluk olarak değişkendir • Semptomlar genellikle gece veya uyanma sırasında daha fazladır • Semptomlar çoğu zaman egzersiz, gülme, alerjenler, soğuk hava ile tetiklenir • Semptomlar çoğu zaman viral infeksiyonlarla ortaya çıkar veya ağırlaşır

2.1.8.3. Öykü ve aile öyküsü

Solunum semptomlarının çocukluk çağına başlaması, alerjik rinit veya egzama öyküsü veya aile öyküsünde astım veya alerji olması durumunda solunum semptomlarının astıma bağlı olma olasılığı artar. Bununla birlikte, bu özellikler astıma özgü değildir ve bütün astım fenotiplerinde görülmez. Alerjik rinit veya

atopik dermatit bulunan hastalara solunum semptomları olup olmadığı özel olarak sorulmalıdır (1).

2.1.8.4. Fizik muayene

Astım hastalarında fizik muayene genellikle normal sonuç verir. En yaygın anormallik oskültasyonda ekspiratuar hışıltı (ronkuslar) işitilmesidir, ama hastada bu bulgu bulunmayabilir veya yalnızca zorlu ekspirasyonda saptanabilir. Şiddetli astım alevlenmelerinde de, hava akımının ciddi derecede azalması sonucunda, solunum seslerinde kayıp veya azalma ile birlikte ronküsler de duyulmayabilir (sessiz akciğer). Ancak, bu gibi durumlarda genellikle solunum yetersizliğine işaret eden diğer Fiziksel bulgular da mevcuttur. Krepitan raller (krepitasyonlar) ve inspiratuar hışıltı astımın özellikleri değildir (1).

Tablo 2.3. Değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasını belgelemeye yönelik akciğer fonksiyon testleri

Değişken Ekspiratuvar Hava Yolu Kısıtlanmasının Doğrulanması	
Akciğer fonksiyonunda aşırı değişkenliğin belgelenmesi* (aşağıdaki testlerden biriyle veya birden fazlasıyla) ve hava akımı kısıtlanmasının belgelenmesi*	Değişkenlik ne kadar fazlaysa veya aşırı değişkenlik ne kadar çok gözlemlenirse, tanıya o ölçüde güvenilebilir. Tanısal değerlendirme sürecinde FEV1 'in düşük olduğu bir anda en az bir kere FEV/FVC değerinin düşük olduğunu doğrulayın (normalde erişkinlerde >0.75-0.80)
Bronkodilatör (BD) ile reversibilite testinin pozitif sonuç vermesi* (testten önce BD ilacı uygulanmadıysa pozitif sonuç olasılığı daha yüksektir: SABA >4 saat, LABA >15 saat)	Erişkinler: 200-400 mcg albuterol veya eşdeğeri uygulandıktan 10-15 dakika sonra, FEV1 değerinde başlangıca göre >%12 ve >200 ml artış (artış>% 15 ve >400 ml ise tanı daha güvenilirdir).
Günde iki kez ölçülen PEF değerinin 2 hafta içinde aşırı değişkenlik göstermesi*	Erişkinler: günlük PEF değerinde diurnal değişkenlik >%10**
Dört haftalık antiinflamatuvar tedavi ardından akciğer fonksiyonunda anlamlı artış	Erişkinler: solunum infeksiyonları dışında 4 haftalık tedaviden sonra başlangıca göre FEV1 değerinde >%12 ve >200 ml (veya PEF değerinde >%20) artış
Egzersiz tolerans testinde pozitif sonuç*	Erişkinler: FEV1 değerinde başlangıca göre >%10 ve >200 ml azalma
Pozitif bronşiyal provokasyon testi (genellikle yalnızca erişkinlerde yapılır)	Standart metakolin veya histamin dozlarıyla FEV1 değerinde başlangıca göre >%20 azalma veya standartlaştırılmış hiperventilasyon, hipertonic tuzlu su veya mannitol uygulamasıyla FEV1 değerinde başlangıca göre >%15 azalma
Vizitler arasında akciğer fonksiyonunda aşırı. değişkenlik* (güvenilirliği daha düşüktür)	Erişkinler: vizitler arasında solunum infeksiyonları dışında FEV1 değerinde >% 12 ve >200 ml değişme

BD: bronkodilatör (kısa etkili SABA veya hızlı etkili LABA); FEV1: forced expiratory volume in 1 second, 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; LABA: long-acting beta2-agonist, uzun etkili beta2-agonist; PEF: peak expiratory flow, zirve ekspiratuvar akım (üç değerden en yüksek); SABA: short-acting beta2-agonist, kısa etkili beta2 agonisti.

*Bu testler semptomlar sırasında veya sabah erken tekrarlanabilir. ** Günlük PEF değerindeki diurnal değişkenlik günde iki kez yapılan ölçüm llerde elde edilen PEF değerleri temelinde belirlenir ([günün en yüksek değeri eksi günün en düşük değeri] I günün en yüksek ve en düşük değerlerinin ortalaması) ve elde edilen sayıların haftalık ortalaması alınır. PEF ölçümlerinde hep aynı ölçüm cihazı kullanılmalıdır; farklı ölçüm cihazlarıyla elde edilen değerler arasında %20'ye yakın farklılık olabilir. Şiddetli alevlenmelerde veya viral infeksiyonlarda BD ile reversibilite kaybedilebilir. İlk başvuruda bronkodilatörle reversibilite yoksa bir sonraki adım test olanaklarının varlığını ve ne ölçüde acil tedavi gereksinimi bu lu nduğuna göre değişir. Klinik açıdan acil olması durumunda astım tedavisi başlatılabilir ve tanı testlerinin izleyen haftalarda tedavi uygulanması programlanabilir.

Astımda, aynı hastanın akciğer fonksiyonu bütünüyle normal ile şiddetli obstrüksiyon arasında değişebilir. Tipik solunum semptomları bulunan bir hastaya astım tanısı konulmasına olanak veren en önemli bileşenlerden biri, ekspiratuar akciğer fonksiyonlarında aşırı bir değişkenlik saptanmasıdır. Astımın yeterince kontrol altına alınamaması durumunda akciğer fonksiyonundaki değişkenlik, iyi kontrol sağlanan hastalara göre daha fazladır. Klinik uygulamada obstrüktif defekt bir kere doğrulandıktan sonra, hava yolu kısıtlanmasında genellikle FEV1 veya PEF değerlerindeki değişimler temel alınır (20) .

Bu konuda şu gibi örnekler verilebilir (1):

- Bronkodilatör uygulaması veya kontrol tedavisi denenmesi ardından akciğer fonksiyonunda artış.
- Egzersiz ardından veya bronşiyal provokasyon testi sırasında akciğer fonksiyonunda azalma.
- En az 1-2 hafta içinde yapılan farklı görüşmelerde tekrarlanan ölçümlerde veya evde gerçekleştirilen izlemede akciğer fonksiyonunda normal dağılım aralığı dışında bir değişkenlik

Değişken hava akımı kısıtlanması ne zaman belgelenebilir?

Mümkünse değişken hava akımı kısıtlanması kanıtları tedavi başlatılmadan önce belgelenmelidir. Çünkü tedaviyle akciğer fonksiyonu düzeldikçe değişkenlik azalmaktadır ve bazı hastalarda zaman içinde hava akımı kısıtlanması sabitleşebilmekte veya irreversibl bir aşamaya ulaşabilmektedir. Ayrıca, tedaviyle akciğer fonksiyonundaki herhangi bir artış astım tanısının doğrulanmasına yarayabilir. Viral infeksiyonlar sırasında veya önceki birkaç saat içinde hasta beta2-agonist kullandıysa, bronkodilatörle reversibilite saptanamayabilir. Spirometri olanağı yoksa veya değişken hava akımı kısıtlanması belgelenmediyse, araştırmalara devam etme veya derhal kontrol tedavisi başlatma kararında klinik tablonun acilliği ve diğer testlere erişim olanakları belirleyici olacaktır (1).

2.1.8.5. Tanısal diğer testler

2.1.8.5.1. Bronşiyal provokasyon testleri

Bazı hastalarda ilk değerlendirmede hava yolu kısıtlanması bulunmayabilir. Değişken hava akımı kısıtlanmasının belgelenmesi astım tanısında belirleyici önem taşıdığı için bir seçenek, hava yolu aşırı duyarlılığını değerlendirmek üzere hastanın bronşiyal provokasyon testine sevk edilmesidir. Bu testte genellikle inhale metakolin uygulanır, ancak histamin, egzersiz, (16) ökapnik istemli hiperventilasyon veya inhale mannitol de kullanılabilir. Bunlar astım tanısı açısından orta derecede duyarlı testler olmakla birlikte, özellikleri sınırlıdır; örneğin, alerjik rinit, kistik fibroz, bronkopulmonerdisplazi ve KOAH bulunan hastalarda inhale metakoline karşı hava yolu aşırı duyarlılığı bildirilmiştir. Bu da İKS kullanmayan bir hastada negatif test sonucunun astımı dışlamaya yardım edebileceğini, ancak pozitif test sonucunun mutlaka astım anlamına gelmeyeceğini gösterir; bu durumda semptom paterni ve diğer klinik özellikler de göz önüne alınmalıdır (1, 21).

2.1.8.5.2. Alerji testleri

Solunum semptomları bulunan bir hastada atopi saptanması alerjik astım olasılığını artırır, ancak bu astıma özgü bir bulgu olmadığı gibi, bütün astım fenotiplerinde de bulunmaz. Atopi deride prik testiyle veya serumda spesifik immünoglobülin E (slgE) düzeyi ölçümüyle saptanabilir. Yaygın çevresel alerjenlerle deride prik testi yapılması basittir ve hızla uygulanabilir, ayrıca standartlaştırılmış ekstraler kullanılarak deneyimli bir kişi tarafından uygulandığında bu test ucuzdur ve yüksek düzeyde duyarlıdır. Serumda lgE ölçümü güvenilirlik düzeyi daha yüksek bir test değildir ve daha pahalıdır, ama işbirliği yapmayan hastalarda, yaygın deri hastalığı bulunanlarda veya öyküsünde anafilaksi riskini düşündüren bulgular olan kişilerde bu test tercih edilebilir (22). Ancak pozitif deri testi veya pozitif slgE sonucu, mevcut semptomlardan alerjenin sorumlu olduğu anlamına gelmez; hastanın öyküsü değerlendirilerek alerjene maruz kaldığı ve alerjene maruz kalmayla semptomlar arasında ilişki olduğu doğrulanmalıdır (1, 23).

2.1.8.5.3. Ekshale nitrik oksit

Bazı merkezlerde ekshale fraksiyonel nitrik oksit konsantrasyonu (FENO, fraksiyonel ekshale nitrik oksit) ölçülebilmektedir. FENO eozinofilik astımda yüksektir ama astım dışındaki bazı durumlarda da (örn. eozinofilik bronşit, atopi ve alerjik rinit) yüksek çıkmaktadır ve astım tanısında yararlı olduğu kesinleşmemiştir. FENO sigara içen kişilerde ve bronkokonstriksiyon sırasında azalır ve viral solunum yolu infeksiyonları sırasında artabilir veya azalabilir (22).

2.1.9. ASTIM DEĞERLENDİRMESİ

"Astım kontrolü" ne demektir?

Astım kontrolü düzeyi, hastalarda astım belirti ve bulgularının ne ölçüde gözlemlenebildiğini veya tedaviyle ne ölçüde azaltıldığını veya ortadan kaldırıldığını ifade eder (24).

Astım kontrolü iki alanı kapsar: Semptom kontrolü (geçmişte "güncel klinik kontrol" olarak adlandırılıyordu) ve gelecekteki istenmeyen sonlanım riski. Her zaman bu alanların her ikisi de değerlendirilmelidir. Akciğer fonksiyonu, gelecekteki risk değerlendirmesinin önemli bileşenlerinden birisi olup, tedavi başlatılırken, tedavi 3-6 ay sürdürüldükten sonra (hastanın en iyi kişisel yanıtını belirlemek için) ve daha sonra da risk değerlendirmesinin sürdürülmesi çerçevesinde düzenli aralıklarla ölçülmelidir (1).

2.1.9.1. Astımda semptom kontrolü değerlendirmesi

Hışıltı, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı ve öksürük gibi astım semptomlarının sıklığı ve yoğunluğu genellikle değişkendir ve bu özellik, astımın hastalar üzerinde yarattığı yüke katkı yapar. Astımda semptom kontrolünün yetersiz olması da, güçlü bir şekilde alevlenme riskinde artışla ilişkilidir (25).

Hastaların astım semptomlarının sıklığını ve şiddetini algılama düzeyleri, hastadan hastaya farklılık gösterebileceği için semptom kontrolünün doğru belirlenebilmesi amacıyla yönlendirilmiş sorular önemlidir (1).

Tablo 2.4. Erişkinlerde, ergenlerde ve 6-11 yaş arasındaki çocuklarda astım kontrolüyle ilgili GINA değerlendirmesi.

Astım semptom kontrolü		Astım semptom kontrol düzeyi		
Son 4 haftada, hasta şunları yaşadı mı?		Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol altında değil
Haftada iki kereden fazla astım semptomları var mı?	Evet Hayır	Bunların hiçbirisi yok	Bunların 1-2'si var	Bunların 3-4'ü var
Astım nedeniyle gece semptomu var mı?	Evet Hayır			
Semptomlar için haftada iki kereden fazla kurtarma ilacı gerekiyor mu?	Evet Hayır			
Astım nedeniyle aktivitelerde kısıtlama var mı?	Evet Hayır			

2.1.9.2. Geleceğe yönelik istenmeyen sonlanım riski değerlendirmesi

Astım kontrolü değerlendirmesinin ikinci bileşeni olarak astımla ilgili istenmeyen sonlanım durumları, özellikle alevlenmeler, fiks hava yolu kısıtlanması ve ilaç yan etkisi riski bulunup bulunmadığının belirlenmesidir. Astım semptomları, hastalar açısından önemli bir sonlanım ve gelecekteki alevlenme riski açısından güçlü bir gösterge olmalarına karşılık astım değerlendirmesinde tek başına yeterli değildir:

Astımda yetersiz semptom kontrolüyle alevlenme riskinin sayısal olarak birleştirilmesi yetmez, çünkü bunların nedenleri farklı olabilir ve farklı tedavi yaklaşımları uygulanması gerekebilir (1).

2.1.9.2.1. Alevlenmeler

Astımda yeterli semptom kontrolü sağlanamaması, kendi başına alevlenme riskini önemli ölçüde artırır. Ancak bunun yanı sıra bazı başka bağımsız risk faktörleri de saptanmıştır; bu faktörler, var olmaları durumunda, semptom sayısı az

olsa bile hastaların alevlenme riskinde artışa neden olmaktadır. Önceki yılda bir veya daha fazla alevlenme öyküsü bulunması, tedaviye uyumsuzluk, hatalı inhaler tekniği ve sigara içme söz konusu risk faktörleri arasındadır (26).

2.1.9.2.2. "Fiks" hava yolu kısıtlanması

Sigara içmeyen sağlıklı erişkinlerde FEV₁, değerinde ortalama yıllık azalma 15-20 ml'dir (27). Astım hastalarında ise akciğer fonksiyonundaki azalma hızlanabilmekte ve bütünüyle reversibl olmayan hava akımı kısıtlanması gelişebilmektedir. Bu da çoğu zaman daha ısrarcı bir dispneyle ilişkilidir. Fiks hava yolu kısıtlanmasında rolü olduğu saptanan bağımsız risk faktörleri arasında sigara dumanına veya zararlı maddelere maruz kalma, kronik mukus hipersekresyonu ve İKS kullanmayanlarda astım alevlenmeleri bulunmaktadır (28).

2.1.9.2.3. İlaç yan etkileri

Bütün ilaç seçimlerinde yarar ile risk dengesi temel alınır. Astım ilaçlarını kullanan kişilerin çoğunda yan etki gelişmez. Yüksek ilaç dozlarında yan etki riski artar, ama böyle dozların uygulanması gereken hasta sayısı azdır ve genelde bu dozlarda kullanım süreleri kısa olduğu için yan etki riski düşüktür (29).

2.1.9.3. Astım kontrolü değerlendirmesinde akciğer fonksiyonlarının rolü

2.1.9.3.1. Akciğer fonksiyonunun diğer astım kontrolü ölçütleriyle ilişkisi

Gerek erişkinlerde gerekse çocuklarda akciğer fonksiyonuyla astım semptomları arasında güçlü bir korelasyon olmadığı iddia edilmektedir (30). Bununla birlikte düşük FEV₁ değeri, semptom sıklığı için düzeltme yapıldıktan sonra bile alevlenme riski için güçlü bir bağımsız tahmin göstergesidir (1).

Akciğer fonksiyonları, tanı aşamasında veya tedavi başlangıcında ve etkinliğini izlemede, ayrıca hastanın en iyi kişisel akciğer fonksiyonunu belirlemek için 3-6 aylık kontrol tedavisinden sonra, daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir (24).

2.1.9.3.2. Astım ara değerlendirmelerinde akciğer fonksiyonunun yorumlanması

Düşük FEV1 yüzdesi:

- a) Özellikle FEV1 beklenenin %60'ından düşükse, semptom düzeylerinden bağımsız olarak hastanın astım alevlenme riski altında olduğunu gösterir (31).
- b) Semptom düzeylerinden bağımsız olarak akciğer fonksiyonunda azalma açısından bir risk faktörüdür (32).
- c) Az sayıda semptom varsa, yaşam biçiminde kısıtlanmalar olduğunu veya hava akımı kısıtlanmasının yeterince algılanmadığını gösterir (33) ve bu durum hava yolundaki inflamasyonun tedavi edilmemesine bağlı olabilir (34).
- d) Sık sık solunum semptomları gelişen bir hastada (özellikle hastada semptomlar varken) "normal" veya yüksek FEV1 değeri; kalp hastalığına veya postnazal akıntıya veya gastroözofageal reflü hastalığına bağlı öksürük gibi alternatif semptom nedenlerinin göz önüne alınmasını gerektirir (1).
- e) Bronkodilatörle reversibilitenin devam etmesi; kontrol tedavisi uygulanmakta olan veya son 4 saat içinde kısa etkili beta2 agonist veya son 12 saat içinde bir LABA uygulamış bir hastada, bronkodilatörle anlamlı derecede reversibilite (başlangıca göre $FEV1 > \%12$ ve >200 ml saptanması astımın kontrol altında olmadığını düşündürür (20).

2.1.9.3.3. Klinikte akciğer fonksiyonunun yorumlanması

FEV1 değerinin vizitler arasında farklı olması (sağlıklı bireylerde haftalık fark en çok %12'dir, yıllık fark ise %15 dolaylarındadır) (20), klinik uygulamada astım tedavisini ayarlama bu değer kullanılması olanağını kısıtlamaktadır. Hastanın değişiklik algısı temelinde FEV1 değerindeki iyileşme veya kötüleşmeler açısından önemli olan en düşük farkın %10 dolaylarında olduğu bildirilmektedir(35-36).

Bazı hastalarda akciğer fonksiyonundaki azalma ortalamadan daha hızlı olabilir ve bu hastalarda "fiks" (tam olarak reversibl olmayan) hava yolu kısıtlanması gelişebilir. FEV1 değerini yükseltme olanağı olup olmadığını görmek için yüksek doz İKS/LABA ve/veya sistemik kortikosteroid uygulaması yararlı olabilir, ancak yanıt alınamazsa yüksek dozlar sürdürülmemelidir (1).

2.1.9.3.4. PEF izlemi

Astım tanısı konulduktan sonra, tedaviye yanıtı değerlendirme, semptomları ağırlaştıran tetikleyicileri (iştekiler dahil) belirleme veya eylem planları için bir temel oluşturma amacıyla kısa süreli PEF izlemine başvurulabilir. İKS başlatıldıktan sonra, ortalama 2 haftada en iyi kişisel PEF değerine (günde iki ölçümden) ulaşılacaktır . Yaklaşık 3 ay boyunca ortalama PEF değeri artmaya ve diurnal PEF değişkenliği azalmaya devam eder (37). PEF değerinde aşırı değişkenlik astım kontrolünün optimal düzeyin altında olduğunu düşündürür ve alevlenme riskini artırır (38). Uzun süreli PEF izlemi artık genellikle yalnızca şiddetli astım bulunan hastalarda veya hava akımı kısıtlanması algısı bozulmuş kişilerde tavsiye edilmektedir (1).

2.1.10. ASTIM TEDAVİ

Astım tedavisinde uzun dönemli hedefler şunlardır (1):

- Yeterli semptom kontrolüne ulaşmak ve normal aktivite düzeylerini korumak
- Gelecekteki alevlenme, fiks hava yolu kısıtlanması ve yan etki riskini en aza indirmek.

Tablo 2.5. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması

İntermittan Haftada birden az semptomlar Kısa ataklar Gece semptomları ayda ikiden az FEV1 veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20
Hafif persistan Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir Gece semptomları ayda ikiden fazla FEV1 veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20-%30
Orta persistan Semptomlar günlük Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir Gece semptomları haftada birden fazla Günlük kısa etkili inhale beta agonist kullanımı FEV1 veya PEF beklenenin %60-%80'i PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30
Ağır persistan Günlük semptomlar Sık eksestresasyon Sık gece semptomları Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma FEV1 veya PEF $\leq$ beklenenin %60'ı

Tablo 2.6. Astımda Basamak Tedavisi

Tercih edilen kontrol ilacı seçeneği	1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak
	Kontrol edici tedaviye gerek yok	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS/LABA	Orta/yüksek doz İKS/LABA	Ek tedavi, örn. anti-İgE için sevk edin
Diğer kontrol edici tedavi seçenekleri	Düşük doz İKS yi düşün	Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) Düşük doz teofilin	Orta/yüksek doz İKS,Düşük doz İKS+LTRA(veya+ Teofilin)	Yüksek doz İKS+LTRA (veya +teofilin)	Düşük doz OKS ekleyin
Rahatlatıcı ilaç	Gereksinime göre kısa etkili beta2 agonisti(SABA)		Gereksinime göre SABA veya düşük doz İKS/Formoterol		

Tablo 2.7.Erişkinde inhaler steroidlerin günlük eşdeğer dozları

İlaç (mcg)	Düşük doz (mcg)	Orta doz (mcg)	Yüksek doz
Beklometazon dipropiyonat (CFC)	250-500	>500-1000	>1000-2000
Beklometazon dipropiyonat (HFA)	100-200	>200-400	>400-800
Budesonid*	200-400	>400-800	>800-1600
Flutikazon	100-250	>250-500	>500-1000
Mometazon furoat*	200	400	800
Siklezonid*	80-160	>160-320	>320-1280

*Günde tek doz kullanılabilir

Hastada 2-3 aylık kontrol edici tedaviye rağmen semptomlar ve/veya alevlenmeler sürüyorsa, tedavi basamağının yükseltilmesi düşünülmenden önce şu genel sorunlar araştırılmalı ve düzeltilmelidir (1):

- Hatalı inhaler tekniği
- Tedaviye uyumsuzluk
- Alerjenler, sigara dumanı, iç veya dış hava kirliliği veya beta-blokerler veya (bazı hastalarda) steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) gibi etkenlere maruziyet durumunun sürmesi

- Solunum semptomlarına ve yaşam kalitesinde düşüşe katkıda bulunan komorbiditeler
- Hatalı tanı

2.1.10.1. Semptomları kontrol altına almayı ve gelecekteki riskleri en aza indirmeyi temel alan basamaklı yaklaşımda önemli noktalar:

Alevlenme riski bulunan hastalarda gereksinime göre SABA'nın yanında düzenli olarak düşük doz İKS uygulanması üzerinde durulmalıdır (39)

Erişkinlerde astım semptomlarının giderilmesinde kurtarıcı tedavi olarak SABA yerine uygulanabilecek olası diğer seçenekler arasında ipratropium gibi antikolinergik inhale ilaçlar, oral SABA veya kısa etkili teofilin de bulunmaktadır. Ancak bu ilaçların etkisi inhale SABA'ya göre daha yavaş başlar ve oral SABA ile teofilin tedavisinde yan etki riskleri daha yüksektir. Etkisi hızlı başlayan bir LABA olan formoterol, erişkinlerde ve çocuklarda kurtarma ilacı olarak SABA kadar etkilidir; ancak alevlenme riski nedeniyle, İKS' nin kullanılmadığı durumlarda düzenli veya sık LABA uygulamalarına ısrarla karşı çıkmaktadır (40).

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) İKS'den daha az etkilidir (41). İKS kullanamayan veya kullanmak istemeyen bazı hastalarda, İKS' nin tolere edilemeyen yan etkilere neden olduğu kişilerde veya eşzamanlı alerjik riniti bulunan hastalarda bunların kontrol edici başlangıç tedavisi olarak kullanılması uygun olabilir (42).

Daha önce kontrol edici tedavi kullanmamış erişkinlerde ve ergenlerde başlangıçta kontrol edici idame tedavisi olarak düşük doz İKS/LABA kombinasyonu uygulanması durumunda semptomlardaki azalma ve akciğer fonksiyonundaki iyileşme, tek başına düşük doz İKS tedavisine göre daha fazladır. Bununla birlikte, bu tedavi daha pahalıdır ve tek başına İKS'ye göre alevlenme riskinde daha fazla azalma sağlamamaktadır (43).

Tek başına polen alerjisi gibi mevsimsel alerjik astımı olan ve arada astım semptomları yaşamayan hastalarda, semptomlar başlar başlamaz İKS başlatılmalı ve tedavi söz konusu polen mevsiminin bitmesinin üzerinden dört hafta geçene kadar sürdürülmelidir. Astımda yavaş salımlı teofilinin etkisi zayıftır, yan etkileri sık

görülür ve yüksek dozlarda yaşamı tehdit edici nitelikte olabilir. Kromonların (nedokromil sodyum ve sodyum kromoglikat) güvenlik profili olumlu olmakla birlikte, etkinlikleri zayıftır ve bu ilaçların inhaler cihazı tıkanmasını önlemek için cihazın her gün yıkanması gerekmektedir (1).

Anti-immünoglobülin E (anti-IgE) tedavisi (omalizumab): Dördüncü Basamak tedaviyle kontrol altına alınamayan orta şiddette veya şiddetli alerjik astım hastalarında önerilmektedir (44).

Balgam rehberli tedavi: Yüksek doz İKS veya İKS/LABA tedavisine rağmen semptomların ve/veya alevlenmelerin devam ettiği hastalarda, tedavi indüklenmiş balgamda eozinofili (>%3) saptanması temelinde ayarlanabilir. Şiddetli astımda bu stratejiyle alevlenmelerde azalma sağlamak ve/veya daha düşük doz İKS kullanmak mümkün olabilir (45).

Bronşiyal termoplasti: Şiddetli astım bulunan bazı hastalarda düşünülebilir (46). Kanıtlar sınırlıdır ve sadece seçilmiş bir hasta grubu için geçerlidir. Uzun dönemli etkileri bilinmemektedir (1).

2.2. TROMBOSİTLER-ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Trombositler aslında gerçek bir hücre olmayıp kemik iliğindeki megakaryositlerin fragmanlarıdır. Trombositler kabaca 1 ml kanda 300.000 adettir. Oldukça küçük boyuta sahip olup boyutları yaklaşık olarak 3 µm'dir. Trombositler temel olarak tromboz ve hemostazda rol oynarlar. Ancak son zamanlardaki çalışmalar trombositlerin inflamasyon ve enfeksiyonda da büyük bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (47).

Aktive olmuş trombosit zarlarından salınan kemokinlerin immün cevapta önemli roller aldığı gösterilmiştir. Salınan bu kemokinlerin immün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk cevapta yer aldığı, nötrofil, granülosit, monosit gibi çalıştığı ve hatta direkt antimikrobial etkisi olduğu gösterilmiştir (48-49). Trombosit aktive olup kemokin ve sitokinler gibi inflamatuvar faktörleri salgıladığında trombosit boyutu artar. Diğer bir deyişle artmış OTH trombositin aktive olduğunun göstergesidir (50).

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler (51). OTH, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir

göstergesidir (52). Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13fL (femtolitire) olarak ölçülmektedir (53). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (54). OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (55).

Dolaşımdaki trombositler boyut ve fonksiyon bakımından farklılıklar göstermektedir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha genç ve daha aktiftirler ve trombojeniteleri daha fazladır (5).

2.2.1. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN KLİNİK KULLANIMI

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile OTH'nin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler, trombositozlar, konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek, hipotiroidide düşük), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs, kronik venöz yetmezlik, gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda OTH'nin klinik kullanımı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak OTH'nin ölçümleri öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (56).

OTH'deki değişiklikler birçok hastalıkta çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda; OTH değişiklikleri ile obstrüktif uyku apne sendromu, ailevi akdeniz ateşi, apandisit, diyabetik retinopati, miyokard infarktüsü, akut pankreatit gibi farklı hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir (55,57-62).

2.2.2. OTH'ni Değiştiren Durumlar (63):

2.2.2.1. OTH Artıran Durumlar

- * Akut koroner sendromlar
- * Akut iskemik olaylar
- * Kadınlar (Preeklampsi, Hormon Replasman Tedavisi)
- * Aterosklerotik hastalıklara (Ateroskleroz, Renal arter stenozu)

- * Diyabet
- * Hipertansiyon
- * Obezite
- * Hiperkolesterolemi
- * İnfeksiyonlar (Dissemine intravasküler koagülasyon)
- * İnflamatuar barsak hastalıkları
- * Hematolojik hastalıklar (İdiyopatik Trombositik Purpura, Aplastik Anemi)

2.2.1.2. OTH Azaltan Durumlar

- * Romatizmal kalp hastalığı
- * Kronik böbrek yetmezliği
- * Nefrotik sendrom
- * Akut poststreptokoksik glomerulonefrit.
- * Reaktif trombositoz
- * Hipersplenizm
- * Kemoterapi sonrası
- * Kemik iliği aplazisi

Bu çalışmanın amacı; astım atağı sırasında ve stabil dönemde OTH ve CRP değerlerinin belirlenmesi, hastalık aktivitesi ile OTH arasındaki ilişkinin incelenmesi ve astımlı hastaların OTH değerleri ile sağlıklı bireylerin OTH değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubu

Bu çalışmada Nisan 2013-Nisan 2014 tarihleri arasındaki AİBÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servis, Göğüs Hastalıkları poliklinik ve servisinde takip edilen 50 astım atak, 50 kontrol altındaki astım hastası ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran muayene ve tetkik sonucu patoloji saptanmayan 40 sağlıklı birey retrospektif olarak incelendi.

3.2. Dışlama kriterleri ve metod

1. Herhangi bir sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar,
2. Ciddi anemi veya hematolojik hastalığı olanlar,
3. Malignitesi olanlar,
4. Kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar,
5. Sistemik kortikosteroid, antiinflamatuvar veya antikoagülan ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine, servisinde yatarak tedavi gören ve acil servisimize Nisan 2013-Nisan 2014 giriş yapan astım hastaları, hastanenin Bilgi İşlem Bölümünden “J-45” ICD kodu kullanılarak isimleri alınmak suretiyle elde edilmiştir. Tüm olguların yaş, cinsiyet, hemogram, CRP sonuçları kaydedildi.

Nisan 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisi ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran Global Initiative for Asthma(GINA) kriterlerine göre astım atak tablosunda olan; öksürük, tekrarlayan hışıltı ve/veya nefes darlığı öyküsü olan, fizik muayenede ronküs ve/veya ekspiryum uzaması saptanan, yukarıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 50 hasta çalışmaya alındı.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran stabil astımlı ve astım tedavisi altında son bir aydır stabil olan, yukarıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Herhangi bir hastalık, atopi, kısa süre önce geçirilmiş infeksiyon öyküsü olmayan, yukarda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 40 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak alındı.

3.3. İstatistiksel analiz

Verilerin İstatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0" paket programı kullanıldı. Hastaların verileri SPSS programına girildikten sonra alt grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırılması için t ve One-way-ANOVA testi ve non-parametrik testlerden Many-White U testi ve Kruskal-Wallis H testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanıldı. Korelasyon testleri için bivariate Pearson testi kullanıldı. Tüm testlerde İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 50 stabil astımlı hasta [39 Kadın (K), 11 Erkek (E); yaş ortalaması: 44.5 ± 17.2 yıl], 50 astım atağındaki hasta (38 K, 12 E; yaş ortalaması: 47.1 ± 15.4 yıl) ve 40 sağlıklı kontrol (31 K, 9 E; yaş ortalaması: 45.8 ± 4.5 yıl) dahil edildi. Üç grup arasında cinsiyet ve yaş açısından İstatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

Üç grubun hematolojik parametreleri (OTH dahil) ve CRP değerleri karşılaştırıldı. Stabil astım hastaları, astım atağındaki hastalar ve kontrol grubu arasında OTH değerleri açısından herhangi bir fark saptanmadı ($p=0.374$). Yine diğer hematolojik parametrelerden hemoglobin, hematokrit, PDW ve eozinofil yüzdesi açısından üç grup arasında İstatistiksel açıdan bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve yüzdesi ve CRP değerleri astım atağındaki hastalarda stabil astımlılara ve kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek saptandı ($p=0.000$) (Tablo 1). Stabil astımlı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ise lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve yüzdesi ve CRP değerleri açısından bir fark yoktu ($p>0.05$).

Cinsiyete göre değerlendirmede astım atağındaki hastalarda kadınlarda hemoglobin (Hb) ($p=0.002$) ve hematokrit (Hct) değerleri ($p=0.006$) erkeklere göre daha düşük bulundu. Astım atağındaki hastalarda CRP, OTH ve diğer hematolojik parametrelerde cinsiyete göre bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Yine bu grupta yaş ile OTH arasında bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r=0.001$). Stabil astım hasta grubunda da cinsiyete göre kadınlarda erkeklere göre Hb ($p=0.000$) ve Hct değerleri ($p=0.000$) daha düşük saptandı. Bu grupta CRP, OTH ve diğer hematolojik parametreler açısından cinsiyete göre bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Yaş ile OTH arasında bir korelasyon bulunmadı ($p>0.05$, $r=0.113$).

Tablo 4.1. Stabil astım, astım atağındaki hastalar ve kontrollerin demografik özellikleri, CRP, OTH ve diğer hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

Cinsiyet n/ (%)	Astım atak	Stabil astım	Kontrol grubu	p değeri
Kadın	38/ (76)	39/ (78)	31/ (77.5)	0.97
Erkek	12/ (24)	11/ (22)	9/ (22.5)	
Yaş ortalaması $\pm$ SD	47.1 $\pm$ 15.4	44.5 $\pm$ 17.2	45.8 $\pm$ 14.0	0.726
CRP (mg/L)	23.5 $\pm$ 23.9 ^a	1.9 $\pm$ 1.2 ^b	1.9 $\pm$ 1.2 ^b	^{a,b} 0.000
Lökosit (K/Ül)	9650 $\pm$ 3281 ^c	6700 $\pm$ 1475 ^d	6960 $\pm$ 1416 ^d	^{c,d} 0.000
Nötrofil (10⁹/L)	6890 $\pm$ 2810 ^e	4130 $\pm$ 1164 ^f	4230 $\pm$ 1050 ^f	^{e,f} 0.000
Nötrofil (%)	71.0 $\pm$ 9.0 ^g	60.9 $\pm$ 6.0 ^h	60.7 $\pm$ 7.7 ^h	^{g,h} 0.000
Hb (gr/dl)	13,4 $\pm$ 1,5	13,9 $\pm$ 1,4	13,8 $\pm$ 1,3	0.198
Hct (%)	40.7 $\pm$ 4.0	41.6 $\pm$ 3.6	41.0 $\pm$ 3.7	0.572
Trombosit	301820 $\pm$ 72373	283420 $\pm$ 86819	27878 $\pm$ 49934	0.285
Eozinofil yüzdesi	2.3 $\pm$ 2.0	2.2 $\pm$ 1.3	2.1 $\pm$ 1.4	0.720
OTH (fL)	9,2 $\pm$ 0,9 ^j	9.6 $\pm$ 1.3 ^k	9.3 $\pm$ 1.0 ^k	^{j,k} 0.374
PDW	15.6 $\pm$ 1.3	15.0 $\pm$ 1.5	14.8 $\pm$ 1.6	0.244

Tablo 4.2. Stabil astım ve astım atağındaki hastaların CRP, OTH ve bazı hematolojik parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Astım atak		Stabil astım	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
OTH (fL)	9,3 ± 0.8	8.8 ± 1.3	9.7 ± 1.3	9.2 ± 1.1
CRP (mg/L)	22.5 ± 24.7 ^{1a}	27.0 ± 22.1 ^{1b}	2.0 ± 1.3 ^{1a}	1.2 ± 0.6 ^{1b}
Lökosit (K/ul)	9300 ± 3305	1037 ± 3202	6820 ± 1419	6290 ± 1663
Nötrofil (K/ul)	6600 ± 2748	7830 ± 2917	4200 ± 1115	3910 ± 1356
Nötrofil (%)	70.0 ± 9.3	74.2 ± 7.5	60.9 ± 6.1	61.2 ± 5.9
Hb (gr/dl)	13.0 ± 1.2 ^{2a}	14.7 ± 1.7 ^{2b}	13.6 ± 1.1 ^{3a}	15.4 ± 1.2 ^{3b}
Trombosit (K/ul)	301 ± 69	301 ± 83	290 ± 89	257 ± 76

^{1a,1b} p=0.052, ^{2a,2b} p=0.002, ^{3a,3b} p=0.000

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OTH değerleri açısından stabil dönemdeki astım hastaları, atak durumundaki astım hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark belirleyemedik. Astım atağındaki hastaların CRP değerlerini, lökosit, nötrofil sayılarını ve nötrofil yüzdelerini stabil astım hastaları ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık.

Özellikle tromboz ve damar tıkanıklığı ile seyreden kardiyovasküler hastalıklarda OTH değerlerinin kontrollere göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir (64-68). 2809 hastayı kapsayan 16 çalışmayı içeren bir meta-analizde artmış OTH değerlerinin akut miyokart infarktüsü (Mİ) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine aynı derlemede 3184 hastayı içeren 3 kohort çalışma değerlendirilmiş, Mİ sonrası OTH değeri yüksek olanlarda OTH değeri normal olanlara göre daha yüksek mortalite düzeyleri saptanmıştır. Dört yüz hastayı içeren beş kohort çalışmanın sonuçlarına göre de koroner anjiyoplasti sonrası restenoz oluşan hastalarda, oluşmayanlara göre OTH değerleri daha yüksek bulunmuştur (64). Ekici B ve ark. (65) çalışmalarında koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre OTH değerlerini daha yüksek bulmuşlar ve kendi çalışmalarındaki OTH değerlerinin Gensini ve Syntax skorları ile korele olduğunu saptamışlardır (65). Bir başka çalışmada iskemik inme hastalarında OTH değerleri kontrollere göre yüksek saptanmış. Ayrıca OTH değerleri inme skorları ile korele bulunmuştur (66). Diğer bir çalışmada periferik arter hastalığı olanlarda OTH değerleri kontrollere göre yüksek bulunmuş ve OTH değeri ile periferik arter hastalığı arasında bağımsız ilişki saptanmıştır (67). Talay F ve ark. (68) pulmoner emboli hastalarında OTH değerlerini kontrol grubundan daha yüksek seviyede olduğunu saptamışlardır. İcli A ve ark. da (69) derin ven trombozu (DVT) olan hastalarda OTH değerlerini kontrol grubundan, DVT + PE olan hastalardaki OTH değerlerini de yalnızca DVT olan hastalardaki OTH değerlerinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Değişik kanser türlerinde de OTH değerlerine bakılmıştır. Çoğunlukla bu çalışmalarda kanserli hastalarda OTH değerleri kontrollere göre yüksek bulunmuş ve cerrahi tedavi sonrası bu değerlerde düşme saptanmıştır (70-72). Kolon kanseri olan hastalarda kontrollere göre OTH değeri yüksek saptanmış ve cerrahi rezeksiyon sonrası OTH değerleri düşmüş. OTH değerleri ile TNM evrelemesi arasında pozitif

korelasyon saptanmıştır (70). Mide kanseri hastalarında da kontrol grubuna göre OTH değerleri yüksek bulunmuş ve cerrahi rezeksiyon sonrası değerler de düşme saptanmıştır (71). Kemal Y. ve ark. da (72) çalışmalarında epitelyal over kanserli hastalarda kontrollere göre OTH değerlerini yüksek bulmuşlar ve cerrahi sonrası OTH değerleri düştüğünü belirlemişlerdir. Gu M ve ark.'nın (73) çalışmasında invaziv meme kanserli hastalardaki OTH değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda preoperatif OTH değerleri postoperatif OTH değerlerinden daha yüksek idi. Baldane S ve ark. (74) çalışmalarında preoperatif papiller tiroit kanserli hastalarda OTH değerlerini sağlıklı kontrollerden ve benign guatrli hastalardan daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca cerrahi tedavi sonrası OTH değerlerinin önemli derecede düştüğünü saptamışlardır. Kumagai S ve ark. (75) ise rezeke edilen küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda düşük OTH değerine sahip olan hastaların yüksek OTH değerine sahip olanlara göre prognozlarının daha kötü olduklarını bildirmişlerdir.

OTH ayrıca obezitede, metabolik sendromlu (MS) ve diyabetes mellituslu hastalarda da incelenmiştir. Bir çalışmada Vücut Kitle İndeksi 30 ve üzeri olan obez kişilerde obez olmayan kişilere göre OTH daha yüksek saptanmış ve obezlerde VKİ OTH ile pozitif korele bulunmuştur (76). Başka bir çalışmada metabolik sendromlu hastalarda OTH'ne bakılmış, MS'lu hastalar obez olan ve olmayan diye iki gruba ayrılmış, ayrıca obezitesi ve MS'u olmayan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. OTH değerleri obez olan MS'lu hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuşken, obez olan ve obez olmayan MS'lu hastalar arasında OTH açısından bir fark bulunmamıştır (77). Kutlucan ve ark. (78) ise kadın ve obez olan MS'lu hastalar ile kontrol grubu arasında OTH değerleri bakımından bir fark bulamamışlardır. Tavit Y ve ark. (79) MS'lu hastaların OTH değerlerini kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Yapılan değişik çalışmalarda tip 2 diyabetes Mellituslu hastalarda ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalardaki OTH değerleri, kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (80-83). Yalnız Afrikada yapılan bir çalışmada DM'lu hastalar ile non-diyabetik kontrol grubu arasında OTH açısından fark bulunamamıştır (84). Gestasyonel DM'lu hastalarda da sağlıklı gebelere göre OTH'nin arttığı saptanmıştır (85,86).

OTH, tam kan sayımı cihazlarında rutin olarak ölçülen bir parametredir. Artmış OTH, aktive trombositler için bir belirteci olabilir. Son çalışmalarda yüksek derecedeki inflamatuvar durumlarda aktive veya büyük trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak OTH seviyelerinin düştüğü ve bu antiinflamatuvar tedavinin seyri sırasında tersine dönebildiği iddia edilmiştir (6). Bir çalışmada aktif periyottaki nefrotik sendromlu çocuklarda kontrollere göre OTH değerleri daha düşük saptanmıştır (87). Başka bir çalışmada OTH değerleri ülseratif kolitli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış ve ayrıca aktif ülseratif kolitli hastalarda aktif olmayan ülseratif kolitli hastalara göre de OTH değerleri daha düşük bulunmuştur (88). Başka bir çalışmada Romatoid artrit (RA) ve Ankilozan spondilit hastalarında OTH değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış ve tedavi sonrası OTH değerleri artış göstermiştir (89). RA'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada anti TNF tedavi sürecinde OTH değerleri artmıştır (6).

Astımlı hastalarında atak sırasında OTH değerlerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan olup yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada Sun WX ve ark. (90) 85 stabil astım hastası, 85 astım atağındaki hasta ve 85 kontrol grubunda OTH, RDW, CRP ve lökosit değerlerini karşılaştırmışlardır. OTH değerlerinin, hem astım atağındaki hastalarda ($p<0.001$) hem de stabil astım hastalarına ($p=0.003$) kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Astım atağındaki hastalarda (9.8 ± 0.8 fl) stabil astım hastalarına göre (10.3 ± 1.1 fl) OTH değerlerini daha düşük olduğunu da bildirmişlerdir ($p=0.008$). Tuncel T ve ark. nın (91) 100 astımlı çocukta yaptıkları araştırmada ise kontrol grubundaki kişiler ile stabil astımlı hastalar ve onların atak sırasındaki OTH değerleri arasında bir fark saptanamamıştır. KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda ise OTH değerleri ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmiştir (92-95). Wang RT ve ark. (92) KOAH atağındaki hastalarda stabil KOAH hastaları ve kontrollere göre OTH değerlerini daha düşük, CRP, lökosit sayısı ve fibrinojen değerlerini ise daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada OTH değeri, stabil KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre de düşük bulunmuştur. Ayrıca atak ve stabil dönemdeki KOAH'lılarda OTH ile CRP ve OTH ile trombosit sayıları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Biljak VR ve ark. (93) KOAH'lı hastalarda kontrollere göre OTH değerlerinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ulasli SS ve ark. (94) OTH

değerini KOAH atağındaki hastalarda stabil KOAH ve kontrollerden daha düşük bulmuşlardır. Stabil KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında bir fark belirleyememişlerdir. Steiropoulos P ve ark. (95) ise yukarıdaki çalışmaların aksine KOAH'lı hastalardaki OTH değerini ve lökosit sayısını sigara içen kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca evre 3 ve 4 hastalarında OTH değerleri ile lökosit sayıları arasında pozitif korelasyon saptamışlardı. Yalnız bu çalışmada kontrol grubu tamamen sağlıklı kişilerden değil de sigara içen sağlıklı kişilerden seçilmişti. Bu durum da kontrol grubu sonuçlarını etkilemiş olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda sigara içen kişilerde sağlıklı kontrollere göre OTH değerleri daha yüksek bulunmuş ve sigara içimini bıraktıktan sonra OTH değerlerinde düşme saptanmıştır (96, 97). Cui H ve ark. (98) ise yaşlı ve erkek KOAH'lılarda OTH değerlerini sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve FEV1% ile negatif korele, sağ pulmoner arter çapı ile pozitif korele bulmuşlardır. Yüksek OTH değerlerinin KOAH'lı hastalarda bozulmuş kardiyopulmoner fonksiyonları erken belirlemede önemli olabileceğini belirtmişlerdir.

Astımda trombositlerin rolü son yıllarda iyi dökümente edilmiştir (99) Murin modellerde lökosit infiltrasyon oluşumu ve hava yolu remodelingi trombositlerin katılımı olmaksızın oluşamaz (100) Astım ataklarında sistemik enflamasyonun yoğunluğu artar. IL-6, TNF-alfa ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinler astım atakları sırasında artar (101, 102). Trombositler, lökositlerin pulmoner mikrodolaşımdan bronkopulmoner havayollarının içine eksravazasyonu sürecinde ve kemotaksi stimülasyonunda refakatçi olarak hareket ederler (103). Trombositlerin agregasyonu hipoksi ve/veya hiperkapni sırasında hızlanır. Astımda Trombosit aktive edici faktör trombositleri agreve ve aktive edebilir ve geniş proinflamatuvar etkileri yapabilir (104). Biz çalışmamızda astım atağındaki hastalardaki OTH değerlerini stabil astım hastalarındaki OTH değerlerine göre daha düşük saptadık, fakat bu düşüklük İstatistiksel anlamlılık seviyesinde değildi. Yine çalışmamızda kontrol grubundaki OTH değerleri astım atağındaki hastalar ile benzer olup, stabil astımlı hastalardaki OTH değerlerinden daha düşük idi. Bu sonucun tam olarak açıklanması kontrol grubunun daha hassas değerlendirilmesi ile mümkün olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturduğumuz kişileri sağlıklı kişilerden oluşturmaya çaba sarfetmemize rağmen, bu kişilerin yakın süreçli geriye dönük klinik sorgulamalarında kişiye ve sorgu formatına ait hata payı olabilir.

Dolayısıyla bu konuda yapılacak yeni çalışmalarda kontrol grubu seçiminde daha dikkatli davranılması daha güvenilir sonuç elde edilmesi açısından önemli olabilecektir. Ayrıca herbir çalışma grubundaki denek ve/veya hasta ve kontrol sayısının geniş ölçekli olarak artırılması ile yapılacak benzer çalışmalarda daha objektif sonuçlara ulaşılabilecektir. Ayrıca çalışma protokolünün, aynı hasta grubu üzerinde, atak ve stabil dönemlerin karşılaştırılması ile yapılmasının da kişisel grup değişkenlerinin sonuçları çok daha az olumsuz etkilemeleri açısından daha yararlı olabilir. Bu sonuca yönelik sıradışı yorumsal bir analiz olarak, stabil dönem astımlı hastaların kullandığı ilaçların biyokinetiği veya farmakokinetiği, veya kanın moleküler, biyokimyasal değişimlerinin veya kan gazı gibi dinamik değişimlerin sonucu olup olmadığının belirlenmesi, yeni bir çalışma konusu da olabilir diye düşünmekteyiz.

Primer hastalığın OTH üzerindeki tam etkinliği veya temel değişken olup olmadığının değerlendirilmesinde standart bir formulasyonun sağlanması gereklidir. Bu amaçla, primer hastalık dışındaki diğer değişken veya etkenlerin standart sapmaya veya elimine edilmesine yönelik yöntemsel analizlerin araştırılması ve belirlenmesi gerekli olabilir.

Wu JZ ve ark. (105) 120 yaşlı astımlı hasta ile yapılan bir çalışmada hastaları stabil ve atak dönemleri olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Ayrıca her grubu da balgam bakteri kültürü pozitif ve negatif olmak üzere iki alt gruba ayırmışlardır. Yalnız, atakta ve balgam bakteri kültürü pozitif olan astımlılarda CRP ve prokalsitonin seviyelerinin, hem stabil dönemdeki astımlılardan hem de balgam kültürü negatif olan ataktaki hastalardan daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Astım atağındaki hastalarda CRP ve prokalsitonin yüksekliğinin bakteriyel enfeksiyon nedeni olabileceği sonucuna varmışlardır. Schimoda T ve ark.'nın çalışmasında ise (106), öksürük varyant astım ve bronşial astımlı hastalarda CRP seviyeleri arasında fark bulunamamıştır. Bununla birlikte iki grupta da CRP seviyelerinin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Razi E ve ark. (107) ataktaki astım hastalarında CRP düzeylerini, lökosit ve eozinofil sayılarını kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Sigari N ve ark. da (108) astımlı hastalarda CRP seviyelerini kontrollerden daha yüksek saptamışlardır. Ancak bu çalışmada, astım şiddeti ve astım kontrolü ile serum CRP seviyeleri arasında bir ilişki

saptanamamıştır. CRP düzeyinin özellikle ataklarda daha belirgin artışı, akut infeksiyonlara bağlı inflamasyonun bir göstergesi olarak düşünülebilir. Ancak infeksiyon veya inflamasyon dışı bir etkenin provoke ettiği semptom sıklığı ile belirlenen stabil dönem astım şiddet değerlendirmesi bu sonucu açıklayabilir. Kilic H ve ark. (109) ise astım hastalarında serum CRP seviyelerini, kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca serum CRP seviyelerinin orta şiddetteki astımlı hastalarda hafif şiddetteki astımlı hastalardan daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. Akelma AZ ve ark. (110) astımlı hastalarda kontrol grubuna göre serum eozinofil ve lökosit sayısı ve total IgE ve eozinofil katyonik protein seviyeleri için daha yüksek değerler bildirmişlerdir. Sun WX ve ark. (90) atak ve stabil dönemdeki astımlılarda CRP seviyeleri ve serum lökosit sayısının kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ataktaki astım hastalarında, CRP seviyeleri ve lökosit sayısının stabil astım hastalarından daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Biz çalışmamızda astım atağındaki hastaların CRP değerlerini, lökosit, nötrofil sayılarını ve nötrofil yüzdelerini stabil astım hastaları ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Ataktaki astım hastalarımızda CRP seviyesi, lökosit ve nötrofil sayısının kontrol grubu ve stabil astım hastalarına göre daha yüksek bulunması, diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu idi. Yukarıdaki bazı çalışmalarda CRP seviyesi ve lökosit sayısının stabil astım hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması sonucunu bizim çalışmamızda saptamadık. Bunun nedeni, sözkonusu diğer araştırmalarda, stabil hasta grubunun belirlenmesindeki klinik duyarlılığın düzeyi olabilir. Bu çalışmalarda, stabil dönem ve atak dönemi sınır değerlerinin iyi ayırt edilememesi, veya subklinik, hafif şiddette ve uzun süreli bir infeksiyonun-inflamatuvar tablonun önemslenmemesi veya gözden kaçması olabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada stabil astım hastaları, astım atak hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında OTH değerleri arasında İstatistiksel bir fark bulmadık. Yalnızca astım atağındaki hastalardaki OTH değerleri stabil astım hastalarından daha düşük seviyelerdeydi, fakat bu fark İstatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu sonucumuz erişkin astımlılarda yapılan tek çalışma ile tam uyumlu değildi. Yalnız çalışmamızdaki astım atağındaki OTH değerlerinin stabil astım hastalarından daha düşük olması bu çalışmanın sonuçları ile örtüşüyordu. Bizim çalışmamızdaki bu fark İstatistiksel seviyede değildi ve hasta sayımız daha az idi. Bu konuda yapılan çalışmanın az olması yorum yapmayı kısıtlamaktadır. Daha çok hastayı kapsayan çalışmalar yapılması ile bu konuda daha net sonuçlar elde edilebilecektir. Çalışmamızın ikinci sonucu olarak ta astım atak hastalarındaki CRP seviyeleri ile lökosit ve nötrofil sayılarını hem stabil astım hastalarından hem de sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulduk. Bu sonuçlarda daha önceki çalışmalar ile korele idi.

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 (update). www.ginasthma.org
2. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012 (update). www.ginasthma.org
4. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 277-297.
5. Van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 109-123.
6. Gasparian AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, et al: Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58.
7. Kiliçturgay K. İnflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *İmmünoloji* 2000; 24: 226-227.
8. Türk toraks derneği astım ve alerji çalışma grubu. Tanım ve genel bakış. *Astım Tanı ve Tedavi rehberi*. 2009 (ek:10); 6-9.
9. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross- sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 :531-538.
10. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-1146.
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007.
12. Ford E.S.: The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
13. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. 2014.
14. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
15. Ozturk AB, Bayram H. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010, Vol:2, pp:1635.
16. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
17. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, et al. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003; 40: 887-893.
18. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 1-6.
19. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 130-147.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

21. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016-1027.
22. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide.
23. Ahlstedt S, Murray CS. in vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *PrimCare Respir J* 2006; 15: 228-236.
24. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
25. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012; 141: 66-72.
26. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1226-1233.
27. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3-10.
28. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 19-24.
29. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 798-803.
30. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999; 54: 103-107.
31. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in longterm follow-up. *Chest* 2004; 126: 1875-1882.
32. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13: 904-918.
33. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 490-496.
34. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. *Lung* 2006; 184: 251-258.
35. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch Dis Child* 1999; 80: 414-420.
36. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418.

37. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59: 922-924.
38. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005; 438: 667-670.
39. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076.
40. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008418.
41. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD002314.
42. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549-1558.
43. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database System Rev* 2009; CD005307.
44. Rodrigo GJ, Netten H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
45. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67: 199-208.
46. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
47. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity* 2003; 19: 9-19.
48. Hunzelshausen PV, Weber C. Platelets as immune cells. Bridging inflammation and cardiovascular disease. The review is part of a thematic series on Mechanisms, Models, and In vivo imaging of thrombus formation. At <http://cicres.ahajournals.org> *Circ Res* 2007; 100: 27-40.
49. Flad HD, Brandt E. Platelet-derived chemokines: Pathophysiology and therapeutic aspects. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 2363-2386.
50. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-161.
51. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994; 15: 1-15.
52. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean thrombosit volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004; 18: 173-176.
53. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14>, Trombosit sayısı ve indeksleri.

54. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000; 11: 379-387.
55. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
56. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993; 13: 937-950.
57. Kanbay A, Tutar N, Kaya E, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24: 532-536.
58. Arica S, Ozer C, Arica V, et al. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3559-3563.
59. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 362-366.
60. Ayhan Tuzcu E, Arica S, İlhan N, et al. Relationship between mean platelet volume and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 Aug 17 (Epub ahead of print).
61. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, et al. Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myo cardial infarction. *Acta Cardiol* 2013; 68: 307-314.
62. Yılmaz N, Özkan OV, Büyükbaş S, et al. Mean platelet volume in patients with acute pancreatitis. *J Clin Exp Invest* 2011; 2: 362-365.
63. Pekuz M. Metabolik Sendrom ve insülin direnci olan hastalarda ortalama trombosit hacmi düzeyi. *Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Düzce.* 2011; S:26.
64. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 148–156.
65. Ekici B, Erkan AF, Alhan A, Sayın I, Aylı M, Töre HF. Is mean platelet volume associated with the angiographic severity of coronary artery disease? *Kardioloj Pol.* 2013; 71: 832-838.
66. Dogan NO, Keles A, Aksel G, Güler S, Demircan A, Bildik F, Kiliçaslan I, Karakurt K, İlhan M. Mean platelet volume as a risk stratification tool in the emergency department for evaluating patients with ischaemic stroke and TIA. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 581-584.
67. Berger JS, Eraso LH, Xie D, et al: Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Atherosclerosis* 2010; 213: 586–591.
68. Talay F, Ocak T, Alcelik A, Erkuran K, Akkaya A, Duran A, Demirhan A, Kar Kurt O, Asuk Z. A New Diagnostic Marker For Acute Pulmonary Embolism In Emergency Department: Mean Platelet Volume. *Afr Health Sci* 2014; 14:94-99.
69. İcli A, Aksoy F, Turker Y, Uysal BA, Alpay MF, Dogan A, Nar G, Varol E. Relationship Between Mean Platelet Volume and Pulmonary Embolism in Patients With Deep Vein Thrombosis. *Heart Lung Circ.* (Baskıda).

70. Li JY, Li Y, Jiang Z, Wang RT, Wang XS. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10501-10504.
71. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, Ayte MR, Coban S, Yılmaz B, Altınbaş A, Başar N, Aktaş B, Tuna Y, Erbiş H, Uçar E, Erarslan E, Yüksel O. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets* 2014; 25: 592-594.
72. Kemal Y, Demirağ G, Ekiz K, Yücel I. Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 515-518.
73. Gu M, Zhai Z, Huang L, Zheng W, Zhou Y, Zhu R, Shen F, Yuan C. Pre-treatment mean platelet volume associates with worse clinicopathologic features and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2015 (Baskıda).
74. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapcilar L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16: 2671-2674.
75. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, Marumo S, Shoji T, Nishimura T, Fukui M, Huang CL. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 197-201.
76. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 981-982.
77. Furman-Niedziejko A, Rostoff P, Rychlak R, Golinska-Grzybala K, Wilczynska-Golonka M, Golonka M, Nessler J. Relationship between abdominal obesity, platelet blood count and mean platelet volume in patients with metabolic syndrome. *Folia Med Cracov* 2014; 54: 55-64.
78. Kutlucan A, Bulur S, Kr S, Bulur S, Önder E, Aslantaş Y, Ekinözü İ, Aydın Y, Özhan H. The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 388-390.
79. Taviş Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007; 120: 245-250.
80. Ozder A, Eker HH. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2292-2297.
81. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15: 475-478.
82. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J* 2008; 49: 114-116.
83. Kodiatte TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HK, Lakshmaiah V. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians* 2012; 4: 5-9.
84. Akinsegun A, Akinola Olusola D, Sarah JO, Olajumoke O, Adewumi A, Majeed O, Anthonia O, Ebele U, Olaitan O, Olanrewaju A, Kingsley A. Mean platelet volume and platelet counts in type 2 diabetes: mellitus on treatment and non-diabetic mellitus controls in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J* 2014; 18: 42.

85. Baldane S, Ipekci SH, Kebapcilar A. Relationship Between Insulin Resistance and Mean Platelet Volume in Gestational Diabetes Mellitus. *J Lab Physicians* 2015; 7: 112-115.
86. Gur EB, Karadeniz M, Genc M, Eskicioglu F, Yalcin M, Hepyilmaz I, Guclu S. Relationship between mean platelet volume and vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* 2015 Jul 21:0. (Baskıda)
87. Gulleroglu K, Yazar B, Sakalli H, Ozdemir H, Baskin E. Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2014; 36: 663-665.
88. Yüksel O, Helvacı K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvacı N, Abaylı E, Altıparmak E. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20: 277-281.
89. Kisacık B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291–294.
90. Sun WX, Zhang JR, Cao ZG, Li Y, Wang RT. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. *Respiration* 2014; 88: 31-37.
91. Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu AB, Erge DO, Karaman O, Uzuner N. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 104-107.
92. Wang RT, Li JY, Cao ZG, Li Y. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18: 1244-1248.
93. Biljak VR, Pancirov D, Cepelak I, Popović-Grle S, Stjepanović G, Grubišić TŽ. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets* 2011; 22: 466-470.
94. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122: 284-290.
95. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Xanthoudaki M, Goula T, Froudarakis M, Pita E, Maltezos E, Bouros D. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. *Angiology* 2013; 64: 535-539.
96. Varol E, Icli A, Kocyigit S, Erdogan D, Ozaydin M, Dogan A. Effect of smoking cessation on mean platelet volume. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 315-319.
97. Cho SY, You E, Lee HJ, Lee WI, Park TS. Smoking cession decreases mean platelet volume in healthy Korean populations. *Clin Lab* 2014; 60: 1413-1416.
98. Cui H, Liu L, Wei Z, Wang D, Hu Y, Hu G, Fan L. Clinical value of mean platelet volume for impaired cardiopulmonary function in very old male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: e109-112.
99. Pitchford SC: Novel uses for anti-plateletagents as anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 987–1002.
100. Pitchford SC, Riffo-Vasquez Y, Sousa A, et al: Platelets are necessary for airway wall remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Blood* 2004; 103: 639–647.

101. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, et al: Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1354–1358.
102. Deraz TE, Kamel TB, El-Kerdany TA, et al: High-sensitivity C reactive protein as a bio marker for grading of childhood asthma in relation to clinical classification, induced sputum cellularity, and spirometry. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 220–225.
103. Kornerup KN, Page CP: The role of platelets in the pathophysiology of asthma. *Platelets* 2007; 18: 319–328.
104. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B: Platelet activating factor as a mediator and therapeutic approach in bronchial asthma. *Inflammation* 2008; 31: 112–120.
105. Wu JZ, Ma LJ, Zhao LM, Zhang XY, Chen XL, Kuang HY. Significance of fractionalexhaled nitric oxide combined with serum procalcitonin and C-reactive protein in evaluation of elderly asthma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013; 33: 185-188.
106. Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, Iwanaga T, Miyatake A, Kasayama S. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma. *Allergol Int* 2013; 62: 251-257.
107. Razi E, Ehteram H, Akbari H, Chavoshi V, Razi A. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein in acute asthma. *Tanaffos* 2012; 11: 32-37.
108. Sigari N, Ghasri H. Correlation between hs-CRP and Asthma Control Indices. *Tanaffos* 2013; 12: 44-48.
109. Kilic H, Karalezli A, Hasanoglu HC, Erel O, Ates C. The relationship between hs-CRP and asthma control test in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 362-367.
110. Akelma AZ, Kanburoglu MK, Cizmeci MN, Mete E, Catal F, Tufan N. Level of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 142-146.

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Astım Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2.2. Erişkinlerde astım tanısı ölçütleri.....	11
Tablo 2.3. Değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasını belgelemeye yönelik akciğer fonksiyon testleri.....	13
Tablo 2.4. Erişkinlerde, ergenlerde ve 6-11 yaş arasındaki çocuklarda astım kontrolüyle ilgili GINA değerlendirmesi.....	17
Tablo 2.5. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması.....	21
Tablo 2.6. Astımda Basamak Tedavisi.....	22
Tablo 2.7. Erişkinde inhaler steroidlerin günlük eşdeğer dozları.....	22
Tablo 4.1. Stabil astım, astım atağındaki hastalar ve kontrollerin demografik özellikleri, CRP, OTH ve diğer hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması...30	
Tablo 4.2. Stabil astım ve astım atağındaki hastaların CRP, OTH ve bazı hematolojik parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	31

KISALTMALAR

BD: Bronkodilatör

CFC: Kloroflorakarbon

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetikası

FENO: Fraksiyonel Ekshale Nitrik Oksit

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second (1 saniyede zorlu ekspiratuar hacim)

FL: Femtolitre

GINA: Global Initiative for Asthma

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Kolonize Stimulize Faktör

Hb: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

ICD: International Statistical Classification of Diseases

IgE: İmmunglobulin E

IL-1: İnterlökin 1

IL-4: İnterlökin 4

IL-5: İnterlökin 5

IL-13: İnterlökin 13

İKS: inhale kortikosteroid

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA: Long-Acting Beta2-Agonist (uzun etkili beta2-agonist)

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonisti

MI: Myokard Infarktüsü

MS: Metabolik Sendrom

NKT: Natürel Killer T hücre

NSAİİ: Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaç

OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu)

OTH: Ortalama Trombosit Hacmi

PDW: Platelet Distribution Width (Trombosit Dağılım Hacmi)

PE: Pulmoner Emboli

PEF: Peak Expiratory Flow (Zirve Ekspiratuar Akım)

PM: Partiküler Madde

RA: Romatoid Artrit

RDW: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Hacmi)

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

SABA: Short-Acting Beta2-Agonist (kısa etkili beta2 agonisti)

sIgE: Spesifik Immunglobülin E

SPSS: Statistical Package for Social Science

Th 1: T helper 1

Th 2: T helper 2

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNM: Tümör boyutu (T), Nodal tutulum (N) ve Metastaz (M)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi