



**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**STABİL ASTIMLI HASTALARDA ASTIM KONTROL DURUMU
İLE NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI, PLATELET/ LENFOSİT
ORANI VE DİĞER PLATELET İLİŞKİLİ İNFLAMATUAR
DEĞERLER (MPV, PCT, PDW) ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AHU CERİT ÇAKIR**

KIRIKKALE, 2018



**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**STABİL ASTIMLI HASTALARDA ASTIM KONTROL DURUMU
İLE NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI, PLATELET/ LENFOSİT
ORANI VE DİĞER PLATELET İLİŞKİLİ İNFLAMATUAR
DEĞERLER (MPV, PCT, PDW) ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AHU CERİT ÇAKIR**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYDANUR EKİCİ**

KIRIKKALE, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca titiz, yenilikçi ve disiplinli çalışmalarımı kendime örnek aldığım, tezimin planlanması, yürütülmesi sırasında bana yol gösteren, benden ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Aydanur Ekici'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim, değerli hocalarım Prof. Dr. M. Savaş Ekici'ye, Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu'na, Doç. Dr. Ayőe Baççioğlu'na,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Sadece öğretim hayatımda değil, tüm zor günlerimde yanımda olarak destek veren ve tüm mutlu günlerimde yanımda olarak sevincimi katlayan ailem ve sevgili eşim Ahmet Cem Çakır'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Ahu Cerit Çakır

ÖZET

Cerit Çakır A. ; Stabil astımlı hastalarda astım kontrol durumu ile nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı ve diğler platelet ilişkili inflamatuvar değler (MPV, PCT, PDW) arasındaki ilişki.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2018.

AMAÇ: Astım hastalarında tedavi semptomlar, fonksiyonel ve inflamatuvar parametrelerin kontrolü üzerine odaklanmıştır. Çalışmamızda stabil astımlı hastalarda; astım kontrol durumunun, solunum fonksiyon testi, yaşam kalitesi anketleri, nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı ve diğler platelet ilişkili inflamatuvar değler (MPV, PCT, PDW) ile ilişkisi araştırılmıştır.

METOD: Çalışmamıza Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran GINA 2016 kriterlerine göre astım tanısı olan, tedavi kullanan 100 olgu alındı. Hastalar AKT'ye göre tam kontrol, kısmi kontrol altında ve kontrolsüz olarak üç sub-gruba ayrıldı. Solunum fonksiyon testi, genel ve astıma spesifik yaşam kalitesi anketleri yapıldı, alınan tam kanda nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı ve diğler platelet ilişkili inflamatuvar değler (MPV, PCT, PDW) hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 100 astım tanılı hastanın lenfosit ($2556.6 \pm 841.3 / \text{mm}^3$ ve $2282.2 \pm 610.0 / \text{mm}^3$, $p = 0.04$, sırasıyla), trombosit ($280330 \pm 59994 / \text{mm}^3$ ve $55240.0 \pm 59537.8 / \text{mm}^3$, $p = 0.01$, sırasıyla), PCT (0.27 ± 0.05 ve 0.24 ± 0.05 , $p=0.008$, sırasıyla) sayıları sağlıklı gönüllülere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İki grup arasında nötrofil ($p = 0.1$), MPV ($p = 0.8$), PDW ($p = 0.1$), NLR ($p = 0.6$), PLR ($p = 0.5$) açısından anlamlı fark yoktur. Astım hastalarının AKT sonucu ortalaması 18.5 ± 5.4 tür. Grubun % 46 ($n = 46$)' sında astım hastalığı kontrol altında değildir, % 39 ($n = 39$)' unda kısmi kontrol altındadır, % 15 ($n = 15$)' inde ise tam kontrol altındadır. Oluşturulan üç sub-grubun tam kanda bakılan MPV, PDW, PCT değlerinin kontrolsüz grupta daha yüksek olduğu izlenmiştir ancak sub-gruplar arasında bu değler açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NLR ve PLR açısından sub-gruplarda da anlamlı fark

yoktur. HAD anksiyete skoru arttıkça, belirtiler, faaliyet ve duygusal skorlar anlamlı düzeyde azalırken, çevresel skorlarda anlamlı değişiklik olmamaktadır. Solunum fonksiyon testi parametreleri ile ilişki araştırıldığında; eozinofil sayısı arttıkça FEV1 ve FEV1/FVC değerinin anlamlı düzeyde azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Biomass süresi ile FEV1 ve FVC arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. PCT arttıkça FEV1/FVC' nin anlamlı düzeyde arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Total IgE ile FVC, eozinofil yüzdesi ve eozinofil sayısı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. Astım spesifik hayat kalitesinin tüm komponentleri ile hastalık kontrolü arasında yaş, cinsiyet, anksiyete, VKİ ve FEV1/FVC oranı göz önüne alındığında anlamlı ilişki vardır. Hastalık kontrolü azaldıkça Mini-AQLQ komponentlerinden alınan skorlar anlamlı düzeyde azalmaktadır.

SONUÇ: Çalışmamızda astımlı hastalarda beklenildiği gibi trombosit ve lenfosit sayıları yüksek bulunmuş; MPV, PDW ve PCT değerlerinin artışının astımda atak için ön görücü olabileceği; AKT' nin, inflamasyonda öngörücü olabilecek platelet ilişkili parametrelerden MPV, PDW ve PCT ve yaşam kalitesi anketleri ile ilişkisinin saptanması sonucunda klinik kontrolün değerlendirilmesinde, AKT' nin daha uygun ve maliyet açısından etkin olacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı önemli bir sorundu; ancak ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların, platelet ilişkili parametrelerin ve AKT 'nin astım atağındaki klinik önemini daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Stabil astım, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım aralığı (PDW), plateletcrit (PCT), Astım kontrol testi (AKT)

ABSTRACT

AIMS AND BACKGROUND: In asthmatic patients, treatment focuses on the control of symptoms, functional and inflammatory parameters. In our study, stable asthmatic patients; The relationship between asthma control status, respiratory function test, quality of life questionnaires, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio and other platelet related inflammatory values (MPV, PCT, PDW) were investigated.

METHODS: According to GINA 2016 criteria applied to our study chest diseases polyclinic, 100 patients who received asthma diagnosis and received treatment were included. Patients were divided into three subgroups with complete control according to ACT, under partial control and uncontrolled. Pulmonary function tests, general and asthma specific quality of life questionnaires were performed, the complete calorie neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio and other platelet related inflammatory values (MPV, PCT, PDW) were calculated.

RESULTS: Lymphocytes ($2556.6 \pm 841.3 / \text{mm}^3$ and $2282.2 \pm 610.0 / \text{mm}^3$, $p = 0.04$, respectively), platelets ($280330 \pm 59994 / \text{mm}^3$ and $55240.0 \pm 59537.8 / \text{mm}^3$, respectively), $p = 0.01$, respectively), PCT (0.27 ± 0.05 and 0.24 ± 0.05 , $p = 0.008$, respectively) were found significantly higher than healthy volunteers. There was no significant difference between the two groups in terms of neutrophil ($p = 0,1$), MPV ($p = 0,8$), PDW ($p = 0,1$), NLR ($p = 0,6$), PLR ($p = 0,5$). The final mean ACT of asthmatic patients is 18.5 ± 5.4 . Asthma was not under control in 46% ($n = 46$) of the group, 39% ($n = 39$) was under partial control and 15% ($n = 15$) was in complete control. The MPV, PDW, and PCT values of the three sub-groups were higher in the uncontrolled group but not statistically significant in the sub-groups. There is no significant difference in sub-groups in terms of NLR and PLR. As the HAD anxiety score increases, symptoms, activity, and emotional scores decrease significantly while environmental scores do not change significantly. When the relationship between the parameters of respiratory function test is investigated; As the number of eosinophils increased, the result was that FEV1 and FEV1 / FVC decreased

significantly. There is a significant correlation between biomass duration and FEV1 and FVC in the negative direction. As PCT increases, the result of a significant increase in FEV1 / FVC is achieved. There is a significant correlation between total IgE and FVC, percentage of eosinophils and number of eosinophils in the positive direction. There is a significant relationship between all components of asthma-specific quality of life and disease control when the age, gender, anxiety, VKI and FEV1 / FVC ratio are taken into consideration. As the disease control decreases, scores from Mini-AQLQ components are significantly reduced.

Keywords: Stable asthma, platelet count, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT), asthma control test (ACT)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1.Tanım	16
2.2. Epidemiyoloji.....	16
2.3. Risk faktörleri.....	18
2.4. Patoloji	22
2.4.1 Astımda makroskopik bulgular	22
2.4.2 Astımda bronş- bronşiol duvarında meydana gelen değişiklikler.....	23
2.4.3 Astımda akciğer parankimindeki morfolojik değişiklikler	24
2.5. Patogenez	24
2.5.1. Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri	24
2.5.2. Astım patogenezinde rol alan genetik yapı	26
2.5.3. Astım patogenezinde rol oynayan çevre faktörleri	26
2.5.4. Astımda inflamasyonun özellikleri	27
2.5.5. Epitel hücresi ve inflamasyon	27
2.5.6. Mast hücresi ve inflamasyon.....	28
2.5.7. Eozinofiller ve inflamasyon	28
2.5.8. Nötrofiller ve inflamasyon	28
2.5.9. Lenfositler ve inflamasyon.....	29
2.5.10. Astımda bronş duvarında inflamatuvar hücre birikimi	29
2.5.11. Bronş duvarı düz kasları ve aşırı duyarlılığı	30
2.6. Tanı ve Sınıflama	30
2.6.1. Klinik tanı	30

2.6.2. Tanı ve takip için kullanılan testler.....	31
2.6.3. Astım Sınıflaması.....	34
2.7. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlenmesi	37
2.7.1. Astımın değerlendirilmesi.....	37
2.7.2. Astım tedavisi ve izlem.....	38
2.7.3. Tedavi yanıtının izlenmesi ve tedavinin düzenlenmesi	42
2.8. Astım kontrolünün izlenmesi	42
2.9. İnflamasyon Takibi	43
2.10. Yaşam Kalitesi Anketleri	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Hasta Seçimi.....	47
3.2. Çalışma protokolü	47
3.3.Astım kontrol testi.....	48
3.4.Yaşam kalitesi anketi	48
3.5. Solunum fonksiyon testi.....	48
3.6. Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HAD):.....	49
3.7. Deri Testi (Prick Testi):	49
3.8. İstatistiksel analiz	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Tüm olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı ..	51
4.2. Tüm olguların yaş, VKİ, astım tanı süresi ortalamaları, sigara öyküleri , biomass süresi dağılımı	53
4.3. Olguların GÖRH, rinosinüzit, nazal polip, OSAS, ilaç ve besin alerjisi dağılımı	55
4.4. Tüm olguların atopi durumu ve cilt testi alerjenlerinin dağılımı	56
4.5. Astımlıların eşlik eden hastalıklarının dağılımı	56
4.6. Astımlıların kortikosteroid kullanım dağılımı	57
4.7. Astımlıların ilaç kullanım dağılımı	58
4.8. Olguların laboratuvar parametreleri.....	58
4.9. HAD sonuçlarının karşılaştırması	60
4.10. SF-36 sonuçlarının karşılaştırması.....	60
4.11. Mini-AQLQ sonuçlarının karşılaştırması	61

4.12. SFT parametreleri dağılımı	62
4.13. Astımlı olguların kontrol düzeyleri dağılımı.....	62
4.14. Astım tanılı hastaların AKT' ne göre oluşturulan sub-gruplarının laboratuvar parametreleri, yaşam kalitesi anketleri, SFT, HAD skoru değerlerinin özellikleri....	63
4.15. Astım tanılı hastaların Mini-AQLQ komponentlerinin belirleyicileri	69
4.16. Astım tanılı hastalarda Solunum Fonksiyon Testlerinin belirleyicileri	70
4.17. Astım tanılı hastalarda FEV1 ve FVC parametrelerinin biomass süresi ile ilişkisi	70
4.18. Astım tanılı hastalarda PCT değeri ile FEV1/FVC ilişkisi	71
4.19. Astım tanılı hastalarda total IgE değerinin eozinofil sayısı-yüzdesi ve FVC ile ilişkisi	72
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
7. KAYNAKLAR	82

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACQ: Astım kontrol ölçeği, Asthma control questionnaire,

AKT : Astım Kontrol Testi,

ATAQ : Astım tedavi değerlendirme anketi, asthma therapy assessment questionnaire

Mini-AQLQ : Mini Asthma Quality of Life Questionnaire

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BHR: bronş hiperraktivitesi

eNO: Ekshale nitrik oksit

FEV1 : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar akım

FEV1/FVC: Tiffanue indeksi

FEF25-75 : Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akım

FVC : Zorlu vital kapasite

GINA : Global initiative for asthma

IL-1 İnterlökin-1

IL-3: interlökin 3

IL-4 : İnterlökin 4

IL-5 : İnterlökin 5

IL-6: İnterlökin 6

IL-13 : İnterlökin 13

IgE : İmmünglobulin E

IFN- γ : interferon-gamma

IKS : inhale kortikosteroid

iNOS: İndüklenebilen nitrik oksit

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NO : Nitrik oksit

NO₂: Nitrojen dioksit

NLO: Nötrofil/ lenfosit oranı

PAF : Platelet aktive edici faktör

PCT: Plateletcrit

PDW: Trombositlerin dağılım genişliği

PEF: zirve ekspiratuvar akım

PF4: Platelet faktör 4

PGD2 : Prostaglandin D2

PLO: Trombosit/lenfosit oranı

PM: Partiküler madde

RDW: Ortalama eritrosit dağılım genişliği

SFT : Solunum fonksiyon testi

SF-36: Short – form 36

TNF- α : Tümör nekroz faktörü

YK: Yaşam kalitesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : (a) Charcot-Leyden kristalleri, (b) Crushmann spiralleri	23
Şekil 2. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)	25
Şekil 3. Astım Kontrol Testi Skorlaması	43



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri.....	18
Tablo 2. Hava yolundaki yapısal değişiklikler	26
Tablo 3. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması.....	35
Tablo 4. Astım Kontrol Düzeyleri.....	36
Tablo 5. Astımda atak riskini artıran durumlar	40
Tablo 6. Olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı..	52
Tablo 7. Olguların sigara kullanım durumu, biomass maruziyeti, ailede astım öyküsü, astım tanı süresi ve VKİ dağılımı	54
Tablo 8. Olguların GÖRH, Rinosinüzit, Nazal polip, OSAS, İlaç alerjisi, Besin alerjisi Durumları	55
Tablo 9. Cilt testi pozitifliği saptanan 30 olguda allerjen dağılımı	56
Tablo 10. Astım tanılı hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı	57
Tablo 11. Steroid Kullanımı ve Plansız Başvuru Durumları.....	57
Tablo 12. Astımlıların ilaç kullanım dağılımı	58
Tablo 13. Nötrofil, Lenfosit, Trombosit, MPV, PDW, NLR, PLR, Eozinofil Sayı ve Yüzdesi, IgE değerleri.....	59
Tablo 14. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Skorları	60
Tablo 15. SF – 36 Bileşenleri Skorları	61
Tablo 16. Mini-AQLQ puanları	61
Tablo 17. Olguların SFT sonuçları.....	62
Tablo 18. AKT sonuçları.....	62
Tablo 19. AKT’ ne göre astım sub-gruplarının demografik verileri, yaş, cinsiyet, VKİ, sigara öyküleri dağılımı	65
Tablo 20. AKT’ ne göre astım sub-gruplarının laboratuvar parametreleri	66
Tablo 21. AKT’ ne göre astım sub-gruplarının SF-36 sonuçlarının karşılaştırması .	67
Tablo 22. AKT’ ne göre astım sub-gruplarının SFT parametreleri.....	68
Tablo 23. AKT’ ne göre astım sub-gruplarının HAD skorları	68
Tablo 24. AKT’ ne göre astım sub-gruplarının AQLQ sonuçlarının karşılaştırması	68
Tablo 25. Astımlı hastaların hastalık spesifik hayat kalitesi Mini-AQLQ komponentlerinin multiple linear regresyon analizine göre belirleyicileri	69

Tablo 26. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon teslerinin multiple linear regresyon analizine göre belirleyicileri.....	70
Tablo 27. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon tesleri ve biomass süresinin korelasyonu	71
Tablo 28. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon teslerine multiple linear regresyon analizine göre biomass süresinin etkisi	71
Tablo 29. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon teslerine multiple linear regresyon analizine göre PCT değerinin etkisi	72
Tablo 30. IgE ile eozinofil sayısı-yüzdesi ve FVC korelasyonu	72



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım doğrudan ya da dolaylı uyarılara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Yakın zamanda birçok hastalık grubunda inflamatuvar süreçle ilişkili olan yeni belirteçler bildirilmektedir. Ortalama trombosit hacmi(MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO) hastalıkların takiplerinde rutin olarak istenen hemogram incelemesinden basitçe elde edilebilecek belirteçlerdir. MPV hemogram parametreleri içerisinde direkt olarak yer alır. NLO ve PLO ise nötrofil veya trombosit sayılarının lenfosit sayısına bölünmesi ile çok basit bir yöntemle elde edilebilir.

Yakın zamanda NLO ve PLO değerleri maligniteler, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Hemogram sonucundan kolaylıkla ek bir ekonomik yük getirmeden elde edilebilmeleri önemli avantajlarıdır ve bu nedenle kullanımları yaygınlaşmaktadır. Sistemik inflamasyonda dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma, nötrofil ve trombositoz meydana gelir. Nötrofil; apoptozis gecikmesi, nötrofillerin demarjasyonu ve büyüme faktörleri aracılığı ile kök hücrelerin stimülasyonu ile oluşur. Bu açıdan bakıldığında nötrofiller uzamış inflamasyondan sorumlu iken lenfositler düzenleyici fonksiyon gösterirler. Böylece kronik inflamasyonda NLO ve PLO'nun arttığı görülebilmektedir (2-9). Periferik kanda ölçülen nötrofil/lenfosit oranı (NLO)nun birçok hastalıkta tanı ve prognozun belirlenmesinde katkısının olduğu gösterilmiştir. Astımlı hastalarda ortalama NLO değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve ayrıca astım kontrol durumu kötüleştikçe NLO değerinin arttığı; bu yüzden astım hastalarında özellikle de astım kontrol durumunu değerlendirmede AKT ile birlikte yol gösterici olabileceği düşünülmüştür (10).

Aktif inflamasyonda, astım dahil olmak üzere akciğer hastalıklarında trombosit sayısında artış beklenen bir durumdur. Rutin hemogram parametresi olarak çalışılan MPV'nin, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile korelasyonu kanıtlanmıştır. Literatürde MPV'nin inflamatuvar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar bulunmaktadır. MPV değerlerinin aktif

hastalıkta düşük bulunması trombositlerin inflamasyon bölgesinde tüketilmesi, megakaryopoezin uyarılması ve küçük hacimli trombositlerin salınması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (2-9). Atopik bireylerin kemokinleri, β -tromboglobulin ve platelet faktör 4 (PF4) düzeyleri, alerjene maruz kaldıktan sonra, sağlıklı bireylerin trombopoez artışını ve solunum yolu inflamasyonunda trombositlerin rolünü kanıtlamaktadır (11). Kowal ve ark. astımlı hastalarda ev tozu akarlarına maruz kaldıktan sonra trombositlerin aktivasyonunu araştırmışlar ve astımlı hastaların alerjen maruziyetinden sonra uzamış hava yolu inflamasyonunun intravasküler trombosit aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (12). Benzer şekilde son çalışmalar, semptomatik astımlı hastaların plazma ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında β -tromboglobulin ve PF4 düzeylerinin arttığını göstermiştir (13, 14). Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, trombosit aktivasyonunun, dolaşımdaki lenfositlerin ve eozinofillerin alerjik astımı olan hava yollarına göç etmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (15, 16).

İnflamatuvar hastalıkları konu alan çalışmalarda MPV, RDW, PDW ve NLR ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmanın sonuçları; MPV değerinin astımda negatif reaktan, PDW, RDW ve NLO'nun ise pozitif belirteç olarak stabil astım ve astım atağında kullanılabileceğini düşündürmektedir (17). Bu çalışmanın amacı stabil astım tanılı hastalarda, astım kontrol durumu ile periferik kanda ölçülen trombosit ilişkili inflamatuvar değerler (MPV, PCT, PDW), nötrofil/lenfosit oranı(NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve klinik önemini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

ASTIM

2.1.Tanım

Astım; genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize, birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı heterojen bir hastalıktır. Bu inflamasyonun hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük atakları gibi solunum semptomlarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir (18, 19). Değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü bir hava yolu obstrüksiyonu oluşmaktadır (20). Semptomlarla birlikte hava akımı kısıtlılığı ve yoğunluğu da karakteristik olarak zaman içinde değişkenlik gösterir. Bu varyasyonlar genellikle allerji veya iritanlar, egzersiz, hava değişimi veya solunum infeksiyonları gibi çeşitli faktörlerle tetiklenir. Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterebilir. İnflamasyon pek çok hastada tüm hava yollarını etkiler ancak fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir (21). Astımda bronş, bronşiol ve alveol duvarındaki değişiklikler kompleks olayların sonucudur. İnflamasyon bu yapılarda bulunan hücrelerin tetiklenmesi (aktif hale gelmesi) ile başlamakta ve gelişmektedir. Bu hücreler epitel hücreleri, CD4+ T lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller ve endotel hücreleridir. Genetik eğilim, atopi ve alerjen maruziyeti ile alevlenme ise astım için önemli risk faktörleridir (22).

2.2. Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir (23). Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermekte olup; çocuk ve erişkinler için yapılan

araştırmalarda, bu rakamların farklı ÷lkelerde %1–18 arasında değiştiği bulunmuştur (24).

Astım son yıllarda hem çocuklarda hem yetişkinlerde yaygın hale gelmiştir. Dñnyada astım prevalansındaki artış atopik duyarlılık artışı ile ilişkilendirilmekte ve astım sıklığındaki artış allerjik rinit ve egzama gibi diğer allerjik hastalıklardaki artış ile paralellik gñstermektedir. Batılı yaşam tarzının artmasıyla birlikte astım oranlarında da bir artış olacağı dñřñn÷lmektedir. 2025 yılında mevcut astımlılara 100 milyon yeni astımlı ilave olacağı tahmin edilmektedir. Dñnya çapında gerçekteşen her 250 ölümden birinin astım nedeniyle olduğu ve astımdan dolayı dñnyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (25).

Astım prevalansı erişkinlerde bölgesel prevalans sonuçlarına dayalı olarak %2-17 arasında değişmektedir (27-31). 2011 verilerine göre ÷lkemizde doktor tarafından tanı konmuş yařa standardize astım sıklığı erkeklerde %2.8, kadınlarda %6.2'dir (32). Astım prevalansı ÷lkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar gñstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda daha sıktır (33-34). ÷lke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur. Farklı ÷lkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu gñstermekte iken, yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü gñstermiřtir (35-38).

SOSYAL ve EKONOMİK MALİYETİ

Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Tüm dñnyada önemli bir okul ve iç gücü kaybı nedenidir. Bu nedenle astımın topluma maliyeti hesaplanırken sadece hastane ve tedavi giderleri değil iç gücü kaybı (hasta ve yakınlarının) ile astıma bağlı erken ölümler de göz önüne alınmalıdır. Astım toplumumuzda yeterli ölçüde bilinmemektedir (39). ÷lkemizde çocuk ve erişkin astımlıların büyük çoğunluğunu kontrolsüz ve koruyucu hekimlik kullanımının düşük olduğu hastalar oluşurmaktadır (40). Kontrolsüz astımlılarda maliyet, kontrol altındaki astımlılardan belirgin olarak daha yüksektir (41). Maliyet

hastaneye yatırılarak takip edilenlerde ve hastalığın kontrolsüz olduğu durumlarda artmaktadır (42).

2.3. Risk faktörleri

Hastalığın gelişmesine yol açan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir; ancak bazıları her ikisine de neden olabilir. Bunlardan birincisi, konak faktörlerini, ikincisi ise genellikle çevresel faktörleri kapsar (43) (**Tablo 1**). Bununla birlikte, risk faktörlerinin astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını sağlayan mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleri ile etkileşim içindedir. Örneğin astıma yatkınlık, genlerin hem diğer genlerle, hem de çevresel faktörlerle olası etkileşimi sonucunda belirlenir (44).

Tablo 1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri

KİŞİSEL ETKENLER Genetik Atopi Bronş hiperreaktivitesi Epigenetik Cinsiyet Obezite
ÇEVRESEL ETKENLER Allerjenler: İç ortam: Ev tozu akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları Dış ortam: Polenler ve küf mantarları Mikroorganizmalar: Hava yolu ve bağırsak flora bakterileri İnfeksiyonlar: Özellikle viral etkenler Mesleki duyarlılaştırıcılar Sigara: Hem aktif hem de pasif içiciler Hava kirliliği: İç ve dış ortam hava kirliliği Diyet

Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir (44). Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır.

KİŞİSEL FAKTÖRLER

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. Şu ana kadar astımla ilişkili 600'ün üzerinde aday gen tanımlanmıştır (46).

Bu genlerle ilişkili genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- a. Allerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi),
- b. Hava yolu aşırı yanıtılığında etkili olan genler,
- c. İnflamatuar mediyatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri),
- d. Th1 ve Th2 immün yanıt arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak).

Astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır (47). Astımda genlerin fonksiyonları hala tümüyle aydınlatılamamış olsa da farklı genlerde meydana gelen polimorfizmlerin astım gelişimini, astım ağırlığını ve astım tedavi yanıtını etkilediği pek çok çalışmayla gösterilmiştir (46).

Obezite

Obezite tek başına astım riski ve prognozunda etkili bir faktördür (46). Astım, vücut kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda daha sıklıkla gözlenmektedir ve daha güç kontrol edilmektedir. Obez astımlılar normal kilolu astımlılarla karşılaştırıldıklarında daha düşük solunum fonksiyonlarına ve daha fazla komorbid hastalıklara sahiptir (48, 49). Obezitenin astım gelişimini nasıl artırdığı net olarak bilinmemektedir. Obezitenin genetik, hormonal ve nörojenik etkilerine ilave olarak akciğer mekaniği üzerinden solunum fonksiyonlarını etkilediği, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına sebep olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak obez astımlılar düşük ekspiratuar

rezerv volümüne ve artmış hava yolu düz kas plastisitesine sahiptir. Ayrıca adipoz dokudan IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve eotaksin gibi çeşitli pro-inflamatuar mediyatörler salınmaktadır (50). Leptin, adiponektin ve ghrelin gibi belli mediyatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması da söz konusu olabilir (23, 52-55). Ayrıca artmış serum leptin düzeyi kötü astım kontrolü ile de ilişkili olabilir (55).

Ülkemizde astım fenotiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada ülkemizdeki astımlıların %36'sının obez olduğu görülmüştür. Obez astımlılar normal kilolu astımlılarla karşılaştırıldığında daha düşük FEV1 değerlerine ve daha geç başlangıçlı astım fenotipine sahiptir (56).

Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık iki katı olarak bulunmuştur (23, 57, 58). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (23). Bunlara ek olarak cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir (59).

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Hava kirliliği ve bazı allerjenler astım semptomlarına neden olmakla beraber, astım gelişimindeki rolleri yeterince açık değildir (23).

Allerjenler

İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (23, 60, 61). Ev tozu akarları, küf ve hamam böceği allerjenleri erişkin astımı için önemli risk faktörleridir (62-64). Ayrıca polen duyarlılığı özellikle de Parietaria polen duyarlılığı erişkin astımı için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (65).

Mikroorganizmalar

Alt solunum yolu mikrobiyotası ve astım ilişkisini araştıran çalışmalar özellikle Proteobacteria ailesine ait bakterilerin astım patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (66, 67).

İnfeksiyonlar

Viral ve bakteriyel infeksiyonlar, astım patogenezinde önemli faktörlerdir. Astımlılar ayrıca atopi, sistemik ve mukozal immünitedeki çeşitli değişiklikler dolayısıyla bakteriyel ve viral infeksiyonlara daha duyarlıdır (46). Astımdaki “hijyen hipotezi” de erken çocukluk döneminde infeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini “nonallerjik” yola kanalizere edeceğini ve astım ile birlikte diğer allerjik hastalıkların riskini de azaltabileceğini ileri sürmüştür (23).

Meslek Astımına Neden Olan Faktörler

Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı olup, mesleksel duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık 10’da birinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (69-71). Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hüresel) 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 irriteran maruziyeti bazen “irriteranların neden olduğu astıma yol açmakta ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir (72).

Sigara

Sigara içmek astım gelişimi için bir risk faktörüdür. Sigara dumanına maruziyet adölesan ve erişkinlerde de astım gelişimini belirgin olarak artırmaktadır (46, 73). Sigara içen astımlılarda içmeyenlere göre astım kontrolünü sağlamak daha güçtür (46). Sigaranın hava yollarındaki inflamasyonu artırması, inhaler ve sistemik steroidlere direnç gelişimine yol açmasının astım kontrolünü bozmada etkili olduğu düşünülmektedir (46, 74).

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İç ortam hava kirliliği tütün ve biomassdan kaynaklanan duman ve buharlar, pestisid ve çeşitli ev malzemeleri, bina yapımında kullanılan asbest ve formaldehid gibi maddeler, küf, ev tozu akarları, hamam böceği ve endotoksinler gibi pek çok farklı kaynak sonucu meydana gelmektedir (75). İç ortam kirleticilerinden astım ile ilişkisi en çok çalışılan kirleticiler partiküler madde (PM) ve nitrojen dioksit (NO₂)'tir. Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki ise hala tartışmalıdır (76). Diğer yandan, astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gözlenmiştir (23, 77, 78). Dış ortam kirleticilerinden astım ile ilişkisi en çok çalışılan kirleticilerden biri de PM'dir (46).

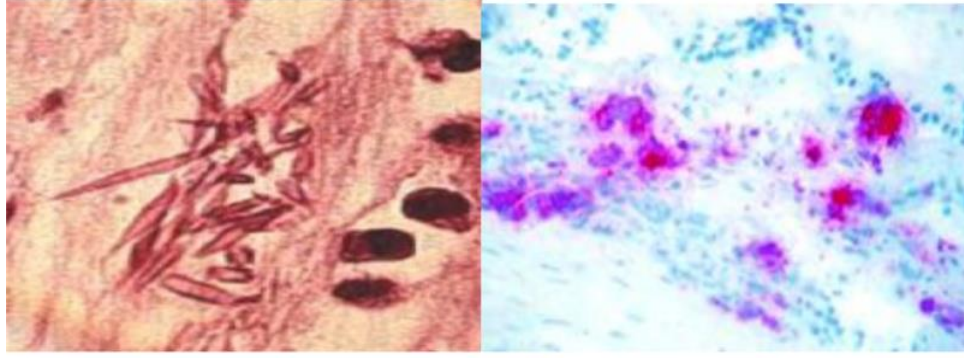
Diyet

Yakın zamanda yayınlanan sistemik bir derleme sonucunda vitamin C, E, D alımı, Akdeniz tipi beslenme ve meyve tüketimi ile astım gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda diyetle alınan antioksidanların astım üzerine koruyucu etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (79).

2.4. Patoloji

2.4.1 Astımda makroskopik bulgular

Hastaların otopsisinde makroskopik bulgu, aşırı havalanma nedeniyle şişmiş göğüs boşluğunu kaplamış akciğerler ve çoğunlukla orta ve küçük çaplı bronş lümenlerini tıkayan koyu, yapışkan mukus tıkaçlarıdır. Plevra genellikle düzgün ve incedir. Ancak olguların yaklaşık %15-20'sinde özellikle üst loblarda subplevral fibrozis nedeniyle beyaz renkli kalınlaşmalar izlenebilir. Mukus tıkaçlarının histopatolojik incelemesinde, Crushmann spiralleri ve Careola cisimciği adı verilen yumak şekli almış, bronş yüzey epitelinden kopmuş epitel tabakaları görülür. Bol eozinofil polimorf ve Charcot-Leyden kristalleri vardır (Şekil 1)(80).



(a)

(b)

Şekil 1 : (a) Charcot-Leyden kristalleri, (b) Crushmann spiralleri

2.4.2 Astımda bronş- bronşiol duvarında meydana gelen değişiklikler

Tutulan bronşların boyutu ve hastalığın yaygınlığı hastadan hastaya değişebilmektedir. Genellikle orta çaplı bronşlar ve duvarında kartilaj içeren en küçük çaplı bronşlar etkilenirken, bazen bronşiol seviyesindeki daha küçük hava yolları tutulabilir (81). Akut dönemde bronş-bronşiol duvarında ödem, hiperemi ve iltihabi infiltrasyon görülür. Allerjik infiltrasyonun şiddetine bağlı olarak iltihabi infiltrasyonun % 5-50'sini eozinofil polimorflar oluşturur (82). İnfiltrasyona katılan diğer hücreler ise mast hücreleri, makrofajlar, lenfosit, plazmositler ve bir miktar nötrofil polimorflardır. İnfiltrasyonda izlenen lenfositlerin büyük çoğunluğu CD4+ ve özellikle de interlökin-4 (IL4) ve İnterlökin-5 (IL5) salgılayan Th2 hücrelerdir (83).

Alerjik reaksiyon sonucu bronş-bronşiol epitelinde tek katlı silyalı silendirik epitelin rejenerasyonu ve salınan sitokinlerin etkisiyle bir miktar hiperplazi sonucu tabakalanmada artış ve mukus sekresyonuna neden olacak goblet hücre hiperplazisi-metaplazisi görülür (84).

Yine inflamasyon sonucu salınan sitokinlerin etkisi ile tip I, II, V kollajen ve fibronektin artışı ile karakterize yüzel epitelinin bazal membranında kalınlaşma meydana gelir (80, 84). Yapılan araştırmalar bazal membran kollajenizasyonunun astımdaki en erken ve kalıcı patoloji olduğunu göstermiştir. Astım krizi çok hafif olduğunda bile kollajen artışı oluşabilmektedir (85). Bazal membran kalınlaşmasının

astımlılarda yeniden yapılanmanın en önemli parametresi ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (86).

Kronikleşme bulguları arasında olan kollajen artışı epitelyum altındaki submukozada da meydana gelir (87). Bronş duvarındaki yeniden yapılanma (remodeling) kapsamındaki diğer değişiklik, seromuköz bezlerde belirgin hiperplazidir (81).

Kronik dönemde kalıcı patolojik değişiklikler arasında en belli başlı bulgulardan biri bronş duvarında düz kas hipertrofi-hiperplazidir ve klinik semptomların ortaya çıkmasında çok önemli rol oynar. Astımda düz kas hücrelerinin çap ve sayısındaki artış kronik bronşitin aksine, genellikle daha büyük ve orta çaplı bronş duvarlarında görülür (80, 84, 85). Yapılan araştırmalar antijene maruz kalma yoğunluğu ve sıklığı ile düz kas hiperplazisinin yoğunluğu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Antijenin epiteli aşarak bronş duvarına migrasyon gösterdiği, bunun sonucunda oluşan inflamasyon ile salınan iltihabi mediatörler, sitokin ve büyüme faktörlerinin düz kas hücrelerinde çoğalma ve diferansiasyon kaybına yol açtığı gösterilmiştir (88).

2.4.3 Astımda akciğer parankimindeki morfolojik değişiklikler

Astım krizi sırasında kaybedilen hastaların otopsilerinde, genellikle akciğer parankiminde aşırı şişmenin yanı sıra, arada küçük atelektazi alanları mevcuttur. Mikroskopik incelemede ise bazı hastalarda özellikle plevra altında olmak üzere düzensiz amfizem alanlarının izlenebileceği belirtilmektedir (89). Fakat astım bronş sistemi hastalığı olduğundan akciğer parankimindeki değişiklikleri araştıran pek fazla çalışma yoktur (85).

2.5. Patogenez

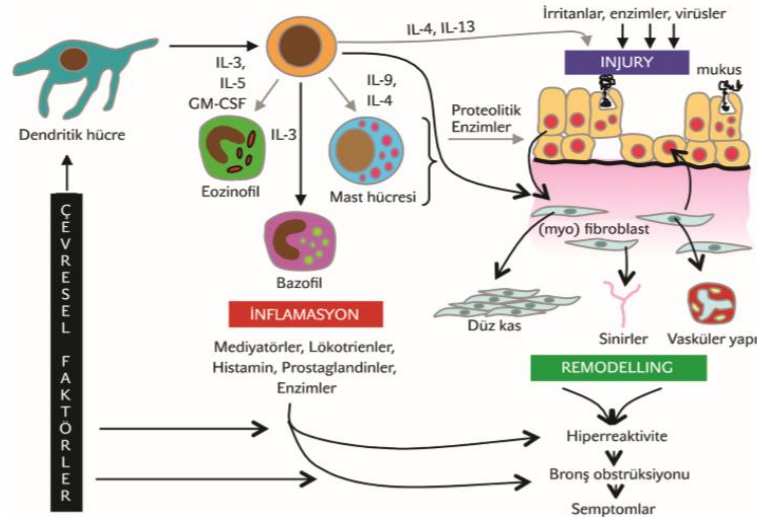
2.5.1. Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve fizyolojik etkileri ana bronşlarda en belirgindir. Astımın bütün klinik formlarında hava yollarında kronik bir inflamasyon vardır. Hava yolu inflamasyonuna hava yolu

düz kasları ve bazal membranın kalınlaşması, hava yolu duvarında matriks birikimi, mikrodamarlarda ve sinir ağlarında artış, artmış submukozal bezler ve mukoza metaplazisi eşlik eder. Mukus tıkaçları astımlı hastaların hava yollarında daha fazla tıkanmaya neden olur. Hastalığın süresi ve şiddetine bağlı olarak hava yolu duvarı kalınlaşır. Goblet hücre hiperplazisi ve hipertrofisi T helper tip 2 (Th2) inflamasyonunun bir sonucudur (91).

a. İnflamatuvar hücreler:

Astımda inflamatuvar hücreler çok çeşitlidir (91). Temel olarak inflamasyonda etkili olan hücreler eozinofiller olmakla birlikte, hava yolu inflamasyonunda mast hücreleri, dendritik hücreler, makrofaj, natural killer T (NKT) hücreleri, Th2 lenfositleri ve nötrofiller de rol oynar (23, 91) (Şekil 2).



Şekil 2. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)

b. Hava yolundaki yapısal değişiklikler:

Hava yollarında inflamatuvar yanıtı ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler olmaktadır (92, 93). Subepitelyal bazal membran kalınlaşması lamina retikularis ile sınırlıdır. Lamina rara ve lamina densa değişmemiştir. Astımda hava yolu düz kaslarında da

hipertrofidan çok hiperplazi izlenmektedir (91). Bunun sonucunda bronş lümeni daralır. Aynı zamanda, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda da artış olur (23, 94, 95) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Hava yolundaki yapısal değişiklikler

Kollajen liflerinin ve proteoglikanların bazal membran altında toplanması ile subepitelyal fibrozis meydana gelir.
Düz kas hücreleri hipertrofi ve hiperplaziye uğrar ve hava yolu duvarı kalınlaşır. Bu hastalık ağırlığı ile ilişkilidir.
Hava yolu duvarındaki kan damarları vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri sonucu proliferer olur ve bu büyüme faktörleri hava yolu duvarı kalınlaşmasına katkıda bulunur.
Goblet hücreleri ve submukozal glandların artışına bağlı olarak mukus sekresyonu artar.

2.5.2. Astım patogenezinde rol alan genetik yapı

Astımlı ailelerde yapılan genetik çalışmalar atopi, solunum yolu aşırı duyarlılığı ve astımın ortak bir genetik kontrol altında olduğunu doğrulamaktadır. İlişkili olduğu var sayılan gen grupları 2. 3. 4. 5. 6. 7. 9. 11. 12. 13. 14. 16. 17. ve 19. kromozomlar üzerindeki lokuslar olmakla beraber özellikle 5. 11. ve 12. kromozomlar üzerindeki lokuslar üzerinde yerleşmiştir (96). 5. kromozom üzerindeki 5q23-q33 ve q31 alanı çok sayıda IL salınımında β 2-adrenerjik reseptör etkinliğinden sorumlu iken, 11. kromozom ise atopiden, IgE seviyesinden ve deri testlerinin pozitifliğinden sorumlu görülmektedir. Kromozom 12 üzerindeki lokuslar ise IL-4 yapımından, mast hücre büyümesinden, astım atopi ilişkisinden sorumludur (97).

2.5.3. Astım patogenezinde rol oynayan çevre faktörleri

Genetik zeminle birlikte infeksiyonlar, alerjenle karşılaşma ve kirlenmeler organizmada mevcut yardımcı T lenfosit (Th2) fonksiyonlarını etkiler (98). Th2

lenfosit fonksiyonları değişerek özelleşmiş, farklılaşmış olan kişide, daha sonra alerjenler, kirleticiler, özellikle viral enfeksiyonlarla solunum yollarında ve alveol duvarında akut inflamasyon gelişir; bu tekrarlayan inflamasyonlar nedeniyle bronş ve bronşiol duvarında yeniden yapılanma oluşarak inflamasyon kronikleşir.

2.5.4. Astımda inflamasyonun özellikleri

Astımdaki hava yolu inflamasyonu, semptomlar ataklarla seyretmesine rağmen, devamlılık göstermektedir ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir (22).

Bilindiği gibi inflamasyon lümeniden başlamakta, epitelyum ve sonrasında bronş düz kas tabakasının iç ve dış tabakasını kapsamaktadır. İnflamasyonun özelliklerinin belirlenmesinde taşıyıcı solunum yolu epitelyum hücresinin rolü büyüktür (99).

2.5.5. Epitel hücresi ve inflamasyon

Tüm taşıyıcı solunum yolları boyunca burundan terminal solunum yollarının sonuna kadar epitelyum metabolik olarak aktiftir. Epitel hücresi bazı mediatörleri serbestleştirerek düz kas hücrelerinin, sekretuar bezlerin, sinirlerin ve damar yatağının kontrolünü sağlar (96). Epitel hücresi uyarıldığında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz üretir ve aracılığla astımda bronş duvarı inflamasyonunda rol alan makrofaj, eozinofil ve hatta nötrofil kaynaklı O_2^- , H_2O_2 , OH^- gibi oksidanların kontrolünde rol alır (100).

Epitel hücresi eNO ve iNO sentataz yardımıyla nitrik oksit (NO) serbestleştirir. IL-1, IFN- γ ve TNF- α NO yapımını artırır. NO bronkodilatasyon yapıyorsa da, aynı süreçte vazodilatasyon, endotelial geçirgenlik artışına da neden olmaktadır. NO, Th1 lenfositleri baskımlarken; Th2 T lenfositleri, IL-4, IL-5 yapımına yönlendirmektedir (100).

2.5.6. Mast hücresi ve inflamasyon

Patogeneizde hakkında en fazla bilgi olan hücreler mast hücreleridir. Yüzeyindeki yüksek afiniteli F ϵ RI reseptörü ile immünglobulin-E (IgE) yi güçlü olarak bağlar. Astımda yoğun olarak IgE bağlanmış mast hücreleri tüm hava yolu boyunca ve özellikle epitel ve submukozada yer alır. Mast hücreleri çok sayıda mediatör serbestleştirebilir. Histamin, kininler, trombosit aktifleştirici faktör (PAF), prostaglandinler (PGD₂, PGE₂), lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄), sitokinler [interlökin 3 (IL-3), IL-4, IL-5, TNF- α] bunlardan birkaçıdır (101). Mast hücresinden serbestleşen histamin vazodilatasyon, plazma eksüdayonu, bronkokonstrüksiyon, afferent sinir uçlarında stimülasyon ve mukus sekresyonunda artışa neden olur (101).

2.5.7. Eozinofiller ve inflamasyon

Eozinofiller astımın patogeneizinden sorumlu tutulan hücrelerdir. Alerjik olaylarla uyarıldıklarında kandaki eozinofiller endotel yüzeyinde ortaya çıkan intersellüler adezyon molekül-1(ICAM-1) ve entegrin ailesinden adezyon molekülleri yardımıyla dokuya göç eder. Eozinofiller erken fazda dokuda, geç fazda ise dokuda ve lümende bulunur (101). Eozinofiller lökotrien ve oksidanların önemli kaynağıdır. Eozinofiller serbestleştirdikleri lökotrienlerle düz kas hücrelerini uyarak bronkokonstrüksiyona endoteli uyarak geçirgenlik artışına neden olur (102, 103). Eozinofiller içerdikleri matriks metalloproteazlar nedeniyle hasara, bunların ortaya çıkarttığı kollajen sentezindeki artışlarda yeniden yapılanmaya neden olur (101).

2.5.8. Nötrofiller ve inflamasyon

Ağır astımı olan bireylerin ve sigara kullanan astım hastalarının hava yollarında sayıları artar; ancak bu hücrelerin fizyopatolojik rolü belirsizdir ve glukokortikosteroid tedavi de artışa neden olabilmektedir (104).

2.5.9. Lenfositler ve inflamasyon

Astımlıların bronş duvarında bol miktarda T lenfosit ve az miktarda da olsa B lenfosit bulunmaktadır. Aktif Th2 lenfositler IL-5 'i serbestleştirerek ortamda eozinofillerin artmasına neden olur. Akut astım ataklarında solunum yollarında ve periferik kanda lenfositler aktiftir. Lenfosit kaynaklı IL-3, IL-4, IL5, bazofil ve mast hücrelerinin farklılaşmasında etkilidir. Astımlıların mukoza biyopsilerinde CD4+ T lenfositler artmıştır (102).

2.5.10. Astımda bronş duvarında inflamatuvar hücre birikimi

Astımlılarda alerjenle karşılaşmanın ardından mast hücresinin programladığı erken astım yanıtı sırasında akciğerlerde inflamasyon oluşur. Mast hücreleri bol miktarda sisteinil lökotrien, PGD2, histamin serbestleştirir. Alerjenle karşılaşmadan yaklaşık 10 dk sonra bronş ve bronşiol duvarında nötrofiller birikir ve yaklaşık 30 dk sonra eozinofiller görülmeye başlar. Alerjen ile karşılaşmayı izleyen 1. ve 2. saatlerde T lenfositler (özellikle CD4+ Th2'ler), makrofaj, mast hücreleri, eozinofiller en yüksek seviyesindedir. Bronş duvarındaki mast hücre yüzeyinde mevcut reseptöre bağlı IgE ile antijen bağlandığında serbestleşen LTC4, histamin ve bronkospazma, bronş duvarında ödem ve mukus artışına neden olur (erken astım yanıtı) (105).

Erken astım döneminde, mast hücresi geç astım yanıtını başlatacak TNF α , IL-4, IL-6, IL-13, histamin, triptaz gibi hücre ürünlerini de serbestleştirir. Erken astım yanıtının ardından bronş duvarında makrofaj, bazofil, mast hücresi ve antijen sunan hücre sayısı artar. Bu hücrelerin yüzeyinde de IgE bağlanmış çok sayıda FC ϵ RI ve FC ϵ RII reseptörü vardır ve antijen bağlarlar; aktifleşen bu hücreler çok sayıda mediatör serbestleştirerek inflamasyonu yönlendirir.

Geç astım döneminde mast hücreleri aktivitelerini sürdürür. Bu dönemde bronş duvarının tüm katmanlarında düz kas kontraksiyonu, ödem, inflamatuvar hücre artışı, endotel ve fibroblast aktivasyonu sürer (105).

2.5.11. Bronş duvarı düz kasları ve aşırı duyarlılığı

Histamin, triptaz gibi inflamatuvar hücre ürünleri, geçirgenliği artmış epitelyum aralıklarından submukozaya ulaşan sigara dumanı, kirli hava, inflamatuvar hücre kökenli maddeler, soğuk hava bronş düz kaslarını kolayca uyarabilir. Soyulan epitel hücrelerinin açıkta bıraktığı C lifleri benzer uyarılarla uyarıldığında akson refleksi uçlarında serbestleşen P maddesi (SP) ve nörokininler bronş düz kaslarını kasılmaya yönlendirir. Sonuçta bronşlar sağlıklı erişkinlerde bronş düz kaslarında etkisiz olan uyarıcı miktarı ile kolaylıkla uyarılabilir hale gelir, böylece (BHR) eş deyişle bronş aşırı duyarlılığı gelişir (96).

2.6. Tanı ve Sınıflama

2.6.1. Klinik tanı

Bronş astımında tanı, semptomlar ve klinik bulgular ile konur; diğer yöntemler tanıya yardımcı olarak veya ayırıcı tanıda kullanılır (106). Klinik astım tanısı ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla konur (107). Rastlantı sonucunda alerjene maruz kaldıktan sonra ataklarla seyreden semptomların ortaya çıkması, bu semptomların mevsimsel değişiklikler göstermesi, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması da tanıya yardımcı olur (108). Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler.

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir fakat fizik incelemenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonu gösteren hışıltı ve ronküslerdir (106).

2.6.2. Tanı ve takip için kullanılan testler

2.6.2.1. Solunum fonksiyonlarının ölçümü

Hava akımı kısıtlamasını ve reverzibilitesini ölçmek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem spirometrik incelemedir. İlk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini belirlemek için kullanılır. Zorlu ekspirasyon manevrası ile zorlu ekspiratuar akım 1. saniye (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), Tiffanue (FEV1/FVC), zirve ekspiratuar akım (PEF) ölçülebilir. FEV1/FVC oranının % 75'den düşük bulunması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir (24, 109).

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan (4 puf salbutamol, 400 mikrogram veya 4 puf terbutalin, 1000 mikrogram) 15-20 dakika sonra FEV1'de bazal değere göre >%12 veya >200 ml, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir. Bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun dozda inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak değerlendirilir (24, 109, 110).

2.6.2.2. PEF ölçümü

Spirometri ile FEV1 ölçümü, PEF ölçümünden daha güvenilir olmakla beraber PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir (23). Bununla birlikte Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullandıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür. Günlük PEF değişkenliği, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF (Zirve akım hızı) değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir. Bu farkın erişkinlerde >%10 olması astım lehine kabul edilir (24, 109, 110).

2.6.2.3. Hava yolu duyarlılığının ölçülmesi

Semptomların astımı düşündürdüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda metakolin, histamin, adenozin, mannitol veya egzersiz ile bronş provokasyonu astım tanısının konmasına yardımcı olabilir (25, 112-114). Güvenlik nedeniyle bu testi eğitimli personelin yapması gereklidir ve FEV1 beklenene göre $< \%70$ ise yapılması tercih edilmez (25). Hava yolu duyarlılığı, hava yollarında tetik çeken etkenler olarak adlandırılan ve astım semptomlarına neden olan faktörlere karşı duyarlılığını gösterir. Test sonucu genellikle FEV1'de başlangıca göre $\%20$ veya daha fazla azalmaya neden olan doz (veya konsantrasyon) olarak ifade edilir. Bu test astım tanısı için duyarlıdır fakat özgül değildir. (110, 112).

2.6.2.4. İnflamatuar belirteçler

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için spontan veya indüklenmiş balgamda total hücre sayıları, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir (23, 112, 119, 120). Ayrıca ekshale nitrik oksit (FeNO) ve karbon monoksit düzeyi ölçümlerinin de astımda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (23, 117, 121).

2.6.2.5. Allerjinin değerlendirilmesi

Astım ile allerjik rinit başta olmak üzere diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle astımlı kişilerde gerektiğinde ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Bahar aylarında ortaya çıkan yakınma durumunda polen duyarlılığı, yıl boyu olan, özellikle iç ortamda ve gece ortaya çıkan yakınma durumunda ev tozu akarı duyarlılığı, küflü ortam maruziyeti varsa, yıl boyu olan yakınmalar durumunda küf mantarı duyarlılığı, kedi/ köpek bulunan ortama girdiğinde ani başlayan semptomları varsa kedi/köpek duyarlılığından şüphelenilir (117).

Allerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir. Atopik duyarlılığın saptanması için testlerde yer alması önerilen standart allerjenler;

pozitif/negatif kontrol, çimen poleni, Dermatofagoides pteronyssinus, kedi ve Alternaria allerjenleridir (61, 123).

Serum total IgE ölçümünün atopi tanısında kişisel bazda hiçbir değeri yoktur. Ancak optimal tedavi ile astım kontrolünde sorun yaşanan ve ağır astım düşünülen ve anti-IgE tedaviye aday olgularda veya ABPA düşünülen olgularda total IgE ölçümü gerekir (117).

Astımda allerjik değerlendirme; allerjik astım tanısı, allerjenden korunma, allerjen spesifik immünoterapi açısından değerlendirme ve ağır astımlı olgularda anti-IgE tedaviye karar verme açısından özellikle önemlidir.

2.6.2.6. Diğer tetkikler

Hastaların ilk muayenesinde diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek amacıyla PA akciğer grafisi çekilebilir. Genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez (124).

Kanda eozinofili astım tanısı için spesifik değildir ve izlem için rutin kullanılması önerilmez (124). Astım kontrolünde günlük çekilen, tedaviye yanıt vermeyen veya antibiyotiklere cevap vermeyen sık pnömoni öyküsü olan olgularda periferik kan eozinofil sayısı bakılması önerilir. Astım tanılı bir hastada >%10 eozinofili olduğunda astımla birlikte seyreden eozinofilik akciğer hastalıkları araştırılmalıdır (117).

2.6.2.7. Ayırıcı tanı

Ülkemizde astımlı hastaların ¼'ünün halen sigara içicisi olduğu veya geçmişte sigara içtiği gösterilmiştir. Bu hastalarda persistan hava akımı kısıtlanması gelişebilir ve hastalar KOAH'tan ayırt edilemeyebilir. Öte yandan FEV1 değerinde klinik olarak anlamlı reverzibilite (> %12 ve > 200 mL) KOAH'ta da tespit edilebilir. Bazı hastalara astım ve KOAH'ın birlikte bulunabileceği de (AKOS) unutulmamalıdır (23).

Akut bronşitler alt hava yollarını tutarak öksürük ve hışıltılı solunuma yol açabilir. Yakınmaların tekrarlayıcı karakter göstermemesi ve uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır. Kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözefageal reflü, ACE inhibitörü kullanımı gibi astım ile beraber veya ayrı olarak bulunabilen patolojiler tekrarlayıcı öksürük semptomu nedeniyle, öksürükle seyreden astım türü ile karışabilirler. Ayrıntılı bir anamnez, spirometre, PEF takibi, erken ve geç reverzibilite testleri ile ayırıcı tanı yapılır (124).

Sol kalp yetmezliği sırasında gelişen hışıltı, nefes darlığı ve öksürük kardiyak astım olarak yanlış adlandırılmaktadır. Eforla dispne ve gece semptomlarının her iki hastalıkta da görülüyor olması teşhisi güçleştirmektedir. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, spirometri, akciğer grafisi, EKG ve EKO incelemeleri ile ayırıcı tanı yapılır (23).

2.6.3. Astım Sınıflaması

Astım; semptomlar, hava yolu kısıtlılığı ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanmıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3. 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

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

Orta Persistan

Semptomlar günlük

Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları haftada birden fazla

Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı

*FEV1 veya PEF beklenenin %60-%80'i

*PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30

Ağır Persistan

Günlük semptomlar

Sık ekserbasyon

Sık gece semptomları

Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma

*FEV1 veya PEF \leq beklenenin %60'ı

*PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30

Astım ağırlığı ve kontrol kavramı

Daha önce astımda hastalığın ağırlığına göre ‘Basamak Tedavisi’ uygulanmaktaydı ama hastayı o anki semptom ve fonksiyonlarıyla değerlendirmenin hastalığın değişken doğasına aykırı olduğu sonucuna varıldı. Kontrole göre değerlendirme **Tablo 4**’ te verilmektedir.

Tablo 4. Astım Kontrol Düzeyleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (Herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivite kısıtlanması	YOK	VAR	
Gece semptomları uyanmaları	YOK	VAR	
Rahatlatıcı/Kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF yada FEV1)***	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değer (biliniyorsa)	
Alevlenmeler	YOK	Yılda bir kez ya da daha fazla *	

* Alevlenme meydana gelmesi, yeterli olmasını sağlamak amacıyla idame tedavisini yeniden gözden geçirmeye yönelmelidir.

**Herhangi bir hafta içinde alevlenme meydana gelmesi durumunda, o hafta, kontrol sağlanamamış olan bir astım haftası olarak değerlendirilir.

*** Beş yaş altındaki çocuklarda akciğer fonksiyon testi güvenilir değildir.

Astımın ağırlığına göre yapılan sınıflamanın tedavi kararlarına temel oluşturması artık önerilmemektedir; ancak bu sınıflama, daha önce tedavi almamış hasta grubunda ağırlığın tanımlanması ya da astımla ilgili bir çalışmaya alınacak hastaların seçilmesinde kullanılabilir (20).

Güncellenen astım rehberlerinde ağırlık veya hastalık şiddeti kavramlarının yerine artık kontrol kavramı gelmiştir (110).

Tedavi hastalığın şiddeti yerine, tam veya kısmen kontrollü veya kontrolsüz olmasına göre düzenlenmelidir (125). Amaç her ağırlık derecesinde kontrolün sağlanması ve sürdürülmesidir, ancak hastalığın ağırlığına bağlı olarak kontrolün sağlanması için gereken ilaç dozu her hastada değişecektir (24).

2.7. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlenmesi

2.7.1. Astımın değerlendirilmesi

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar, esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhale ve sistemik glukokortikosteroidler, lökotrien reseptör antagonistleri, inhale glukokortikosteroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhale β 2-agonistler, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti IgE ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. İn hale glukokortikosteroidler günümüzde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır. Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstrüksiyonu düzelter, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhale β 2-agonistler, inhale antikolinerjik ilaçlar, kısa etkili teofilini ve kısa etkili oral β 2-agonistleri içerir (23,126).

Günümüzde astım tedavisi kontrol odaklı olup, hedef astım kontrolünü sağlamaktır. Gündüz ve gece semptomlarının sıklığı, aktivite kısıtlaması olup olmaması ve kurtarıcı ilaç kullanım sıklığı semptom kontrol kriterleridir. Astım atakları, persistan hava akım kısıtlanmasının gelişmesi ve ilaç yan etkileri ise gelecek

risklerdir. Semptom kontrolünün yetersiz olması astım atak riskinin artmasının en önemli nedenlerinden biridir (127,128).

Semptom kontrolünün rakamsal olarak değerlendirildiği yöntemlerden Astım Kontrol Testi (AKT) puanının 20 ve üzerinde olması, astımın kontrol altında olduğunu düşündürür (147).

2.7.1.2. Astım Ağırlığı

Günümüzde astım ağırlığı retrospektif olarak semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır. En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü:

- Basamak 1-2 tedavisi ile (düşük doz İKS, LTRA, sadece kurtarıcı ilaç) sağlanabiliyorsa “hafif astım”,
- Basamak 3 tedavisi ile (düşük doz İKS + UEBA) sağlanabiliyorsa “orta astım”,
- Basamak 4-5 tedavisi ile (orta-yüksek doz İKS + UEBA ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa “ağır astım” denilmektedir (127).

2.7.2. Astım tedavisi ve izlem

Daha önce hiç tedavi almamış, astım tanısı yeni konmuş ve ilk kez tedaviye başlanacak hastada semptomların düzeyi ve atak öyküsü ilaç seçiminde yol gösterici olur (127).

- Ayda >2 ; ama haftada ≤ 2 gündüz semptomu, ayda birden fazla gece semptomu olan veya çok daha seyrek semptomu olup atak riskleri taşıyan hastalarda kontrol edici ilaç olarak tek başına düşük doz İKS başlanır (Kanıt B).

- Hemen her gün semptomu olan, haftada > 1 gece uyanmaları olan ve atak riski taşıyan hastalarda orta-yüksek doz İKS (Kanıt A) veya düşük doz İKS + UEBA kombinasyonu (> 12 yaşta) (Kanıt A) başlanır.

- Ağır astım bulguları olan, ya da atak ile başvuran hastada kısa süreli oral steroid verilir ve birlikte yüksek doz İKS (Kanıt A) veya orta doz İKS + UEBA kombinasyonu (> 12 yaşta) (Kanıt D) başlanır.

2.7.2.1. Basamak tedavisi

Kontrol altında olmayan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin artırılması (basamak çıkmak), iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması (basamak inmek) şeklinde uygulanır. İyi kontrol sağlanan ve en az 2-3 aydır kontrol altında olan hastada tedavi bir basamak inilir. Kullandığı tedaviye rağmen (2-3 ay) iyi kontrol sağlanamayan hastalarda bir basamak çıkılır. Basamaklara göre tedavi yaklaşımı:

1. basamak: İlk seçenek tedavi semptom oldukça kullanılan kurtarıcı ilaçlardır (129). Ama daha sık semptomu olan, FEV1 değeri %80'in altında olan, atak riskleri taşıyan, bir önceki yıl atak öyküsü olan hastalarda ise düşük doz İKS başlanmalıdır (130, 131) (Kanıt B).

2. basamak: Düzenli düşük doz İKS ve semptom giderici KEBA bu basamak hastaların ilk seçenek ilaçlarıdır. Düzenli İKS kullanımı semptom kontrolünü sağladığı gibi atakları, hastane yatışlarını ve ölüm oranlarını da azaltır (130-132) (Kanıt A). Bu basamakta İKS kullanamayan, yan etkileri görülen veya astım ile birlikte allerjik riniti olan hastalarda LTRA kullanılabilir. Ancak LTRA'lar İKS'ler kadar etkin değildir dolayısıyla ilk seçenek ilaç değildir (133) (Kanıt A).

İkinci basamakta ilk kez tedaviye düşük doz İKS/UEBA kombinasyonu başlanması tek başına İKS'ye göre daha iyi semptom kontrolü ve daha iyi solunum fonksiyon değerleri sağlar, ancak kombinasyon tedavisi daha pahalıdır ve atak oranları da tek başına İKS'ye göre farklı değildir (Kanıt A). Bu nedenle ikinci basamakta ilk seçenek ilaç olarak İKS/UEBA kombinasyonu önerilmez (134).

Ara dönemlerde hiç yakınması olmayan, sadece allerjen mevsiminde semptomları ortaya çıkan gerçek mevsimsel allerjik astımlı hastalarda İKS sadece allerjen karşılaşmasının olduğu dönemde kullanılabilir (127) (Kanıt D).

3. basamak: Düşük doz İKS/UEBA kombinasyonu bu basamak için ilk seçenek ilaçlardır. İKS'ye UEBA eklenmesi tek başına aynı doz İKS'ye göre semptomlarda ve solunum fonksiyonlarında daha belirgin düzelmeler sağlamakta ve atak riskini azaltmaktadır (135).

Halen piyasada olan İKS/UEBA kombinasyonları flutikazon propionat/formoterol, flutikazon propionat/salmeterol, budesonid/formoterol ve beklometazon/formoteroldür. İdame ve kurtarıcı olarak sadece budesonid/formoterol veya beklometazon/formoterol fiks kombinasyonları kullanılabilir. Atak riski yüksek olan hastalarda (**Tablo 5**) idame ve kurtarıcı olarak İKS/formoterol kombinasyonunun kullanılması standart tedavi ile benzer semptom kontrolü sağlarken atak oranlarında anlamlı azalmalara neden olmaktadır (136-140).

Tablo 5. Astımda atak riskini artıran durumlar

Yetersiz semptom kontrolü
Bir önceki yıl atak öyküsü olması
Yüksek doz kurtarıcı ilaç kullanıyor olması (ayda > 1 kutu)
Yetersiz inhale steroid kullanımı (reçete edilmemiş olması, hasta uyumsuzluğu ve inhalasyon tekniğinin iyi olmaması)
FEV1'in düşük olması (< %60)
Sigara içimi
Komorbiditeler (obezite, rinosinüzit vb.)
Psikososyal sorunlar
Gebelik
Kan veya balgam eozinofilisi
Astım atağı nedeniyle entübasyon veya yoğun bakıma yatış öyküsü
Son 1 yılda ≥ 1 ağır atak varlığı

Üçüncü basamakta diğer tedavi seçenekleri UEBA eklemek yerine İKS dozunu artırmak veya İKS'ye UEBA yerine LTRA veya teofilin eklemektir. Ancak bu seçenekler İKS/UEBA kombinasyonu kadar etkili tedavi seçenekleri değildir (140, 141) (Kanıt A).

4. basamak: Bir önceki yıl ≥ 1 atak öyküsü olan hastalarda idame ve kurtarıcı İKS/formoterol tedavisi, aynı doz İKS/UEBA ya da daha yüksek doz İKS içeren standart tedavilere göre atak oranlarında anlamlı azalmalar sağlamaktadır (140) (Kanıt A). İdame ve kurtarıcı İKS/formoterol tedavisi basamak 3, 4 ve 5'te

önerilmektedir. Bu yöntem ile tedavi edilen hastalarda basamak inme ve basamak çıkma idame olarak alınan İKS/formoterol dozu azaltıp artırılarak yapılır. Günde tek doz flutikazon/ vilanterol de kullanılabilir.

Atak öyküsü olan hastalarda İKS + UEBA tedavisine tiotropium eklenebilir (142, 143) (Kanıt B).

Dördüncü basamakta yüksek doz İKS/UEBA kombinasyonu diğer bir seçenektir. İKS dozunun artırılması minimal ek yarar sağlar (Kanıt A), ancak yan etki riski artar (140). Dolayısıyla orta doz İKS/UEBA ile kontrol altına alınamayan hastalarda yüksek doz İKS/UEBA 3-6 ay gibi bir süre denenir, ek yanıt alınmazsa İKS dozu azaltılır ve farklı bir basamak çıkma stratejisi uygulanır (127) (Kanıt B).

5. basamak: Beşinci basamakta uygulanabilecek ek tedaviler aşağıda özetlenmiştir:

- Tiotropium: Dördüncü basamak tedavilerine rağmen atak geçiren erişkin hastalarda tedaviye tiotropium eklenmesi solunum fonksiyonlarında ek düzelmelere ve ilk atak için geçen sürenin uzamasına neden olmaktadır (142, 143) (Kanıt B).

- Anti-IgE: Dördüncü basamak tedavileri ile kontrol altına alınamayan ağır, perennial allerjisi olan astımlı hastalarda uygulanabilir (Kanıt A) (144, 145).

- Balgam eozinofilisinin izlenmesi ile tedavinin ayarlanması: Yüksek doz İKS/UEBA tedavisine rağmen semptomları ve/veya astım atakları olan, balgam eozinofilisi yüksek bulunan ($> \%3$) hastalarda İKS dozunun balgam eozinofil sayısını düşürecek şekilde ayarlanmasıdır. Bu yöntemle atak sayılarının azaldığı ve gereksiz yüksek doz İKS kullanımının önüne geçildiği görülmüştür (146) (Kanıt A).

- Bronşiyal termoplasti: Etkinliğine dair yeterli veri olmaması, maliyetinin yüksek olması, hangi grup hastaların cevap verdiğinin belli olmaması gibi nedenlerle öncelikli olarak önerilmemektedir.

- Düşük doz oral steroid: Hasta uyumunun iyi olmasına, inhaler ilaçları doğru kullanmasına rağmen basamak 4 tedavileri ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atakları olan hastalarda düşük doz oral steroid (< 7.5 mg/gün prednizolon) denebilir (Kanıt D), ancak hasta yan etkiler açısından izlenmelidir (Kanıt D).

2.7.3. Tedavi yanıtının izlenmesi ve tedavinin düzenlenmesi

İdeal olarak hastaların tedavilerinin düzenlendiği ilk vizitlerinden sonra kontrol sağlanana kadar 4 haftada bir, daha sonrasında her üç ayda bir değerlendirilmeleri gereklidir. Bir alevlenmeden sonra ise 2-4 hafta sonra izlem viziti yapılmalıdır (127) (Kanıt D).

2.8. Astım kontrolünün izlenmesi

Bu kavramla bahsedilen hastalığın semptomlarının kontrol altına alınmasıdır. İdeal olan, bu terimin ayrıca inflamasyonu gösteren laboratuvar göstergelerine ve fizyopatolojik özelliklerine de uygulanabilmesidir. Hava yollarında inflamasyonun değerlendirilmesi çok önemlidir ve pek çok çalışma takibin bu parametrelerle yapıldığı hastalarda daha iyi kontrol sağlandığını göstermektedir. Bu testler indükte balgamda, bronş sıvılarında ve biyopsilerde eozinofil incelenmesi, bronşial hiperreaktivitenin bronş provokasyon testiyle değerlendirilmesi, ekspirasyon havasında nitrik oksit ölçümleri olabilir. Ancak bu testlerin uygulanması zor, zaman alıcı ve pahalıdır ve her yerde erişilmesi mümkün değildir. Bu testlerin yerine daha basit yöntemlerle hastalığın kontrolü önerilmektedir (20).

Klinik kontrolü değerlendirmek için onaylanmış ölçümler hedefleri sürekli değişimler olarak puanlayan ve farklı astım kontrol düzeyini ayırt etmeye yarayan sayısal değerler sağlayan anketler geliştirilmiştir. Onaylanmış kontrol değerlendirmesi anketleri Astım kontrol testi (AKT), Astım kontrol anketi (ACQ), Astım tedavi değerlendirme anketi (ATAQ), Astım kontrol puanlama sistemi'dir (147-150) (Tablo 4).

Astım Kontrol Testi (AKT™) : Son yıllarda geliştirilen basit, kısa ve kolay, kendi kendine uygulanabilen, 0' dan 5'e kadar puanlanan, 5 maddeli bir testtir. Puanlar toplanarak hastanın kontrol durumu belirlenir. Maximum puan 25, minimum puanı 5 olarak alınır. 19 ve altı puan, hastalığın iyi kontrol altında olmadığını gösterir (Şekil 3) . Düşük "sınır değer" skorlarda, düşük sensitivite ve yüksek spesifisiteye sahiptir. Aksine "sınır değer" skorlarında, göreceli olarak daha yüksek sensitivite ve daha düşük spesifisiteye sahiptir. Yüksek sensitivite özelliği nedeni ile kontrolsüz vakaları, düşük spesifisite özelliği nedeni ile tam kontrolde olan olguları tespit

etmede daha başarılı bulunmuştur. Sınır değer olarak "19" skoru alındığında AKT ve uzman değerlendirilmesi arasındaki uyum %78,2 oranında saptanmıştır (147).

Astım Kontrol Testi™™ (AKT)

1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi? Puan

1 2 3 4 5

2. Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?

1 2 3 4 5

3. Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz kaç kez gece veya sabah sizi normal kalkış saatinizden önce uyandırdı?

1 2 3 4 5

4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?

1 2 3 4 5

5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

1 2 3 4 5

Hasta Toplam Puanı

Şekil 3. Astım Kontrol Testi Skorlaması

2.9. İnflamasyon Takibi

Hava yolu inflamasyonunun önemi, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelme sağladığının gösterilmesi ile daha iyi anlaşılmıştır (152).

Hava yolu inflamasyonunun semptomlar, solunum fonksiyon testleri, bronş hiperreaktivitesi, PEF (Zirve akım hızı) değişkenliği, kan ve idrarda inflamasyon belirteçlerinin tespiti dolaylı göstergelerdir. İnvaziv olmamaları en önemli

avantajlarıdır, fakat doğrudan inflamasyonu göstermemeleri kullanımını sınırlamaktadır.

İnflamasyonun dolaysız göstergeleri ise bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj, indükte balgam, ekspirasyon havasında NO, yoğunlaştırılmış ekspirasyon havası belirteçleri olarak sıralanabilir (152).

Astımda son yıllarda hastalığın durumunun özellikle de hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesinde biyolojik belirteçler artan bir ilgi alanı oluşturmuştur (153). Biyopsiye dayanan yöntemlerle hava yolu inflamasyonunu saptamak invazif bir işlemdir. Bu nedenle inflamatuvar yanıtı monitörize etmek için daha az invazif yöntemler araştırılmış, serum belirteçlerine bakılmıştır (154).

2.10. Yaşam Kalitesi Anketleri

Astım, hayatı fiziksel, emosyonel ve sosyal açılardan etkileyen kronik bir hastalıktır. Bu nedenle son yıllarda hastalığın bu yönünü de değerlendirmek amacı ile yaşam kalitesi ölçüm formları geliştirilmiştir. Yaşam kalitesi (YK), günlük yaşamda hastalığın, hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyonlarına olan etkisini içeren bir terimdir (156). YK, terimleri hastanın hastalığa olan tepkisini daha iyi anlamının yanı sıra hastanın tedaviye uyumunu artırarak, destekleyici bir yaklaşım da sağlamaktadır. Tedavi girişimlerinin etkinliğini değerlendirmekte de yaşam kalitesi ölçümleri değerli olmaktadır (155).

1990'lı yılların başında ilk olarak astımlı hastalar için hastalığa özel anketler oluşturulmuştur. Halen YK için 800'ün üzerinde anket mevcuttur ve bunların yaklaşık 30 tanesi de kronik solunum yolu hastalıkları için kullanılmaktadır (157). Kronik solunum hastalıklarında YK anketleri genellikle tedavi modalitelerinin etkinliğini ve klinik sonuçlarını değerlendirmek amaçlı kullanılmaktadır. Bu yaklaşımla tedavi etkinliği iki yönde değerlendirilmektedir. Bir yandan elde olunan istatistiksel farklar analiz edilebilmekte, diğer yandan yaşam kalitesindeki değişikliklerin klinik anlamı değerlendirilebilmektedir. Anketlerin bazılarında hastaların yaşam kalitelerinde değişiklik yaratacak minimum skor farkı bilinmektedir. Bu minimum farkı aşan herhangi bir değişiklik klinik olarak anlamlı değişiklik (KAD) olarak tanımlanmaktadır (157, 158).

Bu amaçla anketler en sık KOAH ve astım daha sonra akciğer kanseri, interstisyel fibrozis, bronşektazi ve evde mekanik ventilasyon uygulanan kronik solunum yetmezlikli hastalarda kullanılmaktadır (159).

Yaşam kalitesi anketleri; genel sağlık skalası, genel yaşam kalitesi anketleri ve hastalığa spesifik anketler olmak üzere üç grupta toplanır. Astım şiddeti ile en yakın ilişkisi olan anketler SF 36 ve özellikle daha da ayırt edici olarak Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini-AQLQ) olarak belirtilmektedir. Pek çok çalışmanın sonuçları da bu gözlemleri desteklemekte ve astımda özel anketlerin daha geçerli, güvenilir ve hepsinden önemlisi hastalığın seyrindeki değişiklikleri saptamada daha duyarlı olduğunu belirtmektedir (160).

SF 36(Kısa form 36 yaşam kalitesi ölçeği): Genel yaşam kalitesi anketidir, çok boyutlu bir yapıya sahip olması nedeni ile tüm kronik hastalıklara uygulanabilir (155). SF-36 anketinin (Medical Outcomes Survey Short Form-36) Fidan ve ark tarafından Türkçe versiyonu çevrilmiş olan formu kullanıldı (161). SF-36 hastanın kendi kendini değerlendirme ölçeğidir. SF-36 anketinde Fiziksel Fonksiyonlar, Fiziksel Rol Kısıtlılığı, Ağrı, Genel Sağlık, Vitalite (enerji) , Sosyal Fonksiyonlar, Emosyonel Rol Kısıtlılığı, Mental Sağlık olmak üzere 8 alt başlık vardır ve toplamda 36 sorudan oluşmaktadır. Her alt ölçek için ayrı puanlar elde edilerek kişinin o alandaki sağlık durumu değerlendirilmektedir. Alt ölçek puanları 0 ile 100 arasında değişir ve yüksek puan iyi sağlık durumunun göstergesidir.

Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini-AQLQ): Mini-AQLQ Marks ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Bu anket dört başlıktan oluşur: Nefes darlığı, ruh hali, sosyal yaşamda kısıtlılık ve üzüntü. Anket sonucunda toplam skor hesaplanır (26). Bu ankette 20 soru vardır ve yanıtlar “0: Hiçbir şey yok, 1: Hafif, 2: Orta derecede, 3: Ağır, 4: Çok ağır” şeklinde skorlanmaktadır. Düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip astımlı hastalarda da yararlı bir araç olduğu gösterilmiştir (162, 163).

Yaşam kalitesi anketlerinin bazı dezavantajları vardır. Kısaltılmalarına rağmen uygulanmaları 10 dakikayı bulmaktadır. Anketler hastanın o anki fonksiyonel düzelmesini ölçmekte, astımın hastanın geleceğini nasıl etkileyeceği konusunda bilgi vermemektedir. Bu nedenle yaşam kalitesi ölçümleri astım kontrolünü daha objektif olarak değerlendirmeye yarayan FEV1 ya da PEF ölçümü gibi yöntemlerle desteklenmelidir (155).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 13.06.2017 tarih ve 15/04 sayı ile etik kurul onayı alındı ve çalışma başlatıldı.

Çalışma Ekim 2017- OCAK 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran, 18 yaş ve üzeri olup Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 kriterlerine göre astım tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 100 olgu ile yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran GINA kriterlerine göre astım tanısı almış,
2. 18 yaş ve üzeri erkek – kadın olgular.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

1. Astım dışında herhangi bir kronik solunum yolu rahatsızlığı olanlar,
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.

3.2. Çalışma protokolü

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran, 18 yaş ve üzeri olup GINA kriterlerine göre astım tanısı almış 100 hastanın demografik özellikleri, anamnez ve fizik muayeneleri, antropometrik değerlendirmeleri, ilaç kullanım öyküleri, eşlik eden sistemik hastalıkları kaydedildi, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve prick testleri yapıldı.

Total IgE düzeyi Cobas 6000 E601 cihazında kemilüminesans yöntemi ile, tam kan sayım parametreleri ise BC 6800 Mindray cihazı ile çalışıldı. NLO ve PLO sırayla tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı. Her bir hasta için, Astım Kontrol Testi (AKT), Mini Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (Mini-AQLQ), 'Short Form 36' (SF 36) Hayat Kalitesi Formu, Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HAD) yapıldı.

Çalışmamıza dahil edilen GINA kriterlerine göre astım tanısı alan 100 olgunun tamamı çalışma hakkında önceden bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

3.3.Astım kontrol testi

AKT geçerliliği ve güvenilirliği çalışılmış bir testtir (181-183). AKT'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Uysal ve ark tarafından gösterilmiştir. Çalışmamızda AKT yüz yüze görüşme yöntemiyle hekim tarafından uygulandı. AKT hastaların astım nedeniyle günlük aktivitelerinde etkilenme düzeyi, gündüz ve gece astım semptomlarının sıklığı, kurtarıcı ilaç gereksinimi ve hastalık kontrolünü kendisinin değerlendirmesini sağlayan beş ana başlıktan oluşan bir ankettir ve bu çalışmada Türkçe validasyonu yapılmış formu uygulanmıştır (184). Toplam puan 25 ise tam kontrol, 20-24 ise kısmi kontrol, 19 ve altı ise kontrolsüz olarak değerlendirildi (147).

3.4.Yaşam kalitesi anketi

Hastalara genel yaşam kalitesi hakkında bilgi edinmek için SF-36 ve Mini-AQLQ yaşam kalitesi uygulandı.

3.5. Solunum fonksiyon testi

Solunum fonksiyon testi (SFT), deneyimli bir personel tarafından, burun kapalıyken ve oturur pozisyonda üç kez tekrarlanarak, Cosmed Quark PFT marka spirometri cihazı ile yapıldı. FEV1 (Birinci saniye zorlu ekspiratuar volümü), FVC (Zorlu vital kapasite), MMF, FEV1/FVC (Tiffeneau indeksi) parametreleri ölçüldü ve en iyi değer kaydedildi.

Uygulanan anket sonuçları, solunum parametreleri ve muayene bulguları değerlendirilerek hastaya astım hakkında bilgi verilmiş, hastalığı ile birlikte nasıl yaşayacakları anlatılmıştır. Hasta uyumu açısından tedavide önemli olan cihaz seçimi hasta ile birlikte yapıldı sonrasında cihaz eğitimi verildi. Hastaların tedavileri, kılavuza göre düzenlendi. Eğitimlerde ek kronik hastalığı olanlara (diabet, hipertansiyon, hipotiroidi vb) ek hastalığı için gerekli konsültasyonlar yapılarak öneriler doğrultusunda tedaviler düzenlendi.

3.6. Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HAD):

100 astımlı hastanın ruhsal durumlarını değerlendirmek için HAD anketi dolduruldu. Bu sorgulama formu anksiyete ve depresyon ciddiyetini 4 puanlık skala ile (0'dan 3'e kadar) belirleyen 14 sorudan oluşmaktadır. 7 soru anksiyete, 7 soru depresyon ile ilgilidir (45, 51).

3.7. Deri Testi (Prick Testi):

Deri testi, alerjene özgü IgE'yi saptamada kullanılan tek in vivo yöntemdir. Deri testleri Backley tarafından 1865 yılında geliştirilmesinden beri alerjik hastalıkların tanısında birincil tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Prik test yöntemi 1924'te Lewis ve Grant tarafından tanımlanmıştır. Deri üzerine konan alerjen özütü prik testinde hipodermik iğne veya lanset 45°60° açı ile uygulanır. Prik testte iğne ile epidermis hafifçe kaldırılır (90). Epidermis kanamamalıdır. Her alerjen için ayrı iğne kullanılmalı, iğneler tek kullanımlık olmalıdır (90, 116). Test uygulandıktan sonra alerjen solüsyonunun fazlası nazikçe silinmelidir. Yanlış sonuçlara neden olmamak için dikkat edilmesi gereken diğer noktalar şunlardır: Her alerjen arasındaki uzaklık en az 2 cm olmalıdır, test konulurken kanamaya yol açılmamalı, ancak yanlış negatif sonuçlara neden olmamak için epidermis yeterince delinmelidir, alerjen solüsyonları test yüzeyinde birbirine karışmamalıdır (111). Testler konulduktan sonra pozitif kontrol (histamin, 10 mg/ml) ve negatif kontrol konulmalıdır. Alerjen reaksiyonları 15.-20. dakikada zirve pozitifliğe ulaşır ve histamin konulduktan 8-15 dakika sonra okunmalıdır. Test sonuçları değerlendirilirken hem eritem hem de endurasyon ölçülmelidir. Sadece endurasyon çapının ölçülmesini yeterli bulan merkezler de bulunmaktadır. Ölçüm yapılırken en geniş eritem/endurasyon çapı ve ona dik olan diğer en büyük çap ölçülür. Bu iki çap toplanıp ikiye bölünerek ortalama endurasyon çapı belirlenir (115). Test reaksiyonunun pozitif olarak değerlendirilebilmesi için negatif kontrolden >3 mm daha büyük endurasyon çapı olmalıdır. Negatif kontroldeki reaksiyon da 3 mm'den daha büyük olmamalıdır. Günümüzde kullanılan pozitif kontrol konsantrasyonlarında (histamin 10 mg/ml) 5-8 mm boyutlarında endurasyon beklenmektedir. Bu reaksiyonun saptanmadığı durumlarda cilt yanıtını bozan nedenler araştırılmalıdır. Bunlar başta H1 histamin reseptör antagonistleri, topikal kortikosteroidler, trisiklik antidepressanlar, dopamin, klonidin gibi ilaçların test öncesinde kullanılmış olmasıdır. Kronik böbrek yetmezliği, kronik hemodiyaliz,

kanser, spinal kord hasarı, periferik sinir hastalıkları (diyabetik nöropati) gibi durumlarda da cildin endurasyon yanıtının azaldığı bildirilmiştir (90). Pozitif test sonuçları alerjik duyarlanmayı göstermekle birlikte, alerjik hastalık tanısı için klinik öykü ile birlikte değerlendirilmelidir (115). Farklı toplumlarda %8-30 oranında asemptomatik duyarlanma olduğu bildirilmiştir (90). Testte kullanılacak alerjen solüsyonlarının standart konsantrasyonda ve stabil olmasına dikkat edilmelidir. Test sırasında kullanılacak alerjenler hastanın yaşı, yaşanan coğrafi bölgenin özellikleri ve klinik öyküye göre seçilmelidir (68). Epidermal testler genel olarak güvenli testlerdir. Sistemik reaksiyon sıklığı %0.26-0.52 arasında bildirilmiştir. Ölümcül reaksiyon bildirilmemiştir (118, 122). Prik/puncture testin tekrarlanmasını gerektiren diğer durumlar hastanın yeni bir ev hayvanı edinmesi veya yaşanan bölgenin değişmesi gibi yeni alerjenlere maruziyet ve venom immünoterapisinde tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılan prik testi titrasyonudur. Bunlar dışında epidermal testlerin tekrarı önerilmemektedir (90). Çalışmamızda tüm hastalara, ev tozu akarları (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*), kedi, köpek, küf mantarları, hamamböceği, ağaç polenleri, çayır-çimen karışımı antijenlerinden oluşan test paneli ile deri testi yapılmıştır.

3.8. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İki grubun ortalamaları 'student-t' testi veya Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişki 'pearson korelasyon' testi ile değerlendirildi. Grupların belirleyicilerini araştırmak için Multiple linear regresyon analizi yapıldı. Analiz sonuçları, ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak ifade edildi. p değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ekim 2017- OCAK 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran, 18 yaş ve üzeri olup Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 kriterlerine göre astım tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 100 olgu ile yapıldı. Kontrol grubu olarak 50 sağlıklı gönüllü alındı. Toplam 100 hastanın ve 50 sağlıklı gönüllünün demografik özellikleri, anamnez ve fizik muayeneleri, antropometrik değerlendirmeleri, ilaç kullanım öyküleri, eşlik eden sistemik hastalıkları kaydedildi, solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı. Çalışmamıza dahil edilen, GINA kriterlerine göre astım tanısı alan 100 olgunun tamamı çalışma hakkında önceden bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Total IgE düzeyi ve tam kan sayım parametreleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. NLO ve PLO sırayla tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı. Her bir hasta için, Astım Kontrol Testi (AKT), Mini Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (Mini-AQLQ), 'Short Form 36' (SF 36) Hayat Kalitesi Formu, Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HAD) ve prick testleri yapıldı. AKT ' ne göre hastaların 15' i tam kontrolde, 39' u kısmi kontrolde ve 46' sı kontrol altında değildi.

4.1. Tüm olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı

Astım hastalarının % 78 (n = 78)' i kadındı ve yaş ortalaması 44.4 ± 14.3 yılı. Okur-yazar olmayan 8 (% 8.0) kişi idi. Meslek olarak ise 61 (% 61.0) kişi ev hanımı, 11 (% 11) kişi memur, 13 (% 13) kişi öğrenci, 9 (% 9.0) kişi işçi, 4 (% 4.0) kişi emekli ve geriye kalan 2 (% 2.0) kişi ise diğer mesleklere mensuptu.

Sağlıklı gönüllülerin % 56 (n = 28)' sı kadındı ve yaş ortalaması 40.0 ± 16.4 yılı. Okur-yazar olmayan 2 (%4) kişi idi. Meslek olarak 1 (% 2) kişi ev hanımı, 14 (% 28) kişi memur, 28 (% 56) kişi öğrenci, 2 (% 4) kişi işçi, 5 (% 10) kişi emekli ve geriye kalan 1 (% 2) kişi ise diğer mesleklere mensuptu.

Astım hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında cinsiyet ($p = 0.005$), eğitim durumu ($p < 0.0001$), meslek ($p < 0.0001$), sigara kullanım durumu ($p = 0.02$), biomass maruziyeti ($p = 0,001$), ailede astım öyküsü ($p < 0.0001$), vücut kitle indeksi ($p < 0,0001$), biomass maruziyet süresi ($p = 0.001$) anlamlı düzeyde farklı saptandı. İki grubun yaş ortalamaları arasında ise anlamlı fark yoktu ($p = 0.090$) (**Tablo 6**).

Tablo 6. Olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı

		Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	P**
		Yüzde (Sayı)	Yüzde (Sayı)	
Cinsiyet	Kadın	% 78 (n = 78)	% 56 (n = 28)	0.005
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	% 8.0 (n = 8)	% 4.0 (n = 2)	< 0.0001
Meslek	Ev hanımı	% 61.0 (n = 61)	% 2 (n = 1)	< 0.0001
	Memur	% 11 (n = 11)	% 28 (n = 14)	
	Öğrenci	% 13 (n = 13)	% 56 (n = 28)	
	İşçi	% 9.0 (n = 9)	% 4 (n = 2)	
	Emekli	% 4.0 (n = 4)	% 10 (n = 5)	
	Diğer*	% 2.0 (n = 2)	% 2.0 (n = 1)	

*Diğer meslekler arasında, sporcu, çiftçi ve besici bulunmaktadır

**İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.2. Tüm olguların yaş, VKİ, astım tanı süresi ortalamaları, sigara öyküleri , biomass süresi dağılımı

Astımlıların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $29.7 \pm 6.0 \text{ kg / m}^2$ idi. Sigara kullanım öyküsüne bakıldığında, % 50 (n = 50)' si hiç sigara kullanmamış, % 29 (n = 29)' unun pasif maruziyeti vardı, % 14 (n = 14)' ü daha önce sigara kullanmış ve bırakmıştı, % 7 (n = 7)' si şu an aktif olarak sigara kullanmakta idi. % 58 (n = 58)' inin biomass maruziyeti vardı. Biomass maruziyeti süresi 27.4 ± 14.2 yıldır. Hastaların % 49 (n = 49)' unun ailesinde astım öyküsü vardı.

Sağlıklı gönüllülerin VKİ ortalaması $24.1 \pm 3.5 \text{ kg / m}^2$ idi. Sigara kullanım öyküsüne bakıldığında, % 80 (n = 40)' i hiç sigara kullanmamış, % 18 (n = 9)' i daha önce sigara kullanmış ve bırakmıştı, % 2 (n = 1)' si şu an aktif olarak sigara kullanmakta idi. % 92 (n = 46)' sinin biomass maruziyeti vardı. Biomass maruziyeti süresi 5.8 ± 3.3 yıldır. Hastaların % 14 (n = 7)' ünün ailesinde astım öyküsü mevcuttu (**Tablo 7**).

Tablo 7. Olguların sigara kullanım durumu, biomass maruziyeti, ailede astım öyküsü, astım tanı süresi ve VKİ dağılımı

		Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	p**
		Yüzde (Sayı)	Yüzde (Sayı)	
Sigara	Kullanmamış	% 50 (n = 50)	% 80 (n = 40)	0.02
	Pasif maruziyet	% 29 (n = 29)	—	
	Kullanmış, bırakmış	% 14 (n = 14)	% 18 (n = 9)	
	Kullanıyor	% 7 (n = 7)	% 2 (n = 1)	
Biomass maruziyeti	Var	% 58 (n = 58)	% 92 (n = 46)	0.001
Ailede astım öyküsü	Var	% 49 (n = 49)	% 14 (n = 7)	< 0.0001
		Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	p**
		Ortalama ± SS*	Ortalama ± SS*	
Yaş ortalaması		44.4 ± 14.3	40.0 ± 16.4	0.090
Astım tanı süresi		34.7 ± 14.3		
Vücut kitle indeksi		29.7 ± 6.0	24.1 ± 3.5	< 0.0001
Biomass maruziyet süresi		27.4 ± 14.2	5.8 ± 3.3	0.001

*Ortalama ve standart sapma

**İstatistiksel anlamlılık p<0.05

4.3. Olguların GÖRH, rinosinüzit, nazal polip, OSAS, ilaç ve besin alerjisi dağılımı

Astım hastalarının % 32 (n = 32)' sinde atopi, % 42 (n = 42)' sinde Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), % 58 (n = 58)' inde rinosinüzit, % 16 (n = 16)' sında nazal polip, % 11 (n = 11)' inde Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), % 5 (n = 5)' inde ilaç alerjisi, % 5 (n = 5)' inde besin alerjisi saptandı.

Sağlıklı gönüllülerin % 2 (n = 1)' sinde atopi, % 10 (n = 5)' unda GÖRH, % 30 (n = 15)' unda rinosinüzit, % 2 (n = 1)' sinde nazal polip, % 4 (n = 2)' ünde OSAS, % 2 (n = 1)' sinde İlaç alerjisi saptandı. Sağlıklı gönüllülerde besin alerjisi saptanmamıştır.

Astım hastalarında sağlıklı gönüllülere göre atopi (p < 0.0001), GÖRH (p < 0.0001), rinosinüzit (p = 0.001) ve nazal polipi (p = 0.011) olan kişilerin sayısı anlamlı düzeyde fazladır. OSAS (p = 0.221), İlaç alerjisi (p = 0.664) ve besin alerjisi (p = 0.170) olanların sayıları açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (**Tablo 8**).

Tablo 8. Olguların GÖRH, Rinosinüzit, Nazal polip, OSAS, İlaç alerjisi, Besin alerjisi Durumları

		Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	p*
		Yüzde (Sayı)	Yüzde (Sayı)	
GÖRH	Var	% 42 (n = 42)	% 10 (n = 5)	< 0.0001
Rinosinüzit	Var	% 58 (n = 58)	% 30 (n = 15)	0.001
Nazal Polip	Var	% 16 (n = 16)	% 2 (n = 1)	0.011
OSAS	Var	% 11 (n = 11)	% 4 (n = 2)	0.221
İlaç alerjisi	Var	% 5 (n = 5)	% 2 (n = 1)	0.664
Besin alerjisi	Var	% 5 (n = 5)	% 0 (n = 0)	0.170

*İstatistiksel anlamlılık p<0.05

4.4. Tüm olguların atopi durumu ve cilt testi alerjenlerinin dağılımı

Astımlıların 32' sinde ve sağlıklı gönüllülerin 1' inde atopi saptandı. Cilt testi yapıldığında hastalardan 30 olgu (%30) herhangi bir allerjene karşı pozitif cilt reaksiyonu verdi. Cilt testi pozitifliği saptanan 30 olguda alerjen dağılımına bakıldığında; 17 olguda (%56.6) ev tozu akarına; 15 olguda (%50) polenlere; 4 olguda (%13.3) cereals (hububat polenleri)' a ; 3 olguda (%10) Blatella Germanica (hamam böceği)' ya ve 1 olguda (%3.3) penicillum mix'e karşı duyarlılık saptandı. Yine astımlı hastalardan 5' inde besin alerjisi de vardı. Ancak alerjen duyarlılığı ile besin alerjisi arasında pozitif ilişki izlenmedi. Sağlıklı 50 gönüllünün sadece 1' inde polen ve küf mantarı alerjen duyarlılığı izlendi (**Tablo 9**).

Tablo 9. Cilt testi pozitifliği saptanan 30 olguda alerjen dağılımı

n=30	n	%
Ev tozu akarı (D. Farinae-D. Pteronyssinus)	17	56.6
Polen	15	50
Cereals (hububat polenleri)	4	13.3
Blatella Germanica (hamam böceği)	3	10
Penicillum mix (küf mantarları)	1	3.3

4.5. Astımlıların eşlik eden hastalıklarının dağılımı

Çalışmaya katılan 100 astım tanılı hastada başka bir kronik hastalığın varlığı incelendiğinde 42 olguda (% 42) başka bir kronik hastalık mevcuttu. 20 hastada hipertansiyon, 11 hastada diabet, 8 hastada hipotiroidi, 4 hastada koroner arter hastalığı (KAH) saptandı; 21 hastada diğer kronik hastalıklar tespit edildi. 58'inde ise hiçbir kronik hastalığın bulunmadığı görüldü (**Tablo 10**).

Tablo 10. Astım tanılı hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı

n=100	n	%
Hipertansiyon	20	20
Diyabet	11	11
Hipotiroidi	8	8
KAH	4	4
Diğer *	5	5

*Osteoporoz, ailesel akdeniz ateşi, spondiloartrit, romatoid artrit

4.6. Astımlıların kortikosteroid kullanım dağılımı

Astım hastalarının % 24 (n = 24)' ü son bir yıl içerisinde, % 41 (n = 41)' i tanıdan bu yana steroid kullanmıştı. Steroid kullanma sayıları ortalaması son bir yıl içerisinde 1.5 ± 0.8 ve tanıdan bu yana 4.4 ± 4.7 idi. Son bir yıl içerisinde % 42 (n = 42)' sinin plansız başvurusu olmuş, % 53 (n = 53)' ünün ise tanıdan bu yana plansız başvurusu olmuştu. Plansız başvuru sayıları ortalaması son bir yıl içerisinde 4.7 ± 4.2 ve tanıdan bu yana 14.2 ± 18.2 idi (**Tablo 11**).

Tablo 11. Steroid Kullanımı ve Plansız Başvuru Durumları

n = 100	Durum	Yüzde (Sayı)
Son bir yıl içerisinde steroid kullanımı	Var	% 24 (n = 24)
Tanıdan bu yana steroid kullanımı	Var	% 41 (n = 41)
Son bir yıl içerisinde plansız başvuru	Var	% 42 (n = 42)
Tanıdan bu yana plansız başvuru	Var	% 53 (n = 53)
n = 100	Ortalama	Standart Sapma
Son bir yıl içerisinde steroid kullanımı sayısı	1.5	0.8
Tanıdan bu yana steroid kullanımı sayısı	4.4	4.7
Son bir yıl içerisinde plansız başvuru sayısı	4.7	4.2
Tanıdan bu yana plansız başvuru sayısı	14.2	18.2

4.7. Astımlıların ilaç kullanım dağılımı

Astım hastalarının 50' si İn hale kortikosteroid (İKS) + uzun etkili beta 2 agonist (LABA) + montelukast (LTRA); 34' ü Kombine ilaç,

6' sı Kombine ilaç + kısa etkili beta 2 agonist (SABA); 4' ü Kombine ilaç + LTRA + SABA, 3' ü Kombine ilaç + tiotropium (Antikolinerjik), geriye kalan üç hastanın biri Kombine ilaç + LTRA + allerjen immünoterapi (AİT), biri Kombine ilaç + LTRA + antiimmünglobulin E, biri de Kombine ilaç + LTRA + AK + antiimmünglobulin E kullanmaktadır (**Tablo 12**).

Tablo 12. Astımlıların ilaç kullanım dağılımı

n = 100	Yüzde (Sayı)
Kombine ilaç (LABA + inhale steroid) + LTRA	% 50 (n = 50)
Kombine ilaç	% 34 (n = 34)
Kombine ilaç + SABA	% 6 (n = 6)
Kombine ilaç + LTRA + SABA	% 4 (n = 4)
İKS + SABA + AK	% 3 (n = 3)
Diğer*	% 3 (n = 3)

*Bir kişi inhale kortikosteroid + uzun etkili beta 2 agonist + montelukast + allerjen immünoterapi, bir kişi inhale kortikosteroid + uzun etkili beta 2 agonist + montelukast + antiimmünglobulin E ve bir kişi de inhale kortikosteroid + uzun etkili beta 2 agonist + montelukast + tiotropium + antiimmünglobulin E kombinasyonu kullanmaktadır.

4.8. Olguların laboratuvar parametreleri

Astım hastalarının nötrofil ortalaması $5056.7 \pm 1884.3 / \text{mm}^3$, lenfosit ortalaması $2556.6 \pm 841.3 / \text{mm}^3$, trombosit ortalaması $280330 \pm 59994 / \text{mm}^3$, MPV ortalaması $9.9 \pm 0.9 \text{ fl}$, PDW ortalaması $15.9 \pm 0.3 \text{ fl}$, PCT ortalaması 0.27 ± 0.05 , NLR ortalaması 2.2 ± 1.6 , PLR ortalaması 128.5 ± 111.5 , eozinofil sayısı ortalaması $344.3 \pm 416.1 / \text{mm}^3$, eozinofil yüzdesi ortalaması 3.7 ± 3.9 ve total IgE ortalaması $197.6 \pm 402.4 \text{ IU / mlt}$ idi.

Sağlıklı gönüllülerin nötrofil ortalaması $4633.4 \pm 1390.6 / \text{mm}^3$, lenfosit ortalaması $2282.2 \pm 610.0 / \text{mm}^3$, trombosit ortalaması $255240.0 \pm 59537.8 / \text{mm}^3$, MPV ortalaması $9.8 \pm 1.0 \text{ fl}$, PDW ortalaması $16.0 \pm 0.4 \text{ fl}$, PCT ortalaması 0.24 ± 0.05 , NLR ortalaması 2.0 ± 0.7 , PLR ortalaması 118.3 ± 38.6 , eozinofil sayısı ortalaması $176.6 \pm 130.6 / \text{mm}^3$, eozinofil yüzdesi ortalaması 2.4 ± 2.0 , total IgE ortalaması $96.6 \pm 140.4 \text{ IU / ml}$ idi.

Astım hastalarının lenfosit ($2556.6 \pm 841.3 / \text{mm}^3$ ve $2282.2 \pm 610.0 / \text{mm}^3$, $p = 0.04$, sırasıyla), trombosit ($280330 \pm 59994 / \text{mm}^3$ ve $255240.0 \pm 59537.8 / \text{mm}^3$, $p = 0.01$, sırasıyla), PCT (0.27 ± 0.05 ve 0.24 ± 0.05 , $p=0.008$, sırasıyla), eozinofil yüzdesi (3.7 ± 3.9 ve 2.4 ± 2.0 , $p = 0.03$, sırasıyla) ve eozinofil sayıları ($344.3 \pm 416.1 / \text{mm}^3$ ve $176.6 \pm 130.6 / \text{mm}^3$, $p = 0.006$, sırasıyla) sağlıklı gönüllülere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. İki grup arasında nötrofil ($p = 0.1$), MPV ($p = 0.8$), PDW ($p = 0.1$), NLR ($p = 0.6$), PLR ($p = 0.5$), IgE ($p = 0.08$) değerleri açısından anlamlı fark yoktur (**Tablo 13**).

Tablo 13. Nötrofil, Lenfosit, Trombosit, MPV, PDW, NLR, PLR, Eozinofil Sayı ve Yüzdesi, IgE değerleri

	Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	p**
	Ortalama \pm SS*	Ortalama \pm SS*	
Nötrofil	5056.7 ± 1884.3	4633.4 ± 1390.6	0.1
Lenfosit	2556.6 ± 841.3	2282.2 ± 610.0	0.04
Trombosit	280330 ± 59994	255240 ± 59537	0.01
MPV	9.9 ± 0.9	9.8 ± 1.0	0.8
PDW	15.9 ± 0.3	16.0 ± 0.4	0.1
PCT	0.27 ± 0.05	0.24 ± 0.05	0.008
NLR	2.2 ± 1.6	2.0 ± 0.7	0.6
PLR	128.5 ± 111.5	118.3 ± 38.6	0.5
Eozinofil sayısı	344.3 ± 416.1	176.6 ± 130.6	0.006
Eozinofil yüzdesi	3.7 ± 3.9	2.4 ± 2.0	0.03
IgE	197.6 ± 402.4	96.6 ± 140.4	0.08

*Ortalama ve standart sapma

**İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.9. HAD sonuçlarının karşılaştırması

Astım hastalarının Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) skorları, anksiyete için 8.9 ± 3.8 ' dir; depresyon için 5.4 ± 3.5 ' tir. Sağlıklı gönüllülerin HAD skorları, anksiyete için 10.2 ± 3.4 ' tür; depresyon için 9.0 ± 2.7 ' dir. Sağlıklı gönüllülerin HAD anksiyete ($p = 0.04$) ve depresyon ($p < 0.0001$) skorları anlamlı düzeyde yüksek saptandı (**Tablo 14**).

Tablo 14. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Skorları

	Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	p**
	Ortalama \pm SS*	Ortalama \pm SS*	
HAD anksiyete	8.9 ± 3.8	10.2 ± 3.4	0.04
HAD depresyon	5.4 ± 3.5	9.0 ± 2.7	< 0.0001

*Ortalama ve standart sapma

**İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.10. SF-36 sonuçlarının karşılaştırması

Astım hastalarının SF – 36 bileşenleri skorlarına bakıldığında, fiziksel fonksiyon 70.5 ± 26.0 ; sosyal fonksiyon 77.2 ± 23.4 ; ağrı 63.8 ± 28.9 ; enerji 61.0 ± 25.5 ; emosyonel rol kısıtlılığı 68.6 ± 42.8 ; fiziksel rol kısıtlılığı 51.7 ± 46.5 ; mental sağlık 70.4 ± 25.5 ; sağlık genel algısı 54.4 ± 25.5 ' tir

Sağlıklı gönüllülerin SF – 36 bileşenleri skorlarına bakıldığında, fiziksel fonksiyon 89.6 ± 17.1 ; sosyal fonksiyon 71.6 ± 21.6 ; ağrı 71.0 ± 19.1 ; enerji 62.4 ± 21.0 ; emosyonel rol kısıtlılığı 65.3 ± 38.1 ; fiziksel rol kısıtlılığı 85.0 ± 27.6 ; mental sağlık 63.8 ± 21.2 ; sağlık genel algısı 64.4 ± 19.3 ' tür

Astım hastalarının fiziksel fonksiyon ($p < 0.0001$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p < 0.0001$) ve sağlık genel algısı ($p = 0.01$) skorları sağlıklı gönüllülere göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Mental sağlık ($p = 0.1$), sosyal fonksiyon

($p = 0.1$), ağrı ($p = 0.1$), enerji ($p = 0.7$), emosyonel rol kısıtlılığı ($p = 0.6$) skorları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 15**).

Tablo 15.SF – 36 Bileşenleri Skorları

	Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	p**
	Ortalama ± SS*	Ortalama ± SS*	
Fiziksel fonksiyon	70.5 ± 26.0	89.6 ± 17.1	< 0.0001
Sosyal fonksiyon	77.2 ± 23.4	71.6 ± 21.6	0.1
Ağrı	63.8 ± 28.9	71.0 ± 19.1	0.1
Enerji	61.0 ± 25.5	62.4 ± 21.0	0.7
Emosyonel rol kısıtlılığı	68.6 ± 42.8	65.3 ± 38.1	0.6
Fiziksel rol kısıtlılığı	51.7 ± 46.5	85.0 ± 27.6	< 0.0001
Mental sağlık	70.4 ± 25.5	63.8 ± 21.2	0.1
Sağlık genel algısı	54.4 ± 25.5	64.4 ± 19.3	0.01

*Ortalama ve standart sapma

**İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.11. Mini-AQLQ sonuçlarının karşılaştırması

Astım hastalarının Mini-AQLQ puanlarına bakıldığında, belirtiler puanı 4.6 ± 1.5 ; faaliyet kısıtlaması puanı 4.9 ± 1.4 ; duygu işlev puanı 5.0 ± 1.6 ; çevresel puan 2.8 ± 1.7 dir (**Tablo 16**).

Tablo 16. Mini-AQLQ puanları

n = 100	Ortalama	Standart Sapma
Belirtiler	4.6	1.5
Faaliyet kısıtlaması	4.9	1.4
Duygu işlev	5.0	1.6
Çevresel	2.8	1.7

4.12. SFT parametreleri dağılımı

Astım grubunda sağlıklı gönüllülere göre FEV1 (81.3 ± 15.8 ve 95.2 ± 9.3 , $p < 0.0001$, sırasıyla), FEV1 / FVC (84.7 ± 8.8 ve 88.8 ± 5.7 ; $p = 0.004$, sırasıyla) ve MMF (72.8 ± 24.3 ve 91.7 ± 18.2 ; $p < 0.0001$, sırasıyla) değerleri önemli derecede daha düşük saptandı (**Tablo 17**).

Tablo 17. Olguların SFT sonuçları

	Astım (n = 100)	Gönüllü (n = 50)	p**
	Ortalama \pm SS*	Ortalama \pm SS*	
FEV1	81.3 ± 15.8	95.2 ± 9.3	< 0.0001
FEV1/FVC	84.7 ± 8.8	88.8 ± 5.7	0.004
MMF	72.8 ± 24.3	91.7 ± 18.2	< 0.0001

*Ortalama ve standart sapma

**İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.13. Astımlı olguların kontrol düzeyleri dağılımı

Astım hastalarının AKT sonucu ortalaması 18.5 ± 5.4 ' tür. Grubun % 46 (n = 46)' sında astım hastalığı kontrol altında değildir, % 39 (n = 39)' unda kısmi kontrol altındadır ve % 15 (n = 15)' inde ise tam kontrol altındadır (**Tablo 18**) .

Yaşlar açısından, kontrolsüz ve kısmi kontrol arasında ($p = 0.234$), kontrolsüz ve tam kontrol arasında ($p = 0.069$), kısmi kontrol ve tam kontrol ($p = 1.000$) arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı.

Tablo 18. AKT sonuçları

n = 100	Yüzde (Sayı)
Kontrol altında değil	% 46 (n = 46)
Kısmi kontrol	% 39 (n = 39)
Tam kontrol	% 15 (n = 15)
n = 100	Ortalama Standart Sapma
AKT sonucu	18.5 5.4

4.14. Astım tanılı hastaların AKT' ne göre oluşturulan sub-gruplarının laboratuvar parametreleri, yaşam kalitesi anketleri, SFT, HAD skoru değerlerinin özellikleri

Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; nötrofil sayıları, trombosit sayıları, lenfosit sayıları, MPV, PCT, PDW, NLR, PLR ve total IgE, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi açısından, astımlı hastaların sub-grupları arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı.

SF – 36 alt bileşenleri ile yapılan karşılaştırmada;

Tam kontrol hastaların fiziksel fonksiyon skorları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,0001$).

Tam kontrol hastaların sosyal fonksiyon skorları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,0001$).

Tam kontrol hastaların ağrı skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,0001$) ve kısmi kontrol hastaların ağrı skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,029$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tam kontrol hastaların enerji skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,0001$) ve kısmi kontrol hastaların enerji skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,003$), kısmi kontrol hastaların tam kontrol hastalara göre ($p = 0,003$) enerji skorları anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Emosyonel rol kısıtlılığı açısından, sub-gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Tam kontrol hastaların fiziksel rol kısıtlılığı skorları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,001$).

Tam kontrol hastaların mental sağlık skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,0001$) ve kısmi kontrol hastaların mental sağlık skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,032$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tam kontrol hastaların genel sağlık algısı skorları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,010$).

Tam kontrol hastaların fiziksel skorları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,0001$).

Tam kontrol hastaların mental skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,0001$) ve kısmi kontrol hastaların mental skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,012$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Sigara içilen yıl sayısı açısından;

Kısmi kontrol hastaların sigara içilen yıl sayıları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,031$),

Biomass maruziyet süreleri açısından, sub-gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı.

Solunum Fonksiyon Testi incelendiğinde;

FEV1, FEV1 / FVC, MMF değerinde sub-gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı.

HAD skorları incelendiğinde;

Tam kontrol hastaların HAD anksiyete skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,016$) ve kısmi kontrol hastaların HAD anksiyete skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,029$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tam kontrol hastaların HAD depresyon skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,040$) ve kısmi kontrol hastaların HAD depresyon skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,037$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

VKİ açısından sub-gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı bulunmuştur.

Hastalık süresi açısından, sub-gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı bulunmuştur. Tam kontrol hastaların tanı yaşı kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde fazladır ($p = 0,013$).

Tanıdan bu yana üç günden uzun süre steroid kullanma sayısı açısından, sub-gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı.

Mini-AQLQ komponentleri ile yapılan karşılaştırmada;

Tam kontrol hastaların belirtiler skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,0001$) ve kısmi kontrol hastaların belirtiler skorları kontrolsüz hastalara göre ($p = 0,002$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tam kontrol hastaların faaliyet skorları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,0001$).

Tam kontrol hastaların duygusal skorları kontrolsüz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,0001$).

Çevresel skor açısından ise sub-gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı (**Tablo 19-24**).

Tablo 19. AKT' ne göre astım sub-gruplarının demografik verileri, yaş, cinsiyet, VKİ, sigara öyküleri dağılımı

Veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

n=100			
	Tam kontrol (AKT \geq 25) Grup 1	Kısmi kontrol (AKT:20-24) Grup 2	Kontrolsüz (AKT \leq 19) Grup 3
Yaş	47.6 \pm 13.1	47.6 \pm 14.3	40.5 \pm 14.0
Sigara öyküsü/yıl	3.6 \pm 0.6	3.2 \pm 0.9	3.0 \pm 0.9
Biomass süre/yıl	29.3 \pm 15.0	28.6 \pm 14.7	25.2 \pm 13.6
VKİ	29.9 \pm 5.7	29.5 \pm 4.9	29.9 \pm 6.9
Hastalık süresi	9.9 \pm 9.8	9.5 \pm 7.7	12.9 \pm 9.9
Tanı yaşı	38.8 \pm 11.5	38.7 \pm 13.1	29.9 \pm 14.7 [∞]
Tanıdan bu yana 3 günden uzun steroid kullanımı sayısı	1.4 \pm 0.5	1.61 \pm 0.49	1.60 \pm 0.49

^Δ Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$.

[∞] Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$.

Tablo 20. AKT' ne göre astım sub-gruplarının laboratuvar parametreleri
Veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

n=100			
	Tam kontrol (AKT \geq 25) Grup 1	Kısmi kontrol (AKT:20-24) Grup 2	Kontrolsüz (AKT \leq 19) Grup 3
Nötrofil	4464.0 \pm 1148.7	5040.5 \pm 1281.7	5263.6 \pm 2419.3
Lenfosit	2420.6 \pm 577.1	2522.5 \pm 696.1	2629.7 \pm 1015.8
Trombosit	289.9 \pm 49.1	266.1 \pm 59.1	289.2 \pm 62.6
MPV	9.6 \pm 0.6	9.9 \pm 0.7	9.9 \pm 1.0
PCT	0.27 \pm 0.04	0.25 \pm 0.05	0.28 \pm 0.05
PDW	15.8 \pm 0.2	15.9 \pm 0.2	15.9 \pm 0.3
NLR	1.9 \pm 0.5	2.4 \pm 2.1	2.2 \pm 1.4
PLR	123.3 \pm 24.3	138.6 \pm 170.9	121.6 \pm 48.9
Total IgE	324.8 \pm 681.2	218.0 \pm 463.2	138.7 \pm 146.3
Eozinofil yüzdesi	3.5 \pm 3.0	3.3 \pm 3.2	4.1 \pm 4.6
Eozinofil sayısı	293.3 \pm 355.6	318.2 \pm 345.8	383.0 \pm 487.5

Tablo 21. AKT' ne göre astım sub-gruplarının SF-36 sonuçlarının karşılaştırması

Veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

	Tam kontrol (AKT \geq 25) Grup 1	Kısmi kontrol (AKT:20-24) Grup 2	Kontrolsüz (AKT \leq 19) Grup 3
Fiziksel fonksiyon	73.3 \pm 24.3	82.3 \pm 21.2	59.5 \pm 26.1 [∞]
Sosyal fonksiyon	84.2 \pm 24.6	87.8 \pm 16.7	65.9 \pm 23.2 [∞]
Ağrı	71.2 \pm 23.8	76.2 \pm 28.0	51.0 \pm 26.1 ^{X∞}
Enerji	71.0 \pm 20.3	72.9 \pm 20.5 [¥]	47.7 \pm 24.6 ^{X∞}
Emosyonel rol kısıtlılığı	77.8 \pm 41.1	78.6 \pm 38.6	57.2 \pm 44.8
Fiziksel rol kısıtlılığı	56.6 \pm 44.7	70.5 \pm 41.7	34.2 \pm 45.1 [∞]
Mental sağlık	77.8 \pm 20.9	80.2 \pm 20.0	59.6 \pm 27.1 ^{X∞}
Genel sağlık algısı	58.0 \pm 24.4	62.1 \pm 22.5	46.7 \pm 24.2 [∞]
Fiziksel skor	12.0 \pm 4.7	13.9 \pm 3.7	9.0 \pm 4.4 [∞]
Mental skor	22.2 \pm 5.9	23.1 \pm 5.3	16.4 \pm 6.4 ^{X∞}

^XGrup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık p< 0.005.

[∞]Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık p< 0.005.

[¥]Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık p< 0.005.

Tablo 22. AKT' ne göre astım sub-gruplarının SFT parametreleri
Veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

n=100			
	Tam kontrol (AKT \geq 25) Grup 1	Kısmi kontrol (AKT:20-24) Grup 2	Kontrolsüz (AKT \leq 19) Grup 3
FEV1	83.6 \pm 19.7	80.4 \pm 14.3	81.3 \pm 16.0
FEV1/FVC	85.7 \pm 6.2	83.6 \pm 10.0	85.4 \pm 8.5
MMF	76.1 \pm 25.4	70.5 \pm 22.9	73.6 \pm 25.5

Tablo 23. AKT' ne göre astım sub-gruplarının HAD skorları
Veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

	Tam kontrol (AKT \geq 25) Grup 1	Kısmi kontrol (AKT:20-24) Grup 2	Kontrolsüz (AKT \leq 19) Grup 3
HAD Anksiyete	7.6 \pm 2.4	7.9 \pm 3.5	10.1 \pm 4.1 ^{X∞}
HAD Depresyon	4.0 \pm 3.0	4.6 \pm 3.4	6.5 \pm 3.4 ^{X∞}

^XGrup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık p< 0.005.

^{∞} Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık p< 0.005.

Tablo 24. AKT' ne göre astım sub-gruplarının AQLQ sonuçlarının karşılaştırması

Veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

n=100			
	Tam kontrol (AKT \geq 25) Grup 1	Kısmi kontrol (AKT:20-24) Grup 2	Kontrolsüz (AKT \leq 19) Grup 3
Belirtiler	5.3 \pm 1.3	5.6 \pm 0.89	3.6 \pm 1.4 ^{X∞}
Faaliyet	5.1 \pm 1.5	5.8 \pm 1.0	4.0 \pm 1.3 ^{∞}
Duygusal	5.2 \pm 1.4	5.8 \pm 1.0	4.3 \pm 1.7 ^{∞}
Çevresel	3.4 \pm 1.8	3.1 \pm 1.8	2.4 \pm 1.3

^XGrup 1 ile karşılaştırma için istatistiksel anlamlılık p< 0.005.

^{∞} Grup 2 ile karşılaştırma için istatistiksel anlamlılık p< 0.005.

4.15. Astım tanılı hastaların Mini-AQLQ komponentlerinin belirleyicileri

Astım spesifik hayat kalitesinin tüm komponentleri ile hastalık kontrolü arasında yaş, cinsiyet, anksiyete, VKİ ve FEV1/FVC oranı göz önüne alındığında anlamlı ilişki vardır. Hastalık kontrolü azaldıkça Mini-AQLQ komponentlerinden alınan skorlar anlamlı düzeyde azalmaktadır.

HAD anksiyete skoru arttıkça, belirtiler, faaliyet ve duygusal skorlar anlamlı düzeyde azalırken, çevresel skorlarda anlamlı değişiklik olmamaktadır (**Tablo 25**).

Tablo 25. Astımlı hastaların hastalık spesifik hayat kalitesi Mini-AQLQ komponentlerinin multiple linear regresyon analizine göre belirleyicileri

	BELİRTİLER		FAALİYET		DUYGUSAL		ÇEVRESEL	
	β^*	p^{**}	β	p	β^*	p	β	p
R^2	%29		%24		%17		%0.4	
Yaş	0.02	0.7	0.05	0.5	0.11	0.2	-0.19	0.05
Cinsiyet	0.05	0.5	0.08	0.3	0.08	0.3	0.18	0.06
Hastalık kontrolü	0.42	0.001	0.32	0.001	0.21	0.02	0.22	0.02
HAD Anksiyete	-0.25	0.04	-0.22	0.01	-0.31	0.001	-0.17	0.08
VKİ	-0.11	0.1	-0.20	0.02	0.02	0.7	-0.14	0.1
FEV1/FVC	0.01	0.8	-0.04	0.6	0.04	0.6	-0.13	0.1

* β : Standardize regresyon katsayısı

R^2 : bağımsız değişkenlerin açıkladığı bağımlı değişkendeki varyansın yüzdesini gösterir

**İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.16. Astım tanılı hastalarda Solunum Fonksiyon Testlerinin belirleyicileri

Eozinofil sayısı arttıkça FEV1 ve FEV1/FVC değerinin anlamlı düzeyde azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 26**).

Tablo 26. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon teslerinin multiple linear regresyon analizine göre belirleyicileri

Beklenenin % FEV1 değeri			FEV1/FVC	
	β	p	β	p
R ²	%10		%34	
Eozinofil sayısı	-0.34	0.01	-0.59	0.0001
Sigara yıl/paket	0.004	0.9	-0.12	0.3
cinsiyet	0.08	0.5	-0.16	0.1
VKI	-0.06	0.6	0.14	0.3
Yaş	0.6	0.6	0.18	0.1
Hastalık süresi	-0.18	0.2	0.13	0.2

* β : Standardize regresyon katsayısı

R²: bağımsız değişkenlerin açıkladığı bağımlı değişkendeki varyansın yüzdesini gösterir

İstatistiksel anlamlılık p<0.05

4.17. Astım tanılı hastalarda FEV1 ve FVC parametrelerinin biomass süresi ile ilişkisi

Biomass ile FEV1 (r = -0,33; p = 0,008) ve FVC (r = -0,40; p = 0,001) arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardır (**Tablo 27-28**).

Tablo 27. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon tesleri ve biomass süresinin korelasyonu

	FEV1		FVC	
	r	p değeri	r	p değeri
Biomass süresi	-0.33	0.008	-0.40	0.001

r: Korelasyon katsayısı

İstatistiksel anlamlılık p<0.05

Tablo 28. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon teslerine multiple linear regresyon analizine göre biomass süresinin etkisi

Beklenenin % FEV1 değeri		
	β	p
R^2	% 12	
Biomass süresi	-0.27	0.02
cinsiyet	0.22	0.07
VKI	-0.17	0.1
Yaş	-0.07	0.6

* β : Standardize regresyon katsayısı

R^2 : bağımsız değişkenlerin açıkladığı bağımlı değişkendeki varyansın yüzdesini gösterir

İstatistiksel anlamlılık p<0.05

Yaş, cinsiyet, VKI göz önüne alındığında biomass süresi FEV1 değerini önemli olarak belirlemektedir. Ancak bu analize sigara paket yılı ilave edildiğinde; biomass süresinin önemi ortadan kalkmaktadır.

4.18. Astım tanılı hastalarda PCT değeri ile FEV1/FVC ilişkisi

PCT arttıkça FEV1/FVC' nin anlamlı düzeyde arttığı sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 29**).

Tablo 29. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon teslerine multiple linear regresyon analizine göre PCT değerinin etkisi

FEV1/FVC değeri		
	β	p
R ²	%0.09	
PCT	0.33	0.02
Sigara yıl/paket	-0.07	0.5
cinsiyet	-0.24	0.09
VKI	0.15	0.2
Yaş	0.20	0.1
Hastalık süresi	0.01	0.9

* β : Standardize regresyon katsayısı

R²: bağımsız değişkenlerin açıkladığı bağımlı değişkendeki varyansın yüzdesini gösterir

İstatistiksel anlamlılık p<0.05

4.19. Astım tanılı hastalarda total IgE değerinin eozinofil sayısı-yüzdesi ve FVC ile ilişkisi

Total IgE ile FVC (r = 0,18; p = 0,02), eozinofil yüzdesi (r = 0,21; p = 0,008) ve eozinofil sayısı (r = 0,18; p = 0,002) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır (**Tablo 30**).

Tablo 30. IgE ile eozinofil sayısı-yüzdesi ve FVC korelasyonu

	FVC		EOZİNOFİL YÜZDESİ		EOZİNOFİL SAYISI	
	r	p*	r	p*	r	p*
Total IgE	0.18	0.02	0.21	0.008	0.18	0.002

r: Korelasyon katsayısı

*İstatistiksel anlamlılık p<0.05

5. TARTIŞMA

Astım kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır; kontrolün sağlanması ise ancak inflamasyonun tedavi ile baskılanmasıyla elde edilebilir, böylece astım ile ilişkili semptomlar ve bronkokonstrüksiyon düzeltilir. Astım tanısı, takibi ve tedavisinde hastalığın özelliklerini değerlendiren çeşitli testler ve yöntemler mevcuttur ancak bu yöntemlerin çoğu invazif, zaman alıcı, zor ve maliyeti yüksek metodlardır. Bu nedenle daha basit, hızlı, kolay uygulanabilir, noninvazif yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kontrolü klinik olarak değerlendirmek üzere hazırlanmış ve onaylanmış olan astım kontrol testi de skorlaması basit, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir bir araçtır. Astım kontrol testinde sorulara hastaların verdikleri yanıtlara göre en düşükten yükseğe doğru bir puanlama sistemi geliştirilmiş ve farklı astım kontrol düzeylerini ayırt etmeye yarayan sayısal değerler saptanmıştır.

Literatürde astım kontrol testinin, yaşam kalitesi, solunum fonksiyonları ve inflamasyon belirteçleri ile olan ilişkisini ayrı ayrı araştıran çalışmalar vardır. Çok merkezli INSPIRE ve AIRE çalışmalarının sonuçları incelendiğinde anketle değerlendirilen kontrol derecesiyle, hastaların astımını kendi algılama düzeyleri arasında büyük uyumsuzluk olduğu görülmüştür (211). AIRET çalışmasının verilerinde GINA'da belirlenen kontrol düzeyine göre Türkiye'deki hastaların % 45'inin kontrol altında olduğu bildirilmiştir (212, 213).

Astım kontrol testi skoru ile astım kontrol düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen Bateman tarafından yapılan bir çalışmada kontrol altına alınamayan astım hastalığı olan toplam 3421 hastada, flutikazon-salmeterol kombinasyonu ve tek başına flutikazonun astım kontrolündeki yeterlilikleri karşılaştırılmıştır. Başlangıç kontrolünün zayıf olduğu grupta, yüksek doz inhale kortikosteroid kullanılmasına rağmen, hastaların büyük bir kısmında astım tam anlamıyla kontrol altına alınamamıştır. Bu sonuç, bazı astımlı hastalarda astım kontrolünün inflamasyonun tümüyle baskılanamaması nedeni ile tam anlamıyla sağlanamayabileceğini göstermiştir (214).

Astım, hastaların hayatını, emosyonel, fiziksel ve sosyal açılarından da etkileyen kronik bir hastalıktır. Sazlıdere'nin yaptığı çalışmada astım kontrol düzeyi ile yaşam

kalitesi anketi arasında anlamlı fark bulunmuştur (215). Schatz ise, 542 astım hastasına evde rastgele örnekleme ile anket uygulamış; Mini-AQLQ ile AKT korelasyonu değerlendirmiş ve semptomlar ve aktivite durumunu iyi yansıttığını, fakat çevresel durumu daha az yansıttığı bildirilmiştir (216). Olgulara uygulanan yaşam kalitesi anketi sonuçlarına göre çalışmamızda; astım spesifik hayat kalitesinin tüm komponentleri ile hastalık kontrolü arasında yaş, cinsiyet, anksiyete, VKİ ve FEV1/FVC oranı göz önüne alındığında anlamlı ilişki vardır. Astımlı hastalarda hastalık kontrolü azaldıkça Mini-AQLQ komponent skorları düşmektedir. Astımlı hastaların HAD anksiyete skoru arttıkça hayat kalitesinin çevresel komponent hariç; belirtiler, faaliyet, duygusal komponent skorları düşmektedir.

Çalışmamızın bu bulguları daha önceki çalışmalarda saptandığı gibi astımlı olgularda yaşam kalitesinin etkilendiğini göstermektedir. Astımlı hastalarda tedavide amaç sadece akciğer fonksiyonlarının düzelmesi değil, hastalığın fiziksel, emosyonel ve psikolojik boyutunu da gösteren yaşam kalitesi sonuçlarının iyileşmesi de olmalıdır. İnflamasyon belirteçleri ile kontrol düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışmanın da sonuçları çelişkilidir.

Çalışmamızda stabil astımlı hastalarda astım kontrol durumu ile nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı ve diğer platelet ilişkili inflamatuvar değerler (MPV, PCT, PDW) arasındaki ilişkiyi inceledik.

Astım hava yolunda mast hücreleri ve T lenfositlerin de katıldığı inflamasyon, eozinofilik infiltrasyon, epitel hasarı ile oluşan kronik hastalıktır. Kronik inflamasyonda rol alan hücrelerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Trombositlerin hava yolu yeniden yapılanması ve alerjik inflamatuvar yanıtta rolü olduğunu öne süren çalışmalar vardır (185). Johansson ve arkadaşlarının astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada inflamasyonda eozinofil aktivasyonuna trombosit aktivasyonunun da eşlik ettiğini göstermektedir (186).

Trombositten salınan P selektin eozinofilin endotele adhezyonunda rol alır ve trombositlerin yüzeylerindeki P selektinin salınımını sağlam bireylere kıyasla daha yüksek olarak saptamışlardır (187, 188). Trombositlerdeki P selektin azaldığı için lökositlerin toplanmasının azaldığı öne sürülmüştür. Böylece alerjik inflamasyonda inflamatuvar hücre cevabında eozinofillerin toplanmasında trombositlerin gerekli olduğu bir kez daha vurgulanmıştır (189). 1983 yılında Aschoff' un akciğerde

megakaryositlerin varlığını tanımlaması ve ardından Howell ve Donahue' nun akciğerde trombosit sayısının periferik kandan daha fazla olduğunu saptamaları trombosit ile ilgili çalışmalara ışık olmuştur (190). Ardından yapılan hayvan deneylerinde trombositlerden salgılanan serotonin, histamin, PAF ve araşidonik asit metabolitlerinin bronş daralmasında rolü olduğu bulunmuştur (191). Beasley ve arkadaşları alerjik astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada inhale albuterol öncesinde ve histamin veya metakolin ile bronş provakasyonundan 18 saat sonrasında aldıkları bronkoalveolar lavaj sıvısında trombositlerin toplandığını saptamışlardır. Ayrıca astımlı hastalarda kontrol grubundan farklı olarak epitelyal bazal membranın altında kollajen biriktiği, eozinofillerin mukozayı infiltre ettiği ve mast hücrelerin degranüle olduğu; bununla birlikte vasküler endotelde eozinofil ve monositlerin trombositlerle ilişki içinde olduğu saptanmıştır (192). Martin ve arkadaşları ise, astım nedeniyle ölen hastaların akciğer otopsi örneklerinde anormal megakaryositler saptamışlardır (193). Literatürde astımlı hastaların bronşiyal biyopsi örneklerinde intravasküler trombosit agregasyonunun olduğu ve akciğerde hasarlanmış epitel yüzeyinde trombositlerin yerleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (194, 195). Alerjiye yanıt olarak trombosit aktivasyonunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, astımda da artmış bronşiyal aşırı duyarlılıkla birlikte trombosit aktivasyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (196). Çalışmamızda astım tanısı olan hastaların trombosit sayısı sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ancak sub-gruplar arasında fark izlenmedi. Literatürde astımlı hastalarda atak anında trombosit sayısı ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Hastalarımızın inhaler kortikosteroid kullanıyor olması trombosit sayısında farklılık olmamasında bir neden olabilir. Atak şiddeti arttıkça trombosit sayısı artmaktadır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Trombositler temel olarak tromboziste ve hemostazda rol oynarlar. Ancak son zamanlardaki çalışmalar trombositlerin inflamasyon ve infeksiyonda da büyük bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (164). Aktive olmuş trombosit zarlarından salınan kemokinlerin immün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk cevapta yer aldığı, nötrofil, granülosit, monosit gibi çalıştığı ve hatta direkt antimikrobiyal etkisi olduğu gösterilmiştir (165,166). Trombosit aktive olup kemokin ve sitokinler gibi inflamatuvar faktörleri salgıladığında trombosit boyutu artar. Diğer bir deyişle artmış

MPV trombositin aktive olduğunun göstergesidir (167). Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler (168). MPV, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir (169). Normal MPV değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13 fL (femtolitre) olarak ölçülmektedir (170). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (171). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (172). Dolaşımdaki trombositler boyut ve fonksiyon bakımından farklılıklar göstermektedir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha genç ve daha aktiftirler ve trombojeniteleri daha fazladır (173). Pek çok konuda MPV' nin klinik kullanımı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak MPV' nin ölçümleri öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (174). MPV' deki değişiklikler birçok hastalıkta çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda; MPV değişiklikleri ile obstrüktif uyku apne sendromu, ailevi akdeniz ateşi, apandisit, diyabetik retinopati, miyokard infarktüsü, akut pankreatit gibi farklı hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir (172, 175-180). Artmış MPV, aktive trombositlerin bir belirteci olabilir. Son çalışmalarda yüksek derecedeki inflamatuvar durumlarda aktive veya büyük trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak MPV seviyelerinin düştüğü ve bu durumun anti-inflamatuvar tedavinin seyri sırasında tersine dönebildiği iddia edilmiştir (2). Bizim çalışmamızda ataktaki hastalarda MPV yüksekliğinin sebebinin anti-inflamatuvar kullanımı olabileceğini düşünmekteyiz. MPV düzeyinin astım ile ilişkisine bakıldığında, AKT kötüleştikçe MPV düzeyinde anlamlı artış olduğu görüldü. Ancak AKT skoru ile MPV arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aynı bizim çalışmamızdaki gibi Sun ve ark. asemptomatik dönemlere göre astım alevlenmesi dönemlerinde MPV değerlerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (197). Tuncel T ve ark. ise 100 astımlı çocukta yaptıkları çalışmada ise kontrol grubundaki kişiler ile stabil astımlı hastaların MPV değerleri arasında bir fark saptamamışlardır; üstelik bu çalışma PDW, PCT gibi diğer ek parametreleri içermemektedir (198). Bu nedenle stabil durum / atak anında trombositlerin

aktivasyonu ile ilgili yeterli veri elde edilememiş olabilir. Yine obstrüktif hastalıklardan olan KOAH VE OSAS ilgili yapılan çalışmalarda da MPV değerlerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (199-201). Son yıllarda yapılan çalışmalarda MPV' nin bazı inflamatuvar hastalıkların akut alevlenmelerinde tanı için kullanılabilir aktivasyon belirteci olabileceği ön görülmüştür. Bu bulgular, artmış MPV'nin, alevlenmiş astımdaki artmış sistemik inflamasyona bağlı olabileceği düşüncesi ile tutarlıdır. Astımlı hastalarda atak anında MPV' nin yüksek bulunması, atak belirteci olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamız kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış olduğundan, bu konuyla ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda literatüre tezat şekilde ülseratif kolit ve crohn hastalarında hastalığın aktif döneminde, ailevi akdeniz ateşi olan hastaların atak anında, romatoid artritli hastalarda sağlam bireylere kıyasla MPV değeri daha düşük saptanmıştır (202, 203).

Ortalama trombosit hacmi gibi diğer bir trombosit aktivasyon belirteci ise PDW (Trombosit dağılım aralığı)' dir. Trombosit dağılım aralığı periferik venöz kanın EDTA'lı örneğe alınmasıyla saptanır. Trombositopenide kemik iliği yanıtına bağlı olarak genç trombositlerin artışıyla artmış olarak saptanır. Artmış PDW ayrıca anizositozu gösterir. PDW, MPV' ye göre aktivasyon sürecinde daha spesifik trombosit aktivasyon belirtecidir.

Literatürde çeşitli hastalıklarla PDW' nin ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bunlardan İmmün trombositopenik purpura (İTP) ve aplastik anemili hasta grupları incelendiğinde PDW değerleri bu hastalıkların ayırımında anlamlı bulunmuştur. trombosit yıkımına karşı artmış üretime bağlı olarak gelişen anizositoz nedeniyle PDW artmış olarak bulunmuşken, aplastik anemide trombosit üretiminin yeteriz olması nedeniyle PDW düşük olarak saptanmıştır (77). Orak hücreli anemili hastalardaki vazooklüziv krizlerde PDW artmış olarak bulunmuştur. Bunun nedeni olarak vazooklüziv krizlerdeki artmış koagülasyon ve artmış megakaryosit hacmi sorumlu tutulmuştur (207). Kawasaki hastalarında ise sağlıklı kontrol grubuna kıyasla PDW ve MPV daha düşük bulunmuştur. Ortalama trombosit hacmi ve PDW değerindeki bu düşüklük büyük aktive trombositlerin vasküler olaylarda kullanılmasına ve trombopoetinin inflamatuvar olaylarda hatalı üretimine bağlanmıştır (208). Yine obstrüktif hastalıklardan olan bronşektazide yapılan çalışmalarda da

bizim çalışmamıza benzer şekilde PDW değerlerinin kronik havayolu hastalıklarında düşebileceği söylenebilir (204, 205). Akarsu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PDW' na bakıldığında kalp hastalıkları, alerjik hastalıklar, böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (206). Ancak çalışmanın retrospektif düzenlenmesi, patogenezi farklı hasta gruplarının karşılaştırılması ve hasta sayısı açısından gruplar arasında belirgin farklılık olması çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir. Hastalıkların patogenezi ve inflamasyonlar farklı şekilde olduğundan PDW değerinde çeşitli hastalıklarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde astımlı hastalarda PDW düzeyi ile ilişkili çalışma saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda AKT 'ne göre kontrolsüz olan hastaların PDW düzeyleri daha yüksek tespit edilmişken astım sub-grupları arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Ancak konunun netleştirilebilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır

Plateletcrit (PCT), trombositlerin toplam kan hacmi içindeki yüzdesidir yani $PCT = Plt \times MPV$ dir. Klinik önemi pek olmadığından fazla kullanılmaz, referans değerleri ortalama % 0.1-0.3 arasındadır. Trombosit sayısının düşük ancak çapının büyük olduğu hastalıklarda yararlı olabilir. Çünkü sayı düşük olsa bile büyük trombositler ile trombosit fonksiyonları idame edildiğinden bu hastalarda aslında platelet sayısından ziyade PCT' e bakmak daha yararlı olabilir . PCT, kardiyopulmoner bypass sonrası kanama nedeniyle transfüzyon yapılan hastalarda %1' den az olarak saptanmıştır. Bu PCT' nin trombositopenili hastanın kanamasında trombosit sayısı kadar önemli bir risk olduğunu göstermektedir (217). Yine yapılan çalışmalarda trombosit sayısı ile PCT' nin arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buradan da anlaşıldığı gibi hemostaz için platelet sayısı ve plateletcrit asıl önemli olan iki unsurdur (174). Literatürde PCT düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır; hatta astımlı hastalarda PCT düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Köpeklerde yapılan bir hayvan deneyinde esherichia coli endotoksemisi gelişen grupta, sağlam gruba göre trombosit sayısı ve PCT değeri 0.saat dışında düşük olarak saptanmıştır. Zaman içinde endotoksemi grubunda bu iki parametre azalmış saptanmıştır. Trombosit dağılım aralığı (PDW) ise endotoksemi grubunda sağlam gruba göre yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; trombosit sayısı ile PCT pozitif ilişkiliyken, MPV ve PDW düzeylerinin trombosit sayısı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Endotoksemiyle birlikte gelişen trombositopeni ve PCT

düzeşinin azalması, endotoksinlerin trombositlerdeki adezyon moleküllerinin salınımını arttırarak, adezyon ve agregasyonun artmasına bağlanmıştır. Trombosit tüketimi sorumlu tutulmuştur. Ortalama trombosit hacmi ve PDW değeriindeki artış ise endotoksemi sırasında inflamatuvar mediyatörlerin salınarak trombopoezin artmasına ve buna bağli kemik iliğinin uyarılarak büyük trombositlerin salınmasına bağlanmıştır (209). Bizim çalışmamızda PCT ($r=0.19$, $p=0.01$) ile FEV1/FVC arasında önemli pozitif ilişki vardır. FEV1/FVC değeriinin yaş, cinsiyet, VKİ, sigara yıl/paket, hastalık süresi göz önüne alındığında PCT önemli belirleyicisidir. Bizim çalışmamızda kontrolsüz sub-gruptaki hastalarda PCT değeri yüksek saptanmıştır. Astım sub-gruplarını karşılaştırıldığımızda PCT düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır. Yani PCT astım atağı anında MPV ile birlikte kullanılabilir bir belirteç olabilir ancak bu konuda çalışmalar yok denecek kadar azdır. Daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda, astımlı hastaların sub-gruplarında bakılan eozinofil sayısında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarımızın düzenli inhaler kortikosteroid kullanıyor olmasının eozinofil sayısında farklılık olmamasına neden olduğunu düşündürmektedir. Solunum fonksiyon testi parametreleri incelendiğinde; hastalık süresi, sigara paket /yıl, yaş, cinsiyet, VKİ göz önüne alındığında beklenen % FEV1 ve FEV1/FVC değerini eozinofil sayısı önemli olarak belirlemektedir. Eozinofil sayısı arttıkça FEV1 ve FEV1/FVC önemli derecede düşmektedir. Literatürde benzer şekilde Pirişçiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada balgamda eozinofil düzeyi ile FEV1/FVC arasında negatif ilişki olduğu görülmüştür (210). Total IgE ile FVC, eozinofil yüzdesi ve eozinofil sayısı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. Biomass süresi ile FEV1 ve FVC arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. Yaş, cinsiyet, VKİ göz önüne alındığında biomass süresi FEV1 değerini önemli olarak belirlemektedir. Ancak bu analize sigara paket yılı ilave edildiğinde; biomass süresinin önemi ortadan kalkmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda kontrolsüz astımlı hastalarda MPV ve PCT değerleri yüksek olarak saptanmıştır. Astımda hava yollarındaki kronik inflamasyonda, trombositlerin akciğer dokularına kendi başlarına veya eozinofil yüzeyle ilişkili P-selektin ile ekstravasküler olarak göç etmelerinden dolayı yeni yapılan küçük megakaryositlerin yerine büyük hacimli megakaryositlerin periferde

ölçülmesinin artmış MPV ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Astımlı hastalarda MPV, PCT gibi rutin pratikte sık kullanılan tam kan sayımı parametrelerinin atak tayini ve şiddetini belirlemede kullanılabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı en önemli sorundu ancak ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların, trombosit aktivasyon belirteçlerinin astım atağındaki klinik önemini daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Astım birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Günümüzde astım tedavisi kontrol odaklıdır. Astım kontrolü terimi ile hastalığın kontrol altında olduğu ifade edilmektedir. İdeal olan, bu terimin hastalığın klinik belirtilerine, solunum fonksiyonları, inflamasyonu gösteren belirteçlere ve yaşam kalitesine uygulanabilmesidir. Çalışmamızda, stabil astımlı hastalarda; astım kontrol durumunun, solunum fonksiyon testi, yaşam kalitesi anketleri, nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı ve diğer platelet ilişkili inflamatuvar değerler (MPV, PCT, PDW) ile ilişkisi araştırılmıştır.

Astım hastalarına uygulanan AKT skorları değerlendirildiğinde literatürde belirtilen Türkiye verilerine yakın kontrol düzeyi tespit edildi. Astım kontrol testi skoru ve astım kontrol düzeylerinin literatürle uyumlu şekilde birbirleri ile orta düzeyde ilişkili olduğu saptandı. Yine literatürle uyumlu olarak, astım spesifik hayat kalitesinin tüm komponentleri ile hastalık kontrolü arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Astımlı hastalarda hastalık kontrolü azaldıkça Mini-AQLQ komponent skorları düşmektedir.

Tüm bu sonuçlar ışığında; astımlı hastaların yaşam kalitesi etkilenmekte, tedavide sadece akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesi değil; yaşam kalitesi ölçüm sonuçlarının düzelmesi de dikkate alınmalıdır. Astım kontrol testinin, inflamasyonda öngörücü olabilecek platelet ilişkili parametrelerden MPV, PDW ve PCT ve yaşam kalitesi anketleri ile ilişkisinin saptanması sonucunda klinik kontrolün değerlendirilmesinde, astım kontrol testinin daha uygun ve maliyet açısından etkin olacağı düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2017
www.ginasthma.org
2. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
3. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. *J Clin Lab Anal.* 2014;28:245-8.
4. Şahin A, Yetişgin A, Şahin M, Durmaz Y, Cengiz AK. Can mean platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases? *West Indian Med J* 2015; doi: 10.7727/wimj.2014.202.
5. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2015; doi: 10.1002/jcla.21908.
6. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:731-5.
7. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB et al. Neutrophil-lymphocyte ratio connected to treatment options and inflammation markers of ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2015;29:294-8
8. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T et al. Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2015;61:269-73.
9. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol.* 2015;25:1- 16.
10. Güngen AC, Aydemir Y, Astım Hastalığı ve Astım Kontrol Durumu ile Nötrofil /Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 2016 Sözlü Sunumu
11. 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;103:639–47. [PubMed]
12. Kowal K, Pampuch A, Kowal-Bielecka O, et al. Platelet activation in allergic asthma patients during allergen challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:426–32. [PubMed]
13. Yamamoto H, Nagata M, Tabe K, et al. The evidence of platelet activation in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:79–87. [PubMed]

14. Yasuba H, Chihara J, Kino T, et al. Increased releasability of platelet products and reduced heparin-induced platelet factor 4 release from endothelial cells in bronchial asthma. *J Lipid Mediat.* 1991;4:5–21.[PubMed]
15. Pitchford SC, Momi S, Giannini S, et al. Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation. *Blood.* 2005;105:2074–81. [PubMed]
16. Pitchford SC, Yano H, Lever R, et al. Platelets are essential for leukocyte recruitment in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:109–18. [PubMed]
17. Koç İ, Doğan Y, Doğan S, Yalçın F, Stabil Astım ve Astım Atağında Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit Dağılım Genişliği, Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği ve Nötrofil Lenfosit Oranının Önemi, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Tartışmalı Poster,
18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 (update). www.ginasthma.org
19. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
20. Tanım ve Genel bakış. Haluk Türктаş çeviri edt. Küresel astım önleme ve tedavi girişimi. Gözden geçirilmiş baskı 2006. İstanbul, Turgut . 2007; 2-13.
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012 (update). www.ginasthma.org
22. Bousquet J, Jeffry PK, Buse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care MED* 2001; 163: 1304-1309.
23. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2015). Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf
24. Türk toraks derneği astım ve alerji çalışma grubu. Tanım ve genel bakış. Astım Tanı ve Tedavi rehberi. 2009 (ek:10);6-9
25. Massoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
26. Marks GB, Dunn SM, Woodcock AJ. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma (abs). *J Clin Epidemiol* 1993;46:1103-11.
27. Dinmezel S, Ögüş C, Erengin H, Çilli AÖ, Özdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:403-9.
28. Tug T, Acik Y. Prevalence of asthma, asthma-like and allergic symptoms in the urban and rural adult population in Eastern Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:209-11.

29. Şakar A, Yorgancıoğlu A, Dinç G, Yüksel H, Çelik P, Dağyıldızı L, et al. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:17-25.
30. Akkurt İ, Sümer H, Özsahin SL, Gönügür U, Özdemir L, Doğan O, et al. Prevalence of asthma and related symptoms in Sivas, Central Anatolia. *J Asthma* 2003;40:551-6.
31. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma* 1999;36:281-90.
32. Ünal B, Ergör G, Horasan GD, Kalaça S, Sözman K. Ed: Ünal B, Ergör G. T.C Sağlık Bakanlığı TC Sağlık Kurumu Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması Ankara 2013.
33. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in school children: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.
34. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish school children: an International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Nov;91(5):477-84. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:87.
35. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):315-22
36. von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005;60:283-92.
37. Demir AU, Kalayci Ö, Kalyoncu AF. Time trend of asthma prevalence: ecological analysis of the investigations in schoolchildren in Turkey. 16th ERS Annual Congress, Munich, September 3, 2006. *Eur Respir J* 2006;28(Suppl 50):240.
38. Kendirli GS, Altıntaş DU, Alparslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:347-50.
39. Yıldız F, Karakoç G, Hamutcu RE, Yardım N, Ekinci B, Yorgancıoğlu A. Türkiye’de astım ve KOAH farkındalığının değerlendirilmesi (GARD Türkiye Projesi-Kronik Hava Yolları Hastalıkları Ulusal Kontrol Programı). *Tuberk Toraks* 2013;61:175-82.
40. Şekerel B, Gemicioğlu B, Sariano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med* 2006;100:1850-4.
41. Çelik GE, Bavbek S, Paşaoğlu G, Mungan D, Abadoğlu O, Harmancı E, et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004;71:587-93.
42. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, Sapan N, Altıntaş DU, Yüksel H, et al. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey - I: The cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:72-80.

43. Buse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma N Engl J Med 2001; 344 (5):350-62
44. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. J Allergy Clin Immunol 2005;116 (2): 274- 8.
45. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67: 361-70.
46. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5(Suppl 1):S11-6
47. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1139-46.
48. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259-60.
49. Duru S, Kurt EB. Astım, çevre ve epigenetik. Tuberk Toraks 2014;62:165-9.
50. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:35-43.
51. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formu'nun geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1997; 8: 280-87.
52. Erkoçoğlu M, Kaya A, Özcan C, et al. The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. Int Arch Allergy Immunol 2013;162:156-62.
53. Yüksel H, Sogut A, Ö, Onur E, Dinç G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:98-103.
54. Güler N, Kırerleri E, Öneş Ü, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2004;114:254-9.
55. Kılıc H, Oguzulgen IK, Bakır F, Turktas H. Asthma in obese women: outcomes and factors involved. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:290-6.
56. Yıldız F, Mungan D, Gemicioğlu B, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. Clin Respir J 2015 Jun 15. doi: 10.1111/crj.12326.
57. Erdoğan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. Allergol Immunopathol (Madr) 2015;43:442-8.
58. Selçuk ZT, Çağlar T, Enünlü T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. Clin Exp Allergy 1997;27:262-9.
59. Şekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? Allergy 2006;61:869-77.
60. Mungan D, Çelik G, Bavbek S, Mısırlıgil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. Allergy Asthma Proc 2003;24:137-42.
61. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. Allergy 1995;5:451-5.

62. Jaakkola MS, Ieromnimon A, Jaakkola JJ. Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1996;117:642e648.
63. Öztürk AB, Özyigit Pür L, Köstek O, Keskin H. Association between asthma self-management knowledge and asthma control in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:480-4.
64. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005e2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:247e252.
65. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, et al. Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1052-9.
66. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:25-30.
67. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:373-80.
68. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH, et al., Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195-209.
69. Çımrın AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000;1:87-89.
70. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580-7.
71. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-9.
72. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.
73. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, et al. Asthma and allergy in Turkish university students: two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-71.
74. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
75. Öztürk AB, Bayram H. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010;2:1635.
76. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):665-73.

77. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tuberk Toraks* 2006;54:80-9.
78. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
79. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews EAACI Diet, Lifestyle and Asthma Task Force. *Allergy* 2015 Oct 27. doi: 10.1111/all.12800.
80. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de- Christensen ML, Müller NL, King TE. Obstructive pulmonary diseases. In: Atlas of nontumor pathology, nonneoplastic disorders of lower respiratory tract, 1 st eds. Washington DC AFIP boks 2002; 10: 457-471.
81. Pratt PC. Bronchial asthma. In: Saldana MJ (eds). Pathology of pulmonary disease th ed Philadelphia: JB Lippincolt 1994; 29: 309- 306.
82. Maitra A, Kumar V. The lung and the upper respiratory tract. Kumar V, Cotran RS, Robbins ST (eds). Pathologic Basis of Disease 7 th eds. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders 2003; 13: 455- 583.
83. Schwartz RS. The new element in the Mechanism of Asthma. *N Eng J Med* 2002; 346: 695- 706.
84. Roche WL. The pathology of bronchial asthma. In: Hasleton PS (eds). Spencer's Pathology of the lung 5th eds. NewYork, St Louis, San Francisco, Aucland, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto Mc Graw-Hill Health Profession Division1996; 22: 695- 706.
85. Jeffery PK. Pathology of asthma. *Br. Med. Bull.* 1992; 48 (1): 23- 29.
86. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airways remodelling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111: 852- 857.
87. Chu HW, Halliday JL, Martin RJ, Leung DY, Szeffler SJ, Wenzel SE. Collagen deposition in large airways may not diferentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1936-1944.
88. Gizycki MI, Adellroth E, Rogers AV, et al. Myofibroblast involvement in the allergen –induced late responce in mild asthma. *Am J Respir Mol Biol* 1997; 16: 664- 673.
89. Ebina M, Takakashi T, Chiba T, Motomiya M. Cellular hypertrophia and hiperplasia of airway smooth muscels underlying bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 720- 726.
90. Demoly P, Pipet A, Bousquet J. Skin testing in Diagnosis and Management of Respiratory Allergic Diseases. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. Allergy and Allergic Diseases. 2nd ed. Blackwell; 2008. p.1335-45.
91. Karaatmaca B, Şekerel BE. Astım. In: Şekerel BE (ed). Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji. İstanbul: Ada Basın Yayın 2015:411-439.

92. Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E, Yıldırım N, Oysal O, Demirel H, Demir T. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. *Biochemistry* 2004;69:462-7.
93. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor b1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003;40:887-93.
94. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1-6.
95. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(Suppl 3) : S417-S22.
96. Yıldırım N. Patogeneze genel bakış. Gemicioğlu B, edt. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-3. Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005: 55- 75.
97. Kopelman GH, Meijer GG, Bleeker ER, et al. Genetics of asthma. Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC (eds) *Asthma*. Arnold, London, 2000; 146-174.
98. Boushey HA, Cory DB, Fahy JV. Asthma. Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000; 1247-1289.
99. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, 2002.
100. Miller S, Busse WW, Holgate ST. Cellular and mediator mechanisms of allergic inflammation. Holgate ST, Church MK, Lichtentein LM (eds). *Allergy*. MOSBY, London 2001; 337- 352.
101. Barnes PJ, Djukanović R, Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Gibson GJ, Geddes DM, Costabel V, Sterk PJ, Corrin B (eds). *Respiratory Medicine*. WB Saunders, Edinburg 2003: 1212-1264.
102. Rabe KF, Munuz NM, Vita AJ, et al. Contraction of human bronchial smooth muscle caused by activated human eosinophils. *Am J Physiol* 1994;267:326-364.
103. Yoshikawa S, Kayes SG, Parker PC. Eosinophils increase lung microvascular permeability via the peroxidase-hydrogen peroxide system: bronchoconstriction and vasoconstriction unaffected by eosinophil peroxidase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 1993;147: 914-920.
104. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(12):1622-8.
105. Lee TH, Hawrylowicz CM. Inflammatory mediators and cytokines in asthma. Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC (eds). *Asthma*. Arnold, London, 2000;128-145.
106. Türkteş H, Türkteş İ. Asthma. Ankara: Bozkır matbaacılık; 1998. p. 4960.
107. Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 20-34.

108. Yssel H, Abbal C, Pene J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5:104-9.
109. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:4111-6.
110. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2007.
111. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In Vivo Methods for the Study of Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009. p.1267-79.
112. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:94-138.
113. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
114. Karaağaç G, Çelik N, Başlılar S, Yılmaz T. Astımda direkt ve indirekt uyaranlara yanıt farklılıkları. *Toraks Dergisi* 2003;4:161-7.
115. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al., Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: S1-148.
116. Kupczyk M, Kuprys I, Gorski P, and Kuna P, Not one lancet for multiple SPT. *Allergy* 2001; 56: 256-7.
117. Çelik G. Astımda tanı. In: Çelik G. *Astım*. Ankara: Grafitürk Medya, 2012:37-56.
118. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, et al., The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38: 52-4.
119. Karakurt Z, Ceyhan B, Karakurt S, Türker H. Induced sputum cell profile in mild to severe stable asthmatics and healthy adults. *Turkish Respir J* 2001;2:22-7.
120. Yıldız F, Başyigit İ, Boyacı H, Ilgazlı A, Özkara S. Comparison of induced sputum cell counts in COPD and asthma. *Turkish Respir J* 2003;4:43-6.
121. Oğuzülgen K, Türkteş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2002;3:232-5.
122. Bordignon V and Burastero SE, Age, gender and reactivity to allergens independently influence skin reactivity to histamine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 129-35.
123. Sahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki AB, Tuncer A, Sekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157:391-8.
124. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;Ek 1.

125. GINA report. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006
126. Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(Ek 1):4-31.
127. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015 (updated). www.ginasthma.org
128. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1226-33
129. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4
130. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
131. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
132. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002738.
133. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
134. NiChroinin 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 Syst Rev* 2009;7:CD005307.
135. Ducharme FM, NiChroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists steroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD005535.
136. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
137. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
138. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasoneformoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.

139. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
140. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
141. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and highdose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
142. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
143. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
144. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. Theeffect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-8.
145. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgEmediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2379-86.
146. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide for sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
147. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
148. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
149. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
150. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? *Chest* 2002; 122: 2217-23.
151. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity . *Am Respir Crit Care Med* 2000;161:916.
152. Yıldız F, Başığit İ. İnflamasyon takibi. Gemicioğlu B, edt. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-3. Tanımdan Tedaviye Astım. İstanbul: Turgut, 2005: 301-14.
153. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* . 1996; 98:1016-8

154. Dupont LJ, Dement MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the accuracy of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 61.
155. Gruffydd K. Quality-of-life measures in asthma-do they matter to the GP. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 392-4.
156. Kaptein AA, Brand PLP, Dekker FW, et al. Quality-of-life in a long-term multicentre trial in chronic nonspecific lung disease: assessment at baseline. *Eur Respir J* 1993; 6: 1479-84.
157. Janssens JP. When and how to assess quality of life in chronic lung disease. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 623- 9.
158. Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, et al. A comparison of clinically important differences in health related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma or heart disease. *Health Services research* 2005; 40: 2.
159. Bergner M, Bobbitt RA, Kressel S, Pollard WE, Gilson BS, Morris JR. The sickness impact profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure. *Int J Health Serv.* 1976;6(3):393-415.
160. Wijnhoven HA, Kriegsman MW, Hesselink AE, et al. Determinants of different dimensions of disease severity in asthma and COPD. *Chest* 2001;119:1034-42.
161. Fidan D, Ünal B, Demiral Y. Sağlıkla ilişkin yaşam kalitesi kavramı ve ölçüm yöntemleri. *Sağlık ve Toplum* 2003;13:25-28.
162. Gupchup GV, Wolfgang AP, Thomas J 3rd. Reliability and validity of the Asthma Quality of Life Questionnaire-marks in a sample of adult asthmatic patients in the United States. *Clin Ther* 1997;19:1125-25.
163. Leidy KN, Chan KS, Coughlin C. Is the asthma quality of life questionnaire a useful measure for low income asthmatics? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1082-90.
164. 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
165. Hunelshausen 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.
166. Flad, HD, Brandt E. Platelet-derived chemokines: Pathophysiology and therapeutic aspects. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 2363-2386.
167. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157–161.
168. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994; 15: 1-15.
169. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean thrombosit volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004; 18: 173-176.

170. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14>, Trombosit sayısı ve indeksleri
171. 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.
172. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
173. Van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 109-123.
174. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993; 13: 937-950.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Ayhan Tuzcu E, Arica S, Ilhan 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)
179. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, et al. Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2013; 68: 307-314.
180. Yılmaz N, Özkan OV, Büyükbaş S, et al. Mean platelet volume in patients with acute pancreatitis. *J Clin Exp Invest* 2011; 2: 362-365.
181. Abadoğlu Ö. Astım kontrol testi: Etkileyen faktörler ve vizüel analog skalası ile karşılaştırma. *Asthma Allergy Immunol* 2008;6:17-21.
182. Chipps BE, Spahn JD. What are the determinantes of asthma control? *J Asthma* 2006;113:59-65.
183. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549-556.
184. Uysal MA. Astım Kontrol Testinin Türkçe Versiyonun Geçerlilik ve Güvenilirliği. 15. Türk Toraks Derneği Yıllık Kongresi. Kongre Kitabı 2012:23.
185. Kemon-Chetnik, I., A. Bodzenta-Lukaszyk, A. Butkiewicz, ve ark., Thrombocytopoiesis in allergic asthma. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, 2007. 117(1-2): p. 9-13.
186. Benton, A.S., N. Kumar, J. Lerner, ve ark., Airway platelet activation is associated with airway eosinophilic inflammation in asthma. *Journal of Investigative Medicine*, 2010. 58(8): p. 987.

187. Ulfman, L.H., D.P. Joosten, C.W. van Aalst, ve ark., Platelets promote eosinophil adhesion of patients with asthma to endothelium under flow conditions. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2003. 28(4): p. 512-9.
188. Moritani, C., S. Ishioka, Y. Haruta, ve ark., Activation of platelets in bronchial asthma. *Chest*, 1998. 113(2): p. 452-8.
189. Pitchford, S.C., S. Momi, S. Giannini, ve ark., Platelet P-selectin is required for pulmonary eosinophil and lymphocyte recruitment in a murine model of allergic inflammation. *Blood*, 2005. 105(5): p. 2074-2081.
190. Aliberti, G., M. Proietta, I. Pulignano, ve ark., The lungs and platelet production. *Clinical and laboratory haematology*, 2002. 24(3): p. 161-4.
191. Page, C., Platelets and asthma. *Agents and actions. Supplements*, 1989. 28: p. 75.
192. Beasley, R., W.R. Roche, J.A. Roberts, ve ark., Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *The American review of respiratory disease*, 1989. 139(3): p. 806-17.
193. Martin, J.F., D.N. Slater, E.A. Trowbridge, Platelet production in the lungs. *Agents and actions. Supplements*, 1987. 21: p. 37-57.
194. Metzger, W., K. Sjoerdsma, H. Richerson, ve ark., Platelets in bronchoalveolar lavage from asthmatic patients and allergic rabbits with allergen-induced late phase responses. *Agents and actions. Supplements*, 1987. 21: p. 151.
195. Jeffery, P.K., A.J. Wardlaw, F.C. Nelson, ve ark., Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *The American review of respiratory disease*, 1989. 140(6): p. 1745-53.
196. Gresele, P., M. Dottorini, M.L. Selli, ve ark., Altered platelet function associated with the bronchial hyperresponsiveness accompanying nocturnal asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1993. 91(4): p. 894-902.
197. Sun WX, Zhang JR, Cao ZG, et al. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. *Respiration*. 2014;88:31–7. [[PubMed](#)]].
198. 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)* 2011;40(2):104-7
199. Bansal R, Gupta HL, Goel A. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Implications. *JACM* 2002; 40(2):104-7
200. Erden EŞ, Dokuyucu R, Demirköse M, Yengil E, Sefil F, Bilgiç HK. ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenme ve stabil dönemlerinde ortalama trombosit hacminin incelenmesi. *JCEI* 2013; 4(4):483-7
201. Erden ES, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Motor S. ve ark. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *JCEI* 2013; 4(4):492-6.

202. Basar, Ö., I. Ertugrul, M. Ibis, ve ark., Inflamatuvar Barsak Hastaliklarinda Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalik Aktivitesi ile Iliskisi. Yeni Tip Dergisi, 2000. 2: p. 46-49.
203. Makay, B., Z. Türkyilmaz, E. Ünsal, Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. Clinical rheumatology, 2009. 28(8): p. 975-978.
204. Koç İ, Karataş Z.A, Mandollu E, Mermer A, Kaya A, Dökme A ve ark. Importance Of Mean Platelet Volume In Patienets With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Gaziantep Med J 2014;20(4):294-8.
205. Bronşektazili Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Genişliğinin Değerlendirilmesi, Ankara Med J, 2015, 15(1):16-20 DOI:10.17098/amj.69742)
206. Akarsu, S., A.N.Ç. Kurt, A. Kurt, ve ark., Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim değişkenleri.
207. Amin, M.A., A.P. Amin, H.R. Kulkarni, Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. Annals of hematology, 2004. 83(6): p. 331-335.
208. Liu, R., F. Gao, J. Huo, ve ark., Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. Platelets, 2012. 23(1): p. 11-6.
209. Yilmaz, Z., O. Eralp, Y.O. Ilcol, Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology, 2008. 37(2): p. 159-63.
210. Pişiriciler, R., T. Çağatay, H. Yanardağ, ve ark., Bronşial Astımlı Olgularda Balgamda Eozinofil ve Nötrofil Sayısı ile FEV1/FVK x 100 Değerlerinin Karşılaştırılması.
211. Partridge M. Molen, Myrseth S et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study BMC Pulmonary Medicine 2006; 6: 13.
212. Rabe KF, Wermiere PA, Soria no JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J 2000; 16: 802- 7.
213. Sekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. Respir Med. 2006;100(10): 1850- 4.
214. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170(8):836-44.
215. V. Quaedvlieg, J. Sele, M. Henket and R. Louis. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice. Clinical & Experimental Allergy. 2009;39;1822- 29.

216. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M et al. The relationship between asthma specific quality of life and asthma control. *Journal of Asthma*. 2007:391395)
217. Mohr, R., U. Martinowitz, M. Golan, ve ark., Platelet size and mass as an indicator for platelet transfusion after cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1986. 74(5 Pt 2): p. III153.

