



¹ Feti TULÜBA

¹ Ahmet GÜREL

² Mustafa Metin DONMA

² Burçin NALBANTO LU

³ Birol TOPÇU

¹ Zeynep Deniz YILDIZ

¹ Namık Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı,
Tekirdağ, Türkiye.

² Namık Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tekirdağ, Türkiye.

³ Namık Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Biyoistatistik
ve Tıbbi Bilişim Anabilim
Dalı, Tekirdağ, Türkiye.

Submitted/Başvuru tarihi:

23.04.2013

Accepted/Kabul tarihi:

29.04.2013

Registration/Kayıt no:

13 04 291

Corresponding Address

/Yazışma Adresi:

Dr. Feti TULÜBA

Namık Kemal Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı TEK RDA

e-posta: ftulubas@yahoo.com

© 2012 Düzce Medical Journal

e-ISSN 1307- 671X

www.tipdergi.duzce.edu.tr

duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Astımlı Çocuklarda Tedavi Sonrası Total IgE, CRP ve Tam Kan Sayım Parametrelerinin Değerlendirilmesi

A Post-Treatment Evaluation of Total IgE, CRP and Blood Count Parameters of Children With Asthma

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, astım tanısı alan 2-18 yaş arası çocuklara uygulanan inhale kortikosteroid ve inhale beta 2 agonist tedavisinin serum total IgE, CRP ve tam kan sayım düzeylerinde iyileşme sağlayıp sağlamadığını ve/veya iyileşmenin derecesini sağlıklı çocukların düzeyleri ile karşılaştırarak tedavinin etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine müracaat eden 2-18 yaş arası astım tanısı almış ve inhale kortikosteroid ve inhale beta 2 agonist tedavisi görmüş 99 çocuğun tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum total IgE, CRP ve hemogram düzeyleri ile kontrol grubunu oluşturan 99 sağlıklı çocuğun serum total IgE, CRP ve hemogram düzeyleri ve demografik bilgileri dosya taraması ile elde edildi.

Bulgular: Astımlı çocuklarda serum total IgE düzeyleri, lenfosit, eozinofil ve bazofil sayıları ve yüzdeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak artarken tedavi sonrasında sağlıklı kontrollerin seviyesine gerileyerek anlamlı bir azalma göstermiştir. Serum CRP düzeyleri ile nötrofil sayısı ve yüzdeleri astımlı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azalırken tedavi sonrasında anlamlı artış meydana gelmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak astımlı çocuklara uygulanan inhale steroid ve beta 2 antagonist tedavisi, gösterdiği anti-inflamatuar etki sonucunda inflamasyonu azaltarak total IgE, CRP ve bazı tam kan sayım parametrelerinde iyileşme sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Astım, IgE, CRP, hemogram.

ABSTRACT

Objective: We aimed to study if inhaled corticosteroid and inhaled beta 2 agonist treatment to 2-18 years old children with asthma resulted in recovery in serum total IgE, CRP, and whole blood count levels and/or to evaluate the effect of treatment in comparison to healthy children.

Methods: Data regarding pre and post treatment serum total IgE, CRP, and hemogram levels of 2-18 years old, 99 children with asthma, who received inhaled corticosteroid and inhaled beta 2 agonist treatment and who applied to Namık Kemal University Research and Practice Hospital Pediatrics Clinic, were obtained through file scanning. Data regarding demographics and serum total IgE, CRP and hemogram levels of 99 healthy children in control group were also obtained through file scanning.

Results: In children with asthma, levels of serum total IgE, lymphocyte, eosinophil and basophil counts and percentages were significantly increased compared to healthy controls, and they were significantly decreased after treatment to the levels of healthy controls. Serum CRP levels, neutrophil counts and percentages were significantly decreased compared to healthy controls, and they were significantly increased after treatment.

Conclusions: Inhaled steroid and beta 2 antagonist treatment to children with asthma resulted in recovery in levels of IgE, CRP, and some whole blood count parameters through decreasing inflammation with its anti-inflammatory effect.

Key Words: Asthma, IgE, CRP, hemogram.

GİRİŞ

Astım, çok sayıda inflamatuvar hücrenin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Astım çocukluk çağıının en sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı, ülkeden ülkeye ve bazen bir ülke içinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. Astım prevalansı sanayilemiş ülkelerde daha yüksektir. Ülkemizde çocuklarda astımın rastlanma oranı % 6-8 civarındadır (2). Astım prevalansındaki artışının nedenleri arasında değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, iç ve dış ortam allerjenlerinin artması, çocukluk çağıında geçirilen enfeksiyonlar, giderek daha çok kapalı ortamda yaşamması, günlük

ya amda azalan egzersiz, sigara ve diyet alı kanlıklarındaki de i iklikler ve tam olarak açıklanamamı genetik faktörler olabilece i dü ünülmektedir (3). Semptomlar kısmı veya tam reversibilite gösteren yaygın ve de i ken hava yolu obstrüksiyonuna ba lıdır. Kronik inflamasyon nedeniyle duyarlılı ı artımı hava yolları sa lıklı ki ileri etkilemeyecek düzeyde küçük uyarılar kar ısında bile bronko konstrüktör yanıt verir (4). Havayolu mukoza ve submukoza inflamasyonu, astım patogenezinde rol oynayan temel patolojidir. Astımdaki havayolu inflamasyonunun karakteristik özellikleri; lökosit infiltrasyonu, epitelyal hasar, bazal membran kalınlı ması, ödem, mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve bron ial düz kaslarda hipertrofidir (5).

Bu çalı mada, astım tanısı alan 2-18 ya arası çocuklara uygulanan inhale kortikosteroid ve inhale beta 2 agonist tedavisinin serum total IgE, CRP ve tam kan sayım düzeylerinde iyile me sa layıp sa lamadı mı ve/veya iyile menin derecesini sa lıklı çocukların düzeyleri ile kar ıla tırarak tedavinin etkisini ara tırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi: Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları poliklini ine Haziran 2009 – Mart 2012 tarihleri arasında müracaat eden 2-18 ya arası 99 astım tanısı alan çocu un tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum total IgE, CRP ve hemogram düzeyleri ile kontrol grubunu olu turan 99 sa lıklı çocu un serum total IgE, CRP ve hemogram düzeylerinin ve demografik bilgilerinin retrospektif taraması yapıldı ve kaydedildi. Astım tedavisinde GINA (global initiative for asthma) kılavuzu temel alınmı tır. Hafif - orta persistan astımda sadece inhale kortikosteroid + gerekti inde inhale beta 2 agonist, orta - a ır persistan astımda ise inhale kortikosteroid + oral montelukast tedavisi verilmi tir. Hiçbir hastaya oral kortikosteroid verilmemi tir.

Biyokimya testlerinin çalı lması: Total IgE düzeyi Immulate 2000 (Siemens) cihazında kemilüminesans yöntemi ile, CRP düzeyi AU680 (Beckman Coulter) cihazında türbidimetrik yöntem ile, tam kan sayım parametreleri ise Roche Sysmex XT-2000i cihazı ile çalı ıldı.

statistiksel Analizler: Verilerin bilgisayar ortamına aktarılmasında ve istatistiksel analizlerin yapılmasında PASW 18 Statistics for Windows istatistik paket programı kullanıldı. De i kenlerin normal da ılıma uygunlu u Kolmogorov Smirnov Testi kullanarak belirlendi. Normal da ılıma uyan de i kenler ba ımsız örneklem t testi ve e le tirilmi örneklem t testi ile analiz edilirken normal da ılıma uymayan de i kenler ise Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon e le tirilmi iki örneklem testi ile analiz edildi. $p < 0,05$ de eri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmi tir.

Etik zinler: Ara tırmamız Helsinki Bildirgesi ve yi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'ndaki kurallara uygun olarak gerçekte tirilmi ve Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Giri imsel Olmayan Klinik Ara tırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınarak yapılmı tır.

BULGULAR

Bütün gruplara ait bazı demografik bilgiler ile birlikte serum total IgE ve CRP düzeylerine ait istatistiksel veriler tablo 1'de verilmi tir. Buna göre astımlı çocuklarda serum total IgE düzeyleri (255 (195-345)) sa lıklı kontrollere (138 (51-227)) göre anlamlı olarak artarken ($p < 0.05$) tedavi sonrasında (136 (104-188)) sa lıklı kontrollerin seviyesine gerileyerek anlamlı bir azalma göstermi tir ($p < 0.05$) (Tablo 1). Serum CRP düzeyleri astımlı çocuklarda (4.6 (1.9-8.3)) sa lıklı kontrollere (12.2 (10.1-18.9)) göre anlamlı olarak azalırken tedavi sonrasında (10.6 (1.2-16.1)) anlamlı artı meydana gelse de ($p < 0.05$) sa lıklı kontrollere göre anlamlı olarak dü ü çıkmı tır ($p < 0.05$) (Tablo

Tablo 1: Gruplara ait bazı demografik bilgiler ile serum total IgE ve CRP düzeylerinin ortalama±standart sapma ve medyan (min.-maks.) de erleri

	Kontrol	Astım	Astım Tedavi	p
	(Ort.±S.S)	(Ort.±S.S)	(Ort.±S.S)	
	(Med. (min.-maks.))	(Med. (min.-maks.))	(Med. (min.-maks.))	
N (K/E)	99 (53/46)	99 (60/39)	99 (60/39)	
Yaş	7.1±1.5	7.2±2.7	7.1±2.8	
Total IgE	138 (51-227)	255 (195-345)*	136 (104-188) [†]	0.00
CRP	12.2 (10.1-18.9)	4.6 (1.9-8.3)*	10.6 (1.2-16.1) ^{†*}	0.00

* $p < 0.01$ astım ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

[†] $p < 0.01$ astım tedavisi ile astım grubu karşılaştırıldığında

^{**} $p < 0.01$ astım tedavisi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

1). Astımlı çocuklara ait tüm tam kan sayım parametreleri incelendi inde yalnızca MCHC, nötrofil, lenfosit, eozinofil ve bazofil düzeylerinde anlamlı de i iklikler oldu unu gördük (Tablo 2). Astımlı çocuklarda MCHC düzeyleri (33.9±0.9) sa lıklı kontrollere (33.5±0.9) göre anlamlı olarak artarken ($p < 0.05$) tedavi sonrasında (33.9±0.9) anlamlı bir de i iklik tespit edilmemi tir. Nötrofil sayısı ve yüzdeleri astımlı çocuklarda [(4.4 (3.1-5.9)), 45±14] sa lıklı kontrollere [(5.0 (3.6-6.5)), 50±14] göre anlamlı olarak azalırken ($p < 0.05$) tedavi sonrasında [(4.9 (2.9-8.9)), 50±13] sa lıklı kontrol düzeylerine çıkmı tır ($p < 0.05$). Lenfosit sayısı ve yüzdeleri astımlı çocuklarda [(3.7 (1.0-10.3)), 42±13] sa lıklı kontrollere [(3.3 (1.0-8.1)), 37±13] göre anlamlı olarak artarken ($p < 0.05$) tedavi sonrasında [(3.2 (0.8-6.7)), 37±12] sa lıklı kontrol düzeylerine dü mü tır ($p < 0.05$). Eozinofil sayısı ve yüzdeleri astımlı çocuklarda [(0.39 (0.10-0.94)), (3.8 (2.3-5.9))] sa lıklı kontrollere [(0.25 (0.09-0.65)), (2.9 (1.6-4.7))] göre anlamlı olarak artarken ($p < 0.05$) tedavi sonrasında [(0.27 (0.10-0.90)), (3.0 (1.0-4.9))] sa lıklı kontrol düzeylerine gerilemi tir ($p < 0.05$). Bazofil sayısı ve yüzdeleri astımlı çocuklarda [(0.28 (0.01-0.50)), (0.20 (0.01-0.40))] sa lıklı kontrollere [(0.21 (0.01-0.40)), (0.12 (0.02-0.40))] göre anlamlı olarak artarken ($p < 0.05$) tedavi sonrasında [(0.20 (0.01-0.32)), (0.11 (0.02-0.20))] sa lıklı kontrol düzeylerine gerilemi tir ($p < 0.05$).

TARTI MA

Astım çocukluk ça ında sıklıkla rastlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astımlı çocuklarda ilk atak çok erken ya larda ba layabildi inden dolayı tedavilerinin de erken dönemde ba laması faydalı olmaktadır (6). nhale steroidler astım tedavisinde en etkili kontrol sa layıcı ilaçlardır ve bundan dolayı her ya taki astımlı ilk tercih edilen tedavilerden birisidir. nhale steroid tedavisinin, astım semptomlarını kontrol etti i, atak sıklı ını ve acil ba vurularını azalttı ı, ya am kalitesini, solunum fonksiyon testlerini, bron a ırı duyarlılı ını düzeltti i bilinmektedir (7). Yapılan çalı malar sonucunda total IgE düzeylerinin astım tanı ve takibinde önemli parametrelerden birisi oldu u kabul edilmektedir. Çalı mamızda total IgE düzeylerinin astımlı çocuklarda anlamlı olarak arttı ını gördük. Dursun ve ark. yaptıkları çalı mada astımlı hastaların total IgE düzeylerinde sa lıklı kontrollere göre anlamlı artı oldu unu bulmu lardır (8). Al-Daghri ve ark. yaptıkları çalı mada astımlı çocukların serum total IgE düzeylerinin astımlı olmayanlara göre anlamlı olarak arttı ını belirtmi lerdir (9). Halisdemir ve ark. yaptıkları ara tırmada IgE düzeylerinin astımlı hastalarda anlamlı olarak

Tablo 2: Gruplara ait tam kan sayım parametrelerinin ortalaması±standart sapma ve medyan (min.-maks.) değerleri

	Kontrol (Ort.±S.S) (Med. (min.-maks.))	Astım (Ort.±S.S) (Med. (min.-maks.))	Astım Tedavi (Ort.±S.S) (Med. (min.-maks.))	P
MCHC	33.5±0.9	33.9±0.9*	33.9±0.9**	0.01
Nötrofil	5.0 (3.6-6.5)	4.4 (3.1-5.9)*	4.9 (2.9-5.9)*	0.00
Nötrofil %	50.14	45.14*	50.13*	0.00
Lenfosit	3.3 (1.0-8.1)	3.7 (1.0-10.3)*	3.2 (0.8-6.7)*	0.00
Lenfosit %	37=13	42±13*	37=12*	0.00
EO	0.25 (0.09-0.65)	0.39 (0.10-0.91)*	0.27 (0.10-0.90)*	0.00
EO%	2.9 (1.6-4.7)	3.8 (2.3-5.9)*	3.0 (1.0-4.9)*	0.00
Bazofil	0.21 (0.01-0.40)	0.28 (0.01-0.50)*	0.20 (0.01-0.32)*	0.00
Bazofil%	0.12 (0.02-0.40)	0.20 (0.01-0.40)*	0.11 (0.02-0.20)*	0.00

*p<0.05 astım ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

**p<0.05 astım tedavi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

*p<0.01 astım tedavi ile astım grubu karşılaştırıldığında

arttı mı bulmu lardır (10). Çalı mamızda GINA (global initiative for asthma) kılavuzu temel alınarak tedavi gören astımlı çocukların tedavi sonrası total IgE değerlerinin sağlıklı çocukların düzeylerine geriledi ini gördük. Pizzimenti ve ark. astım hastalarına uyguladıkları tedavi sonrasında total IgE düzeylerinin anlamlı olarak azaldı mı bulmu lardır (11). Ozgur E. ve ark. astımlı hastalara uyguladıkları tedavi sonrası total IgE düzeylerinin kontrol seviyesine geriledi ini bildirmi tir (12). Zietkowski ve ark. yaptıkları çalı mada astımlı hastaların serum IgE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek oldu unu ve inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında anlamlı olmayan bir azalma oldu unu bildirmi lerdir (13). Ara tırmalar sonucunda IgE ba lantılı alerjik bile enlerin alerjik inflamasyon reaksiyonu tetikleyerek astım olu umunda rol oynadı ı bilinmektedir (14). Tedavide kullanılan monoklonal anti-IgE antikorlarının IgE'nin antijenik epitoplarına ba lanarak inhibe etti i bilinmektedir (15).Yapılan çalı malarda inhale kortikosteroid tedavisinin hava akımı kısıtlamasını tersine çevirdi i, astım iddetini dü ürdü ü ve ya am kalitesini artırdı ı görülmü tür. Ayrıca astımla ba lantılı ölümlerde de azalma sa ladı ı bulunmu tur. Astımın iddetine göre inhale kortikosteroidlerin beta 2 agonistler ile kullanımının tedavi açısından daha etkili oldu u görülmü tür (16). Kasayama ve ark. gibi bazı ara tırmacılar ise inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında IgE düzeylerinde de i iklik olmadı mı öne sürmü lerdir (17).

Astım sürecinde inflamasyonun önemli rolü oldu u bilinmektedir. nflamasyonun akut faz cevabının izlenmesinde kullanılan CRP'nin astımlı hastaların tanı ve takipte kullanılması ile ilgili çe itli görü ler vardır. Çalı mamızda astımlı hastalarda serum CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azaldı ı ancak tedavi sonrasında anlamlı bir düzelme oldu u görülmektedir. Yapılan bazı çalı malarda astımlı hastaların CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, bazı çalı malarda ise kontrol grubu ile astımlı hastaların serum CRP düzeyleri arasında farklılık olmadı ı bildirilmi tir. Zietkowski ve ark. yaptıkları çalı mada astımlı hastaların serum hs-CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek oldu unu ve inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında bir azalma oldu unu bildirmi lerdir (13). Kasayama ve ark. yaptıkları ara tırmada astımlı hastaların inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında CRP düzeylerinde anlamlı olmasa da bir azalma

meydana geldi i görülmektedir (17). Takemura ve ark. yaptıkları çalı mada astım hastaları hs-CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek oldu unu ve inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında anlamlı olmayan bir azalma oldu u görülmü tür (18). inhale kortikosteroid tedavisinin CRP düzeylerini down regüle ederek anti-inflamatuar bir etki gösterdi i dü ünülmektedir (18).

Bulgularımıza göre eritrositik parametrelerden biri olan MCHC düzeylerinin astımlı hastalarda anlamlı olarak arttı mı ve tedavi sonrasında bu artı ta gerileme olmadı ı görülmü tür. Daha önce yaptı ımız çalı mada da tam kan MCHC düzeylerinin astımlı hastalarda anlamlı olarak arttı mı göstermi tik (19).Yaptı ımız literatür taraması sonucunda MCHC düzeyleri ile ilgili ba ka bir çalı maya rastlamadık. Bu sonuçlar astım patogenezinde rol alan faktörlerin eritrosit morfolojisi üzerinde de etkili oldu unu dü ündürmektedir. Di er tam kan sayım parametrelerinden nötrofil düzeyleri ve yüzdeleri astımlı hastalarda anlamlı olarak dü erken tedavi sonrası sağlıklı kontrollerin seviyesine çıkmı tir. Lenfosit, eozinofil ve bazofil düzeyleri ve yüzdeleri ise astımlı hastalarda anlamlı olarak artarken tedavi sonrasında sağlıklı kontrol seviyelerine kadar gerilemi lerdir. Takemura ve ark. astımlı hastalarda yaptıkları çalı mada nötrofil, lenfosit ve eozinofil düzeylerinde inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında anlamlı de i iklikler olmadı mı ileri sürmü tür (18). Zietkowski ve ark. astımlı hastalarda eozinofil sayılarının anlamlı olarak arttı mı ancak inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında eozinofil sayılarında anlamlı de i iklik olmadı mı ileri sürmü lerdir (18). Kasayama ve ark. ise eozinofil düzeylerinin inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı mı bulmu lardır (13). Masako ve ark. yaptıkları çalı mada inhale kortikosteroid tedavisinin WBC, ESR ve CRP düzeylerinde anlamlı de i ikli e neden olmadı mı öne sürmü lerdir (20). Sonuç olarak havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalı ı olan astımda uygulanan inhale steroid ve beta 2 antagonist tedavisi sonrası, inflamatuvar süreçte rol oynadı ı dü ünülen total IgE, CRP ve bazı dola ım sistemi savunma hücrelerinde normale dönü gözlenmi tir. Ayrıca bazı dola ım sistemi savunma hücre düzeylerinin tedavi sonrası normal seviyelerine dönmemelerinin sebepleri arasında, yanlış tanı, tedaviye uyumsuzluk, yetersiz tedavi veya çevre artlarının atakları provoke etti i durumlar olabilece ini dü ünülmekteyiz.Astım tedavisinin bu parametrelere olan iyile tirici etkisinin, daha geni kapsamlı ve ileri moleküler çalı malar ile aydınlatılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. Annual review of immunology 2004; 22: 789-815.
2. Kalyoncu AF. Bron astması. 1. baskı. ed. Ankara: Atlas Matbaacılık; 2001.
3. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy 2004; 59: 1301-7.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2008; 31: 143-78.
5. Hedlin G, Konradsen J, Bush A. An update on paediatric asthma. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 2012; 21: 175-85.
6. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. Occupational and environmental medicine 2004; 61: 609-15.

7. 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.
8. Dursun F, Koç AN, Ig E, Eosinophil, CRP Levels and Atopy in the Asthmatic Children. *Journal of Health Sciences* 2007; 16: 80-5.
9. Al-Daghri NM, Alokail MS, Abd-Alrahman SH, Draz HM, Yakout SM, Clerici M. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and pediatric asthma in children: a case-control study. *Environmental health : a global access science source* 2013; 12: 1.
10. Halisdemir N ÇÇ, Kutlu A, Öztürk S. Alerjik ve Alerjik Olmayan Astım Hastaları için Toplam Serum IGE Seviyesi Kesim Noktaları. *FÜ Sa Bil Tıp Derg* 2009; 23 (2): 91 - 4.
11. Pizzimenti S, Bussolino C, Badiu I, Rolla G. Itraconazole as 'bridge therapy' to anti-IgE in a patient with severe asthma with fungal sensitisation. *BMJ case reports* 2013; 2013.
12. Ozgur ES, Ozge C, Ilvan A, Nayci SA. Assessment of Long-term Omalizumab Treatment in Patients with Severe Allergic Asthma. *The Journal of asthma*. 2013. doi: 10.1136/bcr-2012-008462.
13. Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, Skiepkó R, Mroczo B, Szmitkowski M, Bodzenta-Lukaszyk A. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma. *Respiratory medicine* 2009; 103: 379-85.
14. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780-93.
15. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005; 35: 408-16.
16. Adcock IM, Caramori G, Chung KF. New targets for drug development in asthma. *Lancet* 2008; 372: 1073-87.
17. Kasayama S, Tanemura M, Koga M, Fujita K, Yamamoto H, Miyatake A. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2009; 399: 79-82.
18. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2006; 27: 908-12.
19. Tülüba F GA, Donma MM, Nalbanto lu B, Topçu B, Mut ZD. Astma ve alerjik rinitli çocuklarda total IgE, C-reaktif protein ve kan sayım parametrelerinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2013; 40 57-61.
20. To M, To Y, Yamada H, Ogawa C, Otomo M, Suzuki N, Sano Y. Influence of inhaled corticosteroids on community-acquired pneumonia in patients with bronchial asthma. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2004; 43: 674-8.