T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ASTIM ATAKLARINDA VİRAL ETKENLERİN SIKLIĞI, ATAK ŞİDDETİ VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ

DR. ESRA AKYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

MERSİN – 2014

T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ASTIM ATAKLARINDA VİRAL ETKENLERİN SIKLIĞI, ATAK ŞİDDETİ VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ

DR. ESRA AKYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

Bu tez, BAP-TF DTB (EA) 2012-4 TU kodlu proje olarak

Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN - 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Semanur KUYUCU' ya,

Eğitimim süresince sahip oldukları bilgi ve birikimlerinden yararlanma fırsatı veren tüm değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof Dr. Gönül ASLAN ve Yard.Doç.Dr. Seda TEZCAN'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL ve Didem DERİCİ'ye,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım ve çalışmalarıma destek olan Uzm. Dr. Tuğba ARIKOĞLU ve Dr. Sehra Birgül TÜFEKÇİ'ye, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı solunum teknikerleri Mustafa GÖÇERİ ve İlknur GÜN'e, sorumlu hemşire Aysel SARI'ya ve sekreter Evrim ÇELİK'e,

Hayatım boyunca desteğini hissettiğim ve hep yanımda olan sevgili anneme,

Zor anlarımda yanımda olan eşim Necati AKYILMAZ'a

Hayatıma mutluluklar katan,ancak tez hazırlık sürecince yanında olamadığım canım oğlum EMRE'me sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra AKYILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ	8
GENEL BİLGİLER	9
Astım tanımı	9
Epidemiyeloji	9
Risk faktörleri	10
İmmunopatogenez	14
Tanı	20
Öykü	20
Fizik Muayene	21
Laboratuar	22
Solunum Fonksiyon Testleri	24
Astım Ayırıcı Tanısı	27
Astım Ağırlığının Belirlenmesi	26
Astım Kontrol Durumunun Belirlenmesi	27
Akut Astım Atağı	31
Akut Astım Atağında Tetikleyici Faktörler	31
Akut Astım Atağında İmmünopatogenez	32
Akut Astım Atağında Virüslerin Rolü	34
Rinovirüs	36
Enterovirüsler	37
Coronavirüs	37
İnfluenza virus	38
Human parainfluenza virüs	38

Respiatuar sinsityal virüs 38

Human metapnömovirüs 39

Adenovirus 40

Human bocavirüs 40

Virüsle İndüklenen Astım Atağında İmmünopatogenez 41

Akut Astım Atağında Patogenez ve Patofizyoloji 51

Akut Astım Atağında Klinik ve Laboratuar Bulguları ve Atak Şiddetinin Sınıflaması 52

GEREÇ VE YÖNTEMLER 54

Çalışma Grubunun Tanımlanması 54

Hastalara Anket Formu Uygulanması 57

Astım atağı şiddeti ve morbidite ölçütlerinin değerlendirilmesi 57

Solunum Fonksiyon Testleri 58

Örneklerin Çalışılması 59

İstatistiksel Çalışma 63

BULGULAR 64

TARTIŞMA 78

SONUÇ VE ÖNERİLER 94

KAYNAKLAR 98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ 119

ŞEKİLLER DİZİNİ 121

TABLOLAR DİZİNİ 124

ÖZET

Solunum yolu enfeksiyonlarının astımdaki rolü ve önemi uzun yıllardır ilgi konusu olmuştur. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek moleküler tanısal metodlar ile enfeksiyöz ajanların tanınmasının artışı ile birlikte astım atağı sırasındaki doğal bağışıklık yanıtı daha ayrıntılı incelenmeye başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı akut astım atağı ile başvuran hastalarda viral etkenlerin sıklığını belirlemek, akut astım atağı sırasında doğal bağışıklıkta rol oynayan toll like reseptör (TLR) 2 ve TLR 3, IFN-gamma induced protein-10 (IP-10) ve IL-6 düzeylerini değerlendirmek ve viral etken tipinin atak şiddeti parametreleri ve TLR ve sitokin düzeyleriyle ilişkisini araştırmaktır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne ve /veya çocuk acil servisine Kasım 2011 - Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 6-18 yaş grubu, astım tanısı ile takipli, akar alerjisi olan hastalardan akut astım atağı olan 35 çocuk, astımı kontrol altında olan 32 çocuk ve aynı yaş grubundan 21 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Tüm çalışma grubundan başvuruda sürüntü ile burun deliklerinden viral PZR çalışılması için nazofaringeal örnekler, TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6 ve IgE düzeyleri için venöz kan örneği alındı.

Astım atak grubunda PZR için sürüntü alınabilen 33 kişiden 18'inde (%54,5) PCR pozitifti. PZR pozitif olanların 2'sinde (%5,7) RV, 6'sında (%17,1) RSV, 4'ünde (%11,4) influenza, 12'sinde (%34,3) PIV, 5'inde (%14,3) adenovirüs, 2'sinde (%5,7) hCoV izole edildi. Gruplar arasında virüs saptanma sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu. Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrollerde serum TRL-2 ve TLR-3 düzeyleri arasında fark saptanmazken IL-6, IP-10 ve Ig E düzeylerinin astım atak grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bulundu.

Sonuç olarak, astım atağı olan hastalarda IP-10 ve IL-6 seviyelerinin yüksek bulunması bunların astım atak için birer inflamatuar gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Ancak klinik ve/veya laboratuar olarak viral enfeksiyon varlığı ile doğal bağışıklık parametreleri arasında bir ilişki saptanamaması, özellikle rinovirüs tespit oranlarının arttırılması amacıyla daha büyük vaka gruplarında çalışma ihtiyacına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Astım atak, virüs PZR, TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6

Abstract

The Relationship Between Prevelance of Viral Infections, Attack Severity and Inflammatory Markers in Acute Asthma Attacks

The role and importance of respiratory tract infections in asthma has been the subject of interest for many years. The natural immune response during an asthma attack have been investigated in more detail wth increase of recognition of infectious agents by diagnostic methods has high molecular sensitivity and specificity. The objectives of this study are to determine the prevalence of viral agent in patients admitted with acute exacerbations of asthma, to assess the levels of (Toll like receptor) TLR 2 and TLR-3, IFN-gamma-induced protein 10 (IP-10) and IL-6 that play a role in innate immunity during an acute asthma attack, and to investigate the relationship between the type of viral agent and attack severity parameters, and the relationship between TLR and cytokine levels.

Between November 2011 and February 2012, among the children 6-18 age group and had been follow-up with a diagnosis of asthma and have mite allergy that refer to Department of Child Health and Diseases Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic and / or Pediatric Emergency Department of Mersin University School of Medicine; 35 children with acute asthma attacks, 32 children with asthma under control and 21 healthy children of the same age group were included in the study. In all study groups, swabs were taken at first admit, nasopharyngeal samples were taken from the nostrils to study viral PCR and venous blood samples were taken to study TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6 and IgE levels.

Swab for PCR can be taken from 33 people, and 18 out of them (54.5%) were positive in PCR in the asthma attack group. For those who were PCR positive, 2 (5.7%) RV, 6 (17.1%) RSV, 4 (11.4%) influenza A, 12 (34.3%) PIV, 5 (14%,3), adenovirus and 2 (5.7%) HCoV isolated. Between the groups, no statistically significant differences was detected in the frequency of virus. TRL-2 and TLR-3 serum levels was no difference between asthma attack, controlled asthma and healthy controls; IL-6, IP-10 and IgE levels were found to be significantly higher in the group of asthmatic attacks than healthy controls.

As a result, this findings about high levels of IP-10 and IL-6 have been found in patients with asthma attacks may suggest that IP-10 and IL-6 can be inflammatory markers for asthma attacks. However, according to clinical and / or laboratory parameters, it can not be determined a relationship between the natural immune parameters and the presence of the viral infection indicate the need to works in case of larger groups, especially in order to increase detection rate of rhinoviruses.

Key words: Asthma attack, virus PCR, TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6

GİRİŞ

Astım, en çok görülen kronik hastalıklardan biridir ve dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir[5]. Amerika'da 2004'de astım atakları nedeniyle 14,7 milyon poliklinik viziti, 1,8 milyon acil servis viziti, 497.000 hastane yatışı ve 4055 ölüm saptanmıştır. Astımlıların sadece %20'sinin acil serviste müdahale ya da hastanede yatmasını gerektiren atağı gözlenmesine rağmen bu durum astım nedeniyle total tedavi maliyetinin %80'ini oluşturmaktadır[3].

Bazı enfeksiyon ajanlarının astım gelişiminde rol oynayabileceği ilk kez 1958'de Bruce Pearson, 1962'de Swineford ve ark. tarafından fark edilmiştir[242]. Daha sonra yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonların astım ile ilişkisi olduğu gösterilmiş ve bu ilişkinin niteliği günümüzde canlı bir tartışma konusu olmuştur. Moleküler tespit yöntemlerinin kullanıma girmesi ile akut astım alevlenmelerinde virüslerin rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve astım ataklarının en sık tetikleyicileri olarak virüsler gösterilmeye başlanmıştır[160]. En çok hastaneye yatış gerektiren astım ataklarının sebebi virüsler olup , rinovirüs ise en sık izole edilen patojendir[160].

Astımdaki inflamatuar süreçlere, bronşial epitel aktif bir şekilde katılır ve bronşial epitel, otakoid mediatörlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin kaynağını oluşturur[241]. Epitel aynı zamanda rinovirüs enfeksiyonu için hedeftir, rinovirüs enfeksiyonunda epitelden birçok proinflamatuar faktörün salınımı meydana gelir[241]. Bu faktörlerin tespiti ve düzeylerinin incelenmesi astım atağında etyolojiye işaret edebilir ve tedaviyi yönlendirebilir.

Bu çalışmada astım atağı olan hastalarda tetikleyici viral etkenlerin sıklığı ve viral enfeksiyon, özellikle de rinovirüs enfeksiyonu saptananlarda inflamatuar belirteçler ve klinik gidiş arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Astım tanımı:

Astım; değişik uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı ve tedavi ile ya da tedavisiz olarak, tam ya da kısmen geri dönüşümlü olan havayolu obstrüksiyonu ile karakterize, çocukluk çağının en sık görülen kronik inflamatuar akciğer hastalığıdır[4,5,6]. Havayolu inflamasyonu çeşitli hücreler, hücresel elementler ve sitokinler arasındaki etkileşimin bir sonucudur ve bu inflamasyon sonucu duyarlı bireylerde tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük atakları ortaya çıkar[7,8]

Epidemiyoloji

Astımın prevalansı, ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda ISAAC (International study of asthma and allergies in childhood) yöntemi ile astım prevalansı %4-23 arasında bulunmuştur [9]. Ülkemizde ISAAC yöntemi ile yapılan çocukluk çağı prevalans çalışlmalarında ise, kümülatif astım prevalansı %13.7-15.3 arasında değişmektedir[10]. Türkiye genelinde 6-12 yaşları arasında astım prevalansının 1992-1996 yıllarında % 9,8 iken, 1997-2004 yıllarında % 12,3'e çıktığı gosterilmiştir[99]. Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropollerde daha sıktır.

Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneğince 1992'de ortak bir metod kullanılarak başlatılan astım prevalansı araştırmasında 6-14 yaş arası çocuklarda kümülatif astım prevalansı Adana'da[11] %12.9, Ankara'da[12] %6.9, Bursa'da[13] %7.8, İzmir'de[14] %4.9 bulunmuştur. ISAAC protokolü ile 1995-1997 yılları arasında yapılan bir başka araştırmada, doktor tanılı astım prevalansı Adana'da %5, kümülatif astım prevalansı ise Adana'da[15] %12.6, Samsun'da[16] %14.5, İstanbul'da[17] %9.8 ve Ankara'da[18] %8.1 olarak bulunmuştur.

Astım prevalansı, gelişmekte olan ülkelere kıyasla gelişmiş ülkelerde, gelişmiş ülkelerin yoksul topluluklarında, gelişmekte olan ülkelerin ise varlıklı topluluklarında daha yüksektir. İskandinav ülkelerinde, Eskimolarda, Amerika

yerlilerinde ve siyah ırkta astım prevelansı düşük iken, İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda'da sıklık çok artmaktadır. Astım puberte öncesinde erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Pubertede bu risk dengelenmekte, puberte sonrasında ve erken yetişkinlikte kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir[20].

Risk Faktörleri:

Astım gelişiminde rol oynayan faktörler kişisel ve çevresel olarak iki başlıkta toplanabilir:

1-) Kişiye ait Faktörler

a) Genetik

Astımlı çocukların aile bireylerinde astım, allerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların bulunması bu hastalıkların ortak bir ailesel ya da kalıtsal temeli olduğunu düşündürmektedir[22,23]. İkizlerde yapılan çalışmalarda monozigot ikizler arasında 0.74, dizigotlar arasında ise 0.35 konkordans bildirilmektedir[21].

Gözlemler astımın kalıtsal özelliğini göstermektedir ama kalıtım şekli kesin olarak belirlenememiştir. Kromozom 2q14'de yerleşen dipeptidil peptidaz 10, A disintegrin ve metalloprotease 33 (ADAM33), filaggrin32, Orosomucoid-like 3 (ORMDL3), β2 adrenerjik reseptör genleri, interlökin-4 reseptör geni astımla ilişkili genler olarak bulunmuştur[24,25,26]

Astım gelişimiyle bağlantılı gen araştırmaları başlıca dört alana odaklanmaktadır[27]:

1) Alerjene özgü IgE antikorlarının üretimi (atopi)

2) Hava yolu aşırı duyarlılığının ortaya çıkması

3) Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi enflamatuvar medyatörlerin oluşumu

4) Th1 veya Th2 yönündeki yanıt belirleyen faktörler (astımdaki hijyen hipotezi ile ilgili olarak).

Atopi: Astım gelişiminde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir[28]. Atopi çevrede karşılaşılan çeşitli antijenlere karşı Ig E grubunda antikor

sentezleme yeteneği demektir. Atopik olmayanlar ile karşılaştırıldığında, atopiklerde astım riskinin 10-20 kat artmış olduğu görülmektedir.

b) Cinsiyet

Astım küçük yaşlarda erkek çocuklarda daha sık görülür. Bu durum erkek çocuktaki hava yollarının mekanik özellikleriyle açıklanmaktadır. Erkeklerde puberte öncesi hava yollarının çapı daha dar, hava yolu tonusu daha fazla ve IgE daha yüksektir. Ancak puberte ile birlikte erkek çocuğun göğüs yapısındaki değişim sonucu astım prevalansı kız ve erkek çocuklarda eşitlenir. Erişkin yaşlarda ise astım kadınlarda sıktır [31,32]

c) Obezite

Astım obez hastalarda daha sık görülmekte ve kontrol altına alınması daha zor olmaktadır. Astımlı obez hastaların, obez olmayan astımlılara göre akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu ve komorbidite sıklığının arttığı saptanmıştır[33,34]. Sistemik glukokortikoid kullanımı ve sedanter hayat tarzı ağır astımlı hastalarda obesiteye sebep olabileceği gibi, obesite de astım gelişimini kolaylaştırmaktadır[37]. Obesitenin genetik, gelişimsel, hormonal, nörojenik etkilerinin yanında pro-inflamatuar bir durum oluşturduğu ve akciğer mekanikleri üzerine etkileri ile astım gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir[35,36].

Adipositlerden çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin (leptin, adiponektin, plasminojen aktivatör inhibitör) ve IL-6, tümör nekroz faktör-α (TNF-α), eotaksin gibi mediyatörlerin salınması obez kişilerde sistemik inflamatuar durumu açıklamaktadır.

2-) Çevresel Faktörler

Son yıllarda özellikle sanayileşmiş bölgelerde çocukluk çağı astımı ve alerjik hastalıklarda rahatsız edici boyutta bir artış söz konusudur. Batı toplumlarındaki bu belirgin artışın sadece genetik faktörler ya da tanı olanaklarındaki iyileşme ile açıklanmasının pek mümkün olmadığı vurgulanmakta, çevresel faktörlerin özellikle batılılaşmış yaşam tarzının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Allerjenler:

Ev içi ve ev dışı alerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte, bunların astım gelişimindeki rolleri halen tam olarak anlaşılamamıştır. Doğum-kohort çalışmaları, ev tozu akarı alerjenlerine, kedi

veya köpeklerin derilerinden kaynaklanan kepeklere ve Aspergillus küflerine duyarlılaşmanın 3 yaşına kadar çocuklarda astım benzeri semptomlar için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ancak alerjen maruziyeti ile çocukların duyarlılaşması arasında dolaylı bir bağlantı vardır. Duyarlılaşma alerjene, doza, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlıdır [37,38,39]

Enfeksiyonlar:

Virüsler, klamidyalar ve mikoplazma ile oluşan solunum sistemi infeksiyonları astım patogenezinde önemli rol oynar. Bebeklik döneminde özellikle RSV'un astımın gelişmesinde sorumlu bir virus olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. En sık soğuk algınlığı virusu olarak bilinen rinovirus, alevlenmelerin en sık nedenlerindendir. Bununla birlikte, parainfluenza, RSV, influenza ve korona viruslar da olayda rol oynamaktadır.

Sigara maruziyeti:

Astım gelişimini etkileyecek en önemli faktörlerden biri de sigara maruziyetidir. Sigara kullanan annelerin bebeklerinde yaşamın ilk yılında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık gelişme riski 4 kat yüksektir[40]

Sigara dumanına muruziyet alt solunum yolu enfeksiyonu riskini hem ilk bir yılda hem de çocukluk çağında arttırmakta[41], astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesine, astım ağırlığında artışa yol açmaktadır. Sigara dumanı ayrıca inhaler ve sistemik steroid tedavisine direnç oluşturmakta ve astım kontrolünü güçleştirmektedir [42,43]

Beslenme:

Beslenme ile astım arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle anne sütü alımı ve astım arasındaki ilişki bir çok araştırmaya konu olmuştur. Bu koruyucu etkinin emzirmenin süresi ve yoğunluğuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür[44,45]. Retrospektif kohort bir çalışmada doğumdan sonra en az dört ay anne sütü ile beslenen çocuklarda altı yaşında astım riskinde anlamlı azalma saptanmıştır[46]. Anne sütü ile beslenme ne kadar uzun sürerse inek sütü ile karşılaşma o kadar geç olmaktadır. Genel olarak veriler, işlenmemiş inek sütü ve soya proteini içeren besin alan çocuklarda erken çocukluk çağında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık insidansının, anne sütü alan çocuklara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca; artmış oranlarda hazır gıda ile

beslenme, n-6 çoklu doymamış yağ asidi alımı, yetersiz miktarda antioksidan ve n-3 çoklu doymamış yağ asidi alımının son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir[47,48,49].

Hava kirliliği:

Hava kirliliğinin, solunum yollarında infalamasyonu uyarıcı niteliği bulunmaktadır[50]. Hava kirliliği olan yerlerde büyüyen çocuklarda akciğer fonksiyonu azalmaktadır[51] Hava kirliliğinde artışla bağlantılı olarak astım alevlenmelerinin de arttığı gösterilmiştir, ancak bu fonksiyon kaybının astım gelişimiyle ilişkisi bilinmemektedir.

Şehir yaşamı ve sosyoekonomik durum:

Avrupa'da düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda ve büyük ailelerde alerjik hastalıkların daha az olduğunun saptanması, batılılaşmış yaşam biçimine geçiş neticesi küçülen aile yapısı ve astımdan koruyucu etkiyi (bebek bağışıklık sistemini uyaracak infeksiyon maruziyetini) ortadan kaldırdığı teorisini güçlendirmektedir[52]. Şehir yaşamı için tipik olan sigara, aşırı kalabalık, kötü havalandırma, uygunsuz ısınma, rutubet gibi çevresel risk faktörleri astımı şiddetlendirmektedir[53].

Aile büyüklüğü:

Aile içinde kardeş sayısının fazla olmasının koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Aile büyüklüğünün alerjik hastalıklar üzerine etkisini araştıran 53 farklı çalışmanın incelendiği bir raporda; egzama için 11 çalışmanın 9'unda, astım ve "vizing (hışıltı)" için 31 çalışmanın 21'inde, saman nezlesi için 17 çalışmanın hepsinde , atopi ve IgE reaktivitesi için 16 çalışmanın 14'ünde kardeş sayısı ile hastalık riski arasında ters orantılı ilişki gösterilmiştir[54].

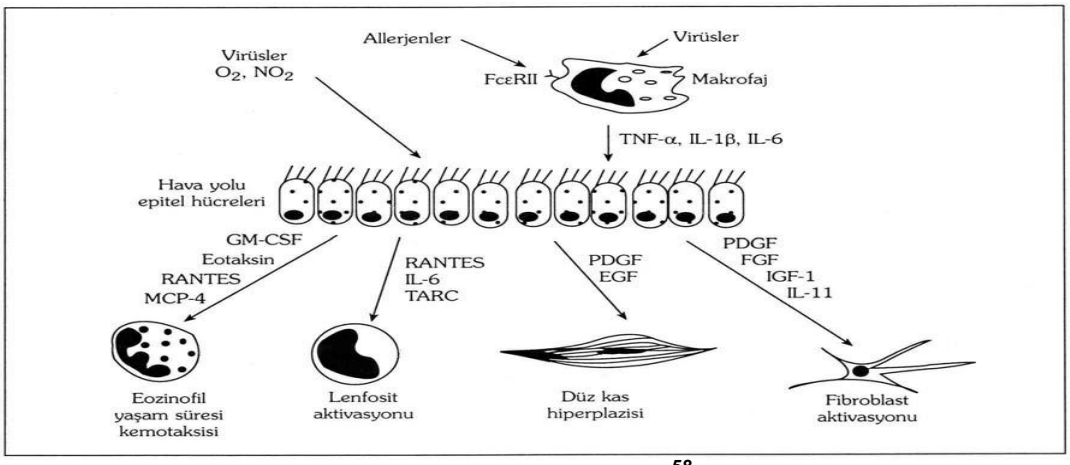
Hijyen Hipotezi:

Astımdaki hijyen hipotezi, erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin çocuğun immün sistemini Th1 yönünde kaydıracağını ve astım ile diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir. Evde büyük kardeşi olan ve kreşe giden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda alerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir[29]. Ancak hijyen ile ilişkili çeşitli faktörlerin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar da dikkati çekmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden birinin, çalışmaların tasarım ve niteliğindeki farklılıklar olduğu vurgulanmaktadır. Viral

enfeksiyonlar ile atopinin birlikte bulunmasının ileride astım gelişiminde sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir[30]

İMMUNOPATOGENEZ

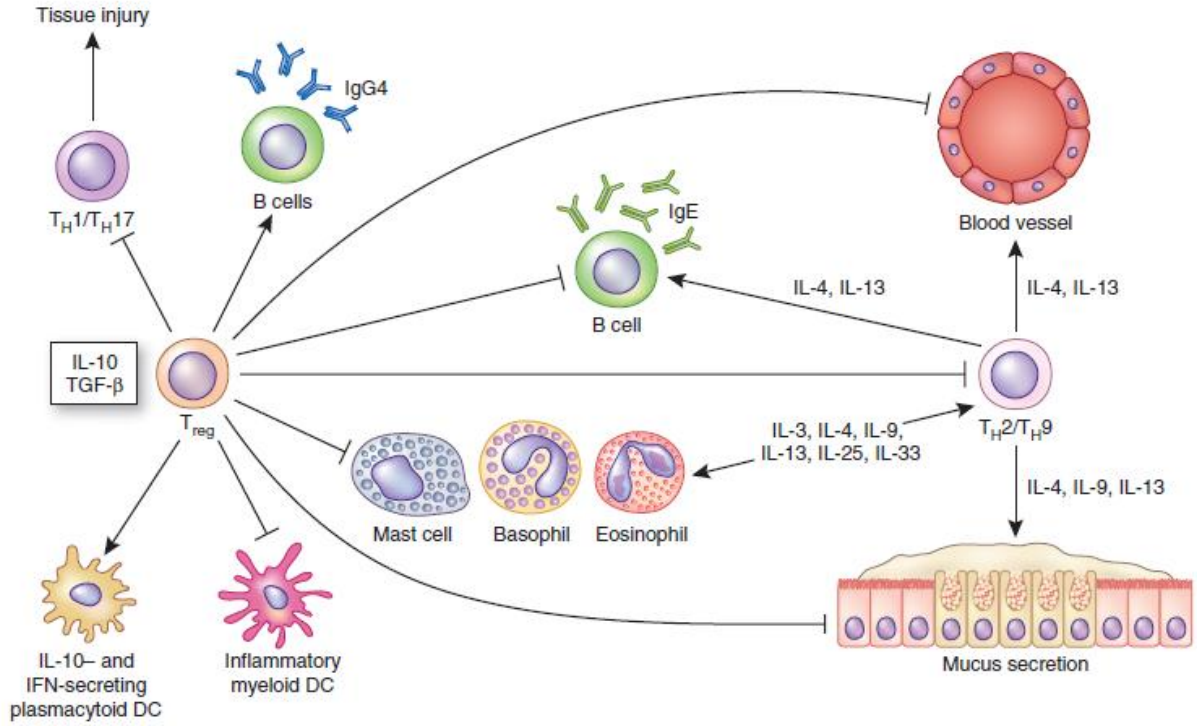
Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup patogenezinde kompleks mekanizmalar rol oynamaktadır[55]. Allerjenler vücuda üst ve alt solunum yolundan girerler ve giren bu antijenler, epitel hücreleri arasında bol miktarda bulunan ve kemik iliği kökenli dentritik hücreler tarafından fagosite edilip lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılara dönüştürülürler. Bu dönüşüm sonrasında küçük peptid yapılara dönüşen allerjenler, dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan "Major Histocompatibility (MHC) Class II" içinde bölgesel lenf nodu içindeki CD4+ lenfositlere sunulur[58,59] (Şekil 1).



Şekil 1: Hava yolu epitel hücrelerinin fonksiyonu[58].

Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba farklılaşır. Bunlar Th-1 (T hepler -1) ve Th-2 (Thelper -2) lenfositlerdir. Th-2 tipi CD4+ T lenfositler tüm allerjik hastalıklarda olduğu gibi astımda gelişen immün yanıtta da etkin ve anahtar rolü oynar.

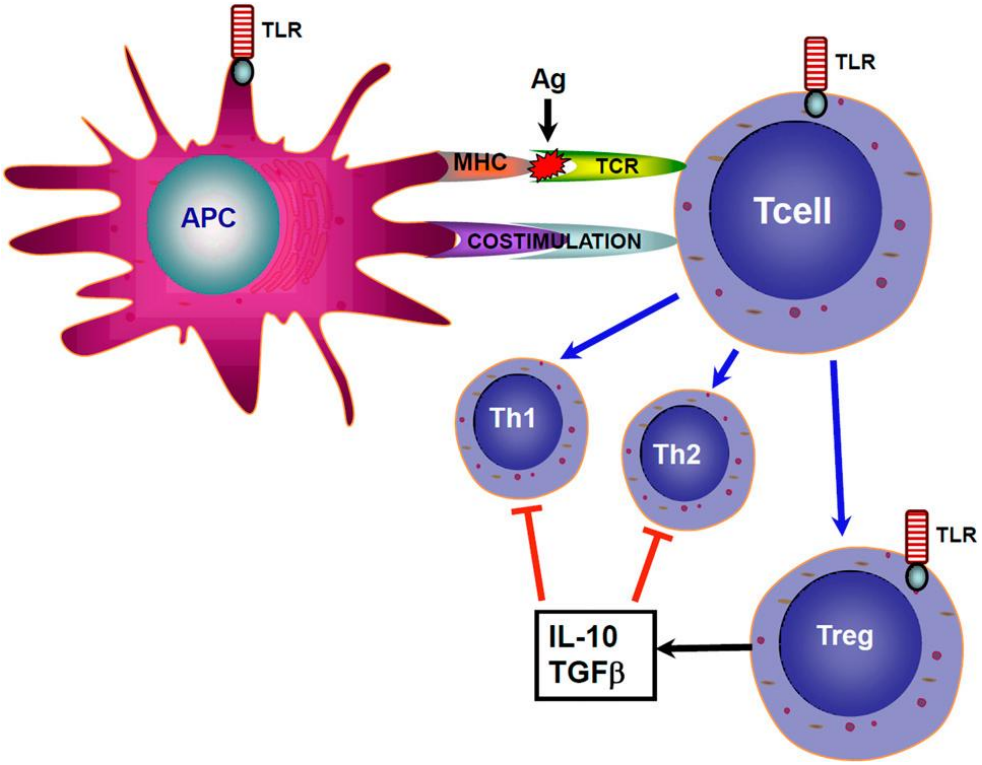
Yakın zamanda yapılan çalışmalar; Th2 kadar Th1 sitokinlerinin de astıma yol açabileceğini düşündürmüştür[60]. Ayrıca; Th1 ve Th2'ye ek olarak diğer T hücre alttipleri yani regülatuar T hücre (T reg) ve Th17 hücreleri gibi hücreler de astımlı hastalarda tespit edilmiş[61] ve bu hücrelerin hastalığın seyrini etkilediği düşünülmüştür (Şekil 2)



Şekil 2[167]: Treg hücrelerinin pleiotropik etkisi, allerjik inflamatuar yolakları inhibe eder. Treg hücre gelişimi ve supresyonu; normal havayollarının alerjik duyarlanmaya karşı korunmasında son derece önemlidir. Treg hücreleri aynı zamanda allerjen-spesifik immünoterapiye yanıtlarda da indüklenir ve "bloklayıcı" antikor sınıfı IgG4'ün üretimini arttırır. Sert oklar uyarıcı sinyalleri, künt oklar ise inhibitör sinyalleri göstermektedir.

T lenfositlerin Th-1 ve Th-2 olarak farklılaşmasında değişik faktörler rol oynar. Eğer ortamda IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa Th-0 hücreler Th-2 olarak farklılaşırken, IL-12 ve IFN-γ' nın yoğun olarak bulunması Th-1 yönünde farklılaşmaya neden olmaktadır. IL-6 ise CD4+ Th-2 lenfositlerin allerjik yanıttaki devamlılığını sağlar[62].

Düzenleyici T hücreleri IL-10 bağımlı olarak çalışırlar ve ortamda IL-10 varlığında Th-0 hücreler T reg hücrelerini oluşturur. Treg lenfositler IL-10 ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF-β) salgılayarak Th1 ile Th2 üzerine immün yanıtı baskılama özelliğine sahiptir[63,64] (şekil.3)[72]



Şekil 3 *:Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ve adaptif immünite. Treg'ler, antijene yanıtta T hücrelerinden farklılaşır ve bu farklılaşma, TLR'lerin bağlanması fenomeninden etkilenebilir. Treg'ler IL-10 bağımlıdır ve kendileri IL-10 salarak Th1 ve Th2 üzerine süpresif etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda TFG-beta'nın da Treg'ler tarafından salgılandığı ve önemli düzenleyici etkiler gösterdiği bildirilmiştir.*

Kısaltmalar → Ag: Antijen, MHC: Majör histokompatibilite kompleksi, TCR: T hücre reseptörü, Th: T helper hücresi

Allerjik inflamasyonun temeli allerjene spesifik IgE oluşmasıdır. Th2 lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-13 aracılığıyla B lenfositlerden IgE sentezi gerçekleşir[65]. Sentezlenen IgE, yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan mast hücre ve bazofile, düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofaja bağlanır[66]. Tekrar alerjen maruziyetinde, alerjen mast hücre üzerinde kendisi için hazır bekleyen IgE molekülüne bağlanarak mast hücresinin aktive olmasına ve mediatörlerin salınımına neden olur[67]. Bu mediatörler erken evrede vazodilatasyon ve mikrovasküler kaçak dışında hava yolu kontraksiyonu oluşturur, duyusal sinir liflerini ve mukus sekresyonunu stimüle eder[68,69,70].

Böylece alerjik inflamasyonun ilk klinik bulgusu olan erken faz reaksiyonu gerçekleşmiş olur. 6-8 saat sonra asıl olarak hücresel elemanların rol oynadığı geç faz cevabı gözlenir. Astımda inflamasyon, geç evre reaksiyonu sonucunda ve pek çok hücrenin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar. Geç faz yanıtı başlıca eozinofiller olmak üzere lenfosit, bazofil, makrofaj ve nötrofillerin karmaşık etkileşimi ile ortaya çıkar[71] Astım asemptomatik olsa bile bu değişiklikler bulunabilir ve hastalığın klinik şiddeti ile yakından ilişkilidir.

Mast hücresi hem erken hem geç faz cevabında önemli rol oynar ve salgıladığı sitokin ve mediatörler ile eozinofilleri aktive eder[73]. Aktive olmuş mukozal mast hücreleri bronkokonstriktör etkiler gösteren medyatörler (histamin, sisteinil lökotrienler, prostaglandin D2) salıverir. Bu hücreler yüksek afiniteli IgE reseptörleri vasıtasıyla alerjenler ve osmotik uyarılar (egzersize bağlı bronkokonstriksiyondan sorumludur) tarafından aktive edilir. Hava yolu düz kaslarında mast hücresi sayısının artması hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkilidir[74].

Makrofajlar enflamatuvar yanıtı güçlendiren medyatörler ve sitokinler salıverir[75]. Tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve metalloproteinazları salgılayarak hava yolunun yeniden yapılanmasına katkıda bulunur[76]

T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF (granülosit monosit koloni stimüle edici faktör), kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E-P selektin, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü-1) ve VCAM-1 (vasculer cell adhesion molecule-1) ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted), MCP-3 (monosit kemotaktik protein-3), MCP-4 (monosit kemotaktik protein-4) gibi kemokinler ile sağlanır. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olan sisteinil lökotrienler, eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO), MCP, eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) ile olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Ayrıca matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteazlarını (MMP) sentezler.[76,71]. Remodelling (yeniden yapılanma) diye adlandırılan bu olaylar havayolunun geri dönüşümsüz değişimine neden olur.

Temel inflamatuar hücreler dışında hava yolunun yerli hücreleri olan epitel, endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlarda ürettikleri mediatör, sitokin ve kemokinler yolu ile önemli ölçüde efektör rol oynarlar ve inflamasyonun devamından sorumludurlar.[58,77]

Hava yolu epitel hücreleri: Virüsler ve hava kirliliğine yol açan maddeler epitel hücreleriyle etkileşir. Insanlarda ve diğer canlılarda, bronş epitel hücrelerinin MHC sınıf-2 antijenlerini salgılamada önemli rol oynadıkları ortaya konmuştur. MHC sınıf-2 antijenleri, external antijen sunumu için olmazsa olmazdır. Yani bu hücreler, aslında antijen sunan hücre özelliğindedir. Insan bronş epitel hücreleri, MHC sınıf-2'ye ek olarak aynı zamanda CD40 ve ICAM-1 de salgılayabilmektedir ve bu moleküllerin salınımı, IFN-gama tarafından arttırılabilmektedir.

Erken çocukluk döneminde virüs, alerjen, sigara maruziyetiyle oluşan epitel hasarı ve defektif tamirle başlayan kronik senaryo yeniden yapılanma ile sonuçlanmaktadır[57]

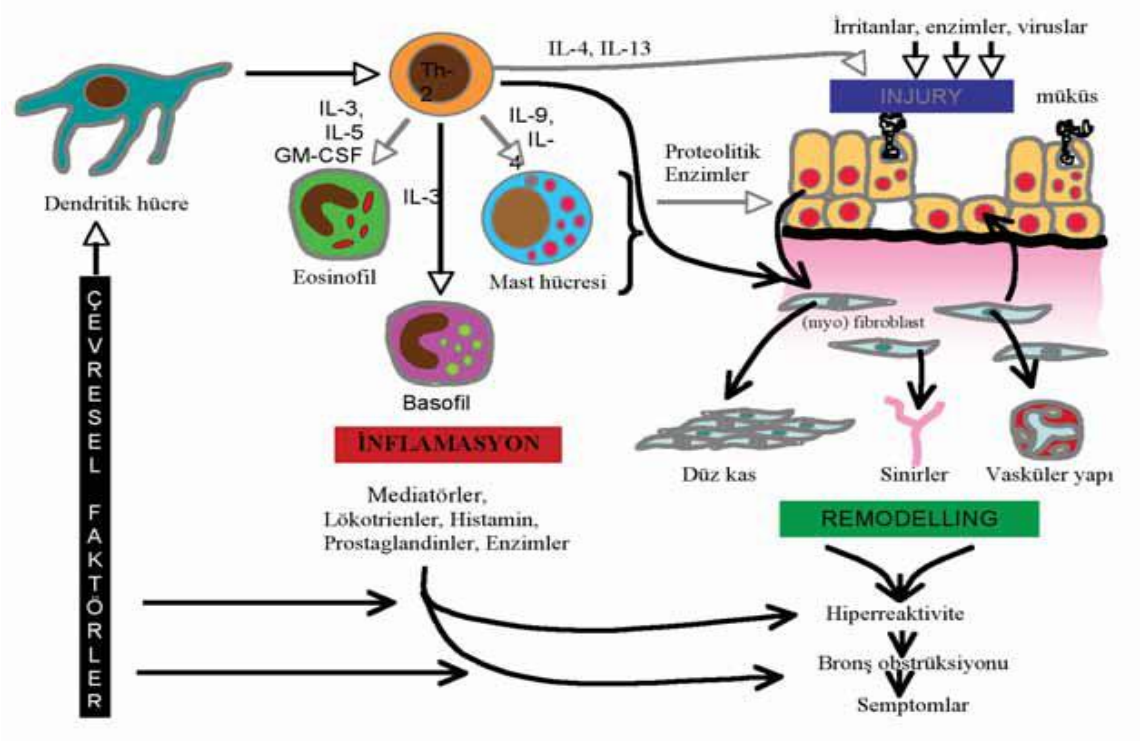
Epitel hücreleri astımda birçok inflamatuar protein eksprese eder ve sitokin, kemokin ve lipid medyatörler salıverir. Epitel hücresinden salınan TGF-β, submukozada yerleşmiş olan fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü sağlar. Miyofibroblastlara dönüşmüş hücreler endotelin-1 (ET-1) salgılayarak düz kas hipertrofisine, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salgılayarak yeni kan damarları oluşumuna ve sinir büyüme faktörü (NGF) salgılayarak sinirlerin yeniden oluşumuna dolayısıyla hava yolu yeniden yapılanmasına neden olurlar[12,66] (şekil 4) [80]

Endotel hücreleri: Bronşiyal dolaşımdaki endotel hücreleri, enflamatuar hücrelerin kan dolaşımından hava yollarına geçerek burada birikmesinde rol oynar.

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar: Hava yolu yeniden şekillendirmesinde görev alan kollajenler ve proteoglikanlar gibi bağ dokusu bileşenlerini üretir.

Hava yolu sinirleri: Bu yapılar da astım patogenezine katkı sağlar. Kolinerjik sinirler hava yollarında bulunan refleks tetikleyiciler tarafından aktive edilerek bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonuna neden olabilir. Enflamatuvar uyarılarla (örn. nötrofiller) duyarlı hale gelebilen duyusal sinirler, refleks

yanıtlara ve öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi semptomlara yol açabilir ve enflamatuvar nöropeptidler salabilir[78].



Şekil 4: Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)[79-80]

Astımlı hastaların hava yollarında hava yolu yeniden yapılanması (remodeling) sonucu çeşitli yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin bazıları hastalığın şiddetiyle ilişkilidir ve hava yollarında görece geri dönüşsüz daralma ile sonuçlanabilir[76,81]. Söz konusu değişiklikler kronik enflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan bir onarım çabasını temsil ediyor olabilir. Bu değişiklikler söyle özetlenebilir:

Kollajen liflerinin ve proteoglikanların bazal membranın altında depolanması sonucunda ortaya çıkan subepiteliyal fibrozis, çocuklar dahil tüm astım hastalarında görülür ve semptomlar başlamadan önce bile saptanabilir; ancak tedaviden etkilenir. Kollajen ve proteoglikan depolanması sonucunda hava yollarının diğer tabakalarında da fibrozis meydana gelir.

Hava yolu düz kaslarında hipertrofi (hücre boyutunun büyümesi) ve hiperplazi (hücre bölünmesinin artması) sonucunda bu kas kitlesi artar ve hava yolu duvarının kalınlaşmasına katkıda bulunur[79]. Büyüme faktörleri gibi

enflamatuvar medyatörlerin neden olduğu bu süreç hastalık şiddetiyle ilişkili olabilir.

Hava yollarındaki kan damarları vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi ile çoğalır ve hava yolu duvarının kalınlaşmasına katkıda bulunur.

Hava yolu epitelindeki goblet hücrelerinin sayısının artması ve submukozal bezlerin büyümesi sonucunda mukus hipersekresyonu ortaya çıkar. Astım patofizyolojisinde iki temel unsur; kronik inflamasyon ve hava yolunun yeniden yapılanması birbirine paralel ve birbirlerini güçlendirerek ilerler[82].

Tanı

Çocuklarda astım tanısı büyük oranda öyküden konur. İyi alınmış bir öykü tanıda altın standarttır. Öykü yanıda fizik muayene, labarotuar testleri ve solunum fonksiyon testleri kullanılır

Astım tanısı, çoğu zaman tekrarlayan solunum sıkıntısı, öksürük atakları ve hırıltı yakınmalarının varlığında konur. Şikayetlerin mevsimsel değişikliği, ailede atopik veya astımlı birey varlığı da astım tanısını düşündüren önemli bulgulardır.

Bir çocukta viral infeksiyon, egzersiz ve alerjen ile karşılaşma sonucu tekrarlayıcı özellikte hışıltı ve/veya öksürük oluşuyorsa astım akla gelmelidir.

a)Öykü:

Ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar astımın en önemli bulgularını oluşturur[83]. Allerjene maruz kaldıktan sonra ataklarla seyreden semptomların ortaya çıkması, semptomların mevsimsel değişiklikler göstermesi, aile öyküsünde astım ve atopik hastalık bulunması da tanıya yardımcı olur

Astım tanısını kuvvetle düşündüren semptom özellikleri:
-Tekrarlayıcı karekterde ve nöbetler halinde olması,
-Kendiliğinden veya ilaçlarla düzelebilmesi,

- Mevsimsel değişkenlik gösterebilmesi,
-Yakınmaların gece veya sabaha karşı sık görülmesi,
- Bazı tetikleyici faktörlerle artması (alerjenler, viral enfeksiyonlar, egzersiz, sigara dumanı, hava kirliliği ve stres gibi etkenler) ve
-Uygun astım tedavisine yanıt vermesidir[7,8]

Fiziksel aktivite birçok astım hastasında semptomların meydana gelmesinde önemli bir rol oynarken, bazı hastalarda tek nedendir. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon tipik olarak egzersiz bittikten 5-10 dakika sonra başlarken, nadiren egzersiz sırasında ortaya çıkar. Hastalarda 30-45 dakika içinde kendiliğinden kaybolan tipik astım semptomları, bazen de şiddetli bir öksürük meydana gelir. Koşma gibi bazı egzersizler daha güçlü tetikleyicilerdir[88]. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon her türlü iklim koşulunda ortaya çıkabilir; ancak kuru ve soğuk havada daha sık, sıcak ve nemli iklimlerde ise daha nadir görülür[85].
Hastanın besin alerjisi, egzema veya rinit hikayesi olması astım gelişimi ile ilişkili olması nedeniyle tanıyı destekler. Ayrıca eşlik edebilecek rinit, sinüzit, polip ve reflü yönünden mutlaka sorgulanmalıdır[86] (Tablo 1).

b)Fizik muayene:

Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Atak sırasında hava yolu daralmasını gösteren ekspiratuar hışıltı, ekspiryumun uzaması ve ronkus duyulması en sık rastlanan muayene bulgusudur[4].

Şiddetli astım alevlenmelerinde bazen hışıltılı solunum hava akımının ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir. 'sessiz akciğer' denilen hava giris ve çıkısının tamamen durması ile iliskili tablo ortaya çıkabilir Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle siyanoz, uyku hali, konuşma güçlüğü, taşikardi, göğüste hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi alevlenmeyi ve şiddetini yansıtan diğer fizik muayene bulguları vardır[87].

Tablo 1. Ulusal astım eğitim ve önleme programı astım tanısı ile ilgili anamnez alma rehberi[88]

Semptomlar Öksürük (Karakteri, zamanı (Gece/gündüz), ciddiyeti, gıda alımı ile ilişkisi, kusma ile ilişkisi), hışıltı, solunum zorluğu, göğüs ağrısı, balgam
Semptomların zamanı Yıl boyu, mevsimsel veya her ikisi, devamlı, epizodik veya her ikisi, sıklık (hafta veya aydaki semptom olan gün ve gecelerin sayısı), gün içindeki değişiklikler
Alevlendiren faktörler Viral solunum yolu enfeksiyonları, çevresel allerjenler (Ev tozu, hayvan tüyü, polenler, mantarlar), egzersiz, irritanlar (sigara, parfüm, hava kirliliği), emosyonel faktörler (Korku, aşırı gülme, ağlama), ilaçlar (Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, beta blokerler), gıdalar, gıda koruyucuları, renklendiricileri, hava değişiklikleri, soğuk hava, endokrin faktörler
Hastalığın gelişimi ve uygulanmış tedaviler Semptomların başlangıç yaşı ve konulmuş tanılar, erken yaşlarda havayolu hasarı (Bronkopulmoner displazi, pnömoni, sigara maruziyeti, ciddi viral enfeksiyonlar), hastalığın gidişi, uygulanan tedaviler ve bunlara yanıtı, oral steroid kullanımı
Aile hikayesi Ailede astım, allerji, sinüzit, rinit, nazal polip ve kistik fibrozis varlığı
Sosyal hikaye Oturduğu evin özellikleri, hayvan, sigara maruziyeti, okul özellikleri
Alevlenmelerin özelliği Prodromal bulgu ve semptomlar, şekli (ağır/sinsi başlangıç) ve tedaviye yanıt
Hastalığın hasta ve ailenin yaşamına etkisi Acil tedavi gerektiren ve yaşamı tehdit eden atak varlığı, okula gidilemeyen günlerin sıklığı, fiziksel aktivitelerin kısıtlılığı, gece uyanmalarının sıklığı, hastalığın büyüme, gelişme, okul performansına ve ailenin rutin ve aktivitelerine etkisi, ekonomik etkiler

Astım alevlenmesi sırasında ortaya çıkan hiperinflasyon hastaların hava yollarının dışa doğru retraksiyonunu artırmak ve daha küçük hava yollarının açıklığını korumak amacıyla daha yüksek akciğer hacimlerinde solunum yapmaktan kaynaklanır.

Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda alerjik rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında nazal pasaj da değerlendirilmelidir

c)Laboratuar testleri:

Eozinofil sayısı:

Birçok çalışlmada eozinofillerin; havayolu epitel hasarında rol oynadığı, akciğer fonksiyonlarında, bronş aşırı duyarlılığında olumsuz etkileri saptanmıştır.. Martinez ve ark.'ları tarafından artmış eozinofil sayısının, çocuklarda gelecekteki artmış astım riskinin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir[89]

Periferik kanda eozinofillerin 450/µL veya %4'ün üzerinde olması eozinofili olarak tanımlanır. Allerjik hastalıkların varlığında her zaman eozinofili olmayabileceği gibi, eozinofili de her zaman alerjik hastalığı göstermez[95].

Total IgE ölçümü:

Çocukluk çağındaki IgE düzeyleri; yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi birçok faktöre bağlıdır. Allerjik hastalıklar dışında birçok hastalıkta da seviyelerinde yükselme gözlenmektedir[90]. Genellikle IgE düzeyi yüksek olup, yüksek düzeyler allerjik astım tanısı koydurmadığı gibi, düşük düzeylerde tanıyı ekarte ettirmez. Ancak halen astım tanısı ve bronş aşırı duyarlılığının değerlendirilmesinde yardımcı olarak kullanılan testlerden birisidir.

Allerjene özgü IgE ölçümü:

Serumda alerjen spesifik immunglobulin bakılması ya da deri prick testi ile yapılan değerlendirmelerdir.

Deri testleri: Uygun teknikle hazırlanmış standardize spesifik allerjenin lokal uyarısı ile deriye uygulanan provokasyon testlerdir. Deriye verilen allerjen derideki mast hücrelerinin yüzeyindeki antijen spesifik Ig E moleküllerine bağlanarak, histamin ve diğer mediatörlerin salınımına neden olur. Testin duyarlılığı %95'in üstündedir. Özelliği kolay ve hızlı uygulanabilmesi, ucuz ve yüksek sensiviteye sahip olmasıdır. Yine de yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar olabilir

Bebek ve küçük çocuklarda histamin ve allerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür. Bu nedenle, altı aydan küçük çocuklarda, yaygın egzema ve dermografizmi olanlarda, aşırı duyarlılık nedeni ile anaflaksi riski taşıyanlarda, serumda allerjen spesifik IgE tayini yapılabilir [162].

Spesifik IgE ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Bu değerlendirmeler alerjik duyarlılığı göstermekle birlikte her zaman alerjik hastalığın varlığını göstermez. Sonuçlar klinik öykü göz önüne alınarak yorumlanmalıdır çünkü sağlıklı bireylerde de test pozitifliği ile karşılaşılabilir[91].

Balgam incelemesi:

Balgamdaki eozinofiller kandaki eozinofillere göre astım varlığı için daha duyarlı ve özgündür. Balgam örneklerinde eozinofil oranının %2,5 ve üzerinde olması eozinofilik inflamasyon anlamına gelir. Balgamda eozinofil artışının, antiinflamatuar tedavinin kesilmesinden sonra atak görülme riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir[92].

d)Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi astımın siddetini değerlendirmede, astımın izlenmesinde ve hastanın tedaviye olan yanıtını izlemede objektif bulgular vermesi nedeniyle çok önemlidir. Astımda solunum fonksiyonlarının temel özelliği olan Obstrüksiyon, Reversibilite, Değişkenlik ve Bronşial hiperreaktiviteyi göstererek astım tanısını desteklemektedir. Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını dışlamaz

Astımda obstrüksiyonun derecesinin saptanmasında değisik parametreler kullanılmaktadır. Bunların içinde en sık tercih edilenler, zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ,FEV1/FVC ve ekspiratuar zirve akım hızı (PEF)'dir.

Astım düsünülen hastaların baslangıçtaki değerlendirmesinde mutlaka spirometri önerilmektedir. Daha sonra evde ekspiratuar zirve akım hızı ölçümleri (PEF), hava yolu obstrüksiyonunun derecesini, terapötik yanıtın monitorizasyonunu ve semptomların değerlendirilmek açısından faydalı olabilmektedir. Spirometrik testlerin geçerli olması hastanın tam, zorlu ve uzun süreli bir ekspiratuar manevrayı yapabilme becerisine bağlıdır ve bu tipik olarak 6 yaşından büyük çocuklarda olabilmektedir[102]

Astım, FEV1 ve/veya FEV1/FVC oranında düşme ile tanımlanan obstrüktif bir akciğer hastalığıdır. FEV1 ve FEV1/ FVC oranları normal olarak % 80'den büyüktür, bu değerlerin altındaki değerler hava akımı kısıtlılığına işaret eder[93,94] Astım tanısı konulabilmesi için genel olarak FEV1 değerinin bronkodilatör öncesi saptanan değere göre ≥% 12 veya ≥200ml artış göstermesi erken reverzibilite olarak kabul edilmektedir. 2-4 haftalık inhale veya sistemik steroid sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre en az % 15 artış görülmesi ise geç reverzibilite olarak değerlendirilir[95,96].

Bronş provokasyon testleri

Solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, astım öyküsü veren hastalarda, brons hiperreaktivitesini göstermek amacı ile yapılır.

Astım semptomları olan hastalarda çeşitli fiziksel yöntemler veya farmakolojik ajanlar kullanılarak bronkokonstrüksiyon oluşturulur. Bu testler bronş provokasyon testleri olarak isimlendirilir. Bronş provokasyon testleri kullanılan yönteme göre direkt (metakolin, asetilkolin, histamin) ve indirekt (adenozin, hipertonik salin, egzersiz) testler olarak sınıflandırılır[96] Burada amaç, FEV1'de bazal değere göre, % 20 düşüş sağlayan kümülatif dozu bulmaktır. FEV1'de % 20 azalmaya neden olan doza provokatif doz (PD20), ya da provokatif konsantrasyon (PC20) denir. Astımda egzersiz provokasyon testi sonrası FEV1'de en az %15 düşme olması astıma spesifik bir bulgudur.[102]

Zirve Ekspirasyon Akımının Değerlendirilmesi

Zirve ekspirasyon akımı ölçümü, bir zirve akımölçer (PEF-metre) kullanılarak gerçekleştirilir. Astımın tanısında ve izlenmesinde önem taşır. PEF'de günlük değişkenliğin %20'den fazla olması (günde 2 kez yapılan ölçümde %10'dan fazla) astım tanısını düşündürür[102]. Farklı PEF-metreler ile yapılan ölçümlerde değişik değerler elde edilebileceğinden ve beklenen değer aralıkları çok geniş olduğundan, PEF ölçümünde tercihen hastanın kendi PEF-metresi kullanılmalı ve önceden ölçülen en iyi değerler ile karşılaştırılmalıdır[97]. Önceki en iyi değer, hasta asemptomatik durumdayken ya da tam tedavi uygulanmaktayken elde edilen değerdir ve tedavide yapılan değişikliklerin izlenmesi esnasında bir referans noktası oluşturur.

Astım Ayırıcı Tanısı

Çocukluğun erken dönemlerinde astım tanısı konulması güçtür ve büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının değerlendirilmesine dayandırılmalıdır. Büyük yaş grubu çocuklarda dikkatli bir sorgulama ve fizik inceleme eşliğinde solunum fonksiyon testleri ile reversibilite, değişkenlik/variabilite veya hava yolları aşırı duyarlılığının gösterilmesi ile astım tanısı konur.

Çocuklardaki hışıltılı solunum için “astım” teriminin kullanılmasının önemli sonuçları olduğundan, bu hastalık persistan ve tekrarlayan hışıltılı solunuma neden olan diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir.

Tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda aşağıda belirtilen hastalıkların mutlaka akılda tutulması gerekir:

- Tekrarlayan viral alt solunum yolları infeksiyonları
- Gastroözefageal reflü
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Konjenital kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği
- Kistik fibrosis
- Bronkopulmoner displazi
- Tüberküloz
- İntratorasik havayollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar
- Pirimer silier diskinezi sendromu
- İmmün yetmezlikler
- Hiperventilasyon sendromu ve panik ataklar
- Vokal kord disfonksiyonu
- Obstrüksiyon ile seyreden diğer akciğer hastalıkları: KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Obstrüksiyon ile seyretmeyen akciğer hastalıkları: diffüz parankimal akciğer hastalıkları.

Semptomların yenidoğan döneminde başlaması ve büyüme geriliğinin eşlik etmesi, yakınmaların kusma ile beraber olması, fokal akciğer veya kardiyovasküler bulgular varlığında mutlaka alternatif tanıların değerlendirilerek ek testlerin yapılması gerekir.

Astım sık görülen bir hastalık olduğundan tek başına görülebildiği gibi yukarda söz edilen diğer hastalıklar beraberinde de olabilir. Başka hastalıkların eşlik etmesi astımtanı, izlem ve kontrolünü zorlaştırır. Hem astım, hem de komorbid hastalığın tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınabilir.[99]

Astım Ağırlığının Belirlenmesi

Astım heterojen bir hastalık olup semptomları, semptomların şiddetleri ve süreleri, solunum fonksiyon testlerinin etkilenmesi, tetikleyicilerden

etkilenmeleri, tedaviye yanıtları ve prognozları birbirinden farklı gruplar içermektedir. Önceden astım sınıflandırması şiddeti temel alınarak yapılmış ve semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2).

Hasta ilk kez değerlendirildiğinde tedavi planlanmasında astım şiddeti yol göstericidir. Bu nedenle astımlı hastalarda başvuruda astım ağırlığının belirlenmesi ve buna göre takip ve tedavi yapılması gereklidir[5]. Ancak unutulmamalıdır ki uygun tedavi alan bir astımlıda semptom sıklıkları çok azalmış veya tamamen kaybolmuş olabilir. Astım şiddet derecesi hastalarda değişmez sabit bir bulgu değildir. Şiddet aynı hastada farklı zamanlarda farklı nedenlere bağlı olarak değişkenlikler gösterebilir. Bu sebeple astım şiddeti hem altta yatan hastalığın şiddetini hem de hastanın tedaviye verdiği yanıtı kapsamalıdır[99]. Günümüzde uluslar arası rehberlerde tedavi altındaki astımlı hastalarda şiddet sınıflaması yerine kontrol sınıflamasının kullanılması ve halen ilaç kullanan hastalarda tedavinin bu kontrol basamaklarına göre düzenlenmesi önerilmektedir.

Tablo 2: 5 yaş üzeri çocuklarda tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi[5]

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Ağır persistan
Gündüz semptom	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Ayda 2'den az	Ayda 3-4 kez	Haftada 1'den fazla	Günde 1 kez
Beta-2 agonist kullanımı	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Günde birkaç kez
Egzersiz kısıtlılığı	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Solunum fonksiyonları	FEV1>%80	FEV1>%80	FEV1 %60-80	FEV1<60
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Yılda ≥2 atak	Yılda ≥2 atak	Yılda ≥2 atak

Astım Kontrol Durumunun Belirlenmesi

Astımlı hastaların semptomlarındaki dalgalanmalar ve tedavinin semptomları azaltmasından dolayı astımda şiddet kavramından farklı olarak

kontrol kavramı ortaya çıkmıştır. Astımda tedavinin amacı uzun süreli kontrol sağlanması ve bu kontrolün devam ettirilmesi olmalıdır[5,103]

Astım hava yolu inflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomlar ile tanımlanır. Bu nedenle astımda kontrol hedeflenirken tüm bu değişkenlerin düzelmesi, iyileşmesi beklenmelidir. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon test değerlerindeki düşmeler, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarları ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Astım kontrolünün tanımlanmasında son önerilen şema, kontrol altında, kısmen kontrolde ve kontrol edilemeyen astım şeklindedir. Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece/ gündüz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları (PEF, FEV1) normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir. Genel olarak kontrol terimi, hastalığın önlenmesi hasta iyileşmesi olarak algılanabilir. Astım remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalık özelliği taşıdığından, remisyon dönemlerinde hasta kontrol altındaymış gibi düşünülebilir.

Haftada 2'den fazla gündüz semptompları, aktivite kısıtlaması, gece semptomları, uyanmaları, haftada 2'den fazla rahatlatıcı ilaç gereksinimi, yılda bir kez veya daha fazla atak oluyor ve SFT (PEF veya FEV1) beklenen veya biliniyorsa en iyi kişisel değerin <%80'i ise kısmen kontrol atında olarak değerlendirilirken; eğer hastada bu kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 veya daha fazlasının bir hafta içinde görünmesi ve haftada 1 atak geçirmesi varsa hasta kontrolsüz olarak sayılabilir. (Tablo 3)

Günümüzde poliklinik şartlarında zamanında kısıtlı olması nedeni ile astım klinik kontrol değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geçerliliği kabul edilmiş astım kontrol testi anketleri geliştirimiştir.

Tedaviyle hedeflenen kontrol, hastaların uzun dönemde yan etki olmaksızın normal yaşamlarını sürdürebilmesidir. Bu nedenle hastalar her kontrolde astım kontrol düzeyi açısından değerlendirilip, tedavisi şekillendirilmektedir. Hastanın kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Uygun tedavi ile astımlı hastalarda günler içerisinde semptomlar, haftalar içerisinde solunum fonksiyon testleri düzelir. İnflamasyondaki iyileşmeler ise aylar alabilir.

Günümüzde uluslar arası rehberlerde tedavi altındaki astımlı hastalarda şiddet sınıflaması yerine kontrol sınıflamasının kullanılması ve halen ilaç kullanan hastalarda tedavinin bu kontrol basamaklarına göre düzenlenmesi önerilmektedir.

Astım kontrolü değerlendirilirken sadece klinik belirtilerin kontrol altına alınması değil aynı zamanda semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarı, aktivite kısıtlılığı, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme, alevlenme ve tedavi yan etkileri açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Kontrol altında olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla tedavi ayarlanmadan önce hastanın tedaviye uyumu, inhaler tekniği doğru kullanıp kullanmadığı ve tetikleyici faktörler açısından değerlendirilmelidir. Tüm bunlar değerlendirildikten sonra kontrol sağlanamıyorsa kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı arttırılmalıdır[5.] Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır. Kronik astımdaki bu tedavi, basamak tedavisi olarak adlandırılır[9]

Tablo 3: Astım kontrolünün tanımlanması[99]

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
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları / uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı/ kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerin <%80'i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	Herhangi bir hafta içinde 1 kez

AKUT ASTIM ATAĞI

Astımlı bir hastada ,tetikleyici faktörlerle karşılaşma (alerjen maruziyeti, viral enfeksiyonlar, sigara ve hava kirliliğine maruziyet, stres, egzersiz, nonsteroidal anti-inflamatuar ve beta bloker ilaçlar) ve/veya antiinflamatuar tedavinin yetersiz ve uygunsuz kullanımı gibi nedenler sonrasında nefes darlığı, öksürük, hırıltı, göğüste tıkanıklık ve solunum güçlüğü gibi semptomların aniden ortaya çıkması veya giderek artmasıyla birlikte solunum fonksiyonlarının bozulması astım atağı olarak tanımlanır[155,104].

1)Akut Astım Atağında Tetikleyici Faktörler

Astım atağını tetikleyen nedenler 2 ana başlık altında incelenebilir[99]:

1. Tetikleyicilerle karşılaşma
2. Kullanılan antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kalma

Tetikleyiciler olarak; viral enfeksiyonlar, allerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, emosyonel faktörler gibi nonspesifik nedenler sayılabilir. Bunlardan soğuk hava, duman, ağır kokular ve egzersiz doğrudan düz kas spazmı yaparak, alerjenler,kronik astımın yetersiz tedavisi ve solunum yolu enfeksiyonları (virüsler, mikoplazma, klamidya) ise hava yolu inflamasyonunu ve bronkokonstriksiyonu arttırarak atağa neden olur. Aslında pek çok atağın altında viral infeksiyonlar yatmaktadır. Virüsler, hava yollarında eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya var olan inflamasyona katkıda bulunarak hava yolu duyarlığını artırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar. Duyarlı olunan allerjenle karşılaşmayı takiben astım atağı gelişmesi bir diğer neden olarak sıklıkla karşımıza çıkar. Allerjen maruziyeti ile viral infeksiyonların sinerjik etki gösterdikleri ve atak riskini önemli oranda arttırdıkları gösterilmiştir[99]. Murray ve ark'nın 3-17 yaş arasında 84 astımlı çocukta yaptığı çalışmada, inhalan alerjenlere karşı IgE antikor titrelerinin astım atak nedeniyle hastaneye yatış riskini predikte etmede önemli olduğunu belirtmişlerdir[154].

Duyarlı bireylerde allerjen maruziyeti hava yolunda eozinofilik inflamasyon oluşturarak, steroid direnci yaratarak, doğal immüniteyi bozarak birçok mekanizma ile astım şiddetini arttırmaktadır[148]. Rosenstreich ve ark'nın çalışmasında, şehrin yoksul bölgesinde yaşayan, hamamböceği duyarlılığı olan

ve hamamböceği alerjenine yüksek oranda maruz kalan astımlı çocukların duyarlı olmayanlara ve maruz kalmayanlara göre daha çok acil servis viziti ve daha çok hastaneye yatış gerektirdiğini saptamışlardır[149]. Sporik ve ark'nın çalışmasında, akut astım atağı ile hastaneye başvuran çocuklardan akar duyarlı olan ve akar alerjenine maruz kalanların bir sonraki ay tekrar hastaneye başvuru risklerinin artmış olduğunu belirtmişlerdir[150].

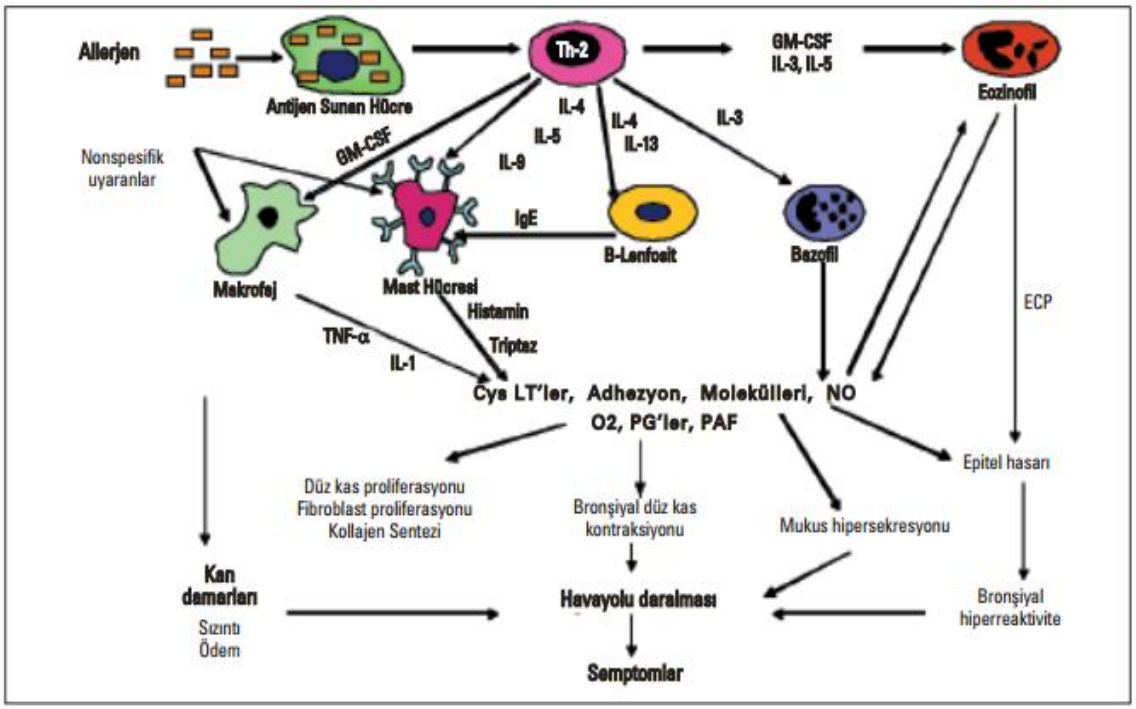
Sigara dumanı astımlı hastalarda non-eozinofilik bir inflamasyon oluştururken aynı zamanda rölatif bir steroid direnci yaratmaktadır. Erişkin astımlılarda atak nedeniyle acil servise başvuran ve hastaneye yatış gerektiren grubun daha çok sigara içenler olduğu tesbit edilmiştir[151]. Sigara kullanımı ölümcül astım için bir risk faktörüdür[152]. Çocuklarda da sigara maruziyeti astım morbiditesini arttırmaktadır. Mackay ve ark'nın çalışmasında, İskoçya'da sigara içme yasağı getirildikten sonra çocuklarda astım ilişkili hastaneye yatışlarda yılda %18,2 oranında azalma olduğu tesbit edilmiştir[153].

Klinik pratikte; astım atakları yavaş kötüleşen ataklardan, aniden gelişen ataklara kadar değişkenlik göstermektedir. Sadece bronkokonstriksiyon yapan soğuk hava, duman, egzersiz ve ağır kokular gibi tetikleyiciler genellikle geçici tabloya yol açarken, özellikle enfeksiyonlar, alerjenlere maruziyet ve yetersiz tedavi daha uzun süren ve tedaviye daha dirençli ataklara yol açmaktadır [99].

2) Akut Astım Atağında İmmünopatogenez

Astımda, aşırı duyarlılık tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Tip 1 reaksiyonda antijen allerjendir. Antikor Ig E ve hedef hücre ise doku mast hücresidir. Allerjenler; ev tozu akarları, polenler, kedi ve köpek salgı allerjenleri, küf mantarları gibi inhalan allerjenler yanında gıdalar ve latekstir. Allerjen önce antijen sunan hücreye sunulur. Antijen sunan hücre ve Th CD4 hücrelerinin karşılıklı etkileşmeleri sonucu Th0 hücreleri IL-2 sentezler ve TH2'ye dönüşür. Bu hücreden salınan IL-4 ve IL-13 ile plazma hücreleri B lenfositine dönüşür ve antijene spesifik Ig E yapımı başlar. Kanda dolaşan Ig E yüksek affiniteli Ig E reseptörü taşıyan doku mast hücresi bazofile ve düşük affiniteli Ig E reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofaja bağlanır. Organizma aynı antijen ile tekrar karşılaştığında antijen kendine spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinde önceden mevcut (histamin, serotonin gibi) mediatörler ve antijen bağlanmasından sonra yapılan mediatörler

(Lökotrienler, prostoglandinler) degranüle olarak perifere salınırlar ve birkaç dakikada gelişen erken faz reaksiyonuna yol açarlar. Bu mediatörlerin ortak etkileri düz kas kasılmasını, damar geçirgenliğini ve mukus sekresyonunu artırmalarıdır. Geç faz reaksiyonu ise, 6-8 saat sonra gelişir. T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF, kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E-P selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, RANTES, MCP-3, MCP-4 gibi kemokinler ile sağlanır. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Remodelling (yeniden yapılanma) diye adlandırılan bu olaylar havayolunun geri dönüşümsüz değişimine neden olur. Astım patogenezi ile ilgili bilgiler Şekil 5 'de özetlenmiştir.



Şekil 5: Astım Patogenezi[162]

Astımda Th2 düzeyi artmıştır. Th2; IgE ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 sentezinde rol oynar. Astım tedavisinde amaç Th2'yi azaltıp, Th1'i arttırmaktır. Çünkü Th2'den salınan IL-4 ve IL-13 IgE sentezinin artmasında, IL-3, IL-5 ve GM-CSF ise eozinofilik inflamasyon oluşumunda rol oynar. Bronşiyal astım

patogenezinde rol oynayan en önemli mediyatörlerden biri de sisteinil lökotrienlerdir. Sisteinil lökotrienleri salgılayan hücreler arasında makrofajlar, bazofiller, eozinofiller, monositler ve mast hücreleri vardır. Lökotrienler, membran fosfolipidlerindeki araşidonik asidin yıkım ürünleridir. Normalde araşidonik asit, siklooksijenaz enzimi aracılığıyla yıkılır ve prostoglandinler, tromboksan gibi maddeler oluşurken, siklooksijenaz enziminin inhibe olması ile (aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar etkisiyle olur) araşidonik asit lipooksijenaz enzimiyle yıkılır ve açığa lökotrienler çıkar. Lökotrienlerin etkileri: a) Astımda bronş hiperreaktivitesini arttırır b) Bronkospazm yapar c) Vasküler permeabiliteyi arttırır d) Mukus sekresyonunu uyarır e) Eozinofillerin toplanmasını arttırır. Astımın oluşumunda alerjik reaksiyon dışında solunum yoluna etkili nöral mekanizmalar da rol oynar[162]. Bu kompleks mekanizmalar sonucunda uyaran ile karşılaşan hiperreaktif hava yolunda düz kaslarda kontraksiyon,hava yolu duvarında ödem ve imflamasyon,mukus sekreyonu artışı,hava yolu çapında daralma ve bunların sonucunda hava çıkışında azalma meydana gelerek kişinin şikayetleri ortaya çıkmaktadır.

3) Akut Astım Atağında Virüslerin Rolü

a) Virüs-Astım İlişkisi

Solunum yolu enfeksiyonlarının astımdaki rolü ve önemi uzun yıllardır ilgi konusu olmuştur, fakat hastalığa olan katkısı tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda akut astım alevlenmelerinde solunumsal enfeksiyonların önemine dikkat çeken çalışmalar ve gözlemlerin sayısında ciddi artış mevcuttur. Viral respiratuar enfeksiyonların astım başlangıcı, persistansı, şiddeti ve ataklar ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır[112.]

Solunumsal virüslerin, farklı hasta gruplarında astım alevlenmelerinde rolü olduğu gösterilmiştir, aralarındaki ilişki düzeyi çalışmadan çalışmaya farklılık gösterse de, %40-90 arasında bildirilmiştir. Akut hışıltı ile gelen hastalarda spesifik viral etyolojiyi araştıran ilk çalışma, yaklaşık 40 yıl önce yapılmıştır. Fakat kullanılan yöntemlerin duyarlılığının düşük olmasından dolayı virüs tespit oranları %14-49 gibi düşük saptanmıştır. Moleküler tespit yöntemlerinin kullanıma girmesi ile akut astım alevlenmelerinde virüslerin rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Yapılan bir Fransız çalışmasında ağır akut

astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda, vakaların %82'sinde bir viral ajanın PZR tekniği ile tespit edildiği belirtilirken, geleneksel yöntemlerle (viral kültür ve immün floresan çalışmaları) sadece %34 oranında viral ajan tespit edilmiştir[112]. Moleküler tespit yöntemleri kullanılırsa, akut hışıltısı olan çocukların %62-95'i, solunumsal virüsler açısından pozitif saptanmıştır. Bu oranlar hem hastane, hem de toplum şartlarında doğrulanmıştır[112].

Nino Khetsuriani ve ark.'nın yaptığı çalışmada; yaşları 2-17 arasında değişen astım ataklı toplam 565 hasta, astımı kontrol altında olan 577 hastadan nazofarengeal ve boğazdan solunumsal örnekler alınmış ve yaşa ve özellikle mevsime göre görülme oranı yüksek viral etkenler olan rinovirüs (RV), enterovirüs, Respiratuar sinsityal virüs (RSV), human metapnömovirüs, coronavirüs, parainflüenza virüs 1-3, inflüenza, adenovirüs ve human bocavirüs açısından test edilmiştir[140]. Sonuç olarak solunumsal virüs enfeksiyonları, astım alevlenmeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. RV en çok tesbit edilen virüs (atak hastalarında %60, kontrol grubunda %18) olarak saptanmıştır[140.]

Yaşamın erken döneminde geçirilen semptomatik viral enfeksiyonların (özellikle rinovirus) tekrarlayan hırıltı atakları ve astım patogenezindeki rolü birçok kez vurgulanmıştır. Ancak viral enfeksiyonların genetik yatkınlığı olan "seçilmiş" kişilerde mi daha sık görüldüğü, yoksa viral enfeksiyonların "tamamen yeni havayolu hasarına yol açarak" mı astımı indüklediği tam olarak aydınlatılamamıştır[113]

Rinovirüsler, bütün yaş gruplarında en sık saptanan etkendir. Bunun tek istisnası bronşioliti olup hastaneye yatırılan çocuklardır. Sözkonusu grupta RSV daha baskın saptanmıştır. Diğer ajanların çok büyük bölümü, az ya da orta derece katkı sağlamıştır[112]. Ko-enfeksiyonlar, yani birden fazla enfeksiyöz ajanın olaya katkı sağlaması pek beklenen bir bulgu değildir yine de çoklu enfeksiyonların astım riskini arttırdığı düşünülmektedir[112,114].

Astım alevlenmesi olan hastalarda izole edilen virüsler:

- Rinovirüs
- Enterovirüsler
- Coronavirüs
- İnfluenza virus
- Human parainfluenza virüs

- Respiatuar sinsityal virüs
- Human metapnömovirüs
- Adenovirus
- Human bocavirüs

Rinovirüsler

Human rinovirüs (RV), tek zincirli, zarfsız bir RNA virüsüdür. Rinovirüsler, Picornaviridae ailesinden Enterovirüs türünün üyesidir. Rinovirüsler, viral protein VP4/2 kodlayan bölgelerinin filogenetik analizlerine göre 2 grupta incelenirler. Bu iki grup RV-A ve RV-B olarak isimlendirilmiştir. Yakın zamanda, farklı bir genetik küme içeren yeni bir RV tipi tanımlanmıştır[112]. Bu yeni tanımlanan suşların çoğu, RV grup C olarak kabul edilen gruptan filogenetik olarak farklı özelliklere sahip suşlardır. Genetik dizi analizlerine göre RV türlerinin %16-28'i bu yeni tiptedir[112,115,116]

RV, en çok sonbahar ve ilkbahar mevsiminde hastalığa yol açar. Okul tatillerinin bitişi ile birlikte, RV enfeksiyonları pik yapar ve "Eylül ayı astım epidemisi" olarak adlandırılan durumlar ortaya çıkar[112,119]. Mevsimlerin dağılımı, tropik iklimlerde farklılık gösterebilir

Rinovirüsler, astım alevlenmelerinin yanısıra, soğuk algınlığı ile de en çok ilişkili ajandır, tespit edilme oranlarının %80'lere vardığı bildirilmektedir. Toplumda, 1 yıllık periyodda 9-11 yaş arasındaki çocuklarda görülen hışıltı ataklarının %46-50'sinde RV'nin etken olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunun da dahil edildiği çalışmalarda, kontrol grubuna oranla hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunan tek patojen RV olarak saptanmıştır[112,118,140].

Son zamanlarda, bebeklerde hışıltı ataklarında RV'nin önemi ve daha sonra meydana gelen astım olgularındaki rolü değerlendirilmiştir. Bu çalışmala göre, hışıltısı olan bütün hastalarda, bebeklerde bile RV, RSV'den daha fazla görülen bir etkendir. Avustralya'da yapılan bir doğum kohort'u çalışmasında hastalar, solunumsal enfeksiyonlar nedeniyle yakından izlenmişler ve hayatın ilk yılında görülen hışıltı ataklarının %39 kadarının RV ile ilişkili olduğu, RV görülme oranlarının RSV'nin nerdeyse 4 katı olduğu bildirilmiştir[120,112]

Özellikle Rinovirüs tip C 'nin diğer rinovirüs serotiplerine göre daha virülan ve daha sık atak nedeni olabileceği düşünülmektedir[156]. J.Bizzintino ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada; çocuklarda RV tip C ve akut

astım şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Acil servise başvuran ve akut astım atağı olan, yaşları 2-16 arasında değişen 5128 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların astım ataklarının ağırlık dereceleri değerlendirilmiş, nazal aspirat örneklerinden de solunumsal virüsler ve RV suşlarını izole etmek üzere örnekler alınmıştır. Akut astım atağı olan çocuk hastaların %59,4'ünde RV tip C pozitif saptanmış ve RV tip C'nin daha şiddetli ataklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir [156.] Ayrıca RV tip C enfeksiyonlarının diğer RNA virüsleri ile, özellikle de RSV ile ko-enfeksiyon şeklinde seyretmeye meyilli olduğu bildirilmiştir[124]

Enterovirüsler

Enterovirusler de Picornaviridae ailesinin bir üyesidir ve RV'nin bir çok viral özelliğini taşır[121]. Sıklıkla enterovirüsler ile RV'yi ayırt etmek zordur[112]. Yapılan bir çalışmada hastaneye yatırılan 293 çocuk değerlendirilmiş, ve bu çalışmadaki oranlar %25 dolaylarında bildirilmiştir[122]. Bir diğer çalışmada ise sadece yaz mevsimi sürecindeki veriler değerlendirilmiş, prevelans oranları %29 dolaylarında bildirilmiştir[123,112].

Coronavirüsler

Human coronavirusler (hCoV) tek sarmallı RNA virüsleridir. Tarihsel anlamda coronavirüslerin iki alt tipi tanımlanmıştır: hCoV-229E ve hCoV-OC43[121]. Yakın zamanda akut astım alevlenmeleri ile ilişkisi gösterilen iki ayrı suş daha tanımlanmıştır: hCoV-NL63[125], ve hCoV-HKU1[126]. Coronavirüsler, soğuk algınlığı durumlarında da önemli ajanlar olarak kabul edilmektedir. Coronavirüslerin, solunum yolu enfeksiyonlarındaki genel oranları <%1 ile %9 arasında bildirilmiştir[112]. Daha önceki dönemde yapılan çalışmalar, akut astım atağı ile hCoV ilişkisinin 9-11 yaşındaki çocuklarda (%13) ve erişkinlerde (%12-21) daha belirgin olduğu rapor edilmiştir[112]. Fakat daha yakın dönemde yapılan çalışmalarda ise, hem PCR kullanıldığı hem de kullanılmadığı durumlarda tespit edilme oranlarının daha düşük olduğu söylenmiştir. Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda hCoV'nin tespit edilemediği[127,119] bildirilirken, diğer bazı çalışmalarda ise hCoV'nin tespit edilme oranlarının %1-4,5 arasında olduğu bildirilmiştir[112,122,128]. Sıklıkla coronavirüslerin, diğer enfeksiyonlarla ko-enfeksiyon şeklinde seyrettiği bilinmektedir[112,128].

İnfluenza virüsler

İnfluenza virusler, ortomiksovirüs ailesi içerisinde değerlendirilirler. İnfluenza virüs, kış ayları boyunca süren yıllık epidemilere neden olur, bu nedenle influenza virüslerin akut astım alevlenmelerine olan etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda bu hususun gözönüne alınması gerekir. Örneğin Eylül ayında yapılan bir çalışmada akut astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye kaldırılan vakalarda herhangi bir influenza virüsüne rastlanmazken[119,112], grip mevsiminin olduğu kış aylarında gelen vakalarda en yüksek oranda (%20) influenza virüs pozitifliği saptanmaktadır[112,118]. Yapılan çalışmalarda, çocuklarda genel influenza virüs prevelansının düşük olduğu, 1 yıllık toplum kohort'u çalışmasında %0-7 arasında olduğu[112,129], ortalama görülme sıklığının ise %4 olduğu bildirilmiştir[122,128]

Parainflüenza virüsler

Parainfluenza virusler (PIV), Paramiksoviridae ailesi içerisinde değerlendirilirler. Akut astım alevlenmesi olan çocuklarda viral durumun değerlendirmesi çalışmalarında Parainfluenza virusler, vakaların %0-7.4' ünde (ortalama %4) görülür. Akut astım alevlenmesi olan çocuklarda PIV düşük sıklıkla tespit edilirken, PIV ile akut astım atağı arasındaki ilişki de tartışmalıdır[112].

Respiratuar sinsisyal virüs

Respiratuar sinsityal virus (RSV), Paramiksovirüs ailesinin Pnömovirüs türü içerisindedir. A ve B serotipleri tanımlanmıştır. Enfeksiyonların çoğu, Aralık-Şubat ayları arasında görülür ve bebeklerde ağır bronşiolit ile en sık ilişkisi saptanan patojendir[121,130,131]. RSV, en az 4 farklı hışıltı fenotipi ile ilişkili bulunmuştur, bunlar akut bronşiolit, post-bronşiyolit, astım başlangıcı ve akut astım alevlenmeleridir. Ancak bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde bronşiolit, akut hışıltı ve akut astım alevlenmesini ayırt etmek güçtür[132]. Bebeklerde yapılan çalışmalarda prevelansın %16 gibi düşük bulunduğu çalışmalar mevcutken, oranın %54-68 gibi yüksek bulunduğu bazı çalışmalar da vardır[112.]

Okul öncesi çağında olup hışıltısı olan çocuklarda prevelans, %30 kadar yüksek olabileceği gibi, daha düşük, %7.4 gibi oranlarda da saptanabilir. Büyük

çocuklarda RSV, akut astım alevlenmelerinin %4-12'si ile ilişkilidir. Geniş yaş aralıklarının incelendiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirleriyle uyumlu değildir ve bazı çalışmalarda elde edilen oranlar %1,5-3,6 iken, bazı çalışmalarda %20-40 gibi yüksek oranlar elde edildiği için bu sonuçların yorumlanması oldukça zordur[112].

Özetle, bebeklerde ve okul öncesi çağdaki çocuklarda RSV, hışıltı ataklarını indüklemede majör bir viral patojendir, görülme sıklığı %70'lere varabilmektedir. RSV aynı zamanda daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde de önemli bir patojen olabilir fakat literatürde bununla ilgili yeterli çalışma mevcut değildir[112].

Human metabnömovirüs

Human metapnömovirus (hMPV), RSV gibi yeni tanımlanan bir solunumsal virüs olup; Paramiksovirüs ailesinden, Pnömovirüs türü içerisinde yer almaktadır[133]. hMPV'nin solunum yolu enfeksiyonlarında saptanma sıklığı, %2-3'lerden, %20'lere varan oranlarda değişmekle beraber, birçok çalışmada %5-9 arasında bildirilmiştir. hMPV aktivitesi kış ve erken ilkbahar dönemlerinde pik yapmaktadır, bu açıdan hMPV ile RSV benzerlik göstermektedir. Semptomlar da RSV ile benzerdir, ÜSYE (üst solunum yolu enfeksiyonu) semptomları, bronşiolit ve pnömoni görülebilmektedir. Avustralya'da yapılan geniş örneklemli bir çalışmada, hastalar 4 yıl boyunca izlenmiş ve akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardan 10.000'den fazla nazofaringeal aspirat alınarak incelenmiştir. Bunlarda %7,1'i hMPV pozitif iken; hMPV pozitif olan hastaların %92'si 5 yaş altında çocuklar olarak saptanmıştır[134]. hMPV enfeksiyonu, özellikle küçük çocuklarda akut astım alevlenmesi ve hışıltı ile birliktelik göstermektedir. Hastaneye yatırılan çocuklarda yapılan çalışmaların çok büyük bir bölümünde, hastaneye yatırmanın nedeni astım alevlenmesi ise hMPV'nin tespit edilme oranı %4-8 arasındadır[130,112]. hMPV'li çocuklarda alevlenmeler, RSV ya da influenza'lı çocuklara göre daha sık görülmektedir [135]. Güney Afrika'da, "yeni" solunumsal virüsler [hMPV, hCoV-NL63 ve human bocavirüs] arasında en sık görülen etkenin hMPV olduğu (%8,3), hMPV'nin 7-9 aylık çocuklarda sıklıkla pik yaptığı bildirilmiştir[136]. Sonuç olarak akut astım atağını bronşiolitten ayırmanın zor olduğu yaş dilimlerinde, hMPV <%10 sıklıkta

görülmektedir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde hMPV'nin astımla ne tür bir ilişki gösterdiği ise bilinmemektedir.

Adenovirüsler

Adenovirusler zarfsız, çift sarmallı DNA virüsleridir. 47 ayrı insan adenovirüs tipi belirlenmiş olup, A-F arasında olmak üzere 6 alt sınıfa ayrılmışlardır. Enfeksiyonlar prodüktif, abortif ya da latent özellikte olabilir. Latent enfeksiyonlarda, hücreler transforme olur, tümör hücrelerine dönüşür, viral DNA konağın genomuna entegre olur[121,112]. Virüs-konak DNA rekombinantları da, prodüktif tipteki enfeksiyonlarda pozitif bulunabilir. Hışıltılı çocuklarda adenovirüs tespit edilme oranları %1.3-5 arasında tespit edilirken, akut ÜSYE tanılarında bu oranlar genelde %7-8 dolaylarındadır [137,128,112]. Hışıltı nedeniyle hastaneye yatırılan 133 çocuk üzerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, adenovirüs oranlarında kontrol grubuna oranla anlamlı farklılık olmadığı ortaya konmuştur[118]. Astım alevlenmeleri ile hastaneye yatırılan çocuklar üzerinde yapılan başka iki vaka-kontrol çalışmasında daha, PZR kullanılarak adenovirüs tespit etme çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmıştır[119,140].

Yukardaki verilerin aksine, Türkiye'de yapılan bir çalışmada, akut astım alevlenmesi olan çocuklarda adenovirüs DNA'sı tespit etme oranları %71,4 olarak tespit edilirken, asemptomatik ya da sağlıklı kontrol grubu bireylerinde bu oran %33-37 olarak tespit edilmiştir[112,139].

Human bocavirüs

Human bocavirus (hBoV), Parvoviridae ailesinden, zarfsız, tek sarmallı bir DNA virüsüdür[141]. Çocuklarda, hBoV'nin solunum yolu enfeksiyonlarında tespit edilmesi amacıyla PCR'ın kullanıldığı birkaç çalışmada; bocavirüs tespit edilme oranları %1,5-8 arasında değişmektedir diye rapor edilmiştir (bir vakada %19'dur)[144,137,142,143]. Diğer virüslerle bocavirüs koenfeksiyonları oldukça sık görülmektedir (%14-60), yapılan birkaç vaka-kontrol çalışmasında ise sağlıklı insanlarda tespit edilme oranları neredeyse sıfır olarak tespit edilmiştir. Akut hışıltı nedeniyle hastaneye yatırılan 231 Kore'li çocuk (1 ay-5 yaş) üzerinde yapılan bir çalışmada, en sık tespit edilen virüsler sırasıyla RV, RSV ve human Bocavirüs olup, Bocavirüs tespit edilme oranı yaklaşık %5,6 olarak

bildirilmiştir[147]. Benzer şekilde, Allander ve arkadaşları'nın yapmuş olduğu çalışmada[144], akut ekspiratuar hışıltı nedeniyle hastaneye yatırılan 259 çocuğun (3 ay-15 yaş, ortalama yaş 1,6 yaş) %5'inde, tek viral ajan olarak Bocavirüs tespit edilmiştir, diğer virüs enfeksiyonları ile karışık şekilde görülen hBoV enfeksiyonlarının oranı ise %19 olarak bildirilmiştir[144]. Solunumsal enfeksiyonlarla hastaneye yatırılan 710 İspanyol çocuk üzerinde yapılan çalışmada, tek ajan virüs pozitif örneklerin %13,9'unda, sözkonusu tek ajanın hBoV olduğu rapor edilmiştir. Bocavirüs, vakaların üçte birinde tekrarlayan hışıltı ile ilişkili bulunmuştur[145]. Akut hışıltılı hastalarda benzer bir oran (%7,4) da, Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada elde edilmiştir[137]. Bütün bu çalışmaların sonuçları, akut astım alevlenmesi olan bireylerde Bocavirüs'ün tek ajan olabileceği, fakat bunu tespit etmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir. Nazofaringeal örneklerden yapılan PZR'a ek olarak serolojik analizler ve serum PZR çalışmalarının da yapılması ile, tespit edilme oranları daha da arttırılabilecektir[146,112].

b) Virüs ile indüklenen astım atağında immünopatogenez

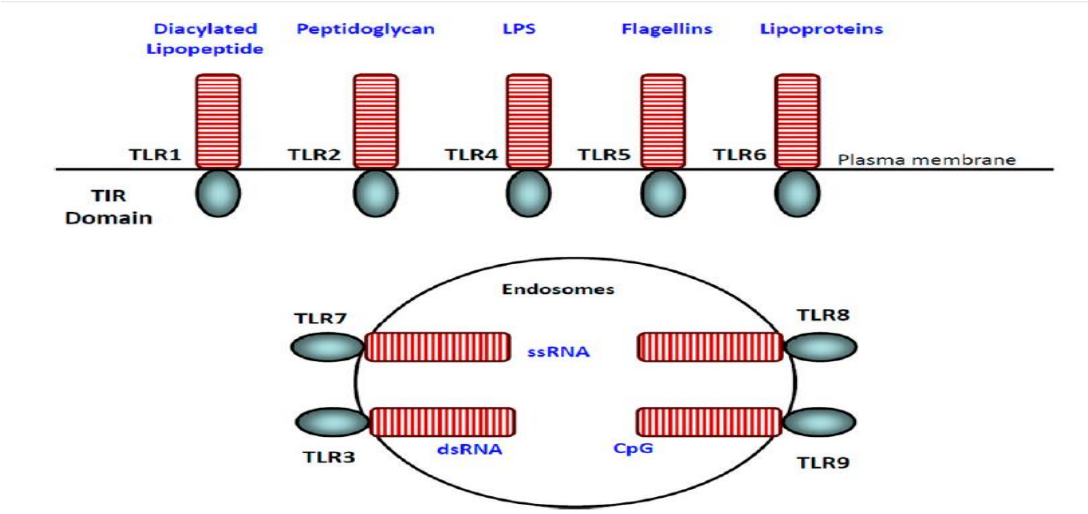
Respiratuar virüslerin astımdaki rolünü daha iyi anlamak ve daha spesifik tedavi modaliteleri geliştirmek için; viruslere karşı oluşan immun cevabı aydınlatmak, viruslerin hava yolu inflamasyonuna ve astım kontrolüne olan katkısını araştırmak gereklidir.

Havayolu epiteli mikroptan zengin dış dünya ile iç parankim arasında bir bariyer görevi görmektedir. Tüm virüsler havayolu epitel hücresine ICAM-1 üzerinden bağlanarak girer ve burada replike olur[161]. Hem silyalı hem silyasız epitelde nekroz yapar, mukosilier klirensi hasarlar. Hasarlanmış bronş epitel hücrelerinin salgıladığı proinflamatuar mediatörlerin salınımı sonucu havayolu aşırı cevabı, inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu, mukus üretimi, havayolu ödemi, düz kas kontraksiyonu, nöroinflamasyon gelişir ve semptomlar görülür.

Konağa giren mikroorganizmalar ilk olarak doğal immün sistem tarafından tanınırlar. Tanıma makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, natural killer hücreler ve diğer hücrelerde bulunan reseptörlerce gerçekleştirilir. "Patern-tanımlayıcı reseptörler" (Pattern recognition receptors=PRRs) denen bu reseptörler, yabancı mikroorganizmanın sahip olduğu patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMPs) tanırlar[256,254]. PRRs'lerin en bilinenleri Toll Like

Reseptörlerdir(TLR). TLR'ler hemen tüm hücrelerde bulunmakla birlikte en çok dentritik hücreler ve makrofajlardan ekspirese edilirler[254].

TLR-3 bronşial epitel hücrelerinin, makrofajların, dentritik hücrelerin ve CD8 T lenfositlerin hücre içi endozomlarında ekspirese edilir (Şekil 6)[72]. Çift sarmallı RNA'yı tanır (picornavirüs, RSV, influenza A gibi RNA virüslerinde replikasyon sırasında çift sarmallı RNA oluşur.)[254]



Şekil 6: Toll-like reseptörler (TLR'ler), ligandları ve hücresel yerleşimleri. TLR1, 2, 4, 5 ve 6 plazma membranına yerleşik iken, TLR3, 7, 8 ve 9 ise endozom gibi hücre içi kompartmanlara yerleşirler. Her TLR, farklı bir ligand'I tanır ve homo- ya da hetero-dimer formunda olabilir. Bu şekilde tanınan ligandların sayısı arttırılmış olur. Her TLR'nin ligand-bağlayıcı domain bölgesinde lösin'den zengin tekrarlayıcı bölgeler mevcuttur. Reseptörlerin sitoplazmik kısmında ise sinyal kapasitesini sınırlayan ama ligand bağlı iken adaptör proteinlere bağlanan TIR domain bölgesi mevcuttur.

Kısaltmalar → dsRNA: çift-zincirli RNA, LPS: Lipopolisakkarid, ssRNA: tek-zincirli RNA, TIR: Toll-like ve interlökin-1 reseptörü[72]

TLR-3 ilişkili sinyal, TLR-3'ün toll-interlökin-1 reseptör domain içeren adaptör (TRIF) ile bağlanması ile oluşur. Bu bağlanma IFN-releasing faktör 3 (IRF-3)'ün fosforilasyonuna sebep olur. IRF-3 dimer oluşturur ve nükleusa transloke olur. Bu translokasyon IFN-β (interferon-beta)'nın ekspiresyonuna neden olur[254]

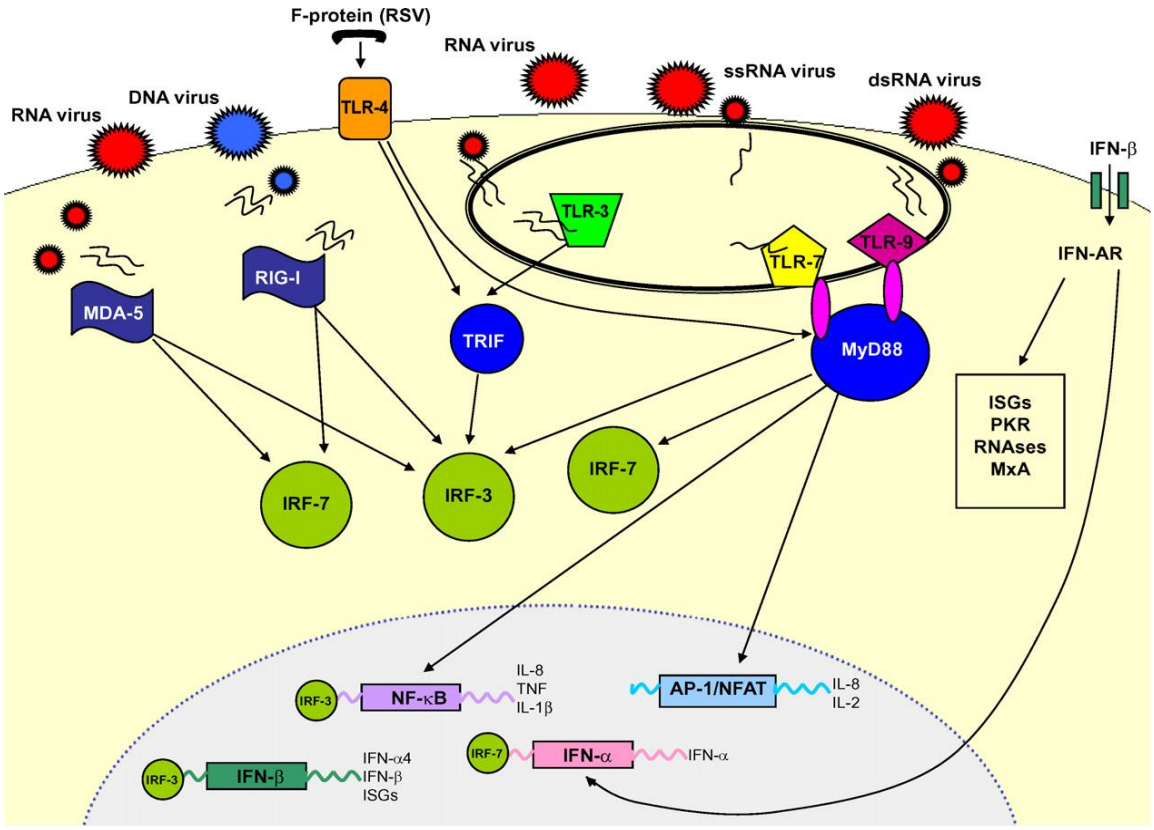
TLR-7 ve TLR-8 'de endozomlarda bulunur. Tek sarmallı RNA sinyali ile aktive olur, MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) uyarılır. Bu uyarılma sonucu NF-KB (nükleer faktör kappa b) nükleusa transloke olur. NF-KB'nın nükleusa translokasyonu IFN-α oluşumuna neden olur[254].

TLR-4 hücre yüzeyinde exprese edilir. Bakterial endotoksinleri veya lipopolisakkaritleri tanır. Aynı zamanda RSV'nin F proteini ile ilişkiye girer. MyD88 ilişkili veya ilişkisiz yolaklarla sinyalizasyon olur. IRF-3, NF-KB, AP-1 (Aktive edici protein-1) oluşur[254].

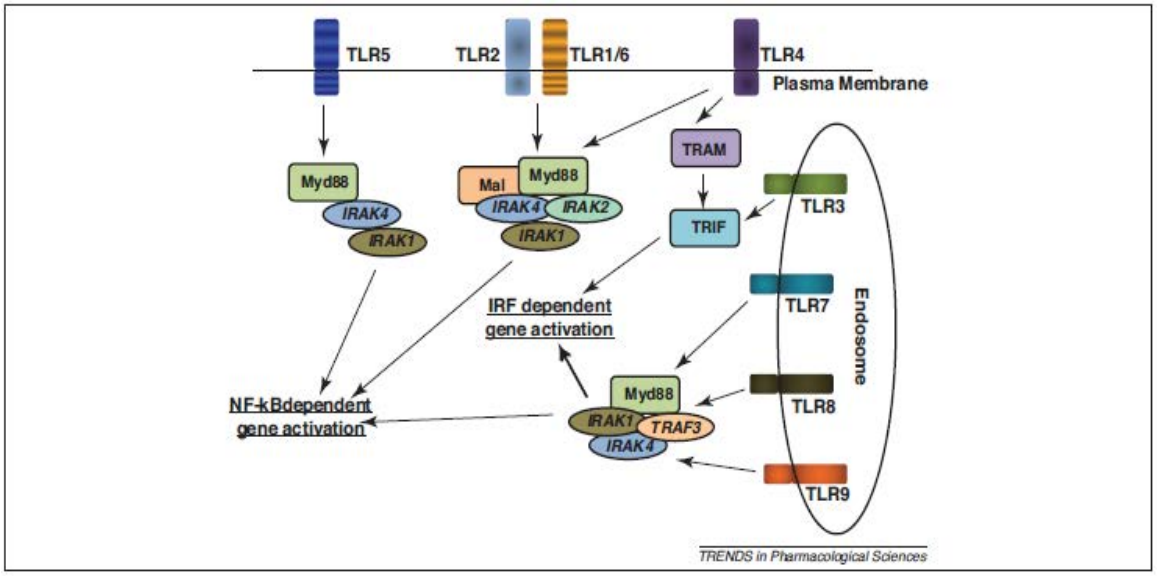
TLR2 aracılığıyla viral moleküler patern tanımlandıktan sonra MyD88 ve NF-KB yolağı aktive olarak hücre nukleusuna bilgiler iletilir, inflamatuar sitokinler salınır (TNF-α, IL-1β).

TLR reseptörlerinin sinyal yolaklarının ayrıntılı olarak anlaşılması henüz mümkün olmamıştır (Şekil 8). IRF-3 aktivasyonunu ve IFN-gama üretimini sağlayan tek yolak TRIF yolağıdır. IFN-gamanın tip 1 interferona bağlanması ile bu reseptörü eksprese eden hücrelerde STAT1 aktivasyonu meydana gelmekte, bu aktivasyon sonucunda Nitrik oksit sentaz (NOS) salınımı ve IP-10 üretimi indüklenmektedir[221].

IP-10 ya da diğer adıyla CXCL-10, bir kemokin ligandıdır. IP-10, rinovirüs replikasyonu ile yakın ilişkilidir [221]. IP-10 salınımının, çift zincirli viral RNA tarafından, TLR- 3 aracılığı ile tetiklendiği düşünülmektedir[221]. TLR- 3'ün, IRF-3 translokasyonuna neden olduğu ve bunun da hem IP-10 hem de IFN-β üretimini arttırdığı bilinmektedir[222,223].



Şekil 7: TLR sinyal yolakları ve hücre içi mekanizmalar.RNA helikazlar, retinoik asit ile indüklenen protein I (RIG-I) ve melanom-diferansiasyonla ilişkili gen 5 (MDA-5) sitozoldeki viral replikasyonu sağlar. RIG-I ve MDA-5 interferon β ve NF-κB'nin proinflamatuar mediatorlerin transkripsiyonunu sağlamak için indüklenmesi için IRF-3 ve IRF-7'ye sinyal taşırlar. TLR-3 intraselüler endozomlarda eksprese edilir ve RNA virüslerin tamamına yakınının replikasyonunun üretimi gibi dsRNA'nın yapısına cevaptır. TLR-3, TRIF' e bağımlıdır. Bu IRF-3'ün, INF-β ekspresyonu için homodimer oluşturması ve nukleusa transloke olması için fosforilasyonuna yol açar. Sinyalizasyon NF-κB'nin translokasyonuna da yol açabilir. TLR-4 hücre yüzeyinden ekprese edilir ve bakteriyel endotoksini, lipopolisakkaridleri ve RSV'nin F proteinini tanır. TLR-4 MyD88 bağılmlı/bağımsız yollar ile sinyal iletebilir ve IRF-3, NF-κB cevabını aktive edebilir ve ayrıca aktive edici proteini aktive edebilir. TLR-7 ssRNA tarafından aktive olur ve endozomlarda bulunmuştur.Hem TLR-7 hem de TLR-9 MyD88 bağımlı yol ile sinyal iletir NF-κB, AP-I, ve IRF-7 nin translokasyonlarına yol açar. Sonuçta INF-α'nın salınmasından sorumludur[254].

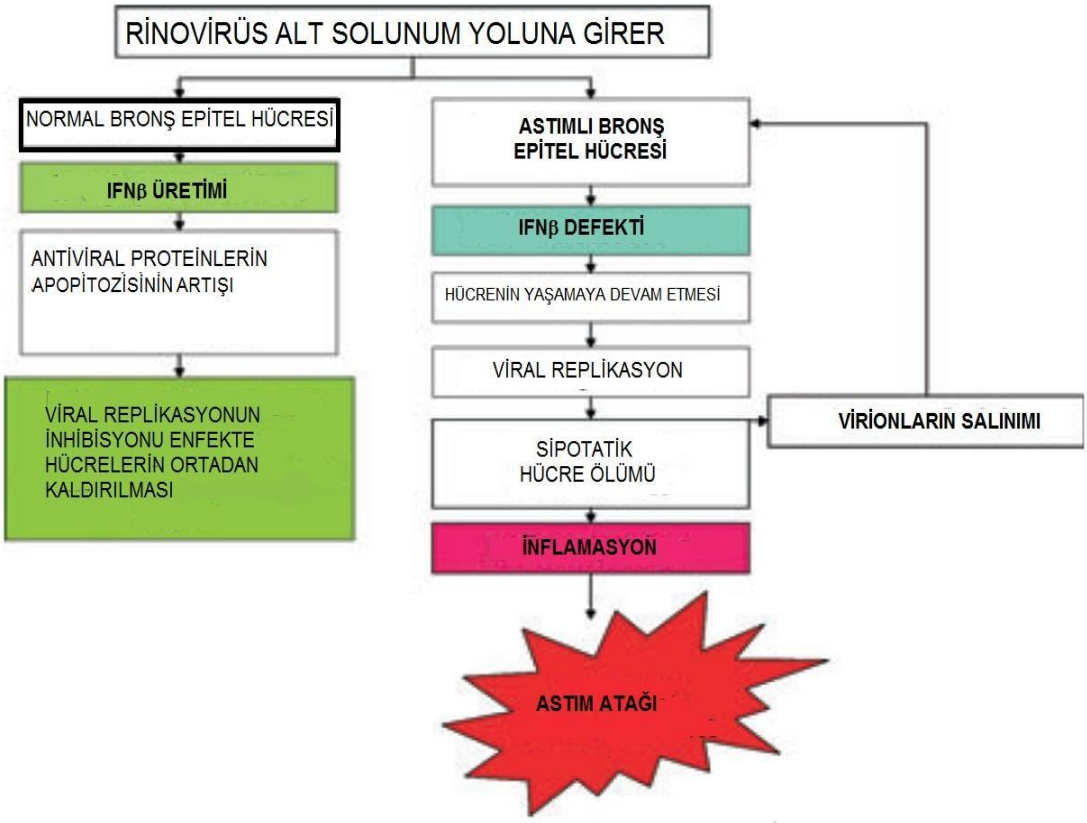


Şekil 8: TLR sinyal yolları. TLR'in aktive olması ile TRAM, TRIF, MyD88 gibi çeşitli yolaklar üzerinden NF-ĸB ve IRF-3 gen ekspiresyonu uyarılmaktadır[257].

Erken anti-viral cevapta IFN'lar önemli rol oynar. Doğal ve adaptif immun bağışıklık cevaplarının düzenlenmesinin yanında hücre büyümesini ve yaşamasını sağladığı bilinmektedir[198]. Tip-1 interferonlar (IFN-α ve IFN-β) viral replikasyon ve yayılımın kontrolünde rol alırlar. Bronş epitel hücresi, fibroblast, DC ve makrofajlar virüs ile enfekte olduğında TLR'lerle başlayan sinyal yolağı tip 1 interferon salınımı ile sonlanır. Tip 2 interferon (IFN-ɣ) ise Th1 adaptif immun cevabın gelişiminde önemli bir sitokindir.

Normal bireyler ile astımlı bireyler arasında rhinovirüse karşı verilen antiviral cevapta farklılıklar bulunmaktadır[159] (Şekil.9)[159] (Tablo.4). Solunum yolu virüslerinin ilk giriş yeri bronşial epitel hücreleridir. Bu epital ağtıl bir bariyer olmaktan çok immunolojik olarak aktif bir bariyerdir. Bütün solunum yolu virüsleri hava yolu epiteli içine girer, içinde replike olur ve silialı ve siliasız tüm hava yolu epitel hücrelerini hasarlar[161]. Devamlılığı korunmuş bir epitel hücresi virus enfeksiyonlarına direnç oluşturmaktadır. Bozulmuş veya tamir olmakta olan epitel ise virus enfeksiyonlarına ve bu enfeksiyonun etkisine daha duyarlıdır[141]. Astımlı hastanın epiteli de işte böyle bir durumdadır[254]. Bronşial epitel hücrelerinin mukus tabakasında bronşial epitel hücrelerinin salgıladığı antimikrobial peptitler (β-defensin) bulunmaktadır[254,]. Bu peptitler zarflı virüslere karşı korunmada önemlidir. Ekshale nitrik oksit (NO), virüslerin büyümesini

direkt olarak inhibe eden bir faktördür. Virüslerin replikasyonunu azaltır, aynı zamanda IL-6, IL-8, GMCSF (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) salınımını azaltır[254]. Ayrıca normal insanlardaki sağlam hava yolu epiteli virüs ile enfekte olduğunda erken ve efektif bir INF-beta cevabı oluşturmakta, bu sayededе viral enfeksiyon sınırlandırılabilmektedir. Ancak astımlı hastanın epiteli oksidan hasara daha duyarlıdır, epitelyal bütünlük bozulmuştur, yetersiz IFN üretimi vardır, hücre lizisi ve apoptozisi artmıştır, inflamatuar cevap ve mediatör salınımı artmıştır. Bunun sonucu olarak da viral replikasyon ve yayılım sınırlandırılamamaktadır[157].

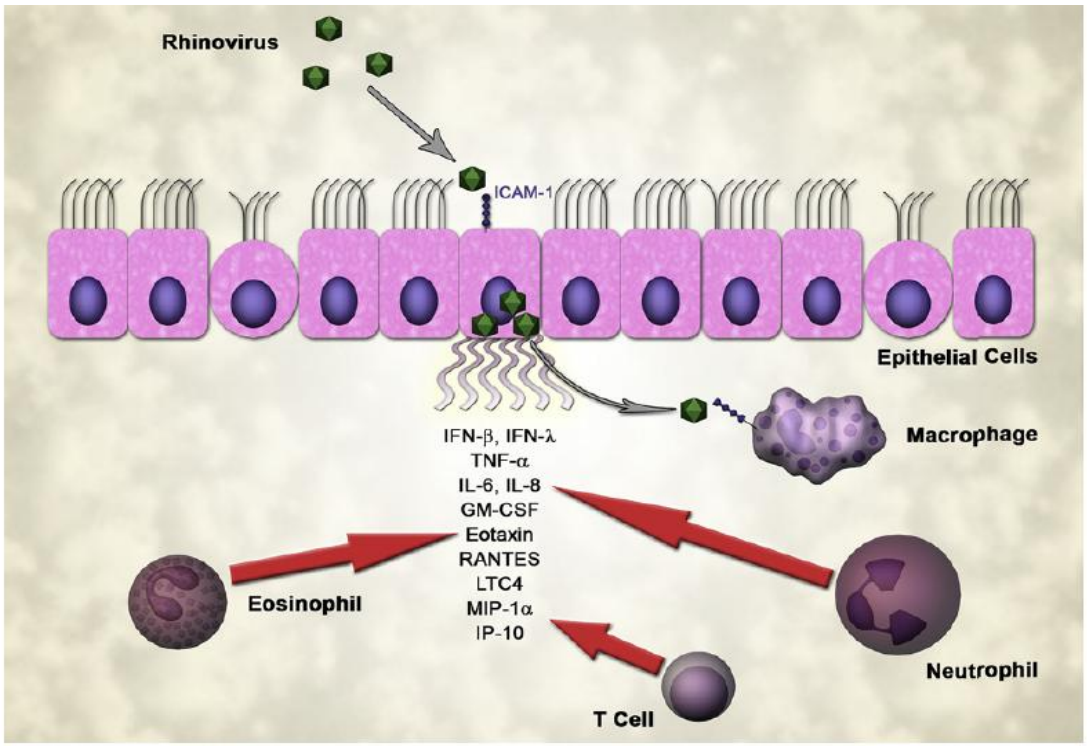


Şekil 9 : Rinovirüsün alt solunum yoluna girdikten sonra normal ve astımlı bireyde verilen cevaptaki farklılıklar[159]

Tablo 4: Normal bireyler ile astımlı bireyler arasında rhinovirüse karşı verilen antiviral cevapta farklılıklar

	Sağlıklı birey	Astımlı hasta
ICAM-1 ekspresyonu	Düşük	Yüksek
Epitelyal bütünlük	Sağlam	Bozulmuş
IFN-β cevabı	Erken ve efektif	Yetersiz
Hücre lizisi ve apopitozis	Apopitozis	Bozulmuş apopitozis ve hücre lizisi
İnflamatuar mediatör salınımı	Mevcut	Artmış
İmmun cevap (nötrofil göçü)	Mevcut	Artmış
Th1 cevabı	Efektif (IFN-ɣ)	Yetersiz (IFN-ɣ)

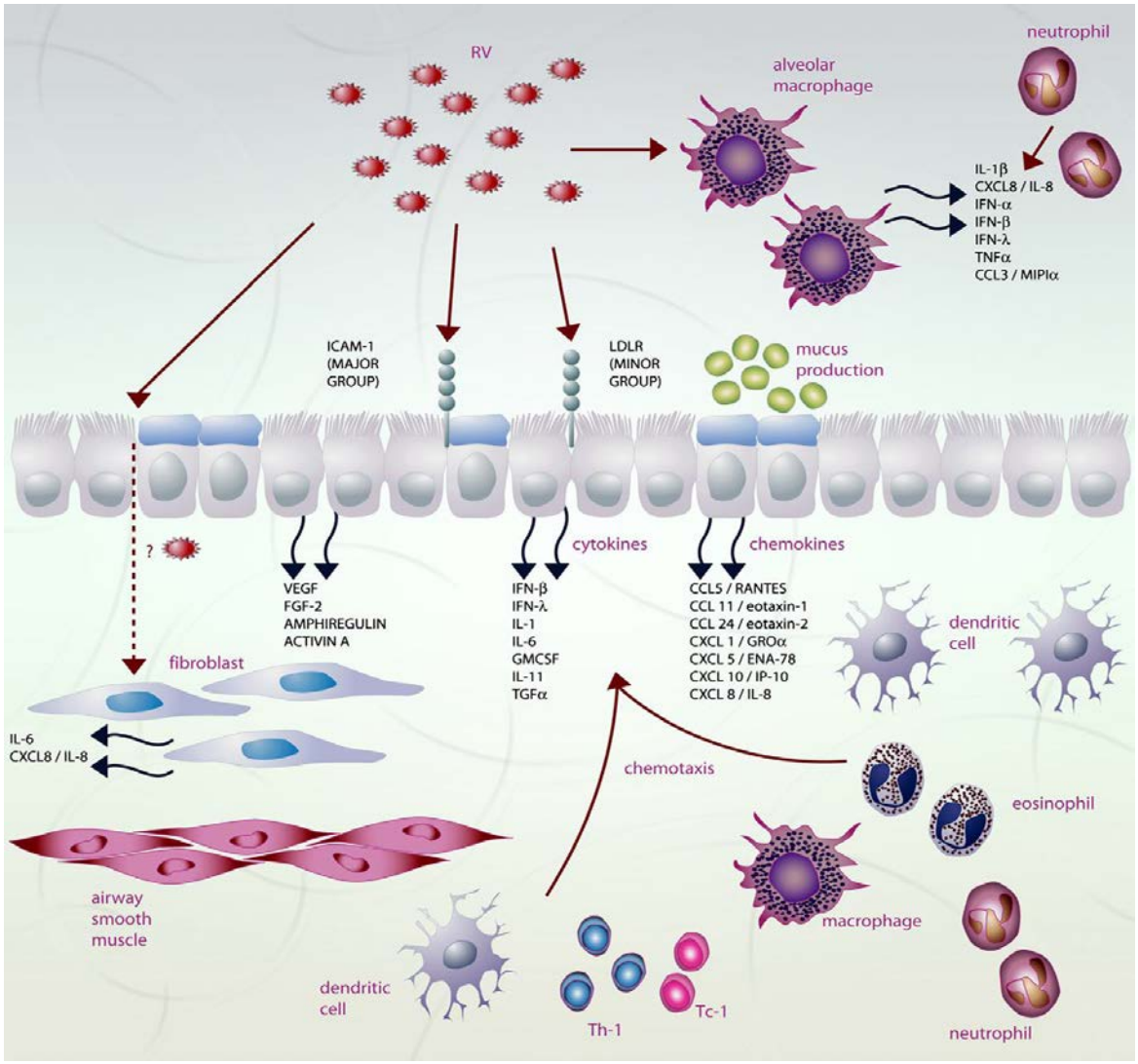
RV'ler epitel hücrelerine major RV serotipleri için olan ICAM-1 ve/veya minör RV serotipleri için olan LDLR (düşük dansite lipoprotein reseptör) vasıtasıyla bağlanmaktadır, yeni tanımlanan RV-C reseptörleri ise henüz tanımlanmamıştır[161]. RV uygun reseptörlere bağlanıp epitel hücrelerini enfekte etmektedirler[161]. Enfekte olmuş bronş epitel hücreleri IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES, IP-10 salgılar[161]. Bu kemokin ve sitokinler, anti-viral immun cevabı başlatır. Hava yolu inflamasyonuna katkıda bulunduğu gibi, hava yolu aşırı cevaplılığı ve remodelingde de rol oynar. IL-8 nötrofilik , IP-10 lenfositik , RANTES eozinofilik inflamasyonu indükler. RANTES potent bir eozinofil kemoatraktanı ve aktivatörüdür. Yapılan bir çalışmada RANTES, viral astım atağı gelişen hastaların nasal aspiratlarında artmış olarak bulunmuştur[158].(Şekil 10,11)



Şekil 10: RV enfeksiyonuna epitel hücrelerinin yanıtı[159]***.***

Rinovirüsle indüklenen astım atağında IP-10 düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmada; astımlı hastalar ve atopik olmayan sağlıklı kontrollerin bronş epitel hücreleri rinovirüs 16 ile enfekte edilip, inflamatuar mediatörler flowsitometrik yöntemle ölçülmüştür[160]. Akut astımda serum IP-10 düzeylerinin artmış ve akut virus ilişkili astımda çok daha yüksek değerlere ulaşmış olduğu saptanmıştır. Artmış serum IP-10 düzeyleri, daha ağır havayolu obstrüksiyonu ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur[160].

Virusle indüklenen akut astımda doğal immunitenin sinyal reseptörlerinin tanımlanması ile ilgili Wood ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada; çalışmaya 70 akut astımlı, 12 stabil astımlı, 16 sağlıklı kontrol grubu katılmıştır. Nazal ve farengial sürüntü ile virusler izole edilmiş, balgamda TLR 2-3-4, IP-10, IL-10 gen ekspresyonu çalışılmıştır. TLR-2, TLR-3 mRNA expresyonunun virus ilişkili astımda arttığı ve iyileşme ile birlikte hızla azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca viral astımda, viral olmayan astımlılara göre balgamda IP-10 ve IL-1O gen expresyonunun arttığı görülmüştür[229]



Şekil 11: RV enfeksiyonuna epitelyal ve immun hücre cevabı. Enfeksiyonu takiben proinflamatuar stokinler, kemokinler, interferonlar ve growth faktörleri içeren geniş bir aralıkta mediatörler salınır. Bu durum eozinofilik,nötrofilik ve lenfositik inflamasyona , bunun yanı sıra mukus hipersekresyonu ve muhtemel havayolu yeniden şekillenmesine sebep olur. CCL: CC kemokin ligandı, CCL5: RANTES, CCL11:eotaxin, CCL24:eotaxin-2, CXCL:CXC kemokin ligandı, CXC 1: GRO-α(growth-related oncogene α), CXCL-5:ENA-78 (epithelial neutrophil activating protein-78), CXCL10:IP-10 (IFN-ɣ-inducible protein-10), DC: dentritik cell, FGF-2: fibroblast growth faktör-2[161]

Makrofajlar: Hava yolundaki predominant lökositlerdir. Üst hava yollarından aşağıdaki alveollere doğru yayılmışlardır. Makrofajlar adaptif immun sistemin hücrelerini ortama çağırmak için inflamatuar sitokinler üretir, belli sayıda PRRs ekpirese eder ve bakterial organizmaların fagositozunda anahtar rol oynarlar[161].

·Ayrıca dentritik hücre tarafından antijen sunumunu, T hücre aktivasyonunu ve B hücre antikor üretimini inhibe ederek immun cevabı düzenlerler[161,] RV ile makrofajlar arasındaki etkileşim sonucu IL-1, IL-8, IFN-GAMA, CCL3 gibi proinflamatuar sitokinler ve virüs replikasyonunun devamı sonucu TNF-α salınımı olur[170]. RV enfeksiyonu sonucu hava yolu makrofajlarından tip-1 IFN üretimi ile hava yolu epitelinde antiviral cevap indüklenmekte ve viral yayılım sınırlandırılmaktadır[170,161].

Nötrofiller: Deneysel RV enfeksiyonu geçiren alerjik hastalarda bakılan nazal sekresyon, balgam ve BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvılarında yüksek oranlarda saptanmış ve nötröfil yüksekliğinin IL-8 seviyeleri ile korole olduğu görülmüştür[171,172,173]. Yüksek nötrofil ve IL-8 seviyeleri artmış hava yolu inflamasyonu ve aşırı cevaplılığı ile korele bulunmaktadır[161]. Nötrofil aktivasyonun ürünleri elastaz üretimi vasıtasıyla havayolu obstrüksiyonuna sebep olur ve goblet hücrelerinden mukus sekresyonunu arttırmaktadır. Havayolu epitel hücrelerinin RV ile enfeksiyonu nötrofilik kemoatraktanları ve nötrofilik havayolu inflamasyonunu arttırarak daha önce varolan inflamasyonu potansiyalize etmektedir[161] .

Eozinofiller: Viral enfeksiyonlar havayolundaki eozinofillerin aktivasyonu ve ortama göçünü arttırmaktadır. Eozinofil granül proteinleri RSV ve RV sebepli vizingi olan astımlı çocukların nazal sekresyonlarında yüksek tesbit edilmiş ve RANTES düzeylerinin de bu yükseklik ile korele olduğu görülmüştür[174]. Deneysel RV enfeksiyonundan sonra ,bronşial eozinofil infiltrasyonu hem sağlıklı hem de astımlı kişilerde gözlenmiş; ancak astımlı kişilerde enfeksiyondan sonra 6-8 hafta gibi gibi uzun süre yüksek kaldığı saptanmıştır[175]. Yapılan invitro deneylerde RV'ün eozinofilleri direkt olarak aktive etmediğini, bunu T hücre tarafından sekrete edilen sitokinler,epitelyal hücreler, diğer havayolu hücreleri vasıtasıyla yaptığını göstermiştir[176,177,178]. RSV enfeksiyonunun fare modeli üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek eozinofil sayılarının viral temizliği arttırdığı, havayolu disfonksiyonunu azalttığı görülmüş ve bunun üzerine eozinofillerin koruyucu olabileceği düşünülmüştür[186]

T lenfositler : Astım tip 2 T hücre infiltrasyonu ile IL-4, IL-5, IL-13'ün üretimi ,diğer taraftan da Tip 1 T hücre cevabının öncülük ettiği IFN-gama üretimi ile karakterize bir hastalıktır. Th1 ve Th2 sitokin üretimi arasındaki denge viral temizleme için çok önemlidir[186.] Literatürdeki veriler tip 2 sitokin paterninin

olduğu alerjik astmatik mikroçevrede normalde efektif olan tip 1 antiviral cevabın inhibe olabileceğini, dolayısıyla immun cevabın tip 2 yönünde ve/veya her iki yönde de ilerkeyebileceğini göstermektedir[186]. Gern ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada enfeksiyon boyunca olan IL-5 düzeylerinin, viral temizlenme zamanı ile ters orantılı olduğu ve Th1 cevabının viral replikasyonu sınırlamada anahtar rol aldığı görülmüştür[172]. RV 16 ile deneysel enfeksiyonu kapsayan daha yeni bir çalışmada ; astımlı vakalarda yetersiz Th1 sitokinleri ve IL-10 indüklenmesi, bunun yanında artmış Th2 sitokin indüklenmesi tanımlanmış, Th1 sitokinleri ve IL-10 alevlenmelerden korunma ile ilşkili bulunmuştur[171]

4) Akut Astım Atağında Patogenez ve Patofizyoloji

Astımın patogenezinde üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu, havayolu inflamasyonu ve artmış havayolu duyarlılığıdır.

Astımda oluşan patofizyolojik değişiklikler ve oluşan klinik semptomlar havayolu obstrüksiyonun bir sonucudur. Obstrüksiyona katkıda bulunan birçok faktör söz konusudur; havayolu düz kas kontraksiyonu, havayolu mukozal ödemi ve mukus hipersekresyonu bunların başlıcalarıdır.

Hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır[99].

Hastada hava yolu direncindeki artış, hava hapsi, pulmoner basınçta artış ve ventilasyon/perfüzyon dengesinde bozulmaya yol açar. Ventilasyon/perfüzyon dengesindeki bozulma sonucu hipoksemi ve takipneye ikincil hipokarbi tabloya eklenir.

Hava yolundaki obstrüksiyon düzelmezse artmış solunum işi, gaz değişim yetersizliği ve solunum kaslarının yorgunluğu sonucu solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Tablonun ilerlemesi ile hipoventilasyon ve normo/hiperkarbi gelişmesi sonucu respiratuar asidoz, kardiak outputta azalma ve dolaşım bozukluğu sonucu laktik asidoz oluşabilmektedir. Daha ağır atak tablosunda sol kalp yetmezliği ve kardiyopulmoner arrest ile hasta kaybedilebilmektedir.

5) Akut Astım Atağında Klinik ve Laboratuar Bulguları ve Atak Şiddetinin Sınıflaması

Normal şartlarda solunum işlevi sırasında inspiryumda solunum kasları aktif olarak kullanılır. Ekspiryumda ise solunum kasları olaya aktif olarak karışmaz ve solunumun bu fazı pasif bir olay olarak gerçekleşir. Akut astım atağında olan bir hastada ise bronkokonstriksiyon, mukozal ödem ve inflamasyon pasif olan ekspiryumdaki hava çıkışına engel olduğundan solunumun bu fazı uzar ve hava hapsi oluşur. Bu nedenle çocuklarda inspiryum lehine olan inspiryum/ekspiryum oranı akut astım atağında ekspiryum lehinde değişir. Hafif astım atağında hastanın solunum sayısı artmıştır. Hasta huzursuz değildir. Konuşurken uzun cümleler kurabilmektedir. Egzersizle nefes darlığı belirginleşir. Yardımcı solunum kasları henüz solunuma katılmamaktadır. Ekspiryum sonunda oskültasyonda dinlemekle hışıltı duyulmakta, akciğer alanları iyi havalanabilmektedir. Kalp hızı hafif artmış olabilir. Oksijen satürasyonu %95'in üzerindedir. Zirve akım hızı (PEF) ise %80'nin üzerindedir. Pulsus paradoksus 10 mmHg'nın altındadır[163,5].

Solunum hızının arttığı, yardımcı solunum kaslarının da solunuma katıldığı, nefes darlığının konuşurken de olduğu, hastanın oturmayı tercih ettiği durumda orta derecede bir astım atağının varlığı düşünülmelidir. Hasta huzursuzdur. Konuşurken kısa cümleler kurabilmektedir. Oskültasyonda hışıltı tüm ekspiryum boyunca duyulur. Kalp hızı da artmıştır. Pulsus paradoksus 10-20 mmHg olarak ölçülür. Oksijen satürasyonu da %91-95 arasında seyreder. Zirve akım hızı %60- 80 arasındadır[163,5].

Ağır astım atağında ise hasta çok huzursuzdur. Solunum hızı oldukça artmıştır. Dinlenme esnasında bile nefes darlığı mevcuttur. Yardımcı solunum kasları ve burun kanadı solunumu belirgindir. Dik pozisyonda oturmak ister. Sadece kelimelerle kesik kesik konuşabilir. Hışıltı oskültasyonda hem ekspiryumda hem inspiryumda duyulabilmektedir. Akciğer alanlarının havalanması oldukça bozulmuştur. Pulsus paradoksus 20 mmHg'nın üzerindedir. Oksijen satürasyonu %91'in altındadır. Zirve akım hızı ise %60'ın altındadır Solunumu her an durabilecek olan hastanın merkezi sinir sisteminin oksijenizasyonu da bozulduğundan bilinci bulanıklaşabilir. Solunumu düzensizleşir. Bronkokonstriksiyonun ileri derecede olması nedeniyle hışıltı duyulmayabilir. Akciğere hava giriş-çıkışı azalmıştır ya da yoktur. Bu tablo

'sessiz akciğer' olarak tanımlanır. Artmış mukozal ödem, mükus tıkaçları ve enflamasyon nedeniyle hipoksi, hiperkapni ve asidoz da gelişirse her an 'kardiyopulmoner arrest' olarak adlandırılan kalp ve solunumun durması gerçekleşebilir[163].

Tablo 5: Astım atağınınn klinik olarak sınıflanması- GINA 2006 (Global Initiative for Asthma)[5]

	Hafif Atak	Orta Atak	Ağır Atak	Hayatı tehdit eden atak
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Uykulu, konfüzyon var	Konfüzyon
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler	
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken	Dinlenirken	Yüzeyel solunum
Solunum hızı	Artmış	Artmış	> 30/dak	Azalmış veya arrest
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoksal solunum
Wheezing	Ekspiryum sonunda	Ekspiryum boyunca	Hem inspiryumda hem ekspiryumda	Sessiz göğüs
Nabız	<100	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok <10 mmHg	Olabilir 10-25 mmHg	Sıklıkla var 20-40 mmHg	Yok
PEF	>%80	%60-80	<%60	<%25
PaO2	>60 mmHg	>60 mmHg	<60 mmHg	Hipoksi
PaCO2	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg	Hiperkapni
%SaO2	>%95	%91-95	<%90	

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne ve /veya Çocuk Acil Servisine Kasım 2011 - Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 6-18 yaş grubu ,astım tanısı ile takipli, akar alerjisi olan hastalardan akut astım atağı olan 35 çocuk, astımı kontrol altında olan 32 çocuk ve aynı yaş grubundan 21 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı (karar no:2012-357) alınmış, çalışmaya katılacak çocuklara ve ailelerine çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

Tüm çalışma grubunun demografik bilgileri ve astımlı hastaların astım semptomlarının süre ve özellikleri, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, son 3 aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son 1 yılda geçirdiği atak sayısı, açısından anket uygulanmıştır. Tüm çocukların ayrıntılı öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra spirometrik inceleme için solunum fonksiyon testleri uygulanmıştır. Ayrıca tüm çalışma grubundan sitokin düzeylerinin çalışılması amacıyla 5 cc periferik venöz kan örneği ve viral PZR çalışılması için sürüntü ile burun deliklerinden girilerek nazofaringeal örnek alınmış, sürüntü örnekleri viral taşıma solüsyonu içinde – 80 C'de saklanmıştır.

1) Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Astım atağı hasta grubu için:
  - Başvurudan önce en az 1 yıldır astım tanısı ile takipli olması,
  - Başvurudan önceki son 3 aydır var olan belirti ve/veya bulgularına göre hafif-orta ağırlıkta astım olarak sınıflanmak
  - 6-18 yaş grubunda olması
  - Akar allerjeni duyarlılığı olması,
  - Hışıltı, öksürük ve/veya nefes darlığı gibi astım semptomlarının yokken ortaya çıkması veya artış göstermesi ile astım alevlenme tablosunda başvurması

- Kontrollü astım hasta grubu için:
  - Başvurudan önce en az 1 yıldır bölüm tarafından astım tanısıyla takipli olması
  - Başvurudan önceki son 3 aydır var olan belirti ve/veya bulgularına göre hafif-orta ağırlıkta astım olarak sınıflanmak
  - 6-18 yaş grubunda olması
  - Akar allerjeni duyarlılığı olması
  - Örnekleme anında herhangi bir solunum yolu semptomunun ve bulgusunun olmaması ,
  - Astımının kontrol altında olması (hastanın gündüz semptomları ve bronkodilatör ihtiyacının nadir olması, gece semptomu, atağı ve aktivite kısıtlılığı olmaması, akciğer fonksiyon testlerinin normal olması[5])
- Sağlıklı kontrol grubu için;
  - Solunum yolu ve enfeksiyon hastalıkları dışında bir yakınma ile çocuk hastalıkları polikliniklerine başvurmak
  - 6-18 yaş grubunda olması
  - Üst ve alt solunum sistemi ile ilgili herhangi bir yakınma veya belirtisinin olmaması
  - Astım, allerjik rinit, besin allerjisi,atopik dermatit gibi allerjik hastalıklar immün yetmezlik hastalıkları veya bağışıklık sistemini etkileyebilecek herhangi bir sistemik kronik hastalığının olmaması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Astımlı hasta grupları için:
  - Bilinen başka bir kronik veya sistemik hastalığının olması
  - Başvuru öncesinde ağır astım belirti ve bulguları olmak
  - 6-18 yaşlarının dışında olmak
- Sağlıklı kontrol grubu için:
  - Üst ve alt solunum sistemi ile ilgili herhangi bir yakınma veya belirtisinin olması
  - Yakın dönemde soğuk algınlığı geçiren biri ile temas öyküsü

– Astım, allerjik rinit, besin allerjisi,atopik dermatit gibi allerjik hastalıklar immün yetmezlik hastalıkları veya bağışıklık sistemini etkileyebilecek herhangi bir sistemik kronik hastalığının olması
– Kronik obstruktif veya restriktif akciğer hastalığı olması olarak belirlendi.

Başvurudan önceki astım ağırlığı sınıflaması için GINA rehberi tanımlamaları kullanılmıştır[2]. Buna göre; en az son üç aydır semptomları haftada birden fazla, ancak günde birden az oluyor, günlük aktiviteyi ve uykuyu etkiliyorsa, kronik semptomlar nedeniyle hastanın haftada birkaç gün bronkodilatör ilaç gereksinimi oluyorsa, noktürnal semptomlar ayda ikiden fazla oluyorsa ve PEF değerleri % 80'nin üzerinde, ancak günlük PEF değişkenliği % 20-30 arasında ise bu hastalar hafif persistan astım, en az son üç aydır her gün semptomu olan, semptomlar nedeniyle günlük aktivitesi ve uykusu etkilenen, haftada birden fazla nokturnal semptomu olan, semptomları gidermek için her gün bronkodilatör ilaç kullanan, PEF değerleri % 60-80 arasında ve günlük PEF değişkenliği % 30'dan fazla olan hastalar ise orta persistan astım olarak sınıflandı.

Respiratuar viral enfeksiyon ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve/veya farinkste hiperemi, baş ağrısı ve hapşırma/ burun akıntısı/ burun tıkanıklığı gibi semptomların en az 3 tanesinin varlığı olarak tanımlanmıştır[120].

Kontrol altındaki astım hastaları GINA Rehberinde belirtilen kontrollü astım kriterleri baz alınarak seçilmiştir ve son 1 ay içinde geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü olmamasına dikkat edilmiştir. Buna göre; gündüz semptomları ve bronkodilatör ihtiyacı nadir, gece semptomu, atağı ve aktivite kısıtlılığı olmayan, akciğer fonksiyon testleri normal olan hastalar kontrollü astım grubuna alınmıştır[2].

Sağlıklı kontrol grubu ise astım, allerjik rinit, besin allerjisi,atopik dermatit gibi allerjik hastalıklar ,immün yetmezlik hastalıkları veya bağışıklık sistemini etkileyebilecek herhangi bir sistemik kronik hastalığının olmayan, son 1 ay içinde geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü olmayan, solunum yolu ve enfeksiyon hastalıkları dışında bir yakınma ile çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçilmiştir.

2) Hastalara Anket Formu Uygulanması

Kontrollü astımı olan ve akut astım atağında olan hastalara ve sağlıklı kontrollere ebeveynlerinden ayrıntılı bir öykü alınarak anket formu uygulanmıştır. Hastaların demografik bilgileri, astımlı bireylerin astım semptomlarının süre ve özellikleri, astım tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, son 3 aydaki astım kontrol düzeyi ve şiddeti, son 1 yılda geçirdiği atak sayısı ve viral enfeksiyon semptomlarının varlığı sorgulanmıştır.

3) Astım atağı şiddeti ve morbidte ölçütlerinin değerlendirilmesi

Astım atağı tanısı GINA Rehberi'ne göre, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bu semptomlara solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır. Atak ağırlık ölçütleri olarak: astım atak skoru, pulmoner indeks skoru, ilk 6 saat içinde kullanılan beta-agonist kümülatif dozu, sistemik steroid gereksinimi ve hastane yatışı değerlendirmeye alınmıştır. Astım atağındaki hastaların atak şiddetinin sınıflaması için astım atak skoru ve pulmoner indeks skorlama sistemleri kullanılmıştır. 1.Skorlama sistemine göre solunum sayısı, retraksiyon varlığı, dispne, oksijen saturasyonu ve dinleme bulgularına göre atak skorları hesaplanmıştır (Tablo 6). Atak skoru 5 ile 15 puan arasında değişmiştir. Bu sınıfamaya göre 5 ve üzeri skora sahip hastalar atak grubuna alınmıştır. Pulmoner indeks skorları; solunum hızı, hışıltı, yardımcı solunum kası kullanımı ve inspiryum/ekspiryum oranı değerlendirilerek hesaplanmıştır (Tablo 7). Pulmoner indeks skoru 1 ile 12 puan arasında değişmiştir. Astım atağı olarak kabul edilen bütün hastalarda başvuruda ve takipte astım atak skoru ve pulmoner indeks skor hesabı yapılarak kaydedeilmiştir. Atak sırasında ilk 6 saatte kullanılan kümülatif β2 agonist dozu hesaplanmıştır. Atak esnasında sistemik steroid kullanımı, hastaneye yatış durumu kaydedilmiştir.

Tablo 6: Astım atak skorlaması[110]

Parametreler	Astım skoru 1 puan	Astım skoru 2 puan	Astım skoru 3 puan
Solunum sayısı 6-12 yaş >12 yaş	 <26 <23	 27-30 24-27	 >31 >28
Oksijen saturasyonu	>95	90-95	<90
Oskültasyon	Ekspiryum sonu vizing	Ekspiryum boyunca vizing	İnspiratuar ve ekspiratuar vizing azalmış solunum sesi
Retraksiyon	Yok veya interkostal	İnterkostal ve substernal	İnterkostal, substernal ve supraklaviküler
Dispne	Cümlelerle konuşma	Kısa cümlelerle konuşma	Tek kelimeyle konuşma

Tablo 7: Astım atak pulmoner indeks skorlaması[111]

Skor	Solunum hızı	Hışıltı	İnspiratuar/Ekspiratuar oran	Yardımcı solunum kası kullanımı
0	<30	Yok	5/2	Yok
1	31 - 45	Ekspiryum sonu	5/3 – 5/4	+/- şüpheli
2	46 – 60	Tüm ekspiryumda	1/1	++ belirgin
3	>60	Dışarıdan duyulan hışıltı / sessiz göğüs	<1/1	+++ maksimum

4) Solunum Fonksiyon Testleri

Kontrollü astımı olan ve akut astım atağında olan hastalara ve sağlıklı kontrollere GINA Rehberi kriterlerine uygun olarak Jeager (Germany) marka spirometre cihazı ile solunum fonksiyon testi yapıldı. Tüm hastalarda FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MMEF 25-75 ve reverzibilite parametreleri

değerlendirildi. Postbronkodilatör spirometrik değerler 3 puf salbutamol (her puf 90 µg içermektedir) uygulanmasından 15 dakika sonra elde edilmiştir. Reverzibilite FEV1 değerinin bronkodilatör öncesi saptanan değere göre ≥% 12 ve ≥200ml artış göstermesi olarak tanımlandı. Bu parametrelerin mutlak ve yüzde değerleri kaydedildi.

5) Örneklerin Çalışılması

A. SEROLOJİK ANALİZ:

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) tekniği ile TLR2 (Toll Like Receptor 2, Kat no: CSB-E11781h, Cusabio biotech co. Ltd., Çin), TLR3 (Toll Like Receptor 3, Kat no: E91989Hu, Uscn Life Science Inc., Çin), IP-10 (Interferon inducible protein-10, Kat no: ELH-IP10-001, RayBiotech Inc., ABD), IL-6 (interleukin-6, Kat no: KAP1261, DIAsource immunoassays, Belçika) antikorları incelendi. Çalışmalar test protokolünün önerdiği şekilde gerçekleştirildi.

B. MOLEKÜLER ANALİZ:

Solunum yolu virusleri Seeplex® RV15 ACE Detection kiti ile moleküler olarak araştırıldı. Seeplex® RV15 ACE Detection kiti, 15 solunum yolu viral patojeninin aynı anda tespit edilmesine izin veren bir multipleks-PZR sistemidir. Bu viruslar; influenza A virus (FluA), influenza B virus (FluB), human respiratory syncytial virus A (RSVA), RSVB, human adenovirus (AdV), human metapneumovirus (HMPV), human coronavirus 229E/NL63 (229E/NL63), human coronavirus OC43/HKU1 (OC43/HKU1), human parainfluenzavirus 1 (PIV1), PIV2, PIV3, human parainfluenzavirus 4 (PIV4), human rhinovirus A/B/C (HRV), human enterovirus (HEV) ve human bocavirus 1/2/3/4 (HBoV)'tür.

Test prensibi:

Seeplex® RV15 ACE Detection kiti, 4 ana basamaktan oluşmaktadır: (1) nükleik asit izolasyonu, (2) revers transkripsiyon, (3) DPO (Dual Priming Oligonucleotide) primerler kullanarak hedef DNA'nin PZR ile amplifikasyonu, (4) oluşan ürünlerin ScreenTape sistem veya MultiNA sistem veya agaroz jel elektroforez ile tespiti. Biz çalışmada agaroz jel elektroforez tekniğini kullandık.

PZR karışımlarının hazırlanmasında kullanılan 2X multipleks Master Mix; patojen genomunun spesifik amplifikasyonu için dNTP ve enzim içermektedir. 5X RV15 ACE PM ise; PZR için primer karışımlarını içermektedir. Her bir çalışmaya internal kontrol eklenerek, PZR amplikasyon süreçlerinin başarısı izlenmiştir.

Reaktifler (Seeplex® RV15 ACE Detection kit)

Reaktif	Açıklama
5X RV15 ACE A/B/C PM	A/B/C setlerine ayrılan virusların primer karışımları
2X Multiplex Master Mix	$MgCl_2$ ve PCR tamponu
8-MOP solution	Carry over kontaminasyonlarının önlenmesi için
RV15 ACE A/B/C Marker	Jel elektroforezinde hdef ürünlerin yaklaşık büyüklüğünü hesaplamada kullanılmakta.
RV15 ACE PC	Pozitif kontrol: 15 patojen ve internal kontrol klonları
RV15 ACE NC	Negatif Kontrol: steril su

Prosedür:

a. Nükleik asit izolasyonu: Nükleik asit izolasyonu için PureHelixTM Total RNA Purification Kit (Kat no: 1202-V01R01, NanoHelix Co., Ltd., Güney Kore) kullanıldı. Çalışma test protokolü önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

b. cDNA sentezi (revers transkripsiyon): Çalışılan viral etkenler arasında RNA viruslarıda olduğu için PZR aşamasından önce örneklere revers transkipsiyon uygulanarak RNA'dan DNA sentezi (cDNA, complementary DNA) gerçekleştirildi. Bunun için, HelixCriptTM 1st-Strand cDNA Synthesis Kit (Kat no: 1201-V01R01, NanoHelix Co., Ltd., Güney Kore) kullanıldı. cDNA sentezi için aşağıdaki Mix 1 ve Mix 2 reaksiyon karışımları her bir örnek için kullanıldı

Mix 1	
Reaktifler	Hacim (µl)
RNA kalıp	X µl
Random Hexamer	1 µl
dNTP Mix (her birinden 10 mM)	1 µl
Steril su	Z µl
Toplam	13 µl
Mix 2	
5x RT Reaction Buffer	4 µl
0.1 M DTT	1 µl
RNase inhibitor	1 µl
HelixCript™ Thermo Reverse Transcriptase	1 µl

Hazırlanan mix 1 tüplere dağıtıldıktan sonra, 65°C'de 5 dakika bekletilerek buza konuldu. Dha sonra üzerlerine mix 2 karışımı eklenerek 50°C'de 1 saat bekletilerek revers transkripsiyon gerçekleştirildi. Sentezlenen cDNA'lar PZR'da kalıp olarak kullanılmak üzere, çalışılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

c. Multipleks PZR amplifikasyonu:

Her bir örnek için 3 adet, PZR mastermix A, B ve C ile multipleks PZR karışımı hazırlardı. Aşağıda PZR karışımı bileşenleri verilmiştir.

Multipleks PCR mastermix A, B ve C karışımı bileşenleri	
Reaktif	Miktar
5X RV15 ACE PM (A veya B veya C)	4 µl
8-Mop solüsyonu	3 µl
2X Multipleks Mastermix	10 µl
cDNA/ PC / NC	3 µl
Toplam hacim	20 µl

Daha sonra her bir örnek aşağıdaki PZR şartlarında termal cycler'da inkubasyona bırakıldı.

PCR şartları		
Sıcaklık	Süre	Siklus
94°C	15 dk	1
94°C	0.5 dk	40
60°C	1.5 dk	
72°C	1.5 dk	
72°C	10 dk	1

e. Agaroz jel elektroforez işlemi

PZR ürünleri, of RV15 ACE A (veya B veya C) Marker ile birlikte etidyum boromür ile %2'lik hazılanmış agaroz jele 5'er µl yüklendi. Elektroforez sonunda görünen bandlar, marker ile kıyaslanarak değerlendirme yapıldı. RV15 ACE A / B ve C setlerinde bulunan viruslar ve beklenen band büyüklükleri aşağıda verilmiştir.

RV15 ACE Detection (A seti)	Agaroz jeldeki büyüklüğü (bp)
İnternal kontrol	850
Human adenovirus	534
Human coronavirus 229E/NL63	375
Human parainfluenzavirus 2	264
Human parainfluenzavirus 3	189
Human parainfluenzavirus 1	153

RV15 ACE Detection (B seti)	Agaroz jeldeki büyüklüğü (bp)
İnternal kontrol	850
Human coronavirus OC43/HKU1	578
Human rhinovirus A/B/C	394
Human respiratory syncytial virus A	269
İnfluenza A virus	206
Human respiratory syncytial virus B	155

RV15 ACE Detection (C seti)	Agaroz jeldeki büyüklüğü (bp)
İnternal kontrol	850
Human bocavirus 1/2/3/4	579
İnfluenza B virus	455
Human metapneumovirus	351
Human parainfluenzavirus 4	249
Human enterovirus	194

5-) İstatistiksel Çalışma

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler ort±sd cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan[min.-max.] şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanılmış olup, anlamlı sonuçlar için ikili oran karşılaştırmaları yapılmıştır. İkiden fazla grup karşılaştırmalarında dağılım varsayımı sağlanmadığından kruskal wallis testi ile analiz edilmiş olup, post hoc test olarak dunn testi uygulanmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. TLR-2, TLR3, IL-6, Ig E ve IP-10 parametrelerinin astım atak ve kontrol astımlıları ayırt ediciliklerini belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Analizler MedCalc 13.0.2 programında yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne ve /veya çocuk acil servisine Kasım 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 6-18 yaş grubu ,astım tanısı ile takipli, akar alerjisi olan hastalardan akut astım atağı olan 35 çocuk, astımı kontrol altında olan 32 çocuk ve aynı yaş grubundan 21 sağlıklı çocuk eş mevsimde olmak üzere alındı.

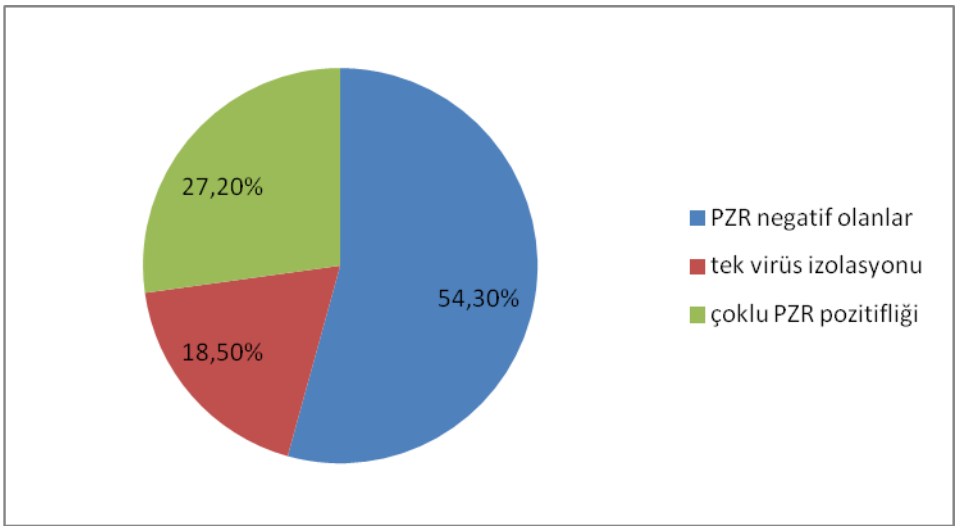
Çalışmaya alınanların tamamının 38 tanesi (%43,2) kız, 50 tanesi (%56,8) erkek olup tüm gruplar için ayrı ayrı baktığımızda; astım ataklı hastaların 16 tanesi (%45,7) kız, 19 tanesi (%54,3) erkek, kontrollü astım grubunda 8 tanesi (%25) kız, 24 tanesi (%75) erkek, sağlıklı kontrol grubunda 14 tanesi (%66,7) kız, 7 tanesi (%33,3) erkekti. Cinsiyet dağılımları açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0,009). Kontrol astımlılarda erkeklerin sayısı fazlayken, sağlıklı kontrollerde kızların sayısının daha fazla olduğu saptandı (p<0,05).

Çalışmaya katılanların yaşlarını karşılaştırdığımızda astım ataklıların ortalama yaşları 10,08±3,70yıl, kontrollü astımlıların 11,92±2,38 yıl, sağlıklı kontrollerin 12,55±2,51 yıl olarak saptandı. Yaş değerleri bakımından istatistiksel olarak fark bulunurken (p=0,006) bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını görmek için post hoc testlerinden LSD testi uygulandı. Hem astım atak ve kontrollü astım grubu arasında (p=0,0014), hem de astım atak ve sağlıklı kontrol grubu arasında (p=0,004) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Astım ataklıların yaş ortalaması diğer gruplara göre küçüktü.

Çalışmaya alınan 88 kişinin 81'inden virüs PZR bakılması için örnekleme yapılabildi. 81 kişini toplam 44'ünde (%54,3) PZR negatif saptanırken, 15'inde (%18,5) tekli PZR pozitifliği, 22'sinde (%27,2) çoklu PZR pozitifliği vardı (şekil12). Çalışma gruplarına göre baktığımızda astım ataklıların 7'sinde (%21,6), kontrollü astımlıların 6'sında (%19,4), sağlıklı kontrollülerin 2'sinde (%11,8) tekli PZR pozitifliği bulunurken; astım ataklıların 11'inde (%33,3), kontrollü astımlıların 7'sinde (%22,6), sağlıklı kontrollerin 4'ünde (%23,5) çoklu

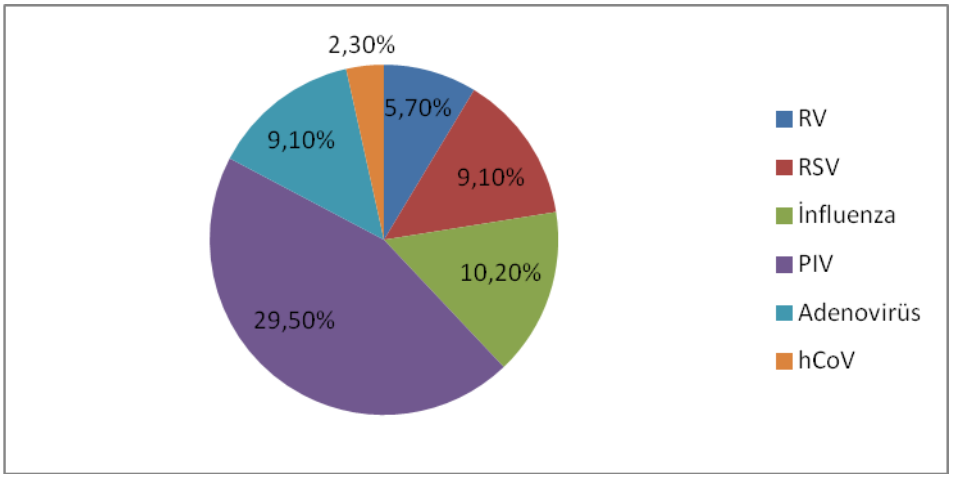
PZR pozitifliği tespit edildi (tablo 9). Çoklu PZR pozitifliği olanların 17'sinde (%21) 2 virüs, 3'ünde (%3,7) 3 virüs, 2'sinde (%2,5) 4 virüs pozitifliği vardı. 2 virüs pozitifliği olanlar astım ataklıların 7'sinde (%21,2), kontrollü astımlıların 7'sinde (%22,6), sağlıklı kontrollülerin 3'ünde (%17,6); 3 virüs pozitifliği ise astım ataklıların 2'sinde (%6,1), sağlıklı kontrollülerin 1'inde (%5,9) vardı. Kontrollü astımlılarda 3'lü ve 4'lü PZR pozitifliği bulunmadı. 4'lü PZR pozitifliği sadece astım ataklı 2 kişide saptandı. Çalışma grupları arasında tekli ve çoklu virüs pozitiflik saptanma oranları açısından istatistiksel fark yoktu.

Şekil 12: Çalışma grubunun tümünde viral etkenlerin sıklığı



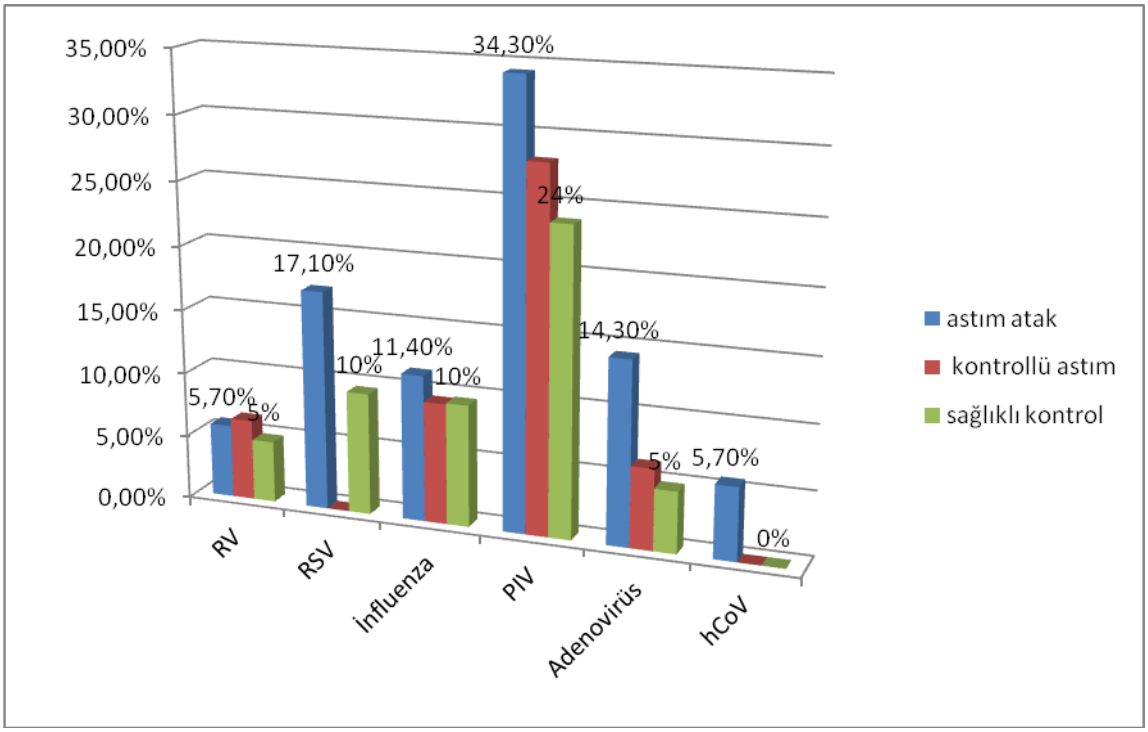
Tüm çalışma grubunda çoklu PZR pozitifliği de dahil edildiğinde, 5 (%5,7) kişide RV, 8 (%9,1) kişide RSV, 9 (%10,2) kişide influenza, 26 (%29,5) kişide PIV, 8 (%9,1) kişide adenovirüs, 2(%2,3) kişide hCoV izole edildi(Şekil 14). RV izole edilen 5 kişinin 4'ü (%80), RSV izole edilen 8 kişinin 7'si (%87,5), influenza izole edilen 9 kişinin 8'inde (%88,9), PIV izole edilen 26 kişinin 12'sinde (%46,2), adenovirüs izole edilen 8 kişinin 5'inde (%62,5), hCoV izole edien 2 kişinin ikisinde de virüs izolasyonları çoklu PZR pozitifliği şeklindeydi (tablo 9).

Şekil 13: Çalışma grubunun tümünde çoklu PZR pozitifliği dahil edildiğinde izole edilen etkenler



Astım atak grubu içinde baktığımızda PZR için sürüntü alınabilen 33 kişiden 18 (%54,5)'inde PZR pozitif, 15 (%45,5)'inde ise PZR negatifti. PZR pozitif olanların 2'sinde (%5,7) RV, 6'sında (%17,1) RSV, 4'ünde (%11,4) influenza, 12'sinde (%34,3) PIV, 5'inde (%14,3) adenovirüs, 2'sinde (%5,7) hCoV izole edildi (tablo 8) (şekil 14). RV'ün 1'i, RSV'nin 5'i, influenza ve hCoV' nın tamamı, PIV'ün 6'sı, adenovirüsün 3'ü çoklu PZR pozitifliği şeklindeydi (Tablo 9).

Şekil 14: Gruplar arası virüs saptanma oranlarının karşılaştırılması



Kontrolü astımlılarda 31 kişinin 13'ünde (%41,9) PZR pozitifti. Bunların 2'sinde (%6,3) RV, 3'ünde (%9,4) influenza, 9'unda (%28,1) PIV, 2'sinde (%6,3) adenovirüs izole edildi, hCoV ve RSV ise saptanmadı (Tablo 8) (Şekil 14).

Sağlıklı kontrollerde ise PZR bakılabilen 17 kişinin 6'sında (%35,3) PZR pozitif saptandı. 1'inde (%4,8) RV, 2'sinda (%9,5) RSV, 2'sinde (%9,5) influenza, 5'inde (%23,8) PIV, 1'inde (%4,8) adenovirüs izole edildi, hCoV saptanmadı (tablo 8). (şekil 14).

Çalışmaya alınan tüm kişilerde en çok izole edilen virüs PIV iken; 3 grup arasında izole edilen virüslerin oranları açısından anlamlı farklılık görülmedi (tablo 8)(şekil 14). RSV, astım ataklılarda hem kontrollü astımlılara, hem de sağlıklı kontrollülere göre daha çok izole edildi; ancak istatistik olarak p değeri 0,053 olarak saptandı. Astım ataklılarda diğer gruplara göre daha çok hCoV izole edildi; ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,39)(Tablo8)

Tablo 8: Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrol gruplarında çoklu PZR pozitifliği dahil edildiğinde virüs izolasyon oranları

PCR+	Astım atak n:33 kişi	Kontrollü astım n:31 kişi	Sağlıklı kontrol n:17 kişi	P değeri
RV	2 (%5,7)	2(%6,3)	1(%4,8)	0,30
RSV	6(%17,1)	0(%0)	2(%9,5)	0,53
İnfluenza	4(%11,4)	3(%9,4)	2 (%9,5)	0,49
PIV	12(%34,3)	9(%28,1)	5(%23,8)	0,44
Adenovirüs	5(%14,3)	2(%6,3)	1(%4,8)	0,16
HCoV	2(%5,7)	0(%0)	0(%0)	0,39
En az 1 virüs pozitifliği olanlar	18(%54,5)	13 (%41,9)	6(%35,3)	0,37

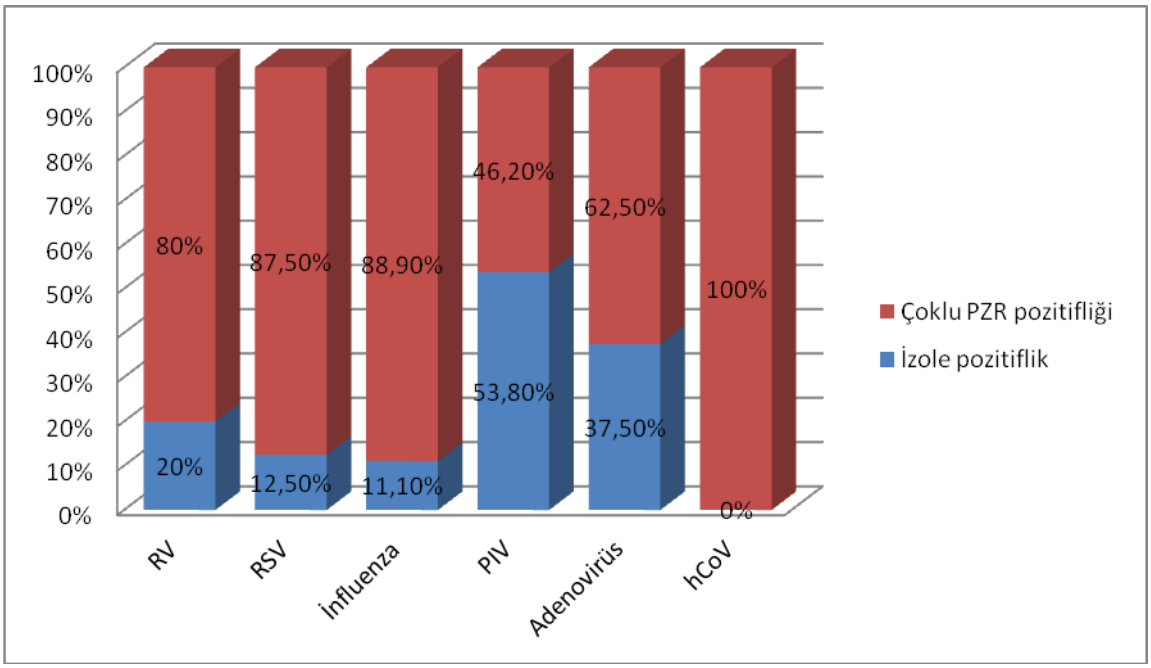
Tablo 9: Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrol gruplarında tekli ve çoklu PZR pozitifliği oranları

		Astım atak n:33 kişi	Kontrollü astım n:31 kişi	Sağlıklı kontrol n:17 kişi	P değeri
RV	Tekli izolasyan	1(%50)	0(%0)	0(%0)	0,39
	Çoklu PZR pozitifliği	1(%50)	2(%100)	1(%100)	
RSV	Tekli izolasyan	1(%16,7)	0(%0)	0(%0)	1,00
	Çoklu PZR pozitifliği	5(%83,3)	0(%0)	2(%100)	
İnfluenza	Tekli izolasyan	0(%0)	1(%33,3)	0(%0)	0,325
	Çoklu PZR pozitifliği	4(%100)	2(%66,7)	2(%100)	
PIV	Tekli	6(%50)	6(%66,7)	2(%40)	0,59

	izolasyan				
	Çoklu PZR pozitifliği	6(%50)	3(%33,3)	3(%60)	
Adenovirüs	Tekli izolasyan	2(%40)	1(%50)	0(%0)	0,688
	Çoklu PZR pozitifliği	3(%60)	1(%50)	1(%100)	
HCoV	Tekli izolasyan	0(%0)	0(%0)	0(%0)	*
	Çoklu PZR pozitifliği	2(%100)	0(%0)	0(%0)	
Toplam	Tekli izolasyan	7(%21,6)	6(%19,4)	2(%11,8)	0,58
	Çoklu PZR pozitifliği	11(%33,3)	7(%22,6)	4(%23,5)	

* Hesaplanamadı

Şekil 15: PZR pozitif olanların tamamında virüslerin tekli ve çoklu PZR pozitifliği oranları



Astım atağında olan 35 kişiden 25'inde viral semptom varken, 10'unda yoktu. Viral semptomu olan 25 hastanın 13'ünde nazofarenksten alınan sürüntüde PZR pozitifti. Viral semptomu olmayanlarda ise 5'inde PZR pozitifliği saptandı. İstatistiksel olarak viral semptom varlığı ile PZR pozitifliği açısından iki grup arasında fark saptanmadı (p=1). Viral semptomu olan astım atağındaki hastalarda RSV 4 kişide, RV 1 kişide, influenza 3 kişide, PIV 10 kişide, adenovirüs 3 kişide ve hCoV 2 kişide saptanırken bu virüslerin semptomu olmayan astım atağındaki hastalarda görülme sıklığı ise RSV 2 kişi, RV 1 kişi, influenza 1 kişi, PIV 2 kişi, adenovirüs 2 kişi şeklindeydi. HCoV ise semptomu olmayan astım atağındaki hastalarda saptanmadı. Viral semptomu olan astım atağındaki hastalarda viral semptomu olmayanlara göre daha çok virüs PZR'da pozitif olarak saptandı;ancak istatistiksel olarak baktığımızda iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Astım atağındaki ve kontrollü astmlılarda tek virüs saptananlarla, çoklu PZR pozitifliği olanlar arasındaki semptom şiddetini değerlendirmek için pulmoner indeks skoru ve astım atak skorundan aldıkları puanlara baktık. Tek virüs saptanan hastalar pulmoner index skorundan ortalama 4,14±2,19, astım atak skorundan ortalama 7,14±1,95 puan almışlarken; çoklu PZR pozitifliği olan hastalar ise pulmoner index skorundan ortalama 5,09±2,50, astım atak skorundan 7,73±2,53 puan almışlardı. Sonuç olarak çoklu PZR pozitifliği alan hastaların tek virüs saptananlara göre daha yüksek astım atak skoru ve pulmoner indeks skoru puanları aldığını gördük; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık (p=0,6, p=0,4).

Viral semptomu olmayan astım ataklılarda hiç sistemik steroid ihtiyacı olmazken, viral semptomu olanların 6'sında (%24) sistemik steroid ihtiyacı oldu. İstatistiksel olarak iki grup arasında sistemik steroid ihtiyacı açısından fark saptanmadı. Astım ataktaki hastalardan viral semptomu olan 2 kişide (%8) hastaneye yatış gerekti, 23 kişide (%92) gerekmedi. Viral semptomu olmayan astım ataklılarda hastaneye yatış gerekmedi. Hastaneye yatış ile viral semptom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Astım ataklı hastalarda viral semptom varlığı ile astım pulmoner indeks skoru ve astım atak skorları arasındaki ilişkiye bakıldı. Viral semptomu olanlar astım atak skorundan 15 tam puan üzerinden ortalama 8±2,34, viral semptomu olmayanlar 6,1±0,87 puan,

pulmoner indeks skorundan ise 12 tam puan üzerinden viral semptomu olanlar 5,36±2,23, viral semptomu olmayanlar 3,10±1,10 puan aldı. Viral semptomu olan ataktaki hastaların viral semptomu olmayanlara göre daha yüksek astım atak skoru (p:0,008) ve pulmener indeks skoruna (p=0,004) sahip olduğu görüldü (tablo 10) (şekil 16)

Tüm bu karşılaştırmalar astım ataklılar içinde, viral semptomu olup PZR pozitif olanlarla viral semptomu olmayanlar arasında da yapıldı (tablo 10). Hem viral semptomu hem de PZR pozitif olanlardan 3'ünde (%23,1) sistemik steroid, 1'inde (%7,7) hastaneye yatış gerekirken; viral semptomu olmayanlar ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Viral semptomu ve PZR pozitif olan astım ataklıların astım atak skoru ortalamaları 8±2,48,pulmoner indeks skoru ortalamaları 5,31±2,49'ti . Viral semptomu olmayan ataktaki astımlılarla viral semptomu olan ve PZR pozitif olanlar astım atak skoru açısından karşılaştırıldığında ise fark yoktu. Pulmoner indeks skoru bakımından ise ataktaki, hem viral semtomu olan hem de PZR pozitif olan hastaların, viral semptomu olmayanlara göre anlamlı yüksek puan aldıkları görüldü (p=0,03) (şekil 16).

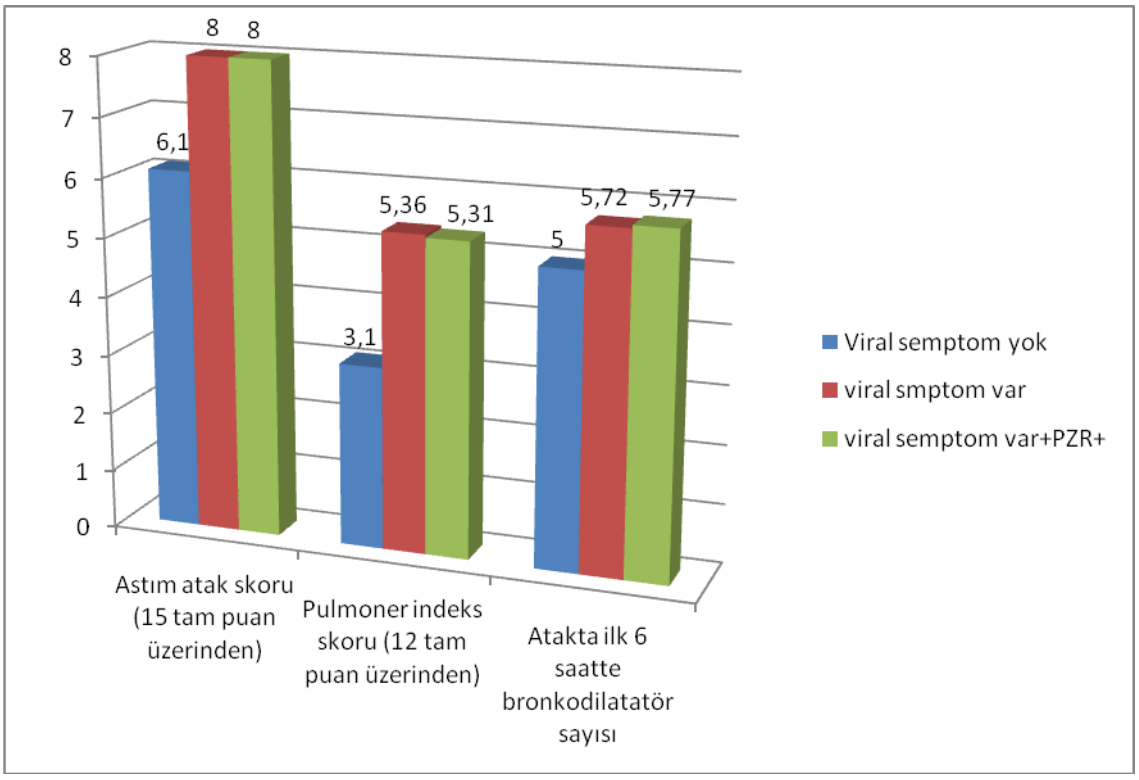
Tablo10: Astım atağındaki hastalarda viral semptom ve PZR pozitifliğine göre atak ağırlık skorları ve tedavi ihtiyacının karşılaştırılması

		Viral semptomu var	Viral semptomu yok	P değeri	Viral semptom+ pzr (+) n(%)	P değeri (viral semptom yok,viral semptom var+pzr (+)
Sistemik steroid ihtiyacı	var	6(%24)	0(%0)	0,15	3(%23,1)	0,24
	yok	19(%76)	10(%100)		10(%76,9)	
Hastaneye yatış gereksinimi	var	2(%8)	0(%0)	1	1(%7,7)	0,68
	yok	23(%92)	10(%100)		12(%92,3)	
Astım atak skor	8±2,34		6,10±0,87	**0,008**	8±2,48	0,061
Pulmoner indeks skoru	5,36±2,23		3,10±1,1	**0,004**	5,31±2,49	**0,03**
Atakta ilk 6 saatte bronkodilatatör	5,72±0,84		5	**0,003**	5,77±0,83	**0,003**

sayısı					

Astım ataklı hasta grubunda viral semptomu olanlar ile viral semptomu olup PZR pozitif saptanan kişilerde, viral semptomu olmayanlara göre atakta ilk altı saatte daha çok sayıda bronkodilatatöre ihtiyaç olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003) (şekil 16)(Tablo 10).

Şekil 16: Astım atağındaki hastalarda viral semptom ve PZR pozitifliğine göre atak ağırlık skorları ve tedavi ihtiyacının karşılaştırılması grafiksel görüntüsü



Çalışmaya katılan üç grup arasında ve ayrıca sadece astım atak grubundakilerde viral semptom varlığı ve PZR pozitif olmasına göre serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10, RANTES ve Ig E düzeylerinin karşılaştırmaları yapıldı (tablo 11). RANTES kitinde sonuçların yanlış çıkması nedeni ile çalışmaya alınmadı.

Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrollerde bakılan serum TRL-2, TLR-3 düzeyleri arasında fark saptanmazken IL-6 , IP-10, Ig E düzeylerinin astım atak grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bulundu. IL-6 ataklılarda kontrollü astımlılara göre, Ig E düzeylerinin ise astım ataklılarda kontrollü astımlılara ve sağlıklı kontrollülere göre, kontrollü astımlılarda da sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görüldü.

Tablo 11 : Gruplar arası serum TLR-2, TLR-3,IL-6,IP-10 ve Ig E düzeyleri

	Astım atak	Kontrollü astım	Sağlıklı kontrol	P değeri (atak-kontrollü astım)	P değeri (atak-sağlıklı kontrol)	P değeri (kontrollü astım,sağlıklı kontrol)
TLR-2 (ng/ml)	2,21[0,38-6,11]	2,37[0,55-6,57]	3[0,34-6,47]	0,33	0,22	0,771
TLR-3 (ng/ml)	0,0[0,0-1764]	0,0[0,0-4927]	0,0[0,0-2087]	0,26	0,48	0,748
IP-10 (pg/ml)	54,2[15,4-362]	46,84[10,78-110,6]	38,40[17,32-362,58]	0,30	**0,008**	0,59
IL-6 (pg/ml)	24.73 [0.0-1705]	0.0 [0.0-1790]	0.0 [0.0-781,2]	**0,041**	**0,02**	0,80
Ig E (IU/mL)	982,78±1135,5*	725±957,27*	110,43±136,3*	0,30	**0,00**	**0,00**

*ortalama±std sapma olarak verilmiştir.

Diğerleri parametrelerin normal dağılıma sahip olmamaları nedeni ile Medyan[min.-maks.] olarak yazılmıştır

Astım atak grubunda viral semptomu olanlar ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada da (Tablo 12), viral semptomu olup PZR pozitif olan ve viral semptomu olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada da (Tablo 13) serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10 düzeylerinde istatistiksek olarak anlamlı fark yoktu. Atak grubunda sadece PZR pozitif ve PZR negatif olanlar arasında yine benzer karşılaştırmalar yapıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Ig E ise viral semptomu olan ve olmayan grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; viral semptomu olup PZR pozitif olanlarda, viral semptomu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (p=0,043)

Tablo 12: Astım ataklı grupta viral semptom varlığına göre TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6, IgE serum düzeylerinin karşılaştırılması

	Viral semptomu var	Viral semptomu yok	P değeri
TLR-2 (ng/ml)	2,21[0,385-4,77]	2,27[0,937-6,11]	0,705
TLR-3 (ng/ml)	0[0-1764,2]	0[0-0]	0,177
IP-10 (pg/ml)	54,82[15,47-362,17]	49,38[28,8-302,42]	0,650
IL-6 (pg/ml)	24,23[0-473,5]	40,06[0-1705,2]	0,065
IgE* (IU/mL)	1059,16±959,38	791,81±1536,28	0,076

*ortalama±std sapma olarak verilmiştir.

Diğerleri parametrelerin normal dağılıma sahip olmamaları nedeni ile Medyan[min.-maks.] olarak yazılmıştır

Tablo 13: Astım ataklı grupta viral semptom varlığı+PZR pozitifliği ve viral semptom olmamasına göre hastaların TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6, IgE serum düzeylerinin karşılaştırılması

	Viral semptom var, pzr+	Viral semptom yok	P değeri
TLR-2 (ng/ml)	2,4[1,4-4,7]	2,47[0,93-6,1]	0,434
TLR-3 (ng/ml)	0[0-1356,5]	0[0-0]	0,115
IP-10 (pg/ml)	57,63[15,4-143,7]	51,92[15,4-143,7]	0,713
IL-6 (pg/ml)	11,86[0-473,5]	33,88[0-114]	0,220
IgE* (IU/mL)	1269,9±1150,12*	790,5±1629,4*	**0,043**

*ortalama±std sapma olarak verilmiştir.

Diğerleri parametrelerin normal dağılıma sahip olmamaları nedeni ile Medyan[min.-maks.] olarak yazılmıştır

Atak sırasında akut viral atağı, viral olmayandan ayırt edecek cut off değerinin belirlenebilmesi için serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10, Ig E için ROC analizleri yaptık. PZR pozitif olanlar ve olmayanlar arasında hiç anlamlı cut off değeri belirlenemezden, viral semptomu olanlarda olmayanlara göre TLR-3'ün serum düzeyinin >0 olması durumunda %16,7 sensitivite ve %100 spesifite ile astım atağı ile ilişkili olduğunu (p=0,032) , hem viral semptomu olup hem de PZR pozitif olanlar ile hiç viral semptomu olmayanlar arasında ise Ig E serum düzeyinin 349'dan yüksek olması durumunda %84,6 sensitivite,%77,8 spesifite ile astım atağı ile ilişkili olduğunu saptadık (p=0,033).

Astımlı hastaların bir kısmının düzenli inhaler steroid kullanması nedeni ile astım atak ve kontrollü astım gruplarında inhaler steroid kullanımının Serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10, Ig E düzeylerini nasıl etkilediğini araştırdık. Astım atağındaki 35 hastanın 9'u (%25,7), kontrollü astımlı 32 kişinin de 14'ü (%43,8) düzenli inhale kortikosteroid kullanmaktaydı. Astım ataklılarda, düzenli inhale kortikostroid kullananlarda kullanmayanlara göre serum TLR-2, IP-10, IgE düzeyleri daha yüksekken; serum TLR-3 ve IL-6 düzeylerinin ortalama değerlerinin daha düşük olduğu görüldü; ancak istatistiksel olarak hiçbirinde anlamlılık saptanmadı. Kontrollü astımlılarda da inhale steroid kullananlarda daha yüksek serum TLR-2,TLR-3, IP-10,IgE düzeyleri, daha düşük IL-6 düzeyi olduğu görüldü; ancak bu grupta da IgE dışında istatistiksel olarak fark saptanmadı.IgE düzeyi kontrollü astımlılarda inhale kortikosteroid kullananlarda kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,022) (Tablo:14)

Tablo 14: Astım atak ve kontrollü astımlılarda düzenli inhale kortikosteroid kullanımının serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10, Ig E düzeyleri üzerine etkisi

	Astım atak		P değeri	Kontrollü astım		P değeri
	Düzenli inhale steroid kullanımı var	Düzenli inhale steroid kullanımı yok		Düzenli inhale steroid kullanımı var	Düzenli inhale steroid kullanımı yok	
TLR-2 (ng/ml)	2,80±0,84	2,39±1,38	0,288	2,93±1,44	2,77±1,56	0,639
TLR-3 (ng/ml)	32,21±91,10	160,1±463,53	0,984	549,53±1398	345±1158	0,955
IP-10 (pg/ml)	93,42±91,08	69,28±64,16	0,827	49,98±22,52	44,74±21,75	0,613
IL-6 (pg/ml)	18,25±20,84	107,43±338,72	0,537	7,15±19,85	152,57±439,4	0,235
IgE (IU/mL)	1016,6±926	971±1215	0,540	1147±1308	396±317	**0,022**

Astım atak grubunda viral PZR pozitif ve semptomatik hastalarda serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10, Ig E seviyelerinin SFT'deki FEV1, FEV1/FVC, MMEF% ve PEF% değerleri ile korelasyonlarına bakıldı. Serum TLR-2 değeri

yüksek hastalarda, daha yüksek FEV1, PEF%, MMEF% değerleri, serum TLR-3 değeri yüksek hastalarda da, daha yüksek FEV1, PEF% değerleri olduğunu gördük. Serum IL-6, IP-10 ve IgE değerleri ile SFT'deki FEV1, FEV1/FVC, MMEF% ve PEF% değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Ataktaki PZR pozitif ve viral semptomu olan hastaların serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10, Ig E düzeyleri ile atak sırasında ilk 6 saatte alınan bronkodilatatör sayısı karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon saptanmadı. Benzer karşılaştırmalar astım atağındaki hastaların astım atak skoru, pulmoner indeks skoru ve sistemik steroid ihtiyaçları arasında da yapıldı. Serum IL-6 düzeyi ile pulmoner indeks ve astım atak skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (p=0,018, p=0,010). Diğer parametreler açısından anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Astım; dünya genelinde 300 milyon insanı etkileyen, büyük bir sosyal ve ekonomik yük yaratan önemli bir halk sağlığı problemidir[179]. Akut astım ataklarının en büyük sebebi viral solunum sistemi enfeksiyonlardır ve genetik yatkınlığı olan çocuklar başta olmak üzere astım görülme riskinin artmasına neden olurlar. Hayatın erken dönemlerinde solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili hışıltı görülmesi; hayatın ilerleyen dönemlerinde astım gelişimi için majör risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir[113].

Viral tesbitin moleküler olmayan, daha çok viral kültür ve immün floresan gibi yöntemler kullanılarak yapılan ilk çalışmalarda akut astım atağı geçiren çocukların %25'inden azında viral enfeksiyon etkenleri belirlenebilmiştir[180,181]. PZR analizleri ile desteklenen daha sonraki çalışmalarda, akut astım atağında viral solunum yolu enfeksiyonlarının tahmin edilenden daha fazla olduğu tesbit edilmiştir[182,118]. Günümüzde bu solunum yolu patojenlerini saptamaya yönelik en sık kullanılan "konvansiyonel" testler, virüsün hücre kültüründe elde edilmesi (viral kültür) ve/veya immün floresan (IF) yöntemiyle viral antijen saptanmasını içermektedir. Viral kültür bu patojenleri saptamada altın kural olarak kabul edilmektedir, ancak bu yöntem genellikle zaman alıcı olup, sonuçları 14 günden önce alınamamaktadır. İmmün floresan ile viral antijen saptanması hızlı sonuç verir, ancak sıklıkla bazı virüsleri saptamadaki duyarlılığı kısıtlıdır ve viral kültür gibi ileri incelemelerle sonuçların doğrulanmasını gerektirir. Her iki tekniğin birleştirilerek kullanılması pozitif sonuç yüzdesinde bir artışa neden olmakla birlikte, klinik ve epidemiyolojik olarak viral enfeksiyon şüphesi olmasına rağmen belirgin sayıda örnek her iki yöntemle çalışıldığında bile negatif olarak saptanabilmektedir.

Tüm bu kısıtlılıklar, ilgiyi yeni nükleik asit temelli yöntemlerin geliştirilmesi üzerine yoğunlaştırmıştır. "Real- time reverse transkriptase polimerase chain reaction" testi solunum yolu virüslerini saptamada hızlı, duyarlı ve özgül bir yöntem olup yaygın kullanım alanı bulmuştur [192]. Bu yöntem IF ve kültüre oranla %30-40 daha fazla viral enfeksiyonu saptamakla birlikte, klasik solunum virüslerinin yanı sıra IF ve kültürle saptanamayan hBoV, koronavirüs gibi daha yeni patojenlerin de tanısına olanak sağlamıştır[193]. Yapılan çalışmalarda PZR' ın duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla RSV için %94,4-%100, RV için %100-%91,3, influenza virüs için %98-%98, PIV için %100-%95 hMPV için %96-%98,8 olarak

bildirilmektedir[191]. Jartti ve arkadaşlarının Finlandiya'da 40 astım ataklı çocuk üzerinde yaptığı çalışmada PZR pozitiflik oranını %93, viral kültür pozitifliği %28, viral seroloji pozitiflik oranı ise %33 olarak bulunmuştur[206]. Biz de bu nedenle çalışmamızda PZR yöntemini kullandık. Astım atak grubu içinde baktığımızda PZR için sürüntü alınabilen 33 kişiden 18 (%54,5)'inde PZR pozitif olarak saptandı. PZR pozitif olanların 2'sinde (%5,7) RV, 6'sında (%17,1) RSV, 4'ünde (%11,4) influenza, 12'sinde (%34,3) PIV, 5'inde (%14,3) adenovirüs, 2'sinde (%5,7) hCoV izole edildi. Kontrolü astımlılarda 31 kişinin 13'ünde (%41,9) PZR pozitifti. Bunların 2'sinde (%6,3) RV, 3'ünde (%9,4) influenza, 9'unda (%28,1) PIV, 2'sinde (%6,3) adenovirüs izole edildi. Sağlıklı kontrollerde ise PZR bakılabilen 17 kişinin 6'sında (%35,3) PZR pozitif saptandı. 1'inde (%4,8) RV, 2'sinda (%9,5) RSV, 2'sinde (%9,5) influenza, 5'inde (%23,8) PIV, 1'inde (%4,8) adenovirüs izole edildi. Çalışma grupları arasında toplam PZR 'da virüs saptanma oranları açısından karşılaştırma yapıldığında astım atağındaki hastalarda daha yüksek oranda virüs PZR pozitifliği olduğu;ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Sağlıklı kontrollerde saptanan virüslerin okula giden kardeş sayısı ve enfeksiyonun asemptomatik geçirilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Öksüz ve arkadaşlarının çalışmasında astım atağı ile gelen hastaların 12'sinde (%57), kontrol grubunda 3 olguda (%21) virüs izole edilmiştir[186.] Nino Khetsuriani ve arkadaşlarının çalışmasında astım atağındaki hastalarda %63,1, kontrollü astımlılarda ise %23,4 oranında virüs PZR pozitifliği bulunmuştur[116.] RV'li astım hastalarından ve sağlıklı gönüllülerden alınan primer havayolu epitel hücrelerinin in vitro enfeksiyonu çalışmalarında; astımlı hastalardan alınan hücrelerin daha az IFN-β ve IFN-λ ürettiği ve böylece astım hastalarının enfeksiyona daha yatkın hale geldikleri, mevcut enfeksiyonu daha yavaş atlattıkları ve virüs-ilişkili hücresel sitotoksisiteye daha yatkın hale geldikleri gösterilmiştir[250,251]. Antiviral cevaptaki bu yetersizlikler de, çocuklarda viral alt solunum yolu enfeksiyonu riskini arttırmaktadır, özellikle de astım ve alerji açısından yüksek riskli çocuklarda bu olasılık daha da artmaktadır[252].

Astım atağı olgularında solunumsal virüslerin, astım alevlenmeleri ile ilişki düzeyi çalışmadan çalışmaya farklılık gösterse de, %40-90 arasında bildirilmiştir[116]. Astım alevlenmesi olan hastalardan izole edilen virüsler en sık olarak RV, RSV, influenza, PIV, enterovirüsler, hCoV ve metapnömovirüstür [118].

Okul çağındaki çocuklarda en sık izole edilen viral etken RV iken; daha küçük çocuklarda vizing atakları ve astım ile en çok ilşkili olan viral etken ise RSV olarak bildirilmektedir[184,185].

Nino Khetsuriani ve arkadaşlarının 2-17 yaş hastalarda yaptığı astım atak ve kontrollü astım gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada astım atak grubunda RV (%60), enterovirüsler (%4,6), metapnömovirüs (%4,6), RSV (%1,5) varlığı saptanmıştır[116].

Öksüz ve arkadaşlarının 2012 yılında Samsun'da yaptıkları bir çalışmada, astım tanısıyla takipli hastalardan Ekim 2011-Şubat 2012 tarihleri arası akut astım atağı kliniği ile başvuran yaşları 10-160 aylık arası 21 hasta, kontrol grubu olarak astımı olmayan solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile genel çocuk polikliniklerine başvuran 14 hasta alınmıştır[186]. Tüm hastaların nasofarengeal sürüntü örneklerinde multipleks PZR yöntemi ile viral etkenler çalışılmıştır. En sık çok izole edilen virüs astmatik grupta RSV (n:5; %41.6), RV (n:4; %33.3) iken kontrol grupta, Adenovirus (n:1; %33), Influenza A Virus (n:1; %33), Influenza B Virus (n:1; %33) olarak dağılım göstermiştir[186].

Tayman ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları bir çalışmada Kasım 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Acil Servisine akut astım atağı ile başvuran ve allerji servisinde yatarak tedavi alan 1-15 yaş grubundaki 19 kız, 23 erkek toplam 42 hasta çalışmaya alınmıştır. Üst solunum yolu infeksiyonu semptomları görülen hastalardan atakla ilk başvuru anında viral etkeni tespit edilmek üzere nazal mukozal sürüntü alınmış.. Kırk iki hastanın 13 (%33,3)'ünde viral etken saptanmış olup; RSV 9 (%69,2) olgu ile ilk sırada saptanırken, diğer etkenler influenza A H3N2 virüsü (n= 2) ve parainfluenza tip 3 (n=1) virüsü olarak bulunmuştur[187].

Mısır'da akut astım alevlenmesi olan 2-12 yaş arası 130 çocukta 2011 yılında yapılan bir çalışmada; hastalardan nazofaringeal veya orofarinks örneklemeleri yapılarak PZR çalışılmış[205]. Astımlı 130 hastanın 54'ünde (%41,5) PZR pozitif saptanmış. En sık saptanan virüsler sırası RSV (%51,9), Hmpv (%25,9), PIV3 (%11,1), adenovirüs (%7,4) şeklinde sıralanmıştır..

Jartti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut astım ataklı hastalarda PZR 'da saptanan virüsler sırası ile RV %48, enterovirüsler %33,PIV1-4 %25, hBoV %18, adenovirüs %10, influenza %8 şeklinde bulunmuştur[206].

Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 4 ay-15 yaş arası 64 hastanın %44'ünde viral etken saptanmış ve RSV %27 oranında ilk sırada olmak üzere, %17'sinde influenza A saptanmış, iki etken aynı anda saptanmamıştır. Japonya'da daha önce yapılan benzer bir çalışmada, RSV ile infekte hastaların oranı %31 olarak saptanmıştır[198]

So-lun Lee ve arkadaşlarının Hong Kong'da yaptığı çalışmada 6-14 yaş arası kronik stabil astımlı ve düzenli inhaler steroid kullanan hastalar eylül 2003 ile aralık 2004 tarihleri arasında solunum semptomları açısından değerlendirilerek çalışmaya alınmıştır[188]. Nazal sürüntü örneği alınan 166 kişiden 92'sinde astım atak, 74'ünde astım alevlenmesi olmadan solunumsal enfeksiyon bulguları mevcuttur. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak ınfluenza, PIV, RSV ve adenovirüs IF ve virüs kültür yöntemi kullanılarak,diğer virüsler ise (RV,HMPV, hCoV ve hBoV) PZR yöntemi ile çalışılmıştır. 166 kişiden toplamda 61'inde (%36,7) virüs saptanırken, astım ataklılarda bu oran %34,8 olarak saptanmıştır. Bu grupta en çok izole edilen virüs RV (19 kişi) iken bunu sırası ile influenza A (4 kişi) ,hCoV (3 kişi) izlemiştir. Astım atakta olan ve olmayanlar arasında virüs varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır[188].

Jang-Mi Kwon ve arkadaşlarının Kore'de yaptıkları çalışmada Mayıs 2010 ve Nisan 2011 tarihleri arasında akut alt solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni, bronşit, bronşiolit veya astım) ile başvuran 309 çocuk hastadan PZR için nazofaringeal aspirat almışlar. Vakaların tamamına bakıldığında saptanan virüsler RSV (%34,9), hMPV (%22,6), RV (%14,6), adenovirüs (%12,3), ınfluenza (%9,4), PIV(%6,1) iken aynı virüslerin astımlı hastalardaki oranları RV (%35,7), influenza (% 25), RSV (%17,9), hMPV (%14,3), PIV (%7,1), Adenovirüs ise (%0) şeklindedir[189]

Bizim çalışmamızda da Kasım 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında astım atak grubu içinde baktığımızda PZR için sürüntü alınabilen 33 kişiden 18 (%54,5)'inde PZR pozitifti. Bu veri de daha önceki litaretür verileri ile uyum sağlamaktaydı. PZR pozitif olanların 12'sinde (%34,3) PIV, 6'sında (%17,1) RSV, 5'inde (%14,3) adenovirüs, 4'ünde (%11,4) influenza, 2'sinde (%5,7) RV, 2'sinde (%5,7) hCoV izole edildi. Bizim bulgularımız ile daha önceki

çalışmalarda saptanan virüslerin dağılımı arasındaki farklılıkların olası nedenleri olarak solunumsal virüslerin aktivite düzeylerinde meydana gelen mevsimsel, yıldan yıla yada coğrafi farklılıklar, hasta popülasyonları arasındaki farklılıklar, örnek toplama,test yöntemleri arasındaki farklılıklar yada bunların kombinasyonları sorumlu olabilir.Ülkemizde çocukluk yaş grubunda astım dışı viral etkenlerin sıklığı ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur.

Uyar'ın Ocak –Haziran 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve yatırılarak izlenen 0-2 yaş arası bronşiolit tanılı 62 hasta, bronşiolit geçirmemiş 33 sağlıklı çocukta yapılan tez çalışmasında koenfeksiyonlar dahil edildiğinde virüs saptanma oranları, hasta grupta RSV %33,9, influenza %29, HMPV %21, PIV %10, adenovirüs %8 iken; sağlıklı grupta RSV %12,1, influenza %18,1, RV %30,3, PIV %9, adenovirüs %18,1 olarak bulunmuştur[259].

Keşli'nin 2009 yılında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 0-5 yaş arası 77 hışıltısı olan çocuk üzerinde yaptığı tez çalışmasında saptanan virüs oranları ise koenfeksiyonlar dhil edildiğinde HMPV %59,7, influenza % 44,2, RSV %43, PIV %43 şeklindedir[258].

Yüksel ve ark. Manisa'da yaptıkları bir araştırmada 2002-2004 yılları arasında ASYE tanısı almış ortalama yaşları 2.9 ± 1.9 yıl olan 151 çocuğa ait nazofarengeal sıvı örneklerinde solunum yolu viral patojenleri direkt IF yöntemi ile araştırılmıştır. Örneklerin %25,2'sinde solunum yolu virüsleri açısından pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmada RSV ve adenovirüs %31,5'lük oranla en sık rastlanan virüsler olarak bildirilmekte, bunu %26,3 ile parainfluenza, %23,6 ile influenza virüsleri izlemektedir[207].

Akçalı ve arkadaşlarının yine Manisa'da yaptıkları çalışmada Ekim 2009-Mart 2010 tarihleri arasında, alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile başvuran 0-10 yaş arasındaki 160 çocuk çalışmaya alınmıştır[248]. Bu çocuklardan alınan boğaz sürüntü örneklerinde respiratuar sinsityal virüs (A+B), influenza virüs (A+B), parainfluenza virüs (1, 2, 3, 4), insan metapnömovirüs, rinovirüs ve coronavirüs varlığı PZR yöntemiyle araştırılmıştır. Örneklerin 67'sinde (%41,8) alt solunum yolu enfeksiyonları belirtilerine neden olabilecek bir viral etken saptanmıştır. Respiratuar sinsityal virüs %61,2'lik oranla (41/67) en sık saptanan virüs olmuştur. Bunu %35,8 (24/67) ile RV izlemektedir. Dört örnekte (%5) hCoV, iki örnekte (%2,9) HPMV, bir örnekte de (%1,4) PIV diğer viral

etkenler olarak belirlenmiştir. Etkenlere göre pozitiflik saptanan aylar incelendiğinde RSV en sık Mart, ardından Ocak ayında, RV en sık Ocak ve Mart aylarında, hCoV Şubat, hMPV ise Şubat ve Mart aylarında başvuran hastalarda saptanmış olup; toplamda örneklerde pozitiflik saptanma oranlarının da yine Mart ayında en yüksek düzeylerde (%34,6) olduğu görülmüştür[248].

Kocabeyoğlu ve arkadaşları; yurdumuzda RSV infeksiyonlarının boyutlarını ortaya koymak amacıyla 181 sağlıklı kişiden sağladıkları serum örneklerinde % 25 oranında RSV antikorlarını pozitif bulmuşlardır[194]

Akın ve arkadaşları; Ankara'da yaptıkları bir çalışmada, herhangi bilinen bir hastalığı olmayıp,grip benzeri semptomlarla başvuran 0-19 yaş arası 123 çocuğun 20 tanesinde (%16,2) RSV infeksiyonu saptamışlardır[195].

Biçer ve arkadaşlarının 2010-2011 yıllarında, İstanbul'da üst ve alt solunum yolu semptomları olan 9 yaş altı çocuk hastalar arasında yaptıkları çalışmada toplamda tüm hastalarda en çok saptanan virüs adenovirüs (%26,2) olmuştur[245].Diğer virüsler ise hBoV %0,95, hCoV %2,9,influenza %12,6, HPMV %12,6, PIV1-4 %19,4, RV %18,4, RSV %32 oranlarında saptanmış, adenovirüsün %7, hBoV ün %0, hCoV'ün %1, influenzanın %5, HMPV'ün %6, PIV1-4'ün %8, RV'ün %10, RSV'nin %10 oranında koenfeksiyon şeklinde olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan 9 astımlı hastada ise 1 kişide hCoV, 2 kişide influenza, 1 kişide HMPV, 1 kişide PIV1-4, 2 kişide RV, 3 kişide RSV saptanmıştır. Astımlı hastaların sadece birinde koenfeksiyon vareken, diğerlerinin tekli üreme olduğu görülmüştür. Virüslerin mevsimsel dağılımına bakıldığında ise influenza A özellikle Ocak-Nisan arası ,influenza B Ocak-Mayıs arası, RSV sonbahar,kış ve ilkbahar, HMPV yaz mevsiminde daha çok saptanırken, PIV1-4 alt gruplarına göre değişiklik göstermiştir[245].

Sancaklı ve arkadaşlarının 2012 yılında bronşiyolit, bronkopnömoni ve pnömoni tanılarıyla izlenmiş 87 olgu ile yaptıkları araştırmalarında, hastaların yatış dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve yaşlarına göre 0-12 ay, 13-36 ay ve >36 ay olarak üç gruba ayrılmıştır. Olguların hastaneye yatışı sırasında alınan nazafaringeal sürüntü örnekleri PZR ile çalışılmış ve viral etken sonuçları kaydedilmiştir. Olguların 59'unda (%67,8) PZR ile virüs saptanmıştır. Bunların %26,4'ünde RV, %10,3'ünde RSV A-B, %6,9'unda hMPV, %3,4'ünde influenza A, %2,3'ünde adenovirüs, %2,3'ünde hBoV, %2,3'ünde koronavirüs, %3,4'ünde PIV1-3, %1,1'inde enterovirüs, %4,6'sında RV+ RSVA-B,

%2,3'ünde adenovirüs+RSV A-B, %1,1'inde koronovirüs+hBoV ve %1,1'inde rinovirüs+PIV 1-3 saptanmıştır[197]. Ancak ülkemizde yapılan çalışmaların çoğu üst ve alt solunum yolu bulguları olan hastalar arasında yapılmış olup, astımlılardaki prevelansları ile ilgili yapılmış yeterli çalışma yoktur.Virüs saptanma oranları da bölgeden, bölgeye değişmektedir.

RSV enfeksiyonlarında mevsimsel özellik önemlidir. Her yıl belirli dönemde salgın oluşturmakla karakterize tek virüstür. Dönem itibariyle Ekim ayından Şubat ayına geldikçe RSV sıklığında artışlar görülmektedir[196]. Açıkgöz'ün istanbul'da yaptığı çalışmada RSV infeksiyonlarının çoğunluğu (% 60) ile Aralık ayı ve Ocak ayında görülmüştür. Eylül ayında ise ancak % 4.5 oranında görülmüştür[196]. Amerika ve İngiltere' de salgınların görülme zamanı Ocak ve Mart ayları arasındadır. Ilıman iklimli bölgelerde ise olguların başvuru zamanı daha çok Aralık ve Nisan ayları arasındadır. Tropikal bölgelerde ise bu dönem Haziran ve Aralık ayları arasındaki yağışlı döneme uyar[196.] RSV genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda daha sık görülmekle birlikte daha ciddi seyretmekte ve daha sık hastaneye yatış gerektirmektedir[140]. Bizim çalışmamızda örneklerin toplandığı tarihler olan Kasım-Şubat ayları arası RSV saptanması için kısmen uygun görünmekle birlikte görece düşük RSV enfeksiyonu prevelansı 2 yaşından küçük çocukları çalışmaya almamamız ile açıklanabilir; çünkü RSV 2 yaşın altındakilerde hava yolu obstrüksiyonunun önemli bir nedeni iken 2 yaştan büyük çocuklarda önemi görece azaltmaktadır[140]. Buna ek olarak çalışmamıza sadece astım tanısı almış hastaların alınması, çoğunlukla RSV 'nin sebep olduğu geçici vizing atakları olan hastaların çalışmaya alınmaması da bu sonuçların ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

RV'ler dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda okul çağında astım ataklarının en önemli nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır[199]. Özcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3-17 yaş arası astım alevlenmesi olan hastalarda %53,8 'inde RV saptanırken bu oran çalışmaya katılanların tamamında %35,6 olarak saptanmıştır[200].Yapılan diğer bazı çalışmalarda da astım ataklı çocuklarda bu oran %24,5 ve %50 olarak bildirilmiştir[201,202]. Rakes ve arkadaşları da astım atağı olan hastalardan alınan kültürlerde en sık RV saptamışlardır[203].

Ting Fan Leung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2007 ocak ile 2008 şubat arasında astım alevlenmesi nedeni ile tedavi almış 3-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alınmış[190]. Astım alevlenmesi olan 206 hastada en sık saptanan virüs RV (%26,2) iken ardından sırası ile influenza A (%7,8) ve PIV (%6,8) ilk 3 virüs olarak saptanmıştır. Stabil astımlılarla kıyaslandığında sadece RV varlığının astım ataklılarda anlamlı yüksek olduğu, diğerlerinde fark olmadığı görülmüş[190]. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada 2007-2008 yıllarında kış aylarında diğer çalışmaya uygun olarak RV'ün en yüksek saptanma oranına sahip olduğu görülmüştür[204].

Nino Khetsuriani ve arkadaşlarının çalışmasında RV enfeksiyonları yıl boyunca hem vaka grubunda, hem de kontrol grubunda gözlenmiştir[140].Her iki grup içinde mevsimsel açıdan en aktif Nisan-Haziran dönemi olmuştur. RV astım alevlenmesi olan grupta %60, kontrollü astım grubunda %19,5 olarak saptanmıştır. Semptom varlığına göre bakıldığında ise astım atak grubunda semptomatik enfeksiyonu olanlarda RV varlığı %30,8, semptomatik enfeksiyonu olmayanlarda %29,2 iken; kontrollü astım grubunda ise semptomatik enfeksiyonu olanların hiçbirinde RV saptanmazken, semptomatik enfeksiyonu olmayanlarda bu oran %18,2 olarak saptanmıştır. [140]

J.Bizzitino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Avustralya'nın Perth bölgesinde bulunan bir çocuk hastanesinde Nisan 2003-Şubat 2010 arasında akut astım atağı ile yatırılan hastalarda RV sıklığı araştırılmış[156]. 128 hastanın tamamından alınan nazal aspirat sonucunda %92,2'sinde bir solunum yolu virüsü tesbit edilirken RV'ün oranı %87,5 olarak saptanmıştır. RV'ün %10,9'unun koenfeksiyon şeklinde olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise RV'ün %50'si koenfeksiyon olarak saptanmış olup,bu çalışmaya göre daha yüksek bir orandır. Bunun sebebi bizim RV tesbit oranımızın azlığı ve çalışmadaki astım ataklı hasta sayısının bu çalışmaya göre az olmasının olabileceği düşünülmüştür. Diğer virüsler ise RSV %1,6, PIV %2,3, influenza %0,8, adenovirüs %2,3, Hmpv %3,9, enterovirüs %3,9, hCoV ve hBoV %1 oranlarında saptanmıştır. Ayrıca RV tip A/B/C grupları da karşılatırılmış ve özellikle RV tip C'nin daha ağır astım atak ile ilşkili olduğu görülmüştür[156].

Bizim çalışmamızda örneklem mevsimi RV için uygun olmasına rağmen RV PZR pozitifliği astım atak grubunda (%5,7), kontrollü astım grubunda (%6,3), sağlıklı kontrollerde (%4,8) oranında saptandı. Bu sonuçlar

yurtdışındaki benzer çalışmalara göre çok düşük bulunmuştur. Semptom varlığına göre değerlendirdiğimizde de bizim çalışmamızda astım atak grubunda viral semptomu olanlarda %4 RV pozitif saptanırken viral semptomu olmayan hastalarda ise %10 RV pozitiflik bulundu. Ülkemizde veya yakın coğrafyada astım ataklarında yapılan benzer çalışmalara göre bu oran düşük olup PzR analizinde kullanılan RV kitlerinin güvenilirliğinin düşük olmasının bu sonuca yol açtığı düşünülmektedir.

Adenovirüs diğerlerine oranla astım ataklarda daha az görülse de daha şiddetli seyredebilmektedir. Özellikle bazı adenovirüs alt tipleri küçük çocuklarda fatal seyredebilmektedir[186]. Öksüz ve arkadaşlarının Samsun'da yaptığı çalışmada adenovirüs astım atak grubunda %8,3 ile 4. Sırada, sağlıklı kontrollerde ise %33,3 ile ilk sırada tesbit ettikleri virüs olmuş, bölgeleri için adenovirüsün önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir[186]. Sackesen ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada adenovirüs sıklığını asemptomik astımlılarda %33,3, semptomatik astımlılarda %71,4, sağlıklı kontrollerde %37, vizingi olan çocuklarda ise %62,9 gibi yüksek oranlarda saptamışlar, böylece adenovirüsn astım alevlenmeleri ve vizingi olan çocuklarda stabil astımı olan ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla bulunduğunu göstermişlerdir[139]. Nino Khetsuriani ve arkadaşları ise 2-17 yaş arası çocuklarda hem astık atak, hem de kontrollü astım gruplarında hiç adenovirüs saptanmamışlardır[140]. Jartti ve arkadaşlarının çalışmasında astım atakta adenovirüs %10, Mısır'da Amin ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %7,4 saptanmıştır[205,206]. Görüldüğü gibi adenovirüs oranları da literatürde oldukça farklı saptanmıştır,bizim astım ataklarda saptadığımız %14,3 oranı da literatüre uygunluk sağlamış olup adenovirüsün bölgemizde astım ataklı hastalar için önemli bir tetikleyici olduğunu göstermiştir.

İnfluenza da özellikle pandemiler yapması nedeni ile astımlı hastalarda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Daha önceki çalışmalarda influenza virüs tespit oranları da değişkendir, farklı çalışmalarda %0 ile %40 arasında bildirilmiştir[213]. Astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda virüs ilişkili astım ataklarında %1-9 arasında saptanırken acil servise başvuran astımlı erişkinlerde bu oran %9,8 olarak tesbit edilmiştir[212,123]. 2003-2009 yılları influenza mevsimi ve 2009 pandemisi süresince yapılan geniş bir çalışmada 2-17 yaş arası astım, akut astım atağı ve status astmatikus olan hastalar

kaydedilmiştir. İnfluenza mevsimi süresince hastaneye yatırılan influenza pozitif hastaların %32'sinin astımlı hastalar olduğu görülürken bu oran 2009 H1N1 pandemisinde %44 olarak saptanmıştır. Yoğun bakım gereksinimi ise mevsimsel influenza döneminde astımı olan çocukların %16'sında olmuştur[208]. Özellikle 2009 H1N1 pandemisi sonrasında yapılan bir çok çalışmada astımı olan küçük çocuklar için influenzanın çok daha önemli olduğunu göstermiştir. Kwon JM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astımlı hastalarda en çok görülen iki virüs RV (%75) ve influenza (%25)'dır[209]. Ayrıca RV ve influenza astım ataklı hastalarda bronşioliti ve pnömonisi olanlara göre daha yüksek oranlarda görülmüştür ve bu çalışmada astımlı çocuklarda astım alevlenmesi için en önemli iki virüsün RV ve influenza olduğu belirtilmiştir[209]. Ancak influenza için de astım ataklılar için çalışma yapılan mevsim diğer virüslerde olduğu gibi önemlidir. Örneğin bir grip sezonu çalışmasında influenza oranı %20 olarak bildirilirken, eylül ayında yapılan başka bir çalışmada hiçbir vakada ınfluenza saptanmamıştır[210,211]. Bizim çalışmamızda ise astım ataklı hastalarda %11,4, kontrollü astımlılarda %9,4, sağlıklı kontrollerde ise %9,5 oranında influenza saptanmış, astım ataklılarda daha yüksek görünmekle birlikte anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak görülme oranları literatür ile uyumlu görünmektedir.

Bizim çalışmamızda astım ataklılarda en çok saptadığımız virüs PIV idi. PIV'ün mevsimsel dağılımı serotiplerine göre farklılık göstermektedir.Daha önce yapılan bazı çalışmalarda astımlılarda görülme oranları %2,9-11,4 arasında olduğu belirtilmiştir[248,249]. Azevedo AMN ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece akut astım atağı ve viral üsye'si olan grupta parainfluenza virüsü tespit edilmiştir ve bu vaka, daha önce de bildirildiği üzere büyük çocuklarda astım atağı ile ilişkilendirilmiştir[213]. Bizim çalışmamızdaki yüksek görünme oranı bölgemizdeki yaygınlığı ile ilgili olabilir. Topçuoğlu ve arkadaşlarının Mersin'de hışıltılı çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada 24 ay üzerindeki çocuklarda PIV saptanma oranı %30,3 olarak bulunmuştur[215]. Bu çalışma astımlı çocukları kapsamamış olmasına rağmen bölgemizdeki PIV sıklığını göstermek açısından önemlidir.

Çalışmamızda ayrıca viral enfeksiyon varlığının astım atağı şiddeti üzerine etkisini araştımak için hastaların astım atak skoru, pulmoner indeks skorlamaları, hastaneye yatış, sistemik streoid gereksinimi ve atak ile hastaneye başvuradan sonraki ilk 6 saat içinde olan bronkodilatatör

gereksinimleri karşılaştırıldı. Viral semptomu bulunan astım ataklıların viral semptomu olmayanlara göre daha yüksek astım atak skoru ve pulmoner indeks skoru puanları aldığı ve daha çok bronkodilatatör kullanma ihtiyaçları olduğu saptandı. Viral semptomu olup PZR'da virüs pozitifliği de bulunan hastaları viral semptomu olmayanlar ile karşılaştırdığımızda pulmoner indeks skoru bakımından hem viral semptomu olan hem de PZR pozitif olan hastaların, viral semptomu olmayanlara göre anlamlı yüksek puan aldıkları görüldü. Ancak sistemik steroid gereksinimi ve hastaneye yatış oranları arasında fark saptamadık. Çalışmamızda astım ataklıların 11'inde (%33,3), kontrollü astımlıların 7'sinde (%22,6), sağlıklı kontrollerin 4'ünde (%23,5) çoklu PZR pozitifliği tespit edilmesi nedeni ile benzer karşılaştırmaları astımlı hastalarda PZR'da tekli ve çoklu virüs pozitifliği olanlar arasında da yaptık. Çoklu virüs PZR pozitifliği olanların aldığı ortalama astım atak skoru ve pulmoner indeks skoru puanları tekli PZR pozitifliği olanlardan yüksek olarak görülmesine rağmen istatistiksel olaral anlamlı fark saptanmadı.

Khetsuriani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astım şiddetinin viral enfeksiyon varlığı ile ilişkisini incelemek amacı ile hastaların son 12 ay içerisinde astım nedeni ile kaç kez hastaneye başvurdukları, kaç kez hastaneye yatırıldıkları ve yoğun bakım ihtiyaçları olup olmadığı değerlendirilmiştir[140]. Hem astım atağındaki vaka grubunda, hem de kontrollü astımlıların olduğu grupta astım atağı şiddeti ile viral enfeksiyon prevelansı ile ilişkili olduğu görülmemiştir. Ting Fan Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da respiratuar patojen varlığı ile astım atak ciddiyeti arasında ilişki bulunmamıştır[190]. Mısır'da yapılan çalışmada ise Adenovirüs ve RSV saptanması hastalarda daha ağır klinik tablo, daha uzun hastanede yatış ve yoğun bakım gereksinimi ile ilişkili bulunmuştur[205]. Astım ağırlık derecesinin PZR pozitif olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür[205.] Bizzintino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RV-C tesbit edilen astım atağındaki hastaların aldığı ortalama astım ciddiyet skorları hem virüs saptanmayan hem de RV-C dışı bir virüs saptanan astım atağındaki hastalardan yüksek bulunmuştur[156.]

Astım alevlenmesinde respiratuar virüslerin rolü epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulmasına rağmen hücresel ve moleküler mekanizmalar halen tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda astım ve astım ataklarında doğal bağışıklı ve bronş epitelinin rolü giderek önem kazanmaktadır[113]. Yeni

tedavilerin geliştirilebilmesi için bu mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir. Bu çalışmada virüslerin varlığı ile serum TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6 ve IgE düzeyleri arasındaki ve astım atak şiddeti arasındaki korelasyonlar incelenerek viral astım ataklarında doğal bağışıklığın rolü araştırıldı. Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrollülerde bakılan serum TLR-2, TLR-3 düzeylerinde gruplar arasında fark saptamazken, IP-10 ve IgE düzeylerinin astım atağında olan hastalarda sağlıklı kontroller göre daha yüksek olduğunu saptadık. IL-6 ise astım atağında olanlarda hem kontrollü astımı olan gruba, hemde sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti.

Virüsün indüklediği astım ataklarında doğal bağışıklığın rolüyle ilgili bilgiler daha çok RV ile indüklenmiş astım atakları ile sınırlıdır[216]. Astımdaki inflamatuar süreçlere, bronşial epitel aktif bir şekilde katılır ve yine bronşial epitel, otakoid mediatörlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin önemli bir kaynağıdır[217]. Epitel aynı zamanda RV enfeksiyonu için hedeftir, epitelde RV enfeksiyonunda birçok proinflamatuar faktörün salınımı meydana gelir[218]. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda, kültüre edilmiş insan havayolu epitelinin in vitro ortamda rinovirüs enfeksiyonuna verdiği yanıt incelenmiş ve RANTES, IL-8, IL-6, GM-CSF, TNF-a ve IL-1b salınımı ile virüse spesifik bir indüksiyon olduğu tespit edilmiştir[219]. Diğer bazı çalışmalarda da astım hastalarının viral enfeksiyon geçirdiği sırada hem burun örneklerinde, hem de balgamlarında artmış IL-6 düzeyleri görülmüştür[216]. Wark ve arkadaşlarının rinovirüs enfeksiyonundan sonra spesifik mediatörlerin salınıp salınmadığını ve astımlı hastalarda bronşial epitel hücrelerinin (BEC) farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymak amacıyla; primer rinovirüs enfeksiyonunun bronşial epitel hücreleri modelini kullanarak yaptıkları çalışmada; İnflamatuar mediatörlerin primer BEC'lerden salınımı açısından astımlı hastalar ile kontrol grubu hastalarında, enfeksiyondan 48 saat sonra karşılaştırılmış; ancak bu iki grup arasında, karşılaştırılan mediatörlerden hiçbiri için, indüksiyon sonucunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Enfeksiyondan 48 saat sonra rinovirüs replikasyonu ise astımlı hastalardan elde edilen BEC'lerde, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Astımlı hastalarda Rinovirüs replikasyonu ile IP-10 salınımı ve RANTES arasında pozitif korelasyon saptanırken; IL-6, IL-8 ve TNF-a düzeyleri arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Buna ek olarak aynı çalışmada astım atağı ile acile

başvuran hastalardan boğaz sürüntüsü alınmış, PZR yöntemi ile influenza A, B, Rinovirüs, Coronavirüs, Parainfluenza virüs, RSV, human metapnömovirüs ve adenovirüs olmak üzere sık görülen solunumsal virüslerin tespiti yapılmış ve virüs saptanan ve saptanmayan astımlı hastalar karşılaştırılmıştır. Virüs saptanan astım atağı olan hastalarda virüs saptanmayanlara göre serum IP-10 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, serum IL-6 düzeyleri arasında fark görülmemiştir[160]. Bizim yaptığımız çalışmada ise biz astım atak grubu içerisinde hastaları hem viral semptomu olup olmamasına göre grupladığımızda, hemde viral semptomu olup PZR'da virüs saptadığımız grubu, viral semptomu olmayanlarla kıyasladığımızda IP-10 ve IL-6 serum düzeyleri arasında fark saptamadık. RV saptanan hastaların verileri ise sayısal azlığı nedeni ile diğer virüslerle karşılaştırma yapılamadı. Literatürde astım atağında bu stokinlerin rolü ve bulgular sadece RV ile sınırlıdır ve diğer viral ÜSYE enfeksiyonlarına ait veri yoktur.

Ayrıca akut astımlı hastaların çoğu, düzenli olarak inhale kortikosteroid kullanmaktadırlar. Bu çalışmada astım atağındaki 35 hastanın 9'u (%25,7), kontrollü astımlı 32 kişinin de 14'ü (%43,8) düzenli inhale kortikosteroid kullanmaktaydı. Astım ataklılarda, düzenli inhale kortikostroid kullananlarda kullanmayanlara göre serum TLR-2, IP-10, IgE düzeyleri daha yüksekken; serum TLR-3 ve IL-6 düzeylerinin ortalama değerlerinin daha düşük olduğu görüldü; ancak istatistiksel olarak hiçbirinde anlamlılık saptanmadı. Daha önce yapılmış bir çalışmada IP-10 kortikosteroid ile suprese olmazken IL-6 suprese olabildiği saptanmıştır[160]. Davies ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise inhaler budesonid sonrası IP-10 daha olmak üzere hem IL-6, hem de IP-10 'un serum düzeylerinin azaldığı görülmüştür[222].

Hepatotropik viral enfeksiyonlar da, IP-10 salınımını arttırabilmektedir. Kronik hepatit C enfeksiyonunda IP-10 artış gösterdiği ve IFN ve ribavirin tedavilerine yanıtın öngülmesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir[220]. Bu durum da IP-10'un akut virüs ilişkili astıma olan spesifitesini azaltmaktadır. Çalışmamızda olası kronik viral enfeksiyonlar, örneğin hepatit B ya da hepatit C gibi enfeksiyonların varlığı sorgulanmış ve bu tip olgular çalışmaya alınmamıştır.

Serum IP-10 ve IL-6 düzeyleri, akut virüs ilişkili astımda akut hava akımı kısıtlaması ile güçlü şekilde ilişki gösterir[160]. Havayollarında mast hücre varlığı

ve özellikle de havayollarındaki düz kas tabakaları arasında mast hücrelerinin olması, astım için patognomonik özelliklerden biridir[224]. Bu hücreler, CXCR3 reseptörlerini eksprese ederler. Bu CXCR3 reseptörleri için bilinen tek ligand IP-10'dur[225]. Uyarılmış astmatik düz kas hücreleri, kontrol hücrelerine göre daha çok IP-10 üretir ve insan mast hücrelerinin bu hücreler maruziyeti, in vitro ortamda göçü arttırır ve IP-10'un bloklanması ile nötralize olur[225]. Bu nedenle bronşial epitelin viral enfeksiyonu durumunda, IP-10 erken evrede salınarak hem havayolu inflamasyonu için zemin hazırlayabilir hem de mast hücrelerinin aktivasyonu ile havayolu düz kas hücre tabakaları arasına göçünü arttırarak bronkokonstriksiyonu ağırlaştırabilir[160].

Bu nedenle çalışmamızda serum IP-10 ve IL-6 düzeyleri ile hava akımı kısıtlaması arasındaki ilişki de araştırıldı. Ancak IP-10 ve IL-6 serum düzeyleri ile FEV1, FEV1/FVC, PEF, MMEF% değerleri arasında anlamlı korelasyon saptayamadık. Wark ve arkadaşları ise serum IL-6 ile FEV1 arasında zayıf, serum IP-10 ile FEV1 arasında ise anlamlı korelasyon saptamışlardır[160.] Çalışmamızda serum IP-10 ve IL-6 düzeyleri ile astım atak skoru ve pulmoner indeks skoru arasındaki korelasyona bakıldığında, serum IL-6 düzeyiyle hem astım atak skoru, hem de pulmoner indeks skoru arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve IL-6'nın şiddetli astım atakları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Viral astım alevlenmelerinin mekanizması, allerjen-ilişkili astım patogenezinden net bir şekilde farklılık göstermektedir[226]. Virüslere yanıtta nötrofillerin de rol oynaması; doğal immün yanıtların aktive olduğunu düşündürmektedir. Toll-like reseptörler (TLR), "patojenlerle ilişkili moleküler patern"lerin (PAMPs) tanınmasında rol oynayan doğal immün sistemin önemli bir komponentini oluşturmaktadır. TLR'lerin aktivasyonu, sinyal iletimine neden olarak hızlı bir şekilde inflamatuar yanıtın başlatılmasını sağlar. Bu inflamatuar yanıtta sitokinler, kemokinler, hematopoietik faktörler, akut faz proteinleri ve antimikrobiyal faktörler rol oynar[227]. TLR3, virüs-ilişkili astım ile özellikle ilişkisi olduğu düşünülen bir reseptördür ve TLR3'ün; bronşiyal epital hücrelerinin RV enfeksiyonuna verdikleri yanıtta önemli rol oynadıkları gösterilmiştir[228]. İn vitro deneylerde RV ilişkili TLR3 mRNA ve yüzey protein salınımının meydana geldiği gösterilmiştir. TLR3'ün fonksiyonel inhibisyonu, IL-6, IL-8 ve RANTES gibi pro-inflamatuar mediatörlerin üretimini arttırır. Ayrıca RV enfeksiyonu esnasında TLR3 blokajı, antiviral yanıtı inhibe eder ve böylece virüs

replikasyonu artar[228]. Sonuç olarak; virüs-ilişkili astım alevlenmelerinde, özellikle de en sık görülen RV enfeksiyonlarına bağlı gelişen alevlenmelerde meydana gelen doğal immün yanıtın önemli bir komponenti de TLR3'tür[156]. TLR'lerin akut astımda potansiyel rol oynadığına dair kanıtlar son dönemde giderek artsa da, klinik verilerdeki eksiklikler nedeniyle bu konudaki bilgilerimiz kısıtlıdır.

IP-10, rinovirüs replikasyonu ile yakın ilişkilidir[221]. IP-10 salınımının, çift zincirli viral RNA tarafından, TLR 3 aracılığı ile tetiklendiği düşünülmektedir[221]. TLR 3'ün, IFN yanıtlayıcı faktör 3 translokasyonuna neden olduğu ve bunun da hem IP-10 hem de IFN-b üretimini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle biz astım atağında olan hastalarımızda TLR-2 ve TLR-3 serum düzeylerini de inceledik. Daha önce yapılan çalışmalarda TLR3 aktivasyonunun IP-10 üretimini arttırdığı bildirilmiştir[240,241]. TLR2 ve IP-10 arasındaki ilişki ise daha az bilinen bir ilişkidir. TLR2 ve TLR3 yolakları arasında hem sinerjistik hem de çapraz-inhibisyonlu bir etkileşim olduğu bildirilmiştir [242]. Bunun nedeni, uyaran faktörün niteliği olabilir çünkü bazı viral enfeksiyonlar TLR2, TLR3 ve IP-10'u arttırırken bazıları da TLR2 yolağı üzerinden IP-10 üretimini arttırır ve buna pro-inflamatuar uyaran neden olabilir[243,244].

Bizim çalışmamızda biz astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrollerde bakılan serum TRL-2, TLR-3 düzeyleri arasında fark saptamadık. Benzer şekilde akut astımı olan grubu virüs-pozitif ve virüs-negatif,viral semptomu var ve viral semptomu yok,viral semptom var+virüs PZR pozitif ve viral semtom yok şeklinde farklı varyasyonlarda ikiye ayırdıktan sonra; virüs-ilişkili astımı olanlarla olmayanlar arasında serum TLR-3, TLR-2 düzeyleri arasında fark saptayamadık. Ancak astım atağındaki hastalar içinde viral semptomu olanlarda olmayanlara göre TLR-3'ün serum düzeyinin >0 olması durumunda %16,7 sensitivite ve %100 spesifite ile astım atağı ile ilişkili olduğunu gördük. Wood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontroller olarak üç grup alınmış ve tüm grupların balgam örnekleri toplanarak balgamda TLR-2, TLR-3, IP-10 düzeyleri ölçülmüş, ayrıca astım atak grubundakilerden nazofarenks ve boğaz sürüntüleri alınarak virü varlığı açısından PZR ile çalışılmıştır[229]. Çalışma sonucunda TLR2 mRNA eskpresyonunun; stabil ve akut astımlılarda artarken, sağlıklı kontrol grubunda artmadığı, TLR2 ayrıca virüs-ilişkili akut astımda, virüs-ilişkisiz astıma kıyasla

daha fazla artmış olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde sağlıklı kontrollerde TLR3 mRNA ekspresyonu incelendiğinde; akut astım, stabil astım ve kontrol grubu bireylerinin tamamında bu oranların benzer olduğu; ancak akut astımı olan grup; virüs-pozitif ve virüs-negatif şeklinde ikiye ayrıldıktan sonra; virüs-ilişkili astımı olanlarda TLR3 ekspresyonunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir[229]. Ayrıca, virüs-pozitif astım grubunda, balgamda IP-10 ekspresyonunun, hem TLR2 hem de TLR3 ile anlamlı şekilde korele olduğu görülmüştür[229]. Bu çalışmada TLR-2, TLR-3, IP-10 düzeyleri balgamda ölçülmüşken bizim çalışmamızda serum düzeyleri bakılmıştır, bu sebeple sonuçlarımızın farklı çıkmış olması mümkündür.

Daha önceki çalışmalarda nötrofillerin ve makrofajların influenza virüsüne maruz kalması durumunda TLR1, TLR2, TLR3 ve TLR7 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir[230,231,232]. Benzer şekilde makrofajların da influenza virüse maruz kalması durumunda ekspresyonlarının arttığı da gösterilmiştir[231]. RSV enfeksiyonunun da inflamatuar sitokinleri ve kemokinleri TLR2 üzerinden indüklediği raporlanmıştır[232]. TLR2'nin bakteri hücre duvarı komponentleri olan lipo-teikoik asit, peptidoglikan ve lipopeptid gibi maddeleri tanıyabildiği bilinmektedir[236]. Kronik bakteriyel kolonizasyonun da astımlı hastaların küçük bir bölümünde görülebildiği bilindiği için bu durumun da TLR2 ekspresyon artışına katkı sağlayabileceği bilinmelidir[237,238]. Ek olarak TLR2'nin non-spesifik inflamatuar uyaranlarca da aktive edilebildiği gösterilmiştir. TLR-3 için yapılmış önceki çalışmalarda da TLR3'ün akciğerde salgılandığı ve çift zincirli RNA'yı tanıyabildiği gösterilmiştir[233]. İn vitro deneylerde TLR3 mRNA ekspresyonunun, RV ile meydana gelen bronşiyal epitel hücrelerinin enfeksiyonuna yanıt olarak arttığı ve akciğer fibroblastları ile epitel hücrelerinin RSV ile enfekte olması durumunda da TLR3 mRNA ekspresyonunda artış meydana geldiği bildirilmiştir[228,234]. Ancak; virüs enfeksiyonlarının diğer hücre tiplerinde (örneğin dendritik hücreler veya epitelyal hücreler gibi) TLR3 ekspresyonunu etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur[271]. Yani, TLR3'ün doğal immün yanıttaki rolü, patojene ve hücreye spesifik gibi görünmektedir.

Ayrıca bizim çalışmamızda hem astım atak, hem de kontrollü astım grubumuzdaki hastaların bir kısmı düzenli inhale kortikosteroid kullanmaktaydı. Steroidlerin TLR ekspresyonu üzerine olan etkileri; daha önce yapılmış bir in vitro çalışmada araştırılmıştır. Sözkonusu çalışmada deksametazon'un TLR2

ekspresyonunu arttırdığı, ancak insan solunum epiteli hücrelerinde TLR1 ve TLR3-9 tipleri üzerine herhangi bir etki göstermediği bildirilmiştir[276]. Bu gözlemlerin klinikle ilişkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Ancak bu bilgiler ışığında inhale kortikosteroidlerin kullanımında, doğal immün aktivitede modifikasyonlar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışma; akut astım alevlenmelerinde TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10 gibi mediatörlerin rolünü araştırmış ve serum IP-10 ve IL-6 seviyelerinin akut astım atağında yükseldiğini göstermiştir; ancak ne bu sitokinler ne de TLR'lerin serum düzeyiyle virüsle indüklendiği düşünülen astım ataklar arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak lokal doku düzeyindeki veriler bulunmadığı için bu rol ekarte edilememiştir. Bu inflamatuar mediatörler; akut astım alevlenmelerinin doğal yapısının anlaşılması, tanı konması süreçleri ve tedavi yanıtlarının izleminde de oldukça önemli bilgiler sağlayabilirler. Akut astımda inflamasyonun daha iyi anlaşılması sayesinde, alevlenmelerin klinik yönetiminin daha da iyileştirilebileceği düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocukluk çağı akut astım ataklarında viral etkenlerin sıklığı, atak şiddeti ve inflamatuar belirteçlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanan çalışmamıza 6-18

yaş grubu, akar duyarlılığı olan 35'i atakta astım, 32'si kontrollü astım ve 21'i sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 88 kişi alındı.

- Çalışmaya alınanların tamamının 38 tanesi (%43,2) kız, 50 tanesi (%56,8) erkek olup kontrollü astımlılarda erkeklerin sayısı fazlayken, sağlıklı kontrollerde kızların sayısının daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$).

- Astım ataklıların yaş ortalaması diğer gruplara göre küçüktü ($p=0,004$).

- Çalışmaya alınan 88 kişinin 81'inden virüs PZR bakılması için örnekleme yapılabildi. Çalışma gruplarına göre baktığımızda astım ataklıların 7'sinde (%21,6), kontrollü astımlıların 6'sında (%19,4), sağlıklı kontrollülerin 2'sinde (%11,8) tekli PZR pozitifliği bulunurken; astım ataklıların 11'inde (%33,3), kontrollü astımlıların 7'sinde (%22,6), sağlıklı kontrollerin 4'ünde (%23,5) çoklu PZR pozitifliği tespit edildi.

- Çalışma grupları arasında tekli ve çoklu virüs pozitiflik saptanma oranları açısından istatistiksel fark bulunmadı.

- Astım atak grubu içinde PZR pozitif olanların 2'sinde (%5,7) rinovirüs (RV), 6'sında (%17,1) respiratuar sinsisyal virüs (RSV), 4'ünde (%11,4) influenza, 12'sinde (%34,3) parainfluenza (PIV) , 5'inde (%14,3) adenovirüs, 2'sinde (%5,7) coronavirüs (hCoV) izole edildi.

- Kontrolü astımlılarda 31 kişinin 13'ünde (%41,9) PZR pozitifti. Bunların 2'sinde (%6,3) RV, 3'ünde (%9,4) influenza, 9'unda (%28,1) PIV, 2'sinde (%6,3) adenovirüs izole edildi.

- Sağlıklı kontrollerde 17 kişinin 6'sında (%35,3) PZR pozitif saptanırken; 1'inde (%4,8) RV, 2'sinda (%9,5) RSV, 2'sinde (%9,5) influenza, 5'inde (%23,8) PIV, 1'inde (%4,8) adenovirüs izole edildi.

- Astım atağında olan 35 kişiden 25'inde viral semptom varken, 10'unda yoktu. Viral semptomu olan 25 hastanın 13'ünde nazofarenksten alınan sürüntüde PZR pozitifti. Viral semptomu olmayanlarda ise 5'inde PZR pozitifliği saptandı. istatistiksel olarak viral semptomu olan ve olmayanlar arasında PZR pozitifliği açısından fark saptanmadı ($p=1$).

- Astım atağındaki ve kontrollü astmlılarda Tek virüs saptanan hastalar pulmoner indeks skorundan ortalama 4,14±2,19, astım atak skorundan ortalama 7,14±1,95 puan almışlarken; çoklu PZR pozitifliği olan hastalar ise pulmoner index skorundan ortalama 5,09±2,50, astım atak skorundan 7,73±2,53 puan almışlardı. Sonuç olarak çoklu PZR pozitifliği alan hastaların tek virüs saptananlara göre daha yüksek astım atak skoru ve pulmoner index skoru puanları aldığı görüldü;ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,6, p=0,4).

- Viral semptomu olan ataktaki hastaların viral semptomu olmayanlara göre daha yüksek astım atak skoru (p=0,008) ve pulmener indeks skoruna (p=0,004) sahip olduğu görüldü.

- Viral semptomu olmayan ataktaki astımlılarla viral semptomu olan ve PZR pozitif olanlar astım atak skoru açısından karşılaştırıldığında fark yoktu. Pulmoner indeks skoru bakımından ise ataktaki, hem viral semtomu olan hem de PZR pozitif olan hastaların, viral semptomu olmayanlara göre anlamlı yüksek puan aldıkları görüldü (p=0,03).

- Astım atağındaki hastalarda viral semptomu olanlar ve olmayanlar arasında sistemik steroid ihtiyacı ve hastanede yatışı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

-Astım atağındaki hastalar içinde hem viral semptomu hem de PZR pozitif olanlar ile viral semptomu olmayanlar arasında sistemik steroid ve hastaneye yatış gereksinimi açısından fark saptanmadı.

- Astım atağındaki hastalarda viral semptomu olanlar ile viral semptomu olup PZR pozitif saptananlarda, viral semptomu olmayanlara göre ilk altı saatte istatistiksel olarak anlamlı daha çok sayıda bronkodilatatöre ihtiyaç olduğu görüldü (p=0,003).

- Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrollerde bakılan serum TRL-2, TLR-3 düzeyleri arasında fark saptanmazken IL-6, IP-10, Ig E düzeylerinin astım atak grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bulundu.

- Ataktaki hastalarda IL-6 serum düzeyleri kontrollü astımlılara göre, Ig E düzeylerinin ise kontrollü astımlılara ve sağlıklı kontrollülere göre yüksek olduğu görüldü.

-Astım atak grubunda viral semptomu olanlar ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada ve viral semptomu olup PZR pozitif olan ve viral semptomu olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10 düzeylerinde istatistiksek olarak anlamlı fark saptanmadı.

- Ig E viral semptomu olan ve olmayan astım ataklılar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; viral semptomu olup PZR pozitif olanlarda, viral semptomu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (p=0,043)

- TLR-3'ün serum düzeyinin >0 olması durumunda %16,7 sensitivite ve %100 spesifite ile viral semptomatik astım atağı ile ilişkili olduğu saptandı (p=0,032)

- Ig E serum düzeyinin 349'dan yüksek olmasının %84,6 sensitivite,%77,8 spesifite ile viral semptomatik astım atağı ile ilişkili olduğunu saptandı (p=0,033).

-Hem astım atak grubunda hem de kontrollü astım grubunda inhale steroid kullanımı ile TLR-2, TLR-3, IP-10 ve IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir faklılık saptanmadı

- Serum TLR-2 ve TLR-3 yüksekliğiyle spirometrik ölçütler arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum IL-6, IP-10 ve IgE değerleri ile spirometrik ölçütler arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

- Ataktaki PZR pozitif ve viral semptomu olan hastaların serum IL-6 düzeyi ile pulmoner indeks ve astım atak skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0,018, p=0,010)

- Ataktaki PZR pozitif ve viral semptomu olan hastaların serum TLR-2 ile pulmoner index skoru arasında negatif korelasyon saptandı (p=0,039).

- Ataktaki PZR pozitif ve viral semptomu olan hastaların bronkodilatatör ihtiyacı ve sistemik steroid gereksinimi ile TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6 ve IgE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; bütçe kısıtlılığı nedeniyle çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, PZR analizlerinde kullanılan rinovirüs kitlerinin güvenilirliğinin düşük olması ve astım atağındaki hastaların çoğunun atak şiddetinin hafif olmasıdır.

Çalışmanın katkıları:

1) Türkiye populasyonu için Mersin Örnekleminde astım atağıyla başvuran çocuk hastalarda viral etkenlerin genel olarak etyolojide sıklığı ve hangi virüslerin ne oranda rol oynadığı tespit edilmiş olup bu yöre için bu konudaki ilk veridir.

2) Çocuklarda astım ataklarında doğal bağışıklık komponentlerinin rolünü araştıran ilk çalışmadır. Serum IP-10 ve IL-6 düzeylerinin akut ataktaki inflamasyon için belirteç olabileceği gösterilmiştir. Enfeksiyonlara karşı oluşan immun cevabın daha iyi anlaşılması ile astım ataklarının mekanizması aydınlanacak ve özellikle tedavide yeni gelişmeler kaydedilebilecektir.
3) Viral semptomatik astım atağı olgularında atak skorları ve bronkodilatatör ihtiyacının daha yüksek saptanması, başvuruda viral semptomu olan vakalarda atak tedavisi yoğunluğunun arttırılması gerektiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Braman SS. The global burden of asthma. Chest 2006;130:4-12.
2. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma. BMJ Pulm Med 2009;9:24.
3. R.H Dougherty, J.V.Fahy. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. Clin Exp Allergy 2009;39:193-202.
4. Spahn J, Covar R, Stempel DA. Asthma: Addressing consistency in results from basic science, clinical trial, and observational experience. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:490-502.
5. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global İnitiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: http://www.ginaasthma.org.
6. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline, 2011. Available from: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html
7. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34
8. Expert Panel Report 3: Guidelines fort he Diagnosis and Management of Asthma. National Asthhma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda MD,USA: National Heart, Lung and Blood Institute (US), 2007.
9. The ISAAC steering commity worldwide variations in the prevalance of symptoms of asthma, allergic rhinoconjuctivitis and atopic eczema. The international study of asthma and allergies in childhood.Lancet 1998; 1225-32.
10. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzade A. Prevalance of bronchial asthma and allergic rhinitis in istanbul school children. Eur J of Epidemiol 2000; 16:693-9.
11. Güneşer S, Altıntaş D, Akmanlar N. Prevalence of childhood allergic disease in Adana, Southern Turkey. Eur J Epi, 1998; 14: 347-350.
12. Saraçlar Y, Yiğit Ş, Adalıoğlu G, et al. Prevalence of allergic diseases and influencing factors in primary-school children in the Ankara region of Turkey. J Asthma, 1997; 34: 23-30.
13. Sapan N. Prevalence of atopic diseases in school children in Bursa. International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Stockholm-Sweden,. Allergy Clin Immunol, 1994; 2: 169.

14. Karaman Ö, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in İzmir. Allergy, 1997;52: 689-90.
15. Bayram İ. Çukurova bölgesinde okul çağı çocuklarında alerjik hastalıkların prevalansı ve etkileyen faktörler. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, 1998.
16. Çakır M, Çetinkaya F, Öztürk F. Samsun ilindeki astım bronşiyale ve alerjik hastalıkların sıklığı. VII. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi. Bursa-Türkiye, 2-5 kasım 1997: 15.
17. Öneş Ü, Sapan N, Somer A, et al. Prevalence of childhood asthma in İstanbul, Turkey. Allergy 1997; 52: 570-75.
18. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı Ö, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. Respir Med, 1998; 92: 203-7.
19. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE. Prevalence of possible undiagnosed asthma and associated morbidity amoung urban scholchildren. J. Pediatr. 1996 Nov; 129 : 735-42.
20. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW. Peartman DS (eds). Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472-484
21. Leung DY: Allergy and the immunulogic basis of atopic diseases in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Textbook of pediatrics. W. B. Saunders. Company, Philadelphia, 2004; 17th edition. p:743-47
22. Arshad SH, Stevens M, Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. Clin Exp Allergy 1993:23;504-511
23. Dold S, Wjst M, von Mutius E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis, Arch Dis Child, 1992:67; 1018-1022
24. Laitinen T, Polvi A, Rydman P. Characterization of a common susceptibility locus for asthma related traits. Science 2004;304:300.
25. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature 2007;448:470.
26. Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ. Association between a sequence variant in the IL-4 gen promoter and FEV1 in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:919.

27. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;2991259-60
28. Becklake MR, Ernst P: Environmental factors. Lancet 350:10-13,1997
29. Kusel MM, Klerk NH, Kebadze T, et al. Early life viral respiratory infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistan asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1105-1110.
30. De Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurence of atopic disease at school age. Allergy 2005;60:619-625.
31. Stempel DA, Spahn JD. Pediatric asthma. Pediatr Clin N Am, 2003; 50: 523-731.
32. Demirel YS. Astım tanı ve tedavi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
33. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K. A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction Chest 2010;137:1316-1323.
34. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:112-119.
35. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1087-1093.
36. Schaub B, Von M.E. Obesity and asthma, what are the links? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:185-193.
37. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al and the Multicenter Allergy Study group. Early exposure to house dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma. Lancet 2000;356:1392-1397.
38. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:3-14.
39. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. J Allergy Clin Immunol 2011;128:939-945.
40. Dezateux C, Stocks J, Dundas I. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:403-10
41. Gilliland FD, Li Y-F, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. Am J Respir Crit Care Med 2001;163.429-436.

42. Chalmers GW, Macleod KJ, L,itle SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002;57:226-230.
43. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1308-1311
44. Chulada PC, Arbes JS, Dunson D, et al. Breast feeding and the prevalance of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 328-36.
45. Dell S, To T et al. Breastfeeding and asthma in young children: Findings from a population-based study. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 1261-5.
46. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al. Assosiation between breastfeeding and asthma in 6 year old children: Finding of a prospective birth cohort study. Br Med J 1999; 319: 815-9.
47. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1109-1117.
48. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. J Am Diet Assoc. 2011;111:258-268.
49. Robison R, Kumar R. The effect of prenatal and postnatal dietary exposures on childhood development of atopic disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10:139-144.
50. 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;161:665-673.
51. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med 2004;351:1057-1067.
52. Strachan DP. Family size infection and atopy: The fisrt decade of the “hygiene hypothesis”. Thorax 2000; 55: 2-10.
53. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Racial, social, and enviromental risk for childhood asthma. Am J Dis Child 1990; 144: 1189-94
54. Karmaus W, Botezan C.Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. J Epidemiol Community Health 2002; 56: 209-17.

55. Broide DH, Finkelman F, Bochner BS. Advances in mechanisms of asthma, allergy and immunology in 2010. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:689-695.
56. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. Immunol Rev. 2011;242:205-219.
57. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. Clin Sci (Lond). 2009;118:439-450.
58. Vignola AM, Chiappare G, Siena L, Gandlierdo PC, Bousqet J. Fibroproliferative response in matrix deposition. Clin Exp Allergy Rev, 2001; 1: 111-5.
59. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. Auris Nasus Larynx. 2011;38:555-563

60. Bellou A, Schaub B, Ting L. Toll receptors modulate allergic responses: interaction with dendritic cells, T cells and mast cells. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:487–494.
61. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity 2008;28:454–467.
62. Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Patogenesis of Asthma. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroder Jr HW, Eds. Clinical Immunology Principles and Practice. London: Mosby Int Lmt, 2001: 49.1-49.12
63. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:1081-1091.
64. Robinson DS. Regulatory T cells and asthma. Clin Exp Allergy 2009;39:1314-1323.
65. Saggini A, Maccauro G, Tripodi D, De Lutiis MA, Conti F, Felaco P, et al. Allergic inflammation: role of cytokines with special emphasis on IL-4. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24:305-311.
66. Holgate S. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. Discov Med 2010;48:439-447.
67. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1277-1284.
68. Bousqet and the Aria Workshop Group. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma: Mechanicsms. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5): 171-95.

69. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 response: a key role for the “natural” immune response. Immunol Today 1992; 13: 379-81.
70. Krishna MT, Salvi SS, Holgate ST. Patogenesis of Asthma. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroder Jr HW, Eds. Clinical Immunology Principles and Practice. London: Mosby Int Lmt, 2001: 49.1-49.12.
71. Kato M, Suzuki M, Hayashi Y. Role of eosinophils and their clinical significance in allergic inflammation. Expert Rev Clin Immunol. 2006;2:121-133.
72. Bach JF, Francois Bach J. Regulatory T cells under scrutiny. Nat Rev Immunol 2003;3:189–198.
73. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1277-1284.
74. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? J Allergy Clin Immunol 2004;114:58-65
75. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;31:3-7.
76. James A. Airway remodelling in asthma. Curr Opin Pulm Med 2005;11:1-6.
77. Vignola AM, La Grutta S, Chiappara G. Cellular network in airways inflammation and remodelling. Paediatr Respir Rev 2002;3:41-46.
78. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. Allergy 2004;59:1139-52
79. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol 2004;114:S2-17.
80. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? Am J Respir Crit Care Med 2004;169:980-1.
81. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. Chest 2003;123:417S-22S
82. Holgate ST, Davies DE, Lochie PM. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:193
83. Levy ML, Fletcher M, Price DB. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006;15:20-34

84. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. Curr Probl Pediatr 1997;27:53-77.
85. Tan WC, Tan CH, Teoh PC. The role of climatic conditions and histamine release in exercise- induced bronchoconstriction. Ann Acad Med Singapore 1985;14:465-9.
86. McCormack MC, Enright PL. Making the diagnosis of asthma. Respir Care 2008;53:583-590.
87. Global strategy for asthma management and prevention. National Instutues of Health. NIH publication no: 02-3659, 2005.
88. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics, National Asthma Education and Prevention Program , National Instutues of Health, J Allergy Clin ImmunolS141, 2002.
89. Martinez FD. Recognizing early asthma. Allergy 1999; 54:24-8.
90. Atkins D, Leung DYM. Diagnosis of allergic disease ın: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(eds). Nelson Textbook of Pediatrics (18th edition). Philadelphia: Saunders Elsevier 2007:764-768.
91. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology, Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:1-148.
92. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. Eur Respir J. 2000;16:150-158.
93. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005;26:153-161.
94. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-968.
95. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy 2012;67:976-997.
96. Busse W.W. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. J Allergy Clin Immunol 2011;128:740-750.
97. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? Thorax 2004;59:922-4.
98. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. Arch Dis Child 1989;64(8):1194-9.

99. Turk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2010, http://toraks.org.tr/upload Files/book/file/410201117401-Astim-Rehberi.pdf.
100. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines and back again. Immunol Rev. 2011;242:220-232.
101. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18:716-725
102. Nelson pediatri,behrman,kliegman,jenson..Çocukluk çağı astım. 2006:bölüm 134 sayfa 760-774
103. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol 2010;125:600.
104. Sykes A, Johnston S.L. Etiology of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2008;122:685:688.
105. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? J Allergy Clin Immunol 2009;124:88-93.
106. Ciaccio CE, Portnoy JM. Strategies for primary prevention of atopy in children. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:493-499.
107. Lau S, Allergen avoidance as primary prevention: con. Clin Rev Allergy Immunol 2005;28:17-23.
108. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods fort he primary prevention of asthma and allergy:systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2011;127:724-733.
109. Lee SL, Chiu SS, Malik PJ, et al. Is respiratory viral infection really an important trigger of asthma exacerbations in children? Eur J Pediatr 2011;10:1317-1324.
110. Qureshi F, Pestian J, Davis P, et al. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children asthma. N Engl J Med 1998;339:1030-1035.
111. Hsu Peter, Lam LT, Browne G. The pulmonary index score as a clinical assessment tool for acute childhood asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:425-429.
112. N. G. Papadopoulos, Christodoulou, Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations. AGA2LEN-DARE systematic review. Allergy 66, 2011, 458–468
113. Ahanchian et al., Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? BMC Pediatrics 2012, 12:147

114. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:995–999.
115. Lee WM, Kiesner C, Pappas T, Lee I, Grindle K, Jartti T et al. A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants. PLoS ONE 2007;2:e966.
116. Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni N. Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. Emerg Infect Dis 2008;14:1793–1796.
117. Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH, et al. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO2) and the severity of virus-induced asthma in children. Lancet 2003;361:1939–1944.36. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter
118. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. J Allergy Clin Immunol 2004;114:239–247.
119. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. J Allergy Clin Immunol 2005;115:132–138.
120. Kusel MM, Klerk NH, Holt PG. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. Pediatr Infect Dis J 2006;25:680–686.
121. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE et al. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2001.
122. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R et al.Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. Emerg Infect Dis 2004;10:1095–1101.
123. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. J Infect Dis 2003;187:1314–1318.
124. Wisdom A, Kutkowska AE, McWilliam Leitch EC et al. Genetics, recombination and clinical features of human rhinovirus species C (HRV-C) infections; interactions of HRV-C with other respiratory viruses. PLoS ONE 2009;4:e8518.

125. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM et al. Apreviously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Proc Nat Acad Sci USA 2004;101:6212– 6216.
126. Woo PC, Lau SK, Tsoi HW et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated communityacquired pneumonia. J Infect Dis 2005;192:1898–1907
127. Kotaniemi -Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-induced wheezing in infancy–the first sign of childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2003;111:66–71.
128. Bosis S, Esposito S, Niesters HG et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. Clin Microbiol Infect 2008;14:677–684.
129. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. BMJ 1995;310:1225–1229.
130. Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, Segondy M. Human Metapneumovirus Infection in Young Children Hospitalized With Respiratory Tract Disease. Pediatr Infect Dis 2006;25:354–359.
131. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. J Clin Virol 2007;38: 221–226.
132. Bont L, Steijn M, Van Aalderen WM, Brus F et al. Seasonality of long term wheezing following respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Thorax 2004;59:512–516
133. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 2001;7:719–724.
134. Sloots TP, Mackay IM, Bialasiewicz S GB et al. Human metapneumovirus, Australia,. Emerg Infect Dis 2006;12: 1263–1266.
135. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. J Med Virol 2005;75:101–104.

136. Smuts H, Workman L, Zar HJ. Role of human metapneumovirus, human coronavirus NL63 and human bocavirus in infants and young children with acute wheezing. J Med Virol 2008;80:906–912.
137. Arden KE, McErlean P, Nissen MD. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. J Med Virol 2006;78:1232–1240.
138. Weigl JA, Puppe W, Grondahl B, Schmitt HJ. Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in using multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:336–343.
139. Sackesen C, Pinar A, Sekerel BE. Use of polymerase chain reaction for detection of adenovirus in children with or without wheezing. Turk J Pediatr 2005;47:227–231.
140. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119:314–321.
141. Allander T, Tammi MT, Eriksson M. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102: 12891–12896.
142. Chieochansin T, Samransamruajkit R, Chutinimitkul S et al. Human bocavirus (HBoV) in Thailand: clinical manifestations in a hospitalized pediatric patient and molecular virus characterization. J Infect 2008;56:137–142.
143. Lu X, Chittaganpitch M, Olsen SJ et al. Real-time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. J Clin Microbiol 2006;44:3231–3235.
144. Allander T, Jartti T, Gupta S et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin Infect Dis 2007;44:904–910.
145. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Pozo F. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. Pediatr Infect Dis J 2008;27:677–680.
146. Soderlund Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, Hedman L et al. Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. Emerg Infect Dis 2009;15:1423–1430.

147. Chung JY, Han TH, Kim SW et al. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. J Med Virol 2007;79:1238–1243.
148. Bush A. Management of severe asthma in children. Lancet 2010;376:814-825.
149. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. N Engl J Med 1997;336:1356-1363.
150. 169.Sporik R, Platts-Mills TA, Cogswell JJ.. Exposure to house dust mite allergen of children admitted to hospital with asthma. Clin Exp Allergy 1993;23(9):740-746.
151. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J 2004;24:822-833.
152. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, et al. Near-fatal asthma: a population based study of risk factors. Chest 2002;121:1407-1413.
153. Mackay D, Haw S, Ayres JG, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. N Engl J Med 2010;363: 1139-1145.
154. Murray CS, Poletti G,Kebadze T, Morris J, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. Thorax 2006;61:376-382.
155. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect and prevention. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1165-1174.
156. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA et al. Associations between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. Eur Respir J 2011;37:1037-1042.
157. P A B Wark. Asthma exacerbations: Pathogenesis. Thorax 2006;61(10):909-915
158. Becker S.Am J Physiol 1997;272:1512-20
159. John T. Kelly. Host immune responses to rhinovirus: mechanisms in asthma. JACI 2008;122:671-82
160. Peter A. B. Wark, IFN-g–induced protein 10 is a novel biomarker of rhinovirus-induced asthma exacerbations, J Allergy Clın Immunol 2007, 120:586-93

161. David J. Jackson. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. JACI 2010;125:1178-87183.

162. Karaman ve ark. Çocukluk Çağında Astım Güncel Pediatri 2006; 3: 56-62

163. Özdemir ve ark. Çocukluk Çağında Acil Serviste Akut Astım Atağı ve Tedavisi, Güncel Pediatri 2006; 3: 109-113

164. Bauer, Diaz Sanchez, Jaspers. Effects of air pollutants on innate immunity: The role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain–like receptors. J Allergy clin ımmunol january 20122012;129:14-24.

165. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. Chest 2002;122:624-8.

166. Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. Eur Respir J 2002; 19:68–75

167. Stephen T Holgate Innate and adaptive immune responses in asthma volume 18, number 5 , 2012 :673-83

168. Hammad H. et al. Inflammatory dendritic cells–not basophils–are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite a llergen. J. Exp. Med. 2010: 207, 2097–2111.

169. Paul, W.E. & Zhu, J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? Nat. Rev. Immunol 2010. 197: 225–235 ..

170. Laza-Stanca V, Stanciu LA, Message SD et al. Rhinovirus replication in human macrophages induces NF-kappaB-dependent tumor necrosis factor alpha production. J Virol 2006;80:8248-58.

171. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:13562-7.

172. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA et al. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2226-31.

173. Fleming H, Little F, Schnurr D et al. Rhinovirus-16 colds in healthy and in asthmatic subjects: similar changes in upper and lower airways. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:100-8.

174. Teran LM, Seminario MC, Shute JK et al. RANTES, macrophage-inhibitory protein 1alpha, and the eosinophil product major basic protein are released into upper respiratory secretions during virusinduced asthma exacerbations in children. J Infect Dis 1999;179:677-81.

175. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G et al. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:879-86.

176. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB mediated transcription. J Biol Chem 1999;274:9707-20.

177. Papi A, Johnston SL. Respiratory epithelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 and its up-regulation by rhinovirus infection via NFkappaB and GATA transcription factors. J Biol Chem 1999;274:30041-51.

178. Gern J, Vrtis R, Kelly E, Dick E, Busse W. Rhinovirus produces nonspecific activation of lymphocytes through a monocyte-dependent mechanism. J Immunol 1996;157:1605-12.

179. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004, 59:469–478.

180 . Lambert HP, Stern H. Infective factors in exacerbations of bronchitis and asthma. BMJ 1972;3:323-7.

181. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin BG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. Clin Exp Allergy 1992;22:325-36

182. Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. Arch Intern Med 1998;158:2453-9.

183. Foulongne V, Rodiere M, Segondy M. Human bocavirus in children. Emerg Infect Dis 2006;12:862-3.

184. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. J Allergy Clin Immunol 2006;117:557-62.

185. Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1782-801.
186. Öksüz B G, Yıldız Y, Güvenli A, İğde M, Astım atağı ile başvuran hastalarda viral seroloji. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(2):68-74
187. Tayman C, Özmen S, Badur S. Blood eosinophil counts, ECP levels, ECP/eosinophil ratios in the acute asthma exacerbations triggered by upper respiratory tract infections Asthma Allergy Immunol 2010;8:13-22
188. So-lun Lee & Shui-seng Susan Chiu Is respiratory viral infection really an important trigger of asthma exacerbations in children? Eur J Pediatr 2011, 170:1317–1324
189. Jang-Mi Kwon, MD, Jae Won Shim et al. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. Korean J Pediatr 2014;57:29-34221.

190. Ting Fan Leung, Man Yin To, Apple C. M. Yeung et al. Multiplex Molecular Detection of Respiratory Pathogens in Children With Asthma Exacerbation. CHEST 2010; 137:348–354222.

191. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 716-47.223.

192. Liolios L, Jenney A, Spelman D et al. Comparison of a multiplex reverse transcription- PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. J Clin Microbiol 2001; 39: 2779-83.

193. Mahony JB, Blackhouse G, Babwah J, et al. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. J Clin Microbiol 2009; 47: 2812-7.

194. Kocabeyoğlu Ö, Akça Y, Toker A. 13 – 25 yaş grubundaki sağlıklı kişilerde Respiratory Syncytial Virus antikor düzeylerinin mikronötralizasyon testi ile araştırılması. Mikrobiyol Bült. 1989, 23 :116-120

195. Akin L, Surlu B, Bozkaya E et al. İnfluenza and respiratory syncytial virus morbidity among 0-19 aged group in Yunus Emre Health Center, Turk J Pediatr 2005; 47 : 316-22

196. Açıkgöz E, 0-12 Yaş arası çocuklarda üst solunum yolu infeksiyonlarında etken olarak RSV. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi uzmanlık tezi 2009

197. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. J Pediatr Inf 2012; 6: 84-9.

198. Zhao J, Takamura M, Yamaoka A et al. Altered eosinophil levels as a result of viral infection in asthma exacerbation in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:47-50

199. Unuvar E, Yıldız I, Kılıc A, Aslan SS et al. Viral Etiology and Symptoms of Acute Upper Respiratory Tract Infections in Children. Turk J Med Sci 2009;39(1):29-35.

200. Ozcan C, Toyran M, Civelek E et al. Evaluation of respiratory viral pathogens in acute asthma exacerbations during childhood. J Asthma 2011;48:888-93.

201. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. Pediatr Pulmonol 2010;45:619-25.

202 .Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). Pediatr Pulmonol 2003;35:75-82.

203. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 785-90.

204. Sung RY, Chan PK, Tsen T et al. Identifi cation of viral and atypical bacterial pathogens in children hospitalized with acute respiratory infections in Hong Kong by multiplex PCR assays. J Med Virol. 2009 ; 81: 153 - 159 .

205. Amin, Nadia M. Viral causes of acute respiratory infection among Egyptian children hospitalized with severe acute asthma exacerbation Journal of the Egyptian Public Health Association:April 2013 - 88 :52–56

206. Tuomas Jartti, Matti Waris, Hubert G M Niesters et al. Respiratory viruses and acute asthma in children. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 120:216

207. Yüksel H, Yilmaz O, Akçali S, et al. Common viral etiologies of community acquired lower respiratory tract infections in young children and their relationship with long term complications. Mikrobiyol Bul 2008; 42: 429-35.

208 .Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA et al. Children with asthma hospital zed with seasonal or pandemic influenza. Pediatrics 2011;128:e27-32.

209. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. Korean J Pediatr. 2014;57:29–34.

210. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178 :667-672

211. Ruuskanen O,Lahti E, Jennings LC et al. Viral pnömoni Lancet. 2011; 377 :1264-1275

212. Cheuk DK, Tang IW, Chan KH et al. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong: a prospective study. Pediatric Infectious Disease Journal. 2007;26:995–1000.

213. A.M.N. Azevedoa, E.L. Durigonb, V. Okasimac et al. Grumachd Detection of influenza, parainfluenza, adenovirus and respiratory syncytial virus during asthma attacks in children older than 2 years old Allergol et Immunopathol 2003;31:311-7

214. Lee WM, Grindle K, Pappas T, et al. High-throughput, sensitive, and accurate multiplex PCR-microsphere flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses. J Clin Microbiol. 2007;45:2626–2634. [PubMed]

215. Topçuoğlu S , Arslanköylü A E , Kuyucu S . Hışıltılı Çocuklarda Respiratuar Sinsisyal Virüs, Parainfluenza Virüs, İnfluenza Virüs ve İnsan Metapnömovirüs Sıklığının Araştırılması J Pediatr Inf 2009; 3: 153-160

216. Patrick Mallia and Sebastian L. Johnston. How Viral Infections Cause Exacerbation of Airway Diseases Chest 2006;130;1203-1210

217. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. Thorax 1999;54:825-57.

218. Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Infection of humanrespiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine releaseand modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure.J Clin Invest 1995;96:549-57

219. Terajima M, Yamaya M, Sekizawa K et al. Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium:role of ICAM-1 and IL-1beta. Am J Phyiol Lung Cell Mol Physiol1997;273:L749-59.

220. Lagging M, Romero AI, Weston J et al. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult to treat patients with HCV genotype 1 infection. Hepatology 2006;44:1617-25.

221. Spurrell JCL, Wiehler S, Zaheer RS et al. Human airwayepithelial cells produce IP-10 (CXCL 10) in vitro and in vivo upon rhinovirus infection. Am J Phyiol Lung Cell Mol Physiol 2005;289:L85-95.

222. Doyle S, Vaidya S, O'Connell R et al.RF3 mediates a TLR3/TLR4-specific antiviral gene program. Immunity 2002;17:251-63.

223. Davies JM, Carroll ML, Li H, Poh AM, Kirkegard D, et al. Budesonide and Formoterol Reduce Early Innate Anti-Viral Immune Responses In Vitro. PLoS ONE 6,2011: e27898.

224. Brightling CE, Bradding P, Symon FA et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med 2002;346:1699-705.

225. Brightling CE, Ammit AJ, Kaur D, et al. The CXCL10/CXCR3 axis mediates human lung mast cell migration to asthmatic airway smooth muscle. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1103-8.

226. Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:640–7

227. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck LA. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. Am J Respir Cell Mol Biol 2004; 31:358–64.
228. Hewson CA, Jardine A, Edwards MR et al. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells. J Virol 2005; 79:12273–9.
229. L. G. Wood, J. L. Simpson, P. A. B. Wark et al. Characterization of innate immune signalling receptors in virus-induced acute asthma. Clinical & Experimental Allergy, 2011: 640–648
230. Lee RM, White MR, Hartshorn KL. Influenza a viruses upregulate neutrophil toll-like receptor 2 expression and function. Scand J Immunol 2006; 63:81–9.
231. Miettinen M, Sareneva T, Julkunen I. IFNs activate toll-like receptor gene expression in viral infections. Genes Immun 2001; 2:349–55.
232. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM et al. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through toll-like receptor 2. J Virol 2009; 83:1492–500
233. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R,Flavell RA. Recognition of doublestranded RNA and activation of NFkappaB by toll-like receptor 3. Nature2001; 413:732–8
234. Rudd BD, Burstien E, Duckett CS, Li X, Lukacs NW. Differential role for TLR3 in respiratory syncytial virus-induced chemokine expression. J Virol 2005; 79:3350–7.
235. Tanabe M, Kurita-Taniguchi M, Takeuchi K et al. Mechanism of up-regulation of human toll-like receptor 3 secondary to infection of measles virus-attenuated strains. Biochem Biophys Res Commun 2003; 311:39–48.
236. Lien E, Sellati TJ, Yoshimura A et al. Toll-like receptor 2 functions as a pattern recognition receptor for diverse bacterial products. J Biol Chem 1999; 274: 33419–25
237. Hilty M, Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One 5:e8578.
238. Wood LG, Simpson JL, Hansbro P. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8 isoprostane and airway neutrophilia.Free Radical Res 2009; 44:146–54.

239. Homma T, Kato A, Hashimoto N et al. Corticosteroid and cytokines synergistically enhance toll-like receptor 2 expression in respiratory epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2004; 31:463–9.
240. Kumar A, Zhang J, Yu FS. Toll-like receptor 3 agonist poly(I:C)-induced antiviral response in human corneal epithelial cells. Immunology 2006; 117:11–21.
241. Park C, Lee S, Cho IH et al. TLR3-mediated signal induces proinflammatory cytokine and chemokine gene expression in astrocytes: differential signaling mechanisms of TLR3-induced IP-10 and IL-8 gene expression. Glia 2006; 53:248–56.
242. Vanhoutte F, Paget C, Breuilh L et al. Toll-like receptor TLR2 and TLR3 synergy and cross-inhibition in murine myeloid dendritic cells. Immunol Lett 2008; 116:86–94.
243. Xu J, Yang Y,Wang C, Jiang B. Rotavirus and coxsackievirus infection activated different profiles of toll-like receptors and chemokines in intestinal epithelial cells. Inflamm Res 2009; 58:585–92.
244. Devaraj S, Jialal I. Increased secretion of IP-10 from monocytes under hyperglycemia is via the TLR2 and TLR4 pathway.Cytokine 2009; 47:6–10
245. Bicer S, Giray T, Çöl D et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. Italian Journal of Pediatrics 2013, 39:22
246. Jacoby D. Virus-Induced asthma attacks. JAMA 2002;287:755-62.
247. David C, Stark J, Lemanske RF. The impact of respiratory infections on asthma. Pediatr Clin Nort Am, 1992; 39: 1259-76.
248. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. Türk Ped Arş 2013; 215-20
249. Matthew J, Pinto Pereira LM, Pappas TE, et al. Distribution and seasonality of rhinovirus and other respiratory viruses in a cross-section of asthmatic children in Trinidad, West Indies. Ital J Pediatr.2009;35:16.
250. Bochkov YA, Hanson KM, Keles S et al. Rhinovirus-induced modulation of gene expression in bronchial epithelial cells from subjects with asthma. Mucosal Immunol 2010, 3:69–80.

251. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. J Exp Med 2005, 201:937–947.
252. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al: Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. Nat Med 2006,12:1023–1026.
253. Von Mutuis E, Sears MR. Risk factors for development of asthma. Eur Respir Mon 2003;23:57-73.
254. Hayley See. Innate immune response to viral infection of the lungs. Pediatric respiratory reviews 2008;9:243-250

255. Patrick Mallia. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. Chest 2006;130:1203-1210

256. N. W. J. Schrçder, M. Maurer. The role of innate immunity in asthma: leads and lessons from mouse models. Allergy 2007: 62: 579–590

257. Keogh B, Parker Andrew E. Toll-like receptors as targets for immune disorders. Trends in Pharmacological Sciences July 2011, Vol. 32, No. 7
258. Keşli S. Akut ve tekrarlayan hışıltılı çocuklarda respiratuar sinsisyal virüs, parainfluenza virüs, influenza virüs ve insan metapnömovirüs sıklığının araştırılması. Mersin Üniveristesi Tıp Fakültesi 2009 Uzamanlık Tezi

259. Uyar M.Bronşiolit tanısı alan 0-2 yaş grubu çocuklarda insan bocavirüs ve diğer solunum virüslerinin sıklığının araştırılması. Mersin Üniveristesi Tıp Fakültesi 2011 Uzamanlık Tezi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADAM33 : : Metalloprotease 33

AP-1 : Aktive edici protein-1

CCL : CC kemokin ligandı

CCL11 : Eotaxin

CCL24 : Eotaxin-2

CXCL : CXC kemokin ligandı

DC : Dentritik cell

DsRNA : Çift-zincirli RNA

ECP : Eozinofilik katyonik protein

EDN : Eozinofil kökenli nörotoksin

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ENA-78 : Epithelial neutrophil activating protein-78

EPO : Eozinofilik peroksidaz

ET-1 : Endotelin-1

FVC : Zorlu vital kapasite

FEV : Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü

FGF-2 : Fibroblast growth faktör-2

GINA : Global İnitiative for Asthma

GMCSF : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

GRO-α : Growth-related oncogene α

hBoV : Human bocavirus

HCoV : Human coronavirusler

HMPV : Human metapnömovirus

ICAM-1 : İnterselüler adezyon molekülü-1

IFN-β : İnterferon-beta

IgE : İmmunglobulin E

IL-6 : İnterleukin-6

IP-10 : IFN-ɣ-inducible protein-10

IRF-3 : IFN-releasing faktör 3

ISAAC : International study of asthma and allergies in childhood

LDLR : Düşük dansite lipoprotein reseptör

LPS : Lipopolisakkarid

MCP-3 : Monosit kemotaktik protein-3

MCP-4 : Monosit kemotaktik protein-4

MHC : Major Histocompatibility

MMP : Matriks metalloproteazları

MyD88 : Myeloid differentiation primary response gene 88

NGF : Sinir büyüme faktörü

NF-ĸB : Nükleer faktör kappa b

NOS : Nitrik oksit sentaz

NO : Exhale nitrik oksit

ORMDL3 : Orosomucoid-like 3 ORMDL3

ÖDİ : Ölçülü doz inhaler

PAMPs : Patojen ilişkili moleküler paternleri

PC20 : FEV1'de % 20 azalmaya neden olan provokatif konsantrasyon

PD20 : FEV1'de % 20 azalmaya neden olan doza provokatif doz

PEF : Ekspiratuar zirve akım hızı

PIV : Parainfluenza virusler

PRRs : Pattern- recognition receptors

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

RANTES : Regulated on Aktivation,Normal T Cell Expressed and Secreted

RSV : Respiratuar sinsisyal virüs

RV : Rinovirüs

SsRNA : Tek-zincirli RNA

STAT : Signal transducers and activators of transcription

TCR : T hücre reseptörü

TGF-β : Transforming büyüme faktörü-beta

Th-1 : T hepler -1

Th-2 : T helper -2

TIR : Toll-like ve interlökin-1 reseptörü

TLR : Toll Like Reseptör

TLR2 : Toll Like Receptor 2

TLR3 : Toll Like Receptor 3

TNF-α : Tümör nekroz faktör-α

T reg : Regülatuar T hücre

TRIF : Toll-interlökin-1 reseptör domain içeren adaptör

VCAM-1 : Vasculer cell adhesion molekule-1

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil no:	**Sayfa no:**
Şekil 1: (Hava yolu epitel hücrelerinin fonksiyonu)	15
Şekil 2: (Treg hücrelerinin gelişimi ve supresyonu)	16
Şekil 3: (Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ve adaptif immünite)	17
Şekil 4: (Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması)	20
Şekil 5: (Astım Patogenezi)	33
Şekil 6: (Toll-like reseptörler (TLR'ler), ligandları ve hücresel yerleşimleri)	42
Şekil 7: (TLR sinyal yolakları ve hücre içi mekanizmalar)	44
Şekil 8: (TLR sinyal yolları)	45
Şekil 9 : (Rinovirüsün alt solunum yoluna girdikten sonra normal ve astımlı bireyde verilen cevaptaki farklılıklar)	46
Şekil 10: (RV enfeksiyonuna epitel hücrelerinin yanıtı)	48
Şekil 11: (RV enfeksiyonuna epitelyal ve immun hücre cevabı)	49
Şekil 12: (Çalışma grubunun tümünde viral etkenlerin sıklığı)	65
Şekil 13: (Çalışma grubunun tümünde çoklu PZR pozitifliği dahil edildiğinde izole edilen etkenler)	66
Şekil 14: (Gruplar arası virüs saptanma oranlarının karşılatırılması)	66
Şekil 15: (PZR+ olanların tamamında virüslerin tekli ve çoklu PZR pozitifliği oranları)	69
Şekil 16: (Astım atağındaki hastalarda viral semptom ve PZR pozitifliğine göre atak ağırlık skorları ve tedavi ihtiyacının karşılaştırılması grafiksel görüntüsü)	72

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo no:	Sayfa no:
Tablo 1: (Ulusal astım eğitim ve önleme programı astım tanısı ile ilgili anamnez alma rehberi)	23
Tablo 2: (5 yaş üzeri çocuklarda tedavi öncesinde astım ağırlığının derecelendirilmesi)	28
Tablo 3: (Astım kontrolünün tanımlanması)	30
Tablo 4: (Normal bireyler ile astımlı bireyler arasında rhinovirüse karşı verilen antiviral cevapta farklılıklar)	47
Tablo 5: (Astım atağınınn klinik olarak sınıflanması GINA 2006 (Global Initiative for Asthma))	53
Tablo 6: (Astım atak skorlaması)	58
Tablo 7: (Astım atak pulmoner indeks skorlaması)	58
Tablo 8: (Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrol gruplarında çoklu PZR pozitifliği dahil edildiğinde virüs izolasyon oranları)	67
Tablo 9: (Astım atak, kontrollü astım ve sağlıklı kontrol gruplarında tekli ve çoklu PZR pozitifliği oranları)	68
Tablo10: (Astım atağındaki hastalarda viral semptom ve PZR pozitifliğine göre atak ağırlık skorları ve tedavi ihtiyacının karşılaştırılması)	71
Tablo 11: (Gruplar arası serum TLR-2, TLR-3,IL-6,IP-10 ve Ig E düzeyleri)	73
Tablo 12: (Astım ataklı grupta viral semptom varlığına göre TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6, IgE serum düzeylerinin karşılaştırılması)	74

Tablo 13: (Astım ataklı grupta viral semptom varlığı+PZR pozitifliği ve viral semptom olmamasına göre hastaların TLR-2, TLR-3, IP-10, IL-6, IgE serum düzeylerinin karşılaştırılması) 74

Tablo 14: (Astım atak ve kontrollü astımlılarda düzenli inhale kortikosteroid kullanımının serum TLR-2, TLR-3, IL-6, IP-10, Ig E düzeyleri üzerine etkisi) 75