



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

**HIŞİLTİLİ ÇOCUKLARDA MAGNEZYUM DÜZEYİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma Gül DEMİRKAN**

**KAYSERİ-2016**



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

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA MAGNEZYUM DÜZEYİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma Gül DEMİRKAN**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Mehmet KÖSE**

**Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi**  
**Tarafından TTU-2016-666 Proje Kodu ile desteklenmiştir.**

**KAYSERİ-2016**

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Prof. Dr. Mehmet Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Mustafa Soylak ve Arş. Gör. Dr. Erkan Yılmaz'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım pediatri asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Varlıklarıyla hayatımın her anında mutluluk ve huzur veren, sahip olduğum için her gün şükrettiğim, onlarsız yaşamın yarım kalacağı eşime ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fatma Gül DEMİRKAN

# İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| TEŞEKKÜR .....                                     | i         |
| İÇİNDEKİLER .....                                  | ii        |
| KISALTMALAR .....                                  | iii       |
| TABLOLAR LİSTESİ.....                              | v         |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                 | vi        |
| ÖZET.....  | vii       |
| ABSTRACT .....                                     | ix        |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                      | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                      | <b>3</b>  |
| 2.1. AKUT BRONŞİOLİT .....                         | 3         |
| 2.1.1. Tanım.....                                  | 3         |
| 2.1.2. Etiyoloji .....                             | 3         |
| 2.1.3. Patofizyoloji.....                          | 7         |
| 2.1.4. Klinik .....                                | 8         |
| 2.1.5. Bronşiyolit klinik skorlama sistemi .....   | 9         |
| 2.1.6. Tedavi .....                                | 10        |
| 2.1.7. Korunma .....                               | 14        |
| 2.2. MAGNEZYUM.....                                | 15        |
| 2.3. YOĞUNLAŞTIRILMIŞ EKSPİRİYUM HAVASI (YEH)..... | 16        |
| 2.4. YEH ve MAGNEZYUM.....                         | 21        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                     | <b>22</b> |
| 3.1. MAGNEZYUM ÖLÇÜMÜ .....                        | 23        |
| 3.2. İSTATİSTİK YÖNTEMİ .....                      | 24        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                           | <b>21</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                           | <b>35</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                           | <b>41</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                             | <b>33</b> |
| <b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>                       | <b>41</b> |

## KISALTMALAR

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>ARDS</b>                       | : Akut respiratuar distres sendromu       |
| <b>BAL</b>                        | : Bronkoalveoler lavaj                    |
| <b>BPD</b>                        | : Bronkopulmoner displazi                 |
| <b>cm<sup>3</sup></b>             | : Santimetreküp                           |
| <b>DSS</b>                        | : Dakikadaki solunum sayısı               |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen peroksit                       |
| <b>IFN- <math>\gamma</math></b>   | : İnterferon $\gamma$ (gama)              |
| <b>Ig</b>                         | : İmmünglobülin                           |
| <b>IL</b>                         | : İnterlökin                              |
| <b>IVIG</b>                       | : İntravenöz immünglobülin                |
| <b>i.v.</b>                       | : İntravenöz                              |
| <b>KOAH</b>                       | : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı     |
| <b>LT</b>                         | : Lökotrien                               |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b>           | : Magnezyum Sülfat                        |
| <b>PG</b>                         | : Prostaglandin                           |
| <b>Ppm</b>                        | : Parts per million(milyonda bir)         |
| <b>RSV</b>                        | : Respiratuar sinsityal virüs             |
| <b>RSV-IVIG</b>                   | : RSV immünglobulini                      |
| <b>SD</b>                         | : Standart deviasyon                      |
| <b>sIL2R</b>                      | : Çözünebilir interlökin-2 reseptörü      |
| <b>SPSS</b>                       | : Statistical Package For Science Studies |
| <b>Th</b>                         | : T yardımcı (“helper”)                   |
| <b>TNF<math>\alpha</math></b>     | : Tümör nekroz faktör $\alpha$ (alfa)     |
| <b>TX</b>                         | : Tromboksan                              |

**YEH** : Yoğunlaştırılmış ekspiryum havası  
 **$\mu\text{g/ml}$**  : Mikrogram/mililitre  
 **$\mu\text{m}$**  : Mikrometre



## TABLolar LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> Bronşiyolitte Klinik Skorlama.....   | 10 |
| <b>Tablo 2.</b> YEH'de bugüne kadar farklı pulmoner hastalıklarda saptanan inflamatuvar mediatörler..... | 18 |
| <b>Tablo 3.</b> Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı .....   | 21 |
| <b>Tablo 4.</b> Gruplara göre magnezyum düzeyi ve klinik skor karşılaştırılması .....                    | 32 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Şekil 1. | EcoScreen Cihazı.....   | 19 |
| Şekil 2. | RTube Toplama Sistemi .....   | 20 |
| Şekil 3. | RTube Toplama Sistemi .....   | 20 |
| Şekil 4. | Gruplara göre yaş dağılımı .....  | 32 |
| Şekil 5. | Gruplara göre magnezyum dağılım grafiği .....   | 33 |
| Şekil 6. | Gruplar arası yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum düzeyi karşılaştırılması..... | 33 |
| Şekil 7. | Gruplara ve cinsiyetlere göre magnezyum dağılımı.....                                   | 34 |



## HIŞILTILI ÇOCUKLARDA MAGNEZYUM DÜZEYİ

### ÖZET

**Amaç:** Akut Bronşiyolit risk faktörleri olan kişilerde ağır seyir gösterebilmektedir. Tamamen sağlıklı olan süt çocuklarında çoğu kez ayaktan tedavi ile düzelebilirken bazı hastalarda ise ağır geçmekte, hastaneye yatış gerekebilmekte ve ölüm gözükülebilmektedir. Son yıllarda akut Bronşiyolit ve astım tedavisinde inhale ve intravenöz (i.v.) magnezyum sülfat tedavilerinin hastalığın şiddetini azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak bu etkinin mekanizması serum magnezyum düzeylerine bakılarak açıklanamamıştır. Bu çalışma ile orta ve ağır Bronşiyolit atağında hastalar ile kontrol grubunda yoğunlaştırılmış ekspiryum havasında magnezyum düzeyi bakılarak hastalık ağırlık derecesi ile magnezyum düzeyleri açısından farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya 2 ay-2 yaş arasındaki hisilti şikayetiyle çocuk göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran orta Bronşiyolit atağında 25 çocuk, ağır Bronşiyolit atağında 25 çocuk ile genel çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 25 çocuk alındı. Çocuklardan ticari olarak üretilmiş aparatlar aracılığıyla maskeyle solutularak ekspiryum havası toplandı. Yaşına uygun maske aracılığıyla ticari olarak hazırlanmış aparatlara hava solutuldu ve yoğunlaştırıldı. Örnek tüplerine alınan yoğunlaştırılmış ekspiryum havasına ait numunelerde magnezyum ölçümü alevli atomik absorpsiyon spektrometresi yöntemi ile yapıldı. Kontrol grubu ile hasta grup arasında yoğunlaştırılmış ekspiryum havasında magnezyum ölçümleri değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS 22 kullanılarak yapıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 25 orta Bronşiyolit atağında hastanın ortalama yaşları  $7,8 \pm 4,1$  ay, 25 ağır Bronşiyolit atağında hastanın ortalama yaşları  $7 \pm 5,4$  ay ve 25 kontrol grubunun ortalama yaşları  $8,56 \pm 4,95$  ay idi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Orta bronşolit hasta grubunun ortalama yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum düzeyi  $0,79 \pm 0,59$  µg/ml, ağır bronşolit hasta grubunun ortalama yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum düzeyi  $0,75 \pm 0,74$  µg/ml, kontrol grubunun ortalama yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum

düzeıı 0,63 ± 0,55 µg/ml idi. 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p:0.559).

**Sonuç:** Bronşiyolit atağıyla başvuran hastalarda yoğunlaştırılmış ekspirıum havasında magnezyum düzeyi açısından, hastalık ağırlık derecesi ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı ilişki yoktu. Bronşiyolitli hastalarda yoğunlaştırılmış ekspirıum havasında magnezyum düzeyiyle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Bronşiyolit, hışılıtlı çocuk, magnezyum, yoğunlaştırılmış ekspirıum havası



## MAGNESIUM LEVELS IN WHEEZING INFANTS

### ABSTRACT

**Aim:** The course of acute bronchiolitis can be severe if host have additional risk factors. In healthy infants the disease generally treated as outpatient but some patients may need hospitalization and some of them can be mortal. For recent years, it is reported that nebulised and intravenous magnesium sulphate therapies are effective for exacerbation both asthma and bronchiolitis. But the mechanism of this effect couldn't be explained with evaluation of serum magnesium concentrations. This study aims to show a correlation between severity of disease and magnesium levels with evaluation of magnesium levels in exhaled breath condensate among mild and severe bronchiolitis patients and control group.

**Materials and methods:** This study included 50 children aged 2 month-2 years who were admitted to pediatric chest disease clinic with complaint of wheezing and diagnosed bronchiolitis. Group 1: children with mild bronchiolitis (n = 25); Group 2: children with severe bronchiolitis (n = 25); and Group 3: clinically healthy volunteers as a control group (n = 25). Exhaled breath condensate was collected and intensified from all groups with age specific aerochamber masks and apparatus manufactured commercially. In exhaled breath condensate samples which were taken to sample tubes, magnesium levels are measured with method of flame atomic absorption spectrometry. Magnesium levels in exhaled breath condensate are compared between control group and bronchiolitis group. Data were analyzed using the SPSS version 22. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** The mean age ( $\pm$ SD) was for 25 patients in mild bronchiolitis group 7.8 ( $\pm$ 4.1) months, for 25 patients in severe bronchiolitis group 7 ( $\pm$ 5.4) months and 25 healthy infants for control group 8.56 ( $\pm$ 4.95) months. There was no statistical differences about age and gender among three groups. The mean magnesium level in exhaled breath condensate ( $\pm$ SD) was for 25 patients in mild bronchiolitis group 0,79 ( $\pm$ 0.59)  $\mu$ g/ml, for 25 patients in severe bronchiolitis group 0,75 ( $\pm$ 0.74)  $\mu$ g/ml and 25 infants for control group 0,63 ( $\pm$ 0.55)  $\mu$ g/ml. There was no statistical differences among three groups ( $p=0.559$ ).

**Conclusions:** No significant differences were found between clinical severity of bronchiolitis and magnesium levels in exhaled breath condensate ( $p>0.05$ ). Further studies are needed to demonstrate effects of magnesium levels in exhaled breath condensate for bronchiolitis.

**Key words:** Bronchiolitis, magnesium, exhaled breath condensate.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hışıltı (wheezing) küçük havayollarında daralmayı gösteren, çoğunlukla ekspiratuar, bazen iki zamanlı duyulan, genellikle ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği ve kulakla da işitilebilen ince ısığa ya da kedi hırıltısına benzer müzikal bir sestir. Bronşiyolit, 2 yaş altındaki çocuklarda görülen hışıltı, hızlı solunum, retraksiyonlar ile karakterize sıklıkla virüslerin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonudur. Patofizyolojide küçük bronşioollerin virüsle infekte olmasıyla ödem, mukus salgısının artışı, hücre debrislerinin birikmesiyle bronşiooller obstrüksiyon gelişimi göze çarpar. Bulgu ve belirtiler tipik olarak rinit, takipne, hışıltı, öksürük, ronküs, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması şeklindedir. Klinik ve radyolojik olarak akut Bronşiyolit düşünülen hastalarda etkenin gösterilmesi için serolojik incelemeler ve virüs izolasyonu rutinde önerilmez.

Bronşiyolit kendi kendini sınırlayan viral bir hastalıktır. Çoğu zaman agresif tedavilere, antibiyotik ya da diğer tedavilere ihtiyaç duyulmaz. Bronşiyolitın teşhis ve tedavisi oldukça geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Akut Bronşiyolitın tedavisi destekleyici olup hastanın stabilizasyonu, oksijenizasyonun düzenlenmesi ve hastanın komplikasyonlar açısından yakından izlenmesini içerir. Hafif Bronşiyolitli vakalar ayaktan izlenebilirler, gerekli durumlarda hastaneye yatış düşünülebilir.

Bronşiyolitın standart tedavisi oksijen ve i.v. hidrasyon gibi destekleyici tedavilerdir fakat şiddetli vakalarda ek tedaviler gerekli olabilir. Magnezyum, birçok hücre içi enzimatik reaksiyonun kofaktörü olan önemli bir hücre içi ve hücre dışı katyondur. Akut bronşiyolitte çeşitli mekanizmalarla etkili olabilir. Ayrıca, bir enzimatik kofaktör

olarak hücrel hemostazda rol alır ve aynı şekilde kolinerjik sinir uçlarından ve mast hücrelerinden sırasıyla asetilkolin ve histamin salınmasında da katkısı vardır. Bunların yanında, magnezyumun bir anti-inflamatuar ajan olarak rolü, astımı olan yetişkinlerde tespit edilmiştir. Bronşiyolit ve astımda magnezyum metabolizmasına karşı olan yaygın ilgiye rağmen, Bronşiyolit hastalarındaki azalmış düzeylerini gösteren sonuçlar tartışmalıdır. Vücudun magnezyum depolarının çoğu hücre içi olduğu için serum magnezyum düzeyi anlamsız veya en azından yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, sadece serum magnezyum düzeyleri temel alınarak magnezyuma olan yanıtın öngörülmesinin zor olacağı ortadadır.

Biyolojik belirteçler solunumsal hastalıkların tanısı ve tedavisinin düzenlenmesinde olduğu kadar tedaviye yanıtın belirlenmesinde, rekürrens ve prognoz tayininde, ayrıca araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bronş biyopsisi, akciğer biyopsisi, bronkoalveoler lavaj gibi işlemler solunumsal hastalıkların tanısında rutin olarak kullanılsalar da, riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi için uygulanabilirlikleri ve tekrarlanabilirlikleri zor invaziv girişimlerdir. Uçucu olmayan maddelerin konsantrasyonlarının tespit edilebildiği yöntemler başlıca uyarılmış balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL) ile sınırlı iken, yoğunlaştırılmış ekspiryum havası (YEH) solunum hastalıklarında havayolu inflamasyonunu noninvaziv şekilde değerlendirmede umut verici bir yöntem olarak ilgi gören bir konu haline gelmiştir. Son yıllarda, yoğunlaştırılmış ekspirasyon havasında çeşitli inflamatuvar mediatörler, oksidatif stres göstergeleri, ağır metal veya toksik metaller yanısıra genetik incelemelerin de yapıldığı birçok çalışma dikkat çekmektedir. Bu çalışmada orta ve ağır Bronşiyolit atağında başvuran hastalarda yoğunlaştırılmış ekspiryum havasında magnezyum düzeyi bakılmıştır. Ayrıca bu düzeyler kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların ekspiryum havasındaki magnezyum düzeyleri ile karşılaştırılarak doku magnezyum düzeyiyle hastalık ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. AKUT BRONŞİOLİT**

#### **2.1.1. Tanım**

Bronşiyolit, 2 yaş altındaki çocuklarda görülen, hışıltı, takipne ve retraksiyonlarla karakterize sıklıkla viral etkenlere bağlı olarak gelişen alt solunum yolu enfeksiyonudur. Bu yaş grubundaki en yaygın alt solunum yolu enfeksiyonudur(1).

#### **2.1.2. Etiyoloji**

Etiyolojide başı özellikle aralık ve mart ayında insidansı artan respiratuar sinsityal virüs (RSV) çeker(2). Yaşamın ilk iki yılında çocukların % 90'ı RSV ile enfekte olur ve enfekte olanların % 40'ı alt solunum yolu enfeksiyonu olarak klinikte karşımıza çıkar(3,4). RSV kalıcı bağışıklık bırakmaz. Yaşam boyunca tekrar enfeksiyonlarla sık karşılaşılır(5).

Diğer Bronşiyolit etkenleri human metapnömovirüs, influenza, adenovirüs ve parainfluenza virüsüdür(5,6). Adenovirüs, Bronşiyolitis obliterans ve unilateral hiperlüsen akciğer sendromu (Swyer James) gibi uzun dönem komplikasyonlarıyla giden vakalarla alakalı olabilir. Hastalık erkek infantlarda, anne sütü almayan, düşük sosyoekonomik seviyesi olan, kreşe giden ve kalabalık ailelerde yaşayanlarda daha sık görülür(6). Enfeksiyonun kaynağı sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren aile üyelerinden birisidir.

Büyük çocuklar ve yetişkinler, bronşiyoler ödemi infantlardan daha iyi tolere ederler ve küçük havayolları virüs tarafından enfekte edilmeden Bronşiyolit kliniği gözlenmez. Anneleri sigara içen infantlar içmeyenlere oranla daha riskli gruptadır. Prematürite, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalığı ve özellikle hücrel immün yetmezlik tanılı hastalarda akut Bronşiyolit görülme sıklığı artmıştır(5,6).

### **2.1.3. Patofizyoloji**

Patofizyolojide küçük bronşiyollerin virüsle enfekte olmasıyla ödem, mukus salgısının artışı, hücre debrislerinin birikmesi sonucu bronşiyoler obstrüksiyon gelişimi göze çarpar. Küçük hava yollarını döşeyen epitel hücrelerinin nekrozu, ödem ve inflamasyonunun yanında artmış mukus üretimi ve bronkospazmla karakterizedir(7).

Farelerde yapılan çalışmalarda RSV enfeksiyonunun T helper 1/T helper 2 (Th1/Th2) oranını Th2 yanıtı şeklinde değiştirdiği ve interlökin-5 (IL-5) üretimine neden olduğu gösterilmiştir(8,9,10). Ayrıca RSV Bronşiyoliti geçiren infantların serumlarında IL-4 ve çözünebilir interlökin-2 reseptörü (sIL2R)'nün yükseldiği, nazal yıkama sıvılarında IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ün arttığı bildirilmektedir(8,9-13). RSV enfeksiyonu sırasında IL-4/IFN- $\gamma$ (İnterferon-gama) oranının sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında arttığını ve akut Bronşiyolitli hastaların BAL sıvısında IL-5 ve IL-5/IFN- $\gamma$  oranının yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur(12,14). Hayvan modellerinde BAL sıvısındaki virüs titresinin bulaşma sonrasındaki 4-6. günlerde en yüksek düzeyde olduğu ve 9. günde elimine olduğu saptanmıştır(15). Virüsün alveoler makrofajları ve nötrofilleri uyarması ile salgılanan Tromboksan A2 (TXA2) ve Lökotrien B4 (LTB4) bronkokonstrüksiyon ve kemotaksis oluşmasına yol açar(16). Daha sonra antiviral etkinlik oluşturmak üzere CD8+ T lenfositlerin etkin olduğu inflamatuvar bir süreç gelişir(17). Aslında klinik bulgular, epidemiyolojik yakınlık, spesifik immünglobülin E (IgE) üretimi, eozinofil aktivasyonu, kemokin ve adezyon moleküllerinin devreye girmesi gibi konularda RSV Bronşiyolitinin çocukluk astımı ile benzerlik gösterdiği de söylenebilir(14).



#### 2.1.4. Klinik

Bulgu ve belirtiler tipik olarak rinit, takipne, hışıltı, öksürük, ronküs, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması şeklindedir(18). Üst havayolunun herhangi bir mevsime özgül virüsle enfekte olması sonucu başlar.

Bronşiyolit ABD’de süt çocuklarında en sık hastaneye yatış nedenidir(19). RSV enfeksiyonu yıllık 90.000 hastaneye yatışa sebep olur. Ortalama hastanede yatış süresi 3.9 gündür. RSV ilişkili ölümlerde altta yatan risk faktörleri prematürite, düşük doğum ağırlığı, siyah ırk, erken anne yaşı, hamilelikte sigara kullanımındır. Bu nedenle 3 ay altındaki süt çocukları, <34 hafta altı doğumlar, kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı ya da immün yetmezliği olanlar Bronşiyolit tanısı aldıklarında hastaneye yatırılmalı ve olası morbidite riskleri açısından daha dikkatli davranılmalıdır(20). Bronşiyolit tanısı alan çocukların çoğu sekelsiz iyileşse de ileri yaşlarda aralıklı hışıltı atakları olan hastaların süt çocukluğu dönemlerinde Bronşiyolit tanısıyla hastanede yatış öyküleri olduğu görülmüştür(20). Birçok infantta, üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olan daha büyük çocuklar veya yetişkinlerle hastalığın öncesindeki hafta temas etme öyküsü vardır.

İlk bulgular iştahsızlık, burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir. Bir iki gün içerisinde bunu solunum sayısında artış, göğüste retraksiyonlar ve hışıltılı solunum izler. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma gözlenebilir.

Fizik muayenede dakikadaki solunum sayısı(DSS) artmıştır ve taşikardi olabilir. Vücut ısısı normal olabileceği gibi yüksek ateş de görülebilir. Konjonktivit, otit ve farenjit de bazı hastalarda eşlik edebilir. Siyanoz ve apne görülebilir. Hava açıklığına bağlı burun kanadı solunumu, interkostal-subkostal çekilmeler olabilir. Bazı hastalarda akciğerlerin havalanma artışına bağlı karaciğer ve dalak aşağıya doğru itilir ve ele gelir. Dinlemekle akciğerlerde inspiryum sonunda ve ekspiryumda sibilan ronküs ve raller duyulabilir. Ekspiryum uzamıştır ve hışıltı eşlik edebilir. Respiratuvar distress gelişimi paroksizmal öksürük, dispne ve irritabilite ile kendini gösterir. Daha ciddi olgularda, bronşiler obstrüksiyon tam olduğunda solunum sesleri çok zorlukla duyulur(20,21).

Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı (yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal havalanmada artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektazi görülebilir. Olguların %30'unda yama tarzında konsolide alanlar görülür ki bunlar alveollerin obstrüksiyon ya da inflamasyona ikincil atelektazisine bağlı olarak gelişir. Yama tarzında dansite artışı ve atelektazi ikincil bakteriyel enfeksiyona bağlı da gelişebilir.

Kan beyaz küre sayısı genellikle normal sınırlarda olup lenfosit hakimiyeti dikkati çeker. Klinik ve radyolojik olarak akut Bronşiyolit düşünülen hastalarda etkenin gösterilmesi için serolojik incelemeler ve virüs izolasyonu rutinde önerilmez(22,23).

Ayırıcı tanıda; kistik fibrozis, yabancı cisim aspirasyonu, astım, kalp yetmezliği, boğmaca ve bakteriyel pnömoni düşünülmelidir(24). Hastalığın en kritik fazı, öksürük ve dispne başladıktan sonraki ilk 48-72 saattir. Bu dönemde infant belirgin şekilde hasta görünümündedir, apne ve respiratuvar asidoz gelişebilir. Bu kritik dönemden sonra iyileşme hızlı ve dramatik bir şekilde ortaya çıkar. Hafif olgular birkaç gün içinde tamamen iyileşir. Mortalite %1'in altındadır. Ölüm "hipoksik spell"ler, ciddi dekompanze respiratuvar asidoza sekonder olarak gelişir. Bronkopnömoni ve sepsis gibi bakteriyel komplikasyonlar sık değildir. Altta yatan kalp hastalığı olanların dışında kalp yetmezliği nadirdir(22-24).

### **2.1.5. Bronşiyolit klinik skorlama sistemi**

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için DSS, hışıltı, retraksiyonlar ve genel durumu dikkate alan bir skorlama sistemi kullanılır (Tablo 1). Muayenede cilt rengi ve hidrasyon durumu da dikkate alınır. Bu skorlama sistemine göre (25);

**Hafif hastalık (1-3):** Hastada DSS 45'in altında, ronküsler sadece stetoskopi ve ekspiryum sonunda duyulabilir, retraksiyon yoktur.

**Orta hastalık (4-8):** Hastada DSS 45-60, hışıltı stetoskopsuz ekspiryumda duyulabilir. Hastada retraksiyon vardır, siyanoz yoktur.

**Ağır hastalık (9-12):** Hastada DSS 60'ın üstündedir, stetoskopsuz duyulabilen hışılı vardır. Hastada siyanoz, dehidratasyon ve ciddi solunum sıkıntısı vardır. Hastada apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır olarak kabul edilir.

**Tablo 1.** Bronşıyolitte Klinik Skorlama(25).

|                           | SKOR | SKOR                                       | SKOR                                | SKOR                                  |
|---------------------------|------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                           | 0    | 1  | 2                                   | 3                                     |
| Dakikadaki Solunum Sayısı | < 30 | 30-45                                      | 46-60                               | >60                                   |
| Hışılı                    | Yok  | Ekspiryumso nunda ya da sadece steteskopla | Tüm ekspiryum boyunca ya da kulakla | İnspiryumda+ ekspiryumda steteskopsuz |
| Retraksiyon               | Yok  | Sadece interkostal                         | Trakeosternal                       | Burun kanadı solunumu                 |
| Genel durum               | İyi  | Hafif huzursuz                             | Huzursuz Beslenmede azalma          | Letharjik, beslenememe                |

### 2.1.6. Tedavi

Bronşıyolit kendi kendini sınırlayan viral bir hastalıktır. Çoğu zaman agresif tedavilere, antibiyotik ya da diğer tedavilere ihtiyaç duyulmaz. Bronşıyolitin teşhis ve tedavisi oldukça geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Ülkeler arasındaki hastaneye yatış sürelerinin belirgin farklılık gösterme sebebi olarak klinisyenlerin hala pratikte yeterli tecrübeye sahibi olmamaları düşünülmektedir(25).

Akut Bronşıyolitin tedavisi destekleyici olup hastanın stabilizasyonu, oksijenizasyonun düzenlenmesi ve hastanın komplikasyonlar açısından yakından izlenmesini içerir(26).

Tedavide ilk basamak hastayı apne ya da bradikardi riskine karşılık solunumsal ve kardiyak açıdan monitorize etmektir. Yapılmış birçok çalışma göstermiştir ki hastalığın başlangıcında düşük oksijen saturasyonu olanlarda hastalık daha ağır seyretmektedir(26).

İkinci olarak hastanın oksijen saturasyonu  $< \%91$  olduğunda oksijen desteği verip  $> \%94$  olduğunda oksijenden ayırmak önerilir(26,27).

Eğer ailesel astım, atopi ya da alerji öyküsü varsa deneme amaçlı inhale tek doz adrenalin ya da salbutamol düşünülebilir. Cevap alınması durumundaysa bu tedavilere devam edilebilir. Çalışmalar göstermiştir ki bu tek doz tedaviye cevap vermeyen hastalarda aynı şekilde tedaviye devam edildiğinde %50 vakada gereksiz tedavi ve maliyet oluşmaktadır(27).

Akut Bronşiyolitli hastalarda aşağıdaki bulgulardan birinin olması, hastaneye sevkini gerektirir (26,27)

- Üç aydan küçük bebekler
- Gestasyonel yaşı 34 haftadan küçük, 1 yaşın altında olanlar
- Orta-ağır dereceli bronşiyolitler

Hafif Bronşiyolitli vakalar ise ayaktan izlenebilirler, ancak aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye yatışı gerektirir(26,27):

- Ağır bronşiyolitler
- Toksik görünümlü bebekler
- Takipnesi olan, beslenemeyen bebekler
- Oral alımı yetersiz olanlar(Olağan günlük oral alımının en az %50 azalması)
- Altta yatan kardiyopulmoner hastalık/immünyetmezlik olan bebekler
- Akciğer grafisinde atelettazi/konsolidasyon varlığı
- Sosyal endikasyon

- 35 haftadan küçük doğanlar veya 3 aydan küçük bebeklerde hastalık hızlı ilerleyeceği ve daha ağır seyredeceğinden, bu bebeklerin hastaneye yatış endikasyonlarında daha dikkatli olunmalıdır

Yapılan birçok çalışmada inhale bronkodilatörlerin akut Bronşiyolit klinik skorunu kısa süreli düzelttiği saptanmıştır(29). Bu amaçla 0,15 mg/kg/doz salbutamol 2 cc serum fizyolojik içinde nebulizer cihaz ile uygulanabilir. Daha sonra 4-6 saatlik aralarla nebulize olarak devam edilebilir. Kortikosteroidlerin (inhale ya da sistemik formları) tedavideki yeri ise tartışmalıdır. Bronşiler düzeydeki inflamasyonun semptomlara yol açtığı bilindiğinden kortikosteroid tedavisi denenmiştir, ancak bu konuda yayımlanan çalışmaların sonuçları birbirini desteklememektedir. Bazı çalışmalarda oral prednizolon tedavisinin ağır, hastaneye yatırılan RSV Bronşiyolitli hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilirken, bazı çalışmalarda ise bu etki gösterilememiştir. Ancak orta derecede hastalığı olan, bronkodilatörle tedaviye yanıt vermeyen ya da yineleyen Bronşiyolit atakları olan bebeklerde antiinflamatuvar etkiden faydalanmak amacıyla 1-2 mg/kg/gün iki, üç gün boyunca denenebilir. Ağır RSV Bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerde bir hafta boyunca uygulanan sistemik prednizolon tedavisinin hastaneye yatış süresini ve semptom skorunu azalttığı gösterilmiştir(30,31).

Ağır Bronşiyolitli hastalar olanak varsa yoğun bakım ünitelerine yatırılarak tedavi edilmelidir. Hastaneye yatırımlarında amaç; bebeğe sıvı ve oksijen desteği vermek, oluşabilecek komplikasyonlar açısından izlemek ve tedavi etmektir. Bebeğin oksijen saturasyonu izlenmeli, ağır solunum sıkıntısı olan hastalarda ise kan gazı ölçümleri yapılmalıdır. Oksijen saturasyonu %92'nin altındaysa, oksijen saturasyonunu bu düzeyin üzerinde tutacak minimum düzeyde nemlendirilmiş oksijen verilmelidir. Karbondioksit retansiyonu olan bebekte fazla oksijen vermekten kaçınılmalıdır. Ateş hem oksijen gereksinimini artırdığından hem de solunumu hızlandırdığından düşürülmelidir. Dehidratasyonu olan ve ağızdan beslenemeyen bebeklere kalp yetmezliği bulgularına dikkat edilerek intravenöz sıvı desteği yapılmalıdır(32).

Akut Bronşiyolitli hastanın tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur. Verilen antibiyotik tedavisinin Bronşiyolitlin iyileşmesinde etkisi olmadığı gibi sonradan gelişebilecek bakteriyel infeksiyonların gelişiminde de koruyucu etki saptanmamıştır. Akut Bronşiyolitli hastada antibiyotik tedavisi; klinik bozulma varlığında, ateş sonradan

yükselirse, akciğer grafisinde konsolidasyon gelişirse, beyaz küre sayısı yükselip, sola kayma olup, sepsis bulguları gelişirse tüm kültürler alındıktan sonra başlanmalıdır(33). Ancak klaritromisin için bunlar tümüyle geçerli değildir. Klaritromisin antiinflamatuvar etkinliği de olması nedeniyle akut Bronşiyolit tedavisinde kullanılmakta ve anlamlı düzeyde klinik skor düzelmesine fayda sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34).

Nebulize (rasemik) epinefrinin salbutamol ve plaseboyla kıyaslandığında pulmoner fizyoloji klinik skor düzelmesi ve hastaneye yatış süresini azaltmada belirgin üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir(28). Yine son yapılan Cochrane derlemesi de bu görüşü destekler niteliktedir(35). Bazı çalışmalarda ise inhale rasemik epinefrinin oksijen saturasyonunu yükseltmede ve kliniği düzeltmede diğer ajanlardan daha faydalı olduğu savunulmuştur(36). Bu çalışmalar sonucunda, akut Bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiyolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilir. Rasemik epinefrin Türkiye’de bulunmamaktadır, yerine epinefrin, aynı dozda taşikardi yapıcı etkisine dikkat edilerek alternatif tedavi olarak nebulizatörle verilebilir(21).

Antikolinergik bir ajan olan ipratropium bromür de Bronşiyolit tedavisinde denenmiştir, ancak plasebo kontrollü çalışmalarda rutin olarak kullanılmasını destekleyecek veriler mevcut değildir. Yoğun bakıma yatırılan hastalarda diğer ajanlarla birlikte kullanımı denenebilir (nebulize 250 µg, 6 saatte bir kez)(37).

Ribavirin antiviral etkinliği olan ve 1980’lerin ortalarından itibaren RSV Bronşiyoliti tedavisinde kullanılmaya başlanan, sentetik bir guanozin analogudur(38). Yapılan birçok çalışmada hastaların hastanede kalış sürelerini ve mortalitelerini azalttığı saptanmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi’nin önerdiği ribavirin kullanma endikasyonları şunlardır(39):

-Pulmoner hipertansiyonla birlikte konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi (BPD) ve kistik fibrozis gibi risk faktörleri olan hastalar,

- İmmun yetmezliği olan hastalar,

- Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyacak kadar ağır hastalar,

-Altı haftadan küçük olup eşlik eden multipl konjenital anomalisi veya nörolojik problemi olan hastalar.

Ribavirinin mortaliteyi etkilememesi, çevreye vermiş olduğu toksik etki, pahalı olması, verilme zorluğu nedeniyle uygulanmasına ilişkin kararlar özel klinik koşullarda ve uzman kişiler tarafından verilmelidir(39,40).

### **2.1.7. Korunma**

Yenidoğan bebeklerin anneleri öncelikle primer korunma yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir. Bununla ilgili öngörülen bazı korunma yöntemleri(19):

-Bebeğe her temastan önce el yıkanması,

- Hava kirliliği ya da sigara maruziyetinden uzak tutmak

- Kardeşlerden bulaş ve yakın teması kısıtlamak

- En az 6 ay anne sütünün koruyucu etkisinden faydalanmak

Yüksek riskli bebeklere intravenöz RSV intravenöz immunglobulini (RSV-IVIG) ya da intramüsküler monoklonal RSV antikoru (Palivizumab, Synagis) 2 yaş altında uygulanabilir. Profilaksi RSV sezonu başlangıcından sonuna kadar sürdürülür (başlangıcı Ekim-Aralık, sonu Mart-Mayıs; bölgesel farklılıklar gösterir). Kronik akciğer hastalığı gelişmiş olan (BPD gibi) ya da prematüre olup 32 haftanın altında doğmuş olan, solunum desteği gerekmiş olan infantlara uygulanır. Ancak uzun süreli infüzyona gerek duyulması ve sıvı yüklenmesine yol açabilmesi nedeniyle RSV-IVIG asemptomatik siyanotik konjenital kalp hastalarına verilmemelidir. Palivizumab RSV'ye karşı koruyucu olmakla beraber maliyetinin çok yüksek olması nedeniyle aşağıdaki endikasyonlarda kullanılması önerilmektedir(41):

- Gestasyonel yaşı 28 hafta veya altında olup RSV sezonu başlangıcında bir yaş altında olanlar

- Gestasyonel yaşı 29-32 hafta arasında olup RSV sezonu başlangıcında altı aydan küçük olanlar
- Gestasyonel yaşı 32-35 hafta arasında olup ağır hastalık için risk taşıyanlar (evde dört kişiden fazla kişinin yaşaması, sigara dumanına maruz kalma, çocuk yuvalarında kalma gibi)
- İki yaşından küçük olup RSV sezonunun başlangıcından önceki altı ayda kronik akciğer hastalığı nedeni ile tedavi görenlere intramüsküler monoklonal RSV Antikoru (Palivizumab, Synagis) uygulanabilir(41).

## 2.2. MAGNEZYUM

Magnezyum, birçok hücre içi enzimatik reaksiyonun kofaktörü olan önemli bir hücre içi ve hücre dışı katyondur(42,43). Magnezyumun akut bronşiyolitte çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu kabul edilmektedir. Örneğin düz-kas kasılmasının inhibisyonu, kolinerjik sinir uçlarından ve mast hücrelerinden sırasıyla asetilkolin ve histamin salınmasında rol aldığı çalışmalarla gösterilmiştir. Magnezyum ayrıca, bir enzimatik kofaktör olarak hücresel homeostazda rol alır. Bunun yanında, araştırmacılar magnezyumun etkisinin, solunum sisteminin düz kaslarına kalsiyum iyon akışını engelleme yeteneği ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür(44) . Son olarak, magnezyumun bir anti-inflamatuar ajan olarak rolü, astımı olan yetişkinlerde tespit edilmiştir(45). Tüm bu bilgiler ışığında düşünüldüğünde inhale ve intravenöz magnezyum sülfat tedavileri Bronşiyolitin tedavisinde önemli seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır(46-47).

Özetle, bu katyon insan vücudunda her yerde bulunur ve bronşiyolitte önemli bir rol oynama potansiyeli vardır; bununla birlikte, kesin mekanizma veya daha önce değinilen mekanizmalarla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Vücudun magnezyum depolarının çoğu hücre içi olduğu için serum magnezyum düzeyi anlamsız veya en azından yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, sadece serum magnezyum düzeyleri temel alınarak magnezyuma olan yanıtın öngörülmesinin zor olacağı ortadadır. Son yıllarda Bronşiyolit ve astımda magnezyum metabolizmasına karşı yaygın ilgi mevcuttur ve her geçen gün doku düzeyinde magnezyumla ilgili yeni çalışmalar literatüre eklenmektedir(48).



İntravenöz MgSO<sub>4</sub> eklampsi(49), kardiyak aritmi(50) ve şiddetli hipomagnezemi gibi birçok akut hastalık için tedavi seçeneğidir. Klasik tedavilere cevap alınamayan astımlı hastalarda i.v. MgSO<sub>4</sub> ve daha az oranda inhale MgSO<sub>4</sub>'ün kullanımı, geçen on yıl içerisinde destek kazanmıştır. Hepsinin intravenöz magnezyumun şiddetli alevlenmeleri olan hastalarda sadece güvenli değil, aynı zamanda etkili olduğu sonucuna vardığı çok sayıda sistematik derleme yapılmıştır(51-53,54). Orijinal Cochrane derlemesi, β-agonistlere ve sistemik kortikosteroidlere intravenöz MgSO<sub>4</sub> eklenmesini taramıştır ve toplam 668 hastayı kapsayan yedi çalışma (5 yetişkin, 2 pediatrik) tespit etmiştir(51). Cochrane derlemesindeki alt-grup analizi, çocukların intravenöz MgSO<sub>4</sub> kullanımından fayda gördüğünü düşündürmektedir(53). Kesin bir şekilde çocuklara odaklanan ayrı bir sistematik derleme, bu yaş grubunda net bir yarar göstermektedir(55). Toplam 182 hastayı içeren beş plasebo-kontrollü çalışmayı kapsayan ikinci derlemede yazarlar, intravenöz MgSO<sub>4</sub> kullanımının pulmoner fonksiyon sonuçlarında benzer bulgularla birlikte hastane yatışını azalttığı sonucuna varmışlardır(19,53).

### **2.3. YOĞUNLAŞTIRILMIŞ EKSPİRYUM HAVASI (YEH)**

#### **(Exhaled Breath Condensate)**

Biyolojik belirteçler solunumsal hastalıkların tanısı ve tedavisinin düzenlenmesinde olduğu kadar tedaviye yanıtın belirlenmesinde, rekürrens ve prognoz tayininde, ayrıca araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bronş biyopsisi, akciğer biyopsisi, bronkoalveoler lavaj gibi işlemler solunumsal hastalıkların tanısında rutin olarak kullanılsalar da, riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi için uygulanabilirlikleri ve tekrarlanabilirlikleri zor invaziv girişimlerdir. Bu durum noninvaziv kolay uygulanabilir yöntemlere yönelmeye sebep olmaktadır. Uçucu olmayan maddelerin konsantrasyonlarının tespit edilebildiği yöntemler başlıca uyarılmış balgam ve BAL ile sınırlı iken, YEH solunum hastalıklarında havayolu inflamasyonunu noninvaziv şekilde değerlendirmede umut verici bir yöntem olarak ilgi gören bir konu haline gelmiştir. Bazı çalışmalarda, özellikle sistemik inflamasyonu gösteren plazma ve idrarda inflamatuvar mediatörler ölçülmektedir. Bunun yanında ekspiryum havasında veya yoğunlaştırılmış ekspiryum havasında inflamatuvar belirteçlerin ölçülmesi non-invaziv ve spesifik olarak havayollarındaki inflamasyonu göstermekte ve hava yolunu oluşturan dokulardaki akut hadiseler hakkında bilgi vermektedir(56-58).

Son yıllarda, yoğunlaştırılmış ekspirasyon havasında çeşitli inflamatuvar mediatörler, oksidatif stres göstergeleri, ağır metal veya toksik metaller yanısıra genetik incelemelerin de yapıldığı giderek artan bir çok çalışma dikkat çekmektedir(59,60).

Akciğer inflamasyonunun gösterilmesinde noninvaziv metodların invaziv metodlara göre rölatif olarak bir eksikliği mevcuttur(56). Birçok çalışmada havayolu inflamasyonunu göstermek için invaziv (BAL ve bronşiyal biopsiler gibi)(61,62) veya yarı invaziv (ör.:balgam indüksiyonu gibi)(63) teknikler kullanılmaktadır. Balgam indüksiyonunun uygulanması sıklıkla güçtür ve akciğerin tamamını yansıtan sekresyonlar elde edilemeyebilir(64). BAL uygulaması sedasyon, bozulmuş gaz transferi, inflamasyon ve infeksiyon gibi çeşitli risklerle ilişkilidir ve özellikle akciğer hastalığı olan kişilerde risk artmaktadır(64).

Aksine, YEH uygulaması soğutucu kondansatörlerde ekspiryum havasının toplanması temeline dayanır ve bireyde belirgin bir rahatsızlık hissi ve risk oluşturmaz. YEH, ihtiyaç duyulduğu sıklıkta toplanabilmektedir ve rölatif olarak ucuz bir yöntemdir(64).

YEH ilk olarak 1980 ortalarında entübe hastalardan yapılmıştır ve o günden sonra elde edilen veriler bu tekniğin solunum fizyolojisi ve havayolu inflamasyonunu aydınlatmakta kullanılabileceğini göstermiştir(64).

YEH dışarıya verilen nefes havasının soğutulup yoğunlaştırılarak toplanmasıdır. YEH toplanması hava yolu fonksiyonu veya inflamasyonunu değiştirmez ve küçük çocuklarda bile kolayca uygulanabilir(64,65).

Ekshale havadaki aerosol partiküllerin ve buharın alt hava yolu yüzey sıvısının kompozisyonunu yansıttığını varsayarsak, nefes havasındaki volatil ve volatil olmayan maddeleri ölçerek havayolunu oluşturan dokulardaki maddelerin miktarlarını değerlendirebiliriz(66).

Yoğunlaştırılmış nefes, temel olarak sudan oluşur. Ancak, ayrıca inorganik tuzlar, 10 ppm(milyonda bir) civarında oksidler, lipidler, hidrokarbonlar ve proteinleri de içerir(66).

YEH ile pH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Na, K, Ca, Cl, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, elektrolitler, eser elementler, LTB<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>-methoxime, TX B<sub>2</sub>, sistenillökotrienler, 8-isoprostan, IL-6, aldehidler (malondialdehid, hekzanal, heptanal, nonanal), 3-nitrotirozin, nitrozotioller, glutasyon, vitronektin, endotelin-1 ve fosfolipidler çalışılabilir(67,73).

**Tablo 2.** YEH’de bugüne kadar farklı pulmoner hastalıklarda saptanan inflamatuvar mediatörler (68)

| <b>Pulmoner Hastalık</b>                   | <b>Mediatör</b>  |
|--|--|
| KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 8-isoprostan, serotonin, sitokinler(IL-1, S112R, TNF- α)                         |
| Astım                                      | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 8-isoprostan, Nitrotrosin, Tiobarbiturik asit-reaktif ürünleri, Lökotrienler, pH |
| Kronik Bronşit                             | Lökotrienler   |
| Bronşektazi                                | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  |
| Kistik Fibrozis                            | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Nitrit, 8-isoprostan, IL-8   |
| ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu)  | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 8-isoprostan, PG E <sub>2</sub>  |

Halen kullanımda olan YEH ölçüm cihazlarından bazıları; (alfabetik sıraya göre) Anacon (Biostec, Valencia, İspanya), ECoScreen (Cardinal Health, Hoechberg, Almanya), RTube (Respiratory Research, Charlottesville, VA, ABD), TURBO-DECCS (ItalChill Pharma and Incofar Srl, Modena, İtalya)’dir(68,69) ve aynı zamanda YEH, araştırmacıların kendilerinin oluşturdukları sistemler tarafından da toplanabilmektedir(70).

Bunların içinde en çok kullanılan iki yöntem ise şunlardır:

1. EcoScreen (Hoechberg, Almanya):



**Şekil 1.** EcoScreen Cihazı

Soğuk hava değişiminden modifiye edilen bir elektrikli soğutucu sistemidir(68). EcoScreen cihazı, ağızlık ve tek yönlü kapakçık içerir. Yoğunlaştırma bölümü kapalı tutulurken ekspirasyon havası çıkışı tek yönlü kapakçık ile sağlanır(Şekil 1). Ekspirasyon süresince hava lamellar yoğunlaştırıcıyı izler, lamellar yoğunlaştırıcının iç yüzeyinde yoğunlaşır ve toplayıcı kaptaki sıvı halde birikir. EcoScreen cihazı içindeki lamellar yoğunlaştırıcı gibi bazı toplayıcı sistemler teflon ile kaplıdır. Bu şekilde toplayıcı sistem yüzeyine biyomoleküllerin adezyonundan ve konsantrasyonlarında artefakta bağlı azalmalardan kaçınılmış olur(71). Solunum fonksiyon laboratuvarları için hazırlanmıştır. Uzun kolu sayesinde hasta karşısına sandalyeye oturup soğutulmuş bir çembere üfleyebilir. Yeterli materyalin toplanabilmesi için ortalama 5-15 dakikalık bir süre gerektirmektedir(68).

2. R Tüp (Charlottesville, VA, USA):



Şekil 2. RTube Toplama Sistemi

**Rtube**



Şekil 3. RTube Toplama Sistemi

Toplama zamanı daha kısadır ve taşınabilir. Tek kullanımlık bir polipropilen toplama çemberinin etrafında alüminyum soğutucu bir boru vardır ve bu aynı zamanda örnek

toplama kabı vazifeside görebilmektedir(Şekil2,3). Soğutucu borunun ısısı araştırmacı tarafından seçilebilmektedir(69).

Bu çalışmada da yaş grubuna uygulanabilirlik açısından daha yardımcı olan R Tüp formu kullanıldı.

#### **2.4. YEH ve MAGNEZYUM**

Bronşiyolitinin standart acil bakımı sistemik kortikosteroidleri ve bronkodilatörleri içermektedir fakat şiddetli vakalarda ek tedaviler gerekli olabilir. MgSO<sub>4</sub>'ün akut bronşiyolitteki rolü ile ilgili önemli kanıtlar vardır. Son bulgular inhale ve intravenöz MgSO<sub>4</sub> ajanları akut Bronşiyolitinin tedavisinde kullanılmaktadır fakat sadece intravenöz şekli etkili olduğu yönündedir. Vücudun magnezyum depolarının çoğu hücre içi olduğu için serum magnezyum düzeyleri dokudaki eksikliği göstermede yeterli değildir. Bu nedenle, sadece serum magnezyum düzeyleri temel alınarak magnezyuma olan yanıtın öngörülmesinin zor olacağı ortadadır. YEH'te magnezyum ölçümü çok yaygın olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada astımlı hastalarda yoğunlaşmış ekspiryum havasında magnezyumda düşme, kalsiyumda ise artma görülmüştür(70).

Sonuç olarak bu yöntemin hava yolunda non invaziv değerlendirme olanağı sunması, teknik olarak basit olması, uyum sorunu olmaması, yenidoğan yaş grubunda ve ciddi hastalığı olanda dahi kullanılabilmesi, gerektiği kadar tekrarlanabilmesi yönleriyle avantajlı olduğu ortadadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2016–Temmuz 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği’nde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 96681246/195 no’lu izni ile yapıldı. Çalışma ile ilgili olarak tüm Bronşiyolitli hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun ailelerine bilgi aktararak, hasta onam formları dolduruldu.

Çalışmaya Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran 2 ay-2 yaş arası ilk Bronşiyolit atağı olan 50 hasta ve tamamen sağlıklı 25 hasta olmak üzere 75 çocuk alındı. Bronşiyolit tanısı; solunumsal belirtiler, fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile konuldu. Tanı alan olgulara Bronşiyolit Klinik Skoru uygulandı (Tablo 1). Olgular bu skorlama sonucunda orta (4-8 puan) ve ağır (9-12 puan) şiddet hasta grupları olarak sınıflandırıldı.

#### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

1. Yaşın >2ay ve <2 yaş olması
2. İlk Bronşiyolit atağı olması
3. Atopi hikayesi olmaması

#### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**

1. Yaşın <2 ay ve >2 yaş olması

2. Prematürite < 34 haftalık doğum
3. Kronik akciğer hastalığı olanlar ( BPD, kistik fibrozis),
4. Konjenital kalp hastalığı olanlar,
5. Nörolojik hastalığı olanlar,
6. İmmün yetmezlik olanlar,
7. Konjenital solunum yolu hastalığı olanlar
8. Kalp yetmezliği, (kalp hızı > 200) apne, konvulziyon gibi ek bulgusu olan
9. Çalışmayı kabul etmeme durumundaki çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır.
10. Tekrarlayan hışıltı atağı olanlar

### 3.1. MAGNEZYUM ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya alınan olguların cinsiyetleri, yaşları, başvuru şikayetleri sorgulandı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna ticari olarak hazırlanmış R tüp aparatları ve soğutucu metal blok aracılığıyla oturur pozisyona yakın pozisyonda 10 dakika yaşına uygun aerochamber maskesiyle tidal volüm frekansında nefes alıp verme ile hava solutuldu. Steril olarak hazırlanmış tüplere 0.5 cc-1 cc civarı ekshale hava toplandı. YEH numuneleri Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Ölçümler alevli atomik absorpsiyon spektrometresi ile yapılmıştır. Yöntemde magnezyum tayini için Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Ana Bilim Dalı'nda bulunan Perkin Elmer marka An Analyst 300 model alevli atomik absorpsiyon spektrometresi kullanılmıştır. Alev olarak yakıcı ve yanıcı Hava/Asetilen gazları karışımı kullanılmıştır.

**Analiz yöntemi:** Örneklerde bulunan magnezyum derişiminin tayininde kalibrasyon doğrusu oluşturma yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde artan konsantrasyonda magnezyum standart çözeltileri hazırlanmış ve örneklerde bulunan magnezyum derişimi kalibrasyon doğrusu kullanılarak hesaplanmıştır.



### 3.2. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Orta ve ağır Bronşiyolit ile sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldı. Orta ve ağır Bronşiyolit hasta ve sağlıklı grubun YEH örnekleri magnezyum sonuçları karşılaştırıldı. Orta ve ağır Bronşiyolit atağındaki grupların YEH örnekleri magnezyum sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package For Science Studies) 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk testi ve Q-Q histogram grafikleri ile bakılmıştır. Magnezyum düzeyleri normal dağılım gerçekleştirmediği için gruplar arası kıyaslama non-parametrik testler Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Tüm testlerde  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

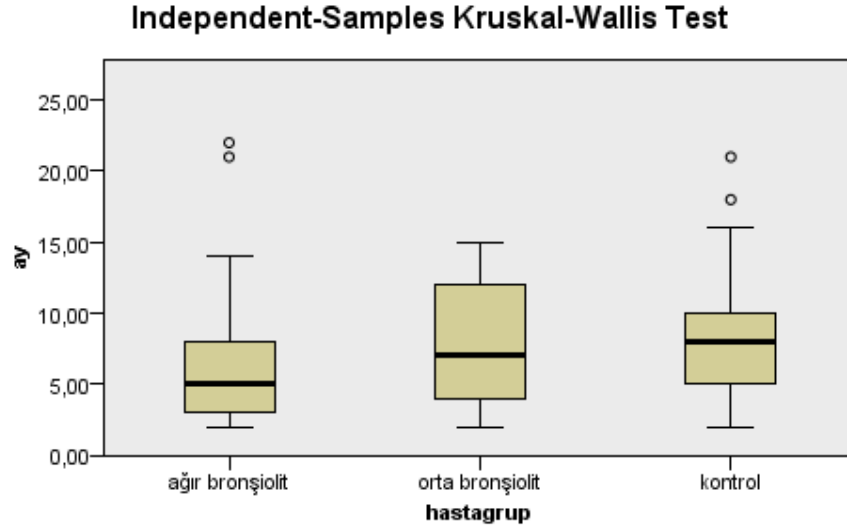
Bu çalışma çocuk göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran orta ve ağır Bronşiyolit atağında 25'er hasta çocuk ve tamamen sağlıklı 25 kontrol grubundaki çocukla gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan 25 orta Bronşiyolit atağında hastanın ortalama yaşları  $7,8 \pm 4,1$  ay, 25 ağır Bronşiyolit atağında hastanın ortalama yaşları  $7 \pm 5,4$  ay ve 25 kontrol grubunun ortalama yaşları  $8,56 \pm 4,95$  ay idi. Hastaların tümünün ilk Bronşiyolit atağı olmasına dikkat edildi. Orta bronşolit grubundaki hastaların 17'si(%68) erkek, 8'i(%32) kızdı. Ağır bronşolit grubundaki hastaların 14'ü(%56) erkek, 11'i(%44) kızdı. Kontrol grubundaki hastaların 10'u(%40) erkek, 15'i(%60) kızdı. Shapiro-Wilk testi ve Q-Q histogram grafiklerine göre yaş dağılımı normal değildi(Tablo 3). Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu(Şekil 4).

**Tablo 3** Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

|                | Orta Bronşiyolit<br>n=25 | Ağır Bronşiyolit<br>n=25 | Kontrol<br>n=25 | p     |
|----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|-------|
| Yaş (Ay)       | $7,8 \pm 4,1$            | $7 \pm 5,4$              | $8,56 \pm 4,95$ | 0,261 |
| Cinsiyet (E/K) | 17/8                     | 14/11                    | 10/15           | 0,140 |

\*Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.



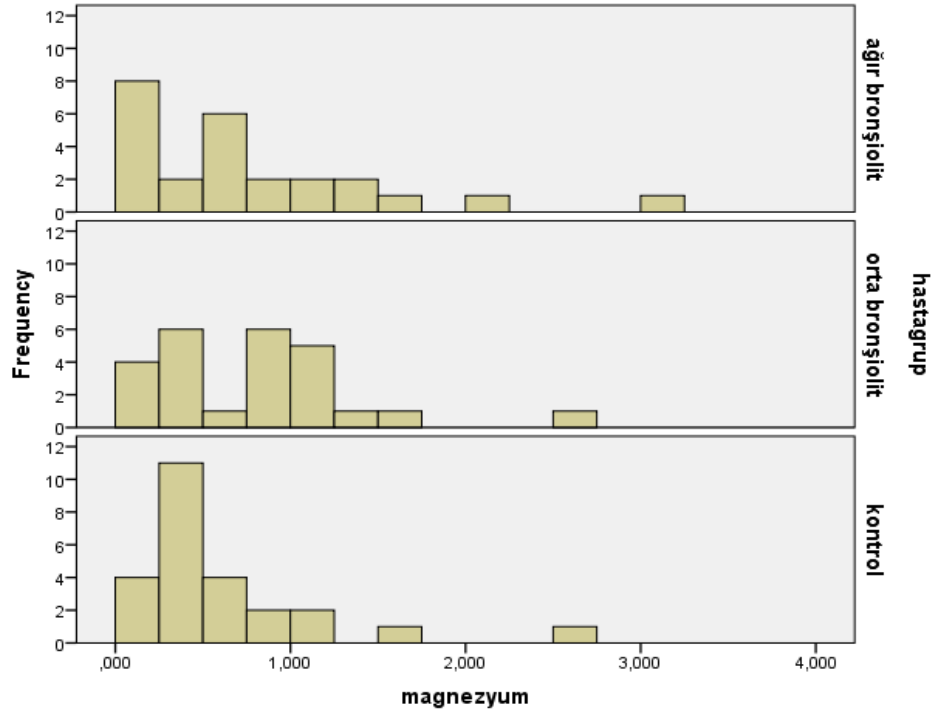
**Şekil 4.** Gruplara göre yaş dağılımı

Başvuru sırasında tedavi öncesinde hasta gruplarından ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol gruplarından yoğunlaştırılmış ekspiryum havası toplandı(Şekil 5). Orta bronşolit hasta grubunun ortalama yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum düzeyi  $0,79 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$ , ağır bronşolit hasta grubunun ortalama yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum düzeyi  $0,75 \pm 0,74 \mu\text{g/ml}$ , kontrol grubunun ortalama yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum düzeyi  $0,63 \pm 0,55 \mu\text{g/ml}$  idi. 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p:0.559$ ) (Tablo 4) (Şekil 6).

Klinik skor beklendiği şekilde orta ve ağır Bronşiyolit grubunda anlamlı farklı bulundu. ( $p<0,001$ )

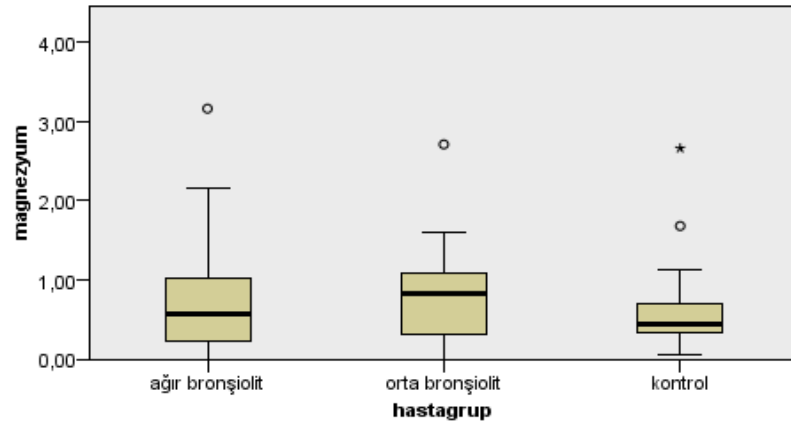
**Tablo 4.** Gruplara göre magnezyum düzeyi ve klinik skor karşılaştırılması

|                                   | Orta Bronşiyolit<br>n=25<br>Ortalama $\pm$ SD<br>(Minimum-<br>Maksimum) | Ağır<br>Bronşiyolit<br>n=25<br>Ortalama $\pm$ SD<br>(Minimum-<br>Maksimum) | Kontrol<br>n=25<br>Ortalama $\pm$ SD<br>(Minimum-<br>Maksimum) | p        |
|-----------------------------------|---|--|--|----------|
| Magnezyum<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | $0,79 \pm 0,59$<br>(0-2,71)   | $0,75 \pm 0,74$<br>(0-3,1)   | $0,63 \pm 0,55$<br>(0,061-2,66)                                | 0,559    |
| Klinik skor                       | $5,8 \pm 1$<br>(4-8)  | $10 \pm 0,9$<br>(9-12)   | 0  | (<0,001) |



Şekil 5. Gruplara göre magnezyum dağılım grafiği

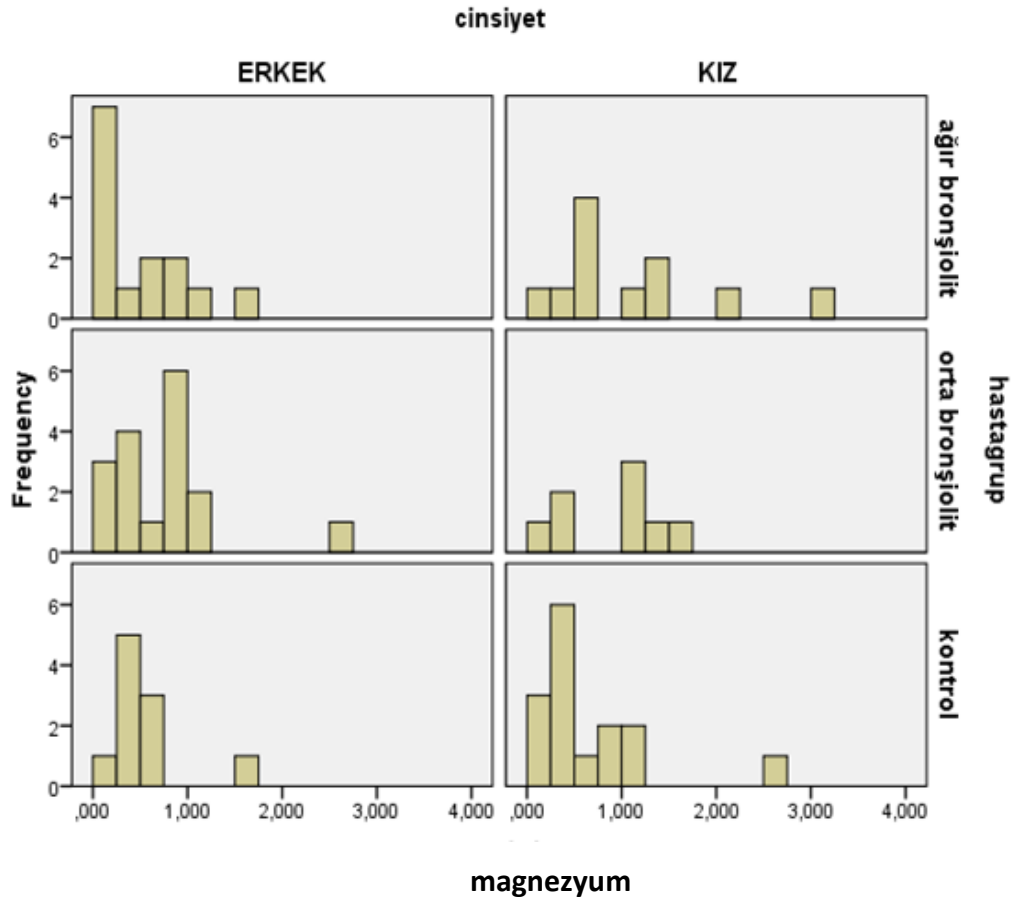
#### Independent-Samples Kruskal-Wallis Test



|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| <b>Total N</b>                        | 75    |
| <b>Test Statistic</b>                 | 1,162 |
| <b>Degrees of Freedom</b>             | 2     |
| <b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b> | ,559  |

Şekil 6. Gruplar arası yoğunlaştırılmış ekspiryum havası magnezyum düzeyi karşılaştırılması

Her grubun kendi içinde cinsiyetlere göre magnezyum dağılımına bakıldı (Şekil 7). Anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.093)



Şekil 7. Gruplara ve cinsiyetlere göre magnezyum dağılımı.

## 5. TARTIŞMA

Sıklıkla virüslerin etken olduğu akut bronşiyolit tablosu iki yaşından küçük çocuklarda hışıltı, öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. İki yaş altındaki çocukların %10-20'sinde görülebilir(1,3). Ülkemizde de sık rastlanan bir sorun olan akut bronşiyolitte ortak tanı ve tedavi yaklaşımının eksikliği söz konusudur. Bu hastalar sıklıkla gereksiz yere antibiyotik, bronkodilatör ve steroid tedavileri kullanmaktadır.

Genellikle hastalık hafif veya orta şiddette geçirilir. Hastalık semptomları iki-üç günde giderek artar, yedi-on gün içerisinde azalır, öksürük siliyaların rejenerasyonuna kadar haftalarca devam edebilir. Altı haftadan küçük bebeklerde, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda (kistik fibrozis, BPD, konjenital kalp hastalıkları), prematür bebeklerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, daha ağır seyreder ve hayatı tehdit edici olabilir. Akut Bronşiyolit çoğu hastada hafif geçirilen, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalığı daha ağır geçirenlerde oksijen, sıvı desteği, komplikasyonların izlemi ve tedavisi dikkatle yapılmalıdır(8).

Bu çalışmada hasta grupları hala güncelliğini koruyan Wang ve arkadaşlarının tanımladığı Bronşiyolit klinik skorlama sistemine göre değerlendirilip orta ve ağır olarak gruplandırıldı(25). Yoğunlaştırılmış ekspiryum havası toplama işlemi sırasında hastaların hiçbirinde komplikasyon görülmedi ve tedavide değişikliğe gidilmeden işlem sonlandırıldı. Hastalar ortalama 1.5 gün yatarak tedavi edildikten sonra taburcu edildi. Hasta grupları arasındaki klinik skor karşılaştırması anlamlı farklı bulunmuştur ki halihazırda klinik şiddetleri farklı olduğu için bu, beklenen bir sonuçtu.

Akut bronşiyolitte etken izolasyonu her zaman mümkün olmamaktadır. Etkenlerin virüsler olduğu göz önünde bulundurularak destek tedavisi verilir. Bu çalışmadaki vakalarda etken izolasyonu yapılmadan YEH magnezyum ölçümü yapıldı ve tedaviye başlandı. Dolayısıyla farklı etkenlerin YEH magnezyumuna etkileri konusunda bu çalışmayla bir yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Akciğerler geniş bir yüzey alana sahiptir ve ekshalasyonla günde yaklaşık 500 mL sıvı buharlaşma şeklinde insensible(hissedilmeyen) kayıp diye tabir edildiği şekilde atılır. Bu sıvının tamamen solunum yüzeyinden buharlaşma yoluyla geldiği, bu nedenle buharlaşmayan maddeleri içermeyeceği düşünülürken, nefesle verilen sıvının bir bölümünü solunum yollarından kaynaklanan damlacıkların oluşturduğu gösterilmiştir. Tidal solunum sırasında saptanan partiküllerin sayısı 0,1-4 partikül/cm<sup>3</sup> arasında ve ortalama 0,3 µm'den küçüktür. Nefesteki aerosol damlacıkların türbülant akımla ekstrasellüler yüzey sıvı tabakasından kaynaklandığı kabul edilmektedir ve bronkoalveolar yüzey sıvısının bileşimini yansıtabilir(72).

Nefesle verilen hava içindeki su buharı, kendi ısısından daha soğuk bir yüzeye temas ettiğinde yoğuşarak sıvı hale geçer ki bu sıvı için yoğunlaştırılmış ekspiriyum havası tabiri kullanılır. Elde edilen sıvının miktarı ventilasyon durumu (dakika ventilasyonu), ekspiriyum havasının ısı ve nem oranı ile ilişkilidir. İşlem sırasında hasta tidal solunum yaptığı için havayolunun gerçek durumunu yansıtmada duyarlıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda YEH değerlendirmesinin astım, KOAH, kistik fibrozis, bronşektazi, akut akciğer hasarı ve akut solunumsal zorluk sendromu (ARDS) başta olmak üzere birçok solunum yolu hastalığının takip ve tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmektedir(74). Bu çalışma ile süt çocukluğu yaş grubunda solunum yollarında doku düzeyinde magnezyum seviyesi ölçümü amaçlanmıştır. Bu sayede tedavide son yıllarda sıklıkla kullanılan magnezyum sülfat tedavisinin etkinliğini göstermek açısından faydalı olacağı düşünülmüştür. Aynı zamanda YEH kolay uygulanabilir ve non invazif olması açısından da pratik bir yöntemdir.

Her ne kadar günümüzde bronkodilatör tedaviler Bronşiyolit tedavisinde sıklıkla kullanılsa da 28 çalışmanın derlendiği Cochrane raporunda 1912 süt çocuğu yaş grubunda hasta değerlendirilmiş ve bronkodilatör tedavinin klinik skorda sınırlı düzelme haricinde oksijen saturasyonu ya da hastanede yatış süresi açısından anlamlı fayda sağlamadığı gösterilmiştir(58).

Son yıllarda MgSO<sub>4</sub>'ün astım tedavisindeki rolü ile ilgili önemli kanıtlar vardır. Son bulgular inhale veya intravenöz MgSO<sub>4</sub> ajanlarının salbutamolle birlikte verildiğinde akut Bronşiyolit tedavisinde, klinik skor düzelmesinde ve hastaneye yatışları azaltmada anlamlı düzeyde faydalı olduğu yönündedir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çocuk göğüs hastalıkları bölümünde, 2014 yılında yapılan çalışmada akut Bronşiyolit atağındaki hastalara verilen inhale magnezyum sülfat salbutamol kombine tedavisinin tek başına magnezyum sülfat ya da salbutamol tedavisine kıyasla klinik skor düzelmesinde anlamlı düzeyde (p<0.05) faydalı olduğu gösterilmiştir(54). Magnezyum sülfat tedavisinin akut bronşiyolitte klinik skoru düzeltmede etkinliğinin gösterilmesi (54) bize risk faktörü olmayan infantlarda YEH'te magnezyum seviyelerinde düşüklük olmasının hastalığın ağırlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Fakat bu çalışmada YEH magnezyum seviyesi ile Bronşiyolit ağırlık derecesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Magnezyum bronkodilatör etkisi yanında hücre düzeyinde inflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz süreçlerinde de rol oynar. Azalmış magnezyum alımı artmış fagositoz, proinflamatuvar süreçlerin başlaması, sitokin ve reaktif oksijen ürünlerinde artışla sonuçlanmaktadır(77). Magnezyum hücre içi bir katyondur. Bronşiyolit ve astımda magnezyum metabolizmasıyla ilgili son yıllarda yoğun çalışmalar yapılmıştır. Ancak bunlar daha çok tedavide magnezyum sülfat kullanımı ile ilgilidir(75,76). Magnezyum seviyesi ölçümü ise daha çok serum düzeyine bakılarak değerlendirilmiş olup doku düzeyiyle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur(77,78). Serum magnezyum ölçümü vücuttaki magnezyum düzeyini yansıtmadığı için araştırmacılar eritrosit, lökosit gibi hücreler düzeyinde magnezyum ölçümlerine yönelmişlerdir. Her geçen gün doku düzeyinde magnezyumla ilgili yeni çalışmalar da literatüre eklenmektedir(48). 2004 yılında Bednarek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Bronşiyolit ve pnömoni tanılı 2-18 ay arası hasta çocuklar ve kontrol grubunda serum, idrar, ve eritrosit magnezyum düzeyleri değerlendirilmiştir. Magnezyumun stres durumunda vücutta azaldığı bilgisi göz önünde bulundurularak hasta grubu ikiye ayrılmış; bir grup başvurudan tedavi bitimine kadar sürekli ebeveynleriyle iletişimde tutulmuş, diğer grup ise aralıklı olarak aileleriyle bir araya getirilmiştir. Sonuçta tüm gruplar ile kontrol grubu arasında serum, eritrosit ve idrar magnezyum düzeyi anlamlı farklı bulunmuştur. Hasta grupta sürekli ailesiyle birlikte olanlarda serum magnezyum düzeyi tedavi öncesi düşüken sonrasında belirgin artmıştır. Ancak aralıklı görüşen grupta stres faktörü etkisiyle serum



magnezyum düzeyinde tedavi öncesi ve sonrası belirgin fark saptanmamıştır. Bunun yanında her iki hasta grupta da eritrosit magnezyum seviyeleri tedavi öncesi belirgin düşükken tedavi sonrası belirgin artmış bulunmuş; idrar magnezyumu tedavi öncesi belirgin artmış, tedavi sonrası ise düşük bulunmuştur.

2001 yılında astımlı hastalarla yapılan bir çalışmada ise idrar ve lökositlerde azalmış magnezyum düzeyinin 5 günlük salbutamol tedavisi sonrası klinik düzelmeye birlikte belirgin artış gösterdiği bildirilmiştir(79). 2000 yılında Hashimoto ve arkadaşlarının çalışmasında ise nonspesifik bronş reaktivitesiyle YEH magnezyum seviyesi ters orantılıdır sonucuna varılmıştır(80). Bir başka çalışmada astımlı ve kronik obstruktif pulmoner hastalık tanısı olan hastalarda YEH'te ve plazmada magnezyum düzeyi bakılmış ve kontrol grubuyla aralarında anlamlı fark bulunmamıştır(81). 2009 yılında Dodig ve arkadaşları gastroözofageal reflü ve astım tanılı hastalarda magnezyum/kalsiyum oranını ekshale havada değerlendirmiş ve anlamlı sonuçlara ulaşmıştır. Bu çalışmaya göre astımlı hastalarda ve gastroözofageal reflülü hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ( $p<0,001$ ) magnezyum/kalsiyum oranı azalmış bulunmuştur. Ancak astımlı ve gastroözofageal reflülü hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(77). Bronşiyolitli hastalarda ekshale havada magnezyum düzeyinin değerlendirildiği bu çalışmada ise sadece yoğunlaştırılmış ekspiryum havasında magnezyum düzeyi değerlendirilmiştir. Orta ve ağır Bronşiyolit atağındaki hastalar ile kontrol grubu değerlendirilmiş ancak anlamlı sonuç bulunmamıştır ( $p=0.559$ ). Magnezyum/kalsiyum oranı bakılmasının belki de klinik şiddet ve tedaviye cevap değerlendirmesi açısından daha çok yardımcı olabileceği düşünüldüğünde çalışmanın eksik yanı bu olabilir.

Vücudun magnezyum depolarının çoğu hücre içi olduğu için serum magnezyum düzeyi anlamsız veya en azından yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, sadece serum magnezyum düzeyleri temel alınarak magnezyuma olan yanıtın öngörülmesinin zor olacağı ortadadır. Bu çalışmanın solunum yolu doku magnezyum düzeyi ölçümü ile hastalığın klinik şiddeti ve tedaviye cevap açısından önemli bilgi sağlanıp sık görülen bronşiyolit vakalarının takibinde faydalı olacağı düşünülmüştür. Bunun yanında canlı dokuda yapılmış magnezyum değerlendirmesi adına bu yaş grubundaki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışmada hastalara magnezyum tedavisi uygulanmamıştır. Sonuçlara

bakıldığında orta Bronşiyolit hasta grubunun ortalama YEH magnezyum düzeyi 0-2,71 µg/ml, ağır Bronşiyolit hasta grubunun ortalama YEH magnezyum düzeyi ise 0-3,16 µg/ml aralıklarındaydı. Kontrol grubuyla arasında anlamlı fark bulunmadı. Hasta gruplarında magnezyum seviyelerinin çok geniş dağılıma sahip olması; magnezyum seviyesi düşük olan hastalarda yüksek olanlara göre inhale ya da i.v. magnezyum tedavisinin daha etkili olabileceği şüphesini uyandırmaktadır ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

YEH ölçümleri iki farklı cihazla yapılabilmektedir. EcoScreen ve Rtube cihazlarıyla yapılan karşılaştırmalı çalışmalardan birinde astım ve KOAH'lı hastalar sağlıklı kontrol grubuyla Ph ölçümleri açısından karşılaştırılmış ve teknikler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (82). Ancak bir diğer çalışmada astımlı hastalar allerjik rinitli hastalarla karşılaştırılmış ve EcoScreen ile yapılan ölçümlerde YEH pH değerleri Rtube pH değerlerinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (83). Bu çalışma süt çocuğu hasta yaş gurubuna daha uygun olduğu için Rtube tekniğiyle yapılmıştır.

Barosilikat cam ile kaplanmış yoğunlaştırıcı sistem, YEH'de albümin saptanmasında silikon, alüminyum, polipropilen ve teflondan avantajlı bulunmuştur. Bu nedenle, farklı ticari sistemlerin birbirlerine olan avantajlarının anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. YEH toplayıcı sistem materyalleri üzerinde antiseptik solusyonların etkileri bilinmemektedir. Antiseptik sıvılar toplayıcı sistem materyali ile etkileşime girebilir ve hasar oluşturabilirler (84,85). Ortam havasındaki sıcaklık, nem, alınan havanın hızı toplanan YEH örneğini etkileyebilir ancak bu konuda yeterince çalışma yoktur(68). Havayolu çapının mediatörler üzerine olan olası etkisi konusunda yeterince çalışma olmamakla birlikte, metakolin sonrasında gelişen akut havayolu obstrüksiyonunun YEH asiditesi üzerine etkisi gösterilmemiştir (86).

Literatüre bakıldığında YEH ölçümünün değerlendirilen parametrenin kimyasal özelliğine göre farklı şekillerde uygulandığı görülmektedir. Numune hemen alındıktan sonra veya eritildikten sonra, numune inert gaz ile işleme sokulduktan sonra veya numune standart bir CO2 seviyesindeyken ölçülebilmektedir(87). Bu çalışmada tüm hasta ve kontrol grubunda toplanan numuneler alındıktan hemen sonra uygun cihazda çalışıldı.

Bugüne kadar literatürde YEH ölçümüyle ilgili yapılan çalışmalar özellikle bronşiyal astım, allerjik rinit, sarkoidoz, idiopatik pulmoner fibrozis, bronşektazi, kistik fibrozis

ve KOAH ile ilgili iken bu çalışma süt çocuğu yaş grubunda Bronşiyolitli hastalarda olması ve bu grupta doku düzeyinde magnezyum ölçümü adına yapılan ilk çalışmadır.

YEH çalışmaları bugüne kadar özellikle astım tanısına yönelik olarak yapılmıştır (68,69,70,71). Çeşitli inflamasyon belirteçleri; adenozin, hidrojen peroksit, izoprostanlar, lökotrienler, prostanooidler, nitrojen oksitler, peptidler ve sitokinler bu amaçla çalışılmıştır. Ancak bu parametrelerden hiçbiri tekrarlanabilirlik ve tedaviye yanıtı değerlendirme açısından beklentileri tam karşılayamamaktadır. Ancak magnezyum düzeyi ölçümü tekrarlanabilir, normal değerleri dokudaki magnezyum düzeyi ve dolayısıyla tedavide kullanılan MgSO<sub>4</sub> etkinliği konusunda önemli fikirler verebilir. Bununla birlikte YEH magnezyum düzeyinin tedavi takibinde kullanılıp kullanılmayacağı konusunda henüz yeterli veri yoktur.

2003 yılında yapılan bir çalışmada kistik fibrozis hastaları ve kontrol grubu arasında YEH'te magnezyum ölçümü karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır(88). 2009 yılında yapılan bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalarında hastalığın alevlenme döneminde YEH'de metal element seviyelerine bakıldığında demir ve bakır azalmış bulunurken magnezyum ve manganez düzeylerinde anlamlı artış bulunmuştur. Bu durum solunum yollarında obstrüksiyon olduğunda vücudun akut faz cevabı olarak düz kas kasılmasına faydalı olması için magnezyum düzeyini artırdığını düşünödürmektedir. Tedavide MgSO<sub>4</sub> kullanımı gerekliliğini de desteklemektedir. Aynı çalışmada i.v. MgSO<sub>4</sub> kullanımının inhale kullanıma üstünlüğüne de dikkat çekilmiştir. Magnezyumun aktif formunun vücutta metabolize edildikten sonra etkili olabildiği için lokal formunun belirgin klinik fayda sağlamadığı düşünölmektedir(89).

YEH tekniğiyle sadece solunum yolları değil diğer sistemlerle ilgili hastalıklarda da biyolojik belirteçlerin değerlendirilip tanı ve tedavide önemli sonuçlar elde edileceği ortadadır. Bu çalışma ile Bronşiyolit tanısı olan süt çocuğu yaş gurubunda litertürde ilk kez doku düzeyi magnezyum seviyeleri hakkında fikir sahibi olunmuştur. İlerleyen yıllarda YEH tekniğiyle farklı belirteçlerin farklı hasta gruplarıyla çalışılıp literatüre katkı sağlayacağı ortadadır.

## 6. SONUÇLAR

1. 2-24 ay arası yaş gurubundaki orta Bronşiyolit, ağır Bronşiyolit ve kontrol grubu arasında YEH magnezyum düzeyleri karşılaştırıldığında ortanca değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır( $p>0.05$ ).
2. 2-24 ay arası yaş gurubundaki orta bronşiyolit ve ağır bronşiyolit atağındaki çocuklar arasında YEH magnezyum düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır( $p>0.05$ ).
3. 2-24 ay arası yaş gurubundaki orta bronşiyolit, ağır bronşiyolit ve kontrol grubunda grup içinde cinsiyetlere göre YEH magnezyum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır( $p>0.05$ ).
4. Bugüne kadar özellikle havayolu inflamasyonunun monitorizasyonu amacıyla astım, KOAH, kistik fibrozis gibi hastalıklarda kullanılan YEH magnezyum ölçümünün bronşiyolitli hastalarda tanı ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bu çalışma daha geniş hasta serileri ve klinik tablolarla daha farklı biyolojik maddeler için planlanabilir.
5. Hasta gruplarında magnezyum seviyelerinin çok geniş dağılıma sahip olması; magnezyum seviyesi düşük olan hastalarda yüksek olanlara göre inhale ya da i.v. magnezyum tedavisinin daha etkili olabileceği şüphesini uyandırmaktadır ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: 1474-1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.
2. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 857-862.
3. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 40-45.
4. Greenough A, Cox S, Alexander J, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001; 85: 463-468.
5. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. *J Infect Dis* 2001; 183: 16-22.
6. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, et al. Epidemiology of RSV infection in Washington DC II: infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 289-300.
7. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis Clinical Practice Guideline. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118: 1774-1793.
8. Román M, Calhoun WJ, Hinton KL, et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th2-like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 190-195.
9. Schwarze J, Cieslewicz G, Hamelmann E, et al. IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hyperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1999; 162: 2997-3004.

10. Bendelja K, Gagro A, Bace A, et al. Predominant type-2 response in infants with respiratory syncytial virus (RSV) infection demonstrated by cytokine flow cytometry. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 332-338.
11. Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immun system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy-a review. *Virus Genes* 2006; 33: 235-2.
12. Bennett BL, Garofalo RP, Cron SG, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2007; 15: 1532-1540.
13. Gemou-Engesaeth V, Bush A, Kay AB, Hamid Q, Corrigan CJ. Inhaled glucocorticoids therapy of childhood asthma is associated with reduced peripheral blood T cell activation and 'Th2 type' cytokine mRNA expression. *Pediatrics* 1997; 99: 695-703.
14. Kim CK, Kim SW, Park CS, Kim BI, Kang H, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 64-71.
15. Openshaw PJ. Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 59-62.
16. Azevedo I, de Blic J, Scheinmann P, Vargaftig BB, Bachelet M. Enhanced arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. Modulation by dexamethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1208-1214.
17. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1533-1540.
18. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Bronchiolitis in Infants and Children. Evidence Report/Technology Assessment 2003; 03-E014.
19. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Management of first time episode Bronchiolitis in infants less than 1 year of age. Evidence-Based Care Guideline For Infants with Bronchiolitis. Guideline 1 2010; 1-16.
20. Öztürk F. Akut Bronşiyolit. *Klinik Pediatri* 2002; 1: 5-8.

21. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, et al. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 3-7.
22. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-731.
23. Wohl ME. Bronchiolitis in children. In: Epler RG (eds), *Disease of the bronchiols*. New York:Raven Pres 1994; 397.
24. Coates BM, Camarda LE, Goodman DM. Wheezing in Infants:Bronchiolitis In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed) Philadelphia 2015; 2044-2050.
25. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 106–109.
26. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: 1474–1502.
27. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007; 17: 1037-1041.
28. Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK, et al: Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013; 368: 2286–2292.
29. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-1172.
30. Bülow SM, Nir M, Levin E, et al. Prednisolon treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized, controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104: e77.
31. Garison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: E44.
32. Ducharme FM. Management of acute bronchiolitis. *BMJ* 2011; 342: d1658.
33. O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, Michael M, Phillips WR, Gerber MA. Cough Illness/Bronchitis-Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998; 101: 178-181.

34. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 91-97.
35. Hartling L, Bialy LM, Vandermmer B, Tjosvold L et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 15: CD003123.
36. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000; 94: 709-714.
37. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD001279.
38. Smith RA. Background and mechanism of action of ribavirin. In: Smith RA, Knight V, Smith JAD (eds), *Clinical Applications of Ribavirin*. Academic Press Inc, Orlando FL 1984: 1-18.
39. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. Use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993; 92: 501-504.
40. Wohl ME. Bronchiolitis. In: Boat T, Chernick V (eds), *Kendig's Disorders of the Respiratory tract in children* (6th ed). Philadelphia: WB Saunders Co 1998: 473-485.
41. Wandstrat TL. RSV immune globulin intravenous. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 648-649.
42. Dominguez LJ, Barbagallo M, Di Lorenzo G, et al. Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma. *Clin Sci* 1998; 95: 137-142.
43. Mathew R, Altura BM. Magnesium and the lungs. *Magnesium* 1998;7: 173-187.
44. Gourgoulis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airways smooth muscles. *J Aerosol Med* 2001 ;14: 301-307.
45. Cairns CB, Kraft M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 1093-1097.
46. Angat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulfate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma, a clinical trial. *Eur Respir J* 1998; 12: 341-344.



47. Blitz M, Blitz S, Hughes R et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005; 128: 337–344.
48. Bednarek A, Pasternak K, Sztanke M, Bouguszewska A. Influence of admission procedure and hospitalization form on the value of magnesium concentration in serum, blood cells and urine in children hospitalized due to pneumonia or obstructive bronchiolitis. *Magnes Res* 2004; 17: 94-101.
49. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 10:CD000025. doi: 10.1002/14651858.CD000025.pub2.
50. Onalan O, Crystal E, Daoulah A, Lau C, Crystal A, Lashevsky I. Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1726-1732.
51. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 181-190.
52. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 191-197.
53. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001490.
54. Kose M, Ozturk MA, Poyrazoğlu H, et al. The efficacy of nebulized salbutamol, magnesium sulfate, and salbutamol/magnesium sulfate combination in moderate bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1157-1160. doi: 10.1007/s00431-014-2309-3.
55. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005; 90: 74-77.
56. Montuschi P, Barnes PJ. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 232-237.
57. Mutlu GM, Garey KW, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 164: 731-737.

58. Yates DH. Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 178-190.
59. Tahan F, Eke GH, Bicici E, Saraymen B, Akar HH. Increased Postexercise Lipoxin A4 Levels in Exhaled Breath Condensate in Asthmatic Children With Exercise-Induced Bronchoconstriction. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 19-24.
60. Tahan F, Akar HH, Saraymen B. Exhaled breath condensate annexin A5 levels in exercise-induced bronchoconstriction in asthma: A preliminary study. *Allergol Immunopathol(Madr)* 2015 ;43: 538-542. doi: 10.1016/j.aller.2014.10.003.
61. Reynolds HY. Use of bronchoalveolar lavage in humans – past necessity and future imperative. *Lung* 2000; 178: 271-293.
62. Jeffery PK, Laitinen A, Venge P. Biopsy markers of airway inflammation and remodelling. *Respir Med* 2000; 94: 9-15.
63. Holz O, Kips J, Magnussen H. Update on sputum methodology. *Eur Respir J* 2000; 16: 355-359.
64. Effors RM, Dunning MB 3rd, Biller J, Shaker R. The promise and perils of exhaled breath condensates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: 1073-1080.
65. Koutsokera A, Loukides S, Gourgoulialis KI, Kostikas K. Biomarkers in the exhaled breath condensate of healthy adults: mapping the path towards reference values. *Curr Med Chem* 2008; 15: 620-630.
66. Antczak A, Górski P. Markers of pulmonary diseases in exhaled breath condensate. *Int J Occup Med Environ Health* 2002; 15: 317-323.
67. Corradi M, Pignatti P, Manini P, et al. Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J* 2004; 24: 1011-1017.
68. Hunt J. Exhaled breath condensate: An evolving tool for non-invasive of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 28-34.
69. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Harth V, Bünger J, Brüning T. Comparative analysis of selected exhaled breath biomarkers obtained with two different temperature-controlled devices. *BMC Pul Med* 2009; 30: 9-48. doi: 10.1186/1471-2466-9-48.

70. Koczulla R, Dragonieri S, Schot R, et al. Comparison of exhaled breath condensate pH using two commercially available devices in healthy controls, asthma and COPD patients. *Respir Res* 2009; 24: 10-78. doi: 10.1186/1465-9921-10-78.
71. Polatlı M. Türk Toraks Derneği Okulu 11. Yıllık Kongre Kursları Kitabı. Poyraz Yayıncılık, Ankara 2008; 51-57.
72. Corradi, M. Overview of the measurements of different mediators in EBC. ERS School Course on Monitoring of Airway Disease. 2009 Available from: URL:<http://www.ers-education.org/events/courses/monitoring-of-airway-disease,-amsterdam-2009.aspx> .
73. Hendel N, Akmatov MK, Hamel J, Vogelberg C, Pessler F. Exhaled breath analysis in childhood rheumatic disorders-a longitudinal study. *J Breath Res* 2016; 19;10: 021001. doi: 10.1088/1752-7155/10/2/021001.
74. Emel'ianov AV, Petrova MA, Lavrova OV, Guleva LI, Dolgodvorov AF, Fedoseev GB. Disorders in mineral metabolism at different stages of the development of bronchial asthma. *Ter Arkh* 1995; 67: 45-47.
75. Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, Weatherall M, Burgess C, Beasley R. Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2114–2117.
76. Modaresi MR, Faghihinia J, Kelishadi R, et al. Nebulized Magnesium Sulfate in Acute Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr* 2015 ;82: 794-798. doi: 10.1007/s12098-015-1729-z.
77. Dodig S, Vlasić Z, Cepelak I, Zrinski Topić R, Turkalj M, Nogalo B. Magnesium and calcium in exhaled breath condensate of children with asthma and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 34-39. doi: 10.1002/jcla.20286.
78. Banović S, Navratil M, Vlašić Z, Topić RZ, Dodig S. Calcium and magnesium in exhaled breath condensate of children with endogenous and exogenous airway acidification. *J Asthma* 2011; 48: 667-673. doi: 10.3109/02770903.2011.599907.

79. Mircetić RN, Dodig S, Raos M, Petres B, Cepelak I. Magnesium concentration in plasma, leukocytes and urine of children with intermittent asthma. *Clin Chim Acta* 2001; 312: 197-203.
80. Hashimoto Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M. Assessment of magnesium status in patients with bronchial asthma. *J Asthma* 2000; 37: 489–496.
81. Effors RM, Peterson B, Casaburi R, et al. Epithelial lining fluid solute concentrations in chronic obstructive lung disease patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1286–1292.
82. Hiemstra, PS. Comparison of exhaled breath condensate pH using two commercially available devices in healthy controls, asthma and COPD patients. *Respiratory Research* 2009; 10: 78 doi:10.1186/1465-9921-10-78.
83. Prieto L, Ferrer A, Palop J, Domenech J, Llusar R, Rojas R. Differences in exhaled breath condensate pH measurements between samples obtained with two commercial devices. *Respir Med* 2007; 101: 1715-1720.
84. Montuschi P. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications. *Ther Adv Respir Dis* 2007; 1: 5-23.
85. Konstantinidi EM, Lappas AS, Tzortzi AS, Behrakis PK, Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015: 435160. doi: 10.1155/2015/435160.
86. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523-548.
87. Varnai VM et al. Exhaled Breath Condensate pH in Adult Croatian Population without Respiratory Disorders: How healthy a population should be to provide normative data? *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60: 87-97.
88. Griese M, Noss J, Schramel P. Elemental and ion composition of exhaled air condensate in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 136-142.
89. Corradi M, Acampa O, Goldoni M et al. Metallic elements in exhaled breath condensate and serum of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Metallomics* 2009; 1: 339-345. doi: 10.1039/b907635b.

TC.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Fatma Gül DEMİRKAN'a ait "Hıslıtlı Çocuklarda Magnezyum Düzeyi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :29/06/2016

İmza

Başkan : PROF.DR.MEHMET KOSE.....

Üye : PROF.DR.TULYA TAHAN

Üye : DOÇ.DR.FUNDA BAŞTUĞ.