

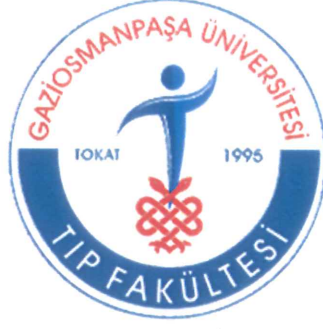
T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT BRONŞİOLİTLİ BEBEKLERDE SURFAKTAN
PROTEİN B VE D GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buket ALTINTAŞ SEYYAH

TOKAT
2016



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

**AKUT BRONŞİOLİTLİ BEBEKLERDE SURFAKTAN
PROTEİN B VE D GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Buket ALTINTAŞ SEYYAH

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ali GÜL**

TOKAT

2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca eğitimim için her türlü fedakârlığa katlanmış, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Ali GÜL'e, Doç. Dr. Şahin TAKÇI'ya;

Asistanlık sürem boyunca her türlü desteği sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Resul YILMAZ'a;

Asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve sağlık personeline;

Ömrüm boyunca sabır ve desteklerini esirgemeyen, zor anlarımda hep yanımda olan sevgili anneme, kardeşlerime;

Her zaman desteği ve sabrı ile yanımda olan değerli eşim Bekir Buğra SEYYAH'a;

Hayatımın anlamı olan biricik oğlum Saltuk SEYYAH'a teşekkür ederim.

Dr. Buket ALTINTAŞ SEYYAH

ÖZET

Amaç: Bir yaş altı bebeklerde Sürfaktan protein B (SP-B) ve D (SP-D) gen polimorfizmlerinin akut bronşiolit gelişimindeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Kliniği'ne başvuran bronşiolit tanısı alan 106 hasta ve 107 sağlıklı çocuk dahil edildi. Bütün olguların yaşları 1 ay ile 1 yaş arasında idi. Olguların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları kaydedildi. Polikliniğimize ve acil servise başvuran hastalarımız değerlendirilerek aydınlatılmış onam formunu imzalayanlar çalışmaya dahil edildi. SP- B genindeki intron 4, C/A-18 ve SP-D genindeki SP-D/160 (Ala160Thr), SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmlerinin genotiplendirmesi Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Restriksiyon Enzim Analizi yöntemleri ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan akut bronşiolitli 106 hastanın 45'i (%42,5) kız, 61'i (%57,5) erkekti. Sağlıklı çocukların 46'sı kız, 61'i erkekti. Akut bronşiolitli 106 hastanın 10'u 1-3 ay arasında, 96'sı 3-12 ay arasındaydı. Hastaların fizik muayenelerinde akciğerlerinde dinlemekle 52'sinde (%49,1) ekspiryum uzunluğu, 102'sinde (%96,2) ronküs, 59'unda (%55,6) ral duyulduğu, 37'sinde (%34,9) interkostal çekilmeler, 29'unda (%27,4) burun kanadı solunumu vardı. Akut bronşiolit hastaları ve sağlıklı çocuklar arasında SP-B genindeki intron 4 polimorfizmi genotip bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur(p:0,0111). SP-D genindeki SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmi genotip ve allel değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p:0,0018 ve p:0,005).

Sonuç: Akut bronşiolit, daha çok iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu özellikle küçük bronşiolerde lokalize bulaşıcı bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. SP-B ve SP-D genleri akut bronşiolite yakınlıkla ilişkili olabilir. Her etnik grupta ve popülasyonda polimorfizmlerin dağılımı farklılık göstermektedir. Bu nedenle her etnik grubun kendi içerisinde daha sık görülen

polimorfizmlerin belirlenebilmesi için daha geniş popülasyonlarda çalışma yapmaya gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: akut bronşiolit, surfaktan protein B, surfaktan protein D, gen polimorfizmi

ABSTRACT

Aim of the study: We aimed to determine the association of surfactant B and D gene polymorphisms with acute bronchiolitis in infants less than 1 year of age.

Material and Methods: One hundred and six patients diagnosed with acute bronchiolitis and 107 healthy children who visited pediatric polyclinics of Gaziosmanpaşa University hospital between January 2015 and January 2016 were included in this research. The ages of all children were between 1 and 12 months. Demographic, clinical laboratory, and radiological results were recorded. The number of bronchiolitis attacks was used to determine the duration of treatment. The parents of patients and healthy children were informed and asked to give written consent to be included in this research. Genotyping of a polymorphism in Intron4 in the SP-B gene, along with the polymorphisms SP-D/160 (Ala160Thr) in the C/A-18 and SP-D gene and SP-D/270 (Ser270Thr), was carried out using the polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis.

Results: Forty-five (42.5%) of 106 patients diagnosed with bronchiolitis in the study were female, 61 (57.5%) were male, 10 were 1–3 months, and 96 were 3–12 months of age. On auscultation of the lungs, there was an extension in the expiratory phase in 52 (49.1%), rhonchus in 102 (96.2%), rale in 59 (55.6%), intercostal contractions in 37 (34.9%), and nose wing respiration in 29 (27.4%) of the 106 bronchiolitis patients. There was a statistically significant difference in the genotype frequencies of Intron4 polymorphisms in the SP-B gene between patients and healthy children ($p = 0.0111$). Differences in the genotype and allele frequencies of the SP-D/270 (Ser270Thr) polymorphism in SP-D were statistically significant ($p = 0.0018$ and $p = 0.005$, respectively).

Conclusion: Acute bronchiolitis is an infectious disease that affects the lower respiratory tract. It is commonly observed in children under 2 years old and is often caused by viral agents. It is specifically localized in small bronchioles. There is a

possible association between the SP-B and SP-D genes and susceptibility to acute bronchiolitis infection. Variation in the polymorphisms present in the population was seen in all ethnic groups. Therefore, there is a need to broaden the study to include every ethnic group in order to identify the most common polymorphisms in each group.

Keywords: acute bronchiolitis, surfactant protein B, surfactant protein D, gene polymorphism

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Bronşiolit Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Etyoloji	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Klinik	5
2.5. Tanı	7
2.6. Ayırıcı Tanı	8
2.7. Tedavi	11
2.7.1. Destekleyici Tedavi	12
2.7.2. Beslenme ve Sıvı Tedavisi	12
2.7.3. Oksijen Tedavisi	12
2.7.4. Bronkodilatatör Tedavi	13
2.7.5. Steroidler	15
2.7.6. Antiviral İlaçlar	16
2.7.7. Diğer Tedaviler	17
2.8. Profilaksi	19
2.9. Sürfaktan	20
2.9.1. Sürfaktanın Yapısı	21
2.9.2. Sürfaktanın Metabolizması	22
2.9.3. Sürfaktan Proteinleri	23
2.10. Genetik Polimorfizm	28

2.11. Akut Bronşiolit Gelişiminde Genetik Faktörlerin Rolü	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. SP-B ve SP-D Geninde Çalışılan Polimorfizmler	31
3.2. DNA İzolasyonu	32
3.3. Polimer Zincir Reaksiyonu	32
3.4. Agaroz Jel Elektroforezi	35
3.5. Restriksiyon Enzim Analizi	35
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	48
7. EKLER	49
7.1. Etik Kurul Onayı	49
7.2. Hasta Formu	50
7.3. Çalışmayla İlişkili Akademik Kurul Kararı	52
8. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

- AB : Akut bronşiolit
A : Adenin
ASYE : Alt solunum yolu enfeksiyonu
BPD : Bronkopulmoner displazi
C : Sitozin
CBC : Tam kan sayımı
CRP : Serum C-reaktif proteini
DFA : Direk floresan antikor
EIA : Enzim immunoassay
ELISA : Enzyme-Linked immonosorbent assey
GÖRH: Gastroözefagial reflü hastalığı
G : Guanin
Hb : Hemoglobin
NK : Natural killer
sIgA : Sekretuar Ig A
IL-1B : İnterlökin 1-B
ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü
IFA : İndirek floresan antikor
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
Sao2 : Oksijen saturasyonu
FiO2 : İnspire edilen oksijen fraksiyonu
Helioks: Helyum-oksijen gaz karışımı
LTB4 : Lökotrien B4
TXA : Tromboksan A
PZV : Palivizumab
PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT : Platelet
PaO2 : Parsiyel oksijen basıncı

RNA : Ribonükleik asit
RSV : Respiratuar sinsityal virüs
SP-A : Surfaktan protein A
SP-B : Surfaktan protein B
SP-C : Surfaktan protein C
SP-D : Surfaktan protein D
T : Timin
TLR : Toll benzer reseptör
TNF-alfa: Tümör nekrosis faktör alfa
TNP : Tek nükleotid polimorfizmi
TÖF : Trakeoösefageal fistül
ÜSYE : Üst solunum yolu enfeksiyonu

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Klinik skorlama	6
Tablo 2. Hışıltı nedenleri	9
Tablo 3. Sürfaktanın yapısı	22
Tablo 4. Sürfaktan yapısında yer alan fonksiyonel başlıca proteinler ve fonksiyonları	24
Tablo 5. Çalışmada kullanılan PZR bileşenleri	32
Tablo 6. Kullanılan primerler ve PZR ürün boyları	33
Tablo 7. İntron 4 varyantı	33
Tablo 8. C/A-18	34
Tablo 9. SP-D/160 (Ala160Thr)	34
Tablo 10. SP-D/270 (Ser270Thr)	34
Tablo 11. Kesim karışımının içerikleri	35
Tablo 12. Çalışma gurubunun demografik özellikleri	37
Tablo 13. Hasta gurubunun bronşiolit şiddetine göre dağılımı	38
Tablo 14. Hastaların başvuru anında vücut ısısı, solunum sayısı, KTA, SpO2 ve solunum skorlarının ve laboratuvar sonuçlarının dağılımı	39
Tablo 15. Hastaların başvuru anında fizik muayene bulgularının dağılımı	40
Tablo 16. Hastalığın klinik şiddeti ile yaş, yatış süresi, atak sayısının dağılımı	40
Tablo 17. SP-B genindeki intron 4 polimorfizmi	41
Tablo 18. SP-B genindeki C/A-18 polimorfizmi	42
Tablo 19. SP-D genindeki SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmi	42
Tablo 20. SP-D genindeki SP-D/160 (Ala160Thr) polimorfizmi	43
Tablo 21. Solunum Skoru ile gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Akut bronşiolit tedavi şeması	18
Şekil 2. Sürfaktan metabolizması	23
Şekil 3. SP-B geni	26
Şekil 4. SP-D geni	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiolit, genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda hışıltı, solunum sıkıntısı, öksürük, subkostal ve interkostal çekilme ile karakterize özellikle küçük hava yollarının enflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) en sık olmak üzere viral enfeksiyonların etyolojide rol oynadıkları bronşiolerin enflamasyonu yanında ödem, mukus ve hücre kalıntılarıyla tıkanmasıyla seyreden bir hastalıktır.

Başlangıçta üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan burun akıntısı, bazen hafif ateş, öksürük ile seyreder. Daha sonra birkaç gün içinde alt solunum yolu enfeksiyonu belirtisi ve bulguları olan paroksizmal öksürük, hışıltı, inleme, genellikle öksürüğü takiben ortaya çıkan kusma, huzursuzluk, solunum sıkıntısı, siyanoz, nefes darlığı ve beslenme bozukluğu tabloya hakim olur.

Akut bronşiolit tanısı klinik olarak konulur, altın standart bir tanı yöntemi yoktur. İyi bir öykü ve fizik muayene şarttır. Genellikle ağır seyreden hastalar dışında laboratuvar, radyolojik tetkiklerin yapılmasına ihtiyaç kalmaz.

Okul çağına kardeşi olan, hastanede yatan, kalabalık şehirde ya da kalabalık aile ortamında yaşayan veya kreşlerde bulunan süt çocuklarında akut bronşiolit geçirme riski yüksektir [1]. Sosyoekonomik durumu kötü, anne sütü ile beslenmeyen çocuklarda akut bronşiolit sıklığı ve şiddetinin arttığı düşünülmektedir. Yaşamın özellikle ilk 4 ayında anne sütü ile beslenme, özellikle RSV'ye ve diğer hışıltı ile seyreden solunum yolu enfeksiyonlarına karşı korunmada çok önemlidir [2]. Pasif sigara dumanına maruz kalmanın ya da annenin sigara kullanmasının süt çocuğunda risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [1].

Atopi ve diğer genetik faktörlerde, virüsün uyardığı hışıltılı hava yolu hastalıklarının oluşmasına neden olabilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının kalıtsal olup olmadığı ve akut bronşiolit gelişiminde önce mi yoksa akut bronşiolitin sonucunda mı oluştuğu tam olarak açıklanamamıştır [1].

Surfaktan, akciğerde tip II hücreler tarafından sentezlenir. Deterjan özelliğinde olan surfaktan bir lipoprotein olup yapısında %90 lipidler, %10 proteinler bulunur. Surfaktan proteinleri dört çeşittir. Surfaktan proteini A(SP-A), tip II hücrelerde sentezlenerek

lameller cisimciklerdeki fosfolipidler ile beraber sekrete edilir. SP-A hidrofilik yapıdadır ve tubuler myelin yapımında gereklidir. SP-A surfaktanın tek tabaka oluşturmasını sağlar ve surfaktan metabolizmasını düzenlemede rol oynar. Surfaktan sentezini durdurarak, surfaktanın geri alınımını ve yeniden kullanımını stimüle eder. C1q'ya benzer bir yapısı olduğundan karbonhidratlara bağlanabilme özelliği bulunmaktadır. Bu sayede alveol makrofajlarının antibakteriyel özelliğini artırır. Oponine benzer bir şekilde aktivite göstererek bazı virüslerin fagositozunu sağlar.

Surfaktan proteini B(SP-B), 79 amino asitten oluşur ve suda erimez. İkinci kromozom üzerinde kodlanır [2]. Bütün surfaktanın %2-4 kadarını oluşturur. SP-A gibi SP-B'de tip II epitel hücrelerinden salgılanır. Surfaktanın sentezlenmesinde, metabolizmasında ve fonksiyonlarında oldukça önemli yere sahiptir. SP-B'nin eksikliğinde, tip II pnömositlerde lameller surfaktan yapılamaz ve bunun sonucunda alveol içinde SP-C yapımı aksar. SP-B fosfolipidlerin alveol yüzeyine adsorbsiyonunda ve surfaktan stabilitesinde önemlidir. Tübüler myelin oluşumu için esansiyeldir.

Surfaktan proteini D(SP-D) hidrofilik yapıdadır, SP-A'ya benzer. Akciğerin savunmasında etkili olduğu düşünülmektedir. SP-A'ya benzer şekilde karbonhidrat moleküllerine bağlanır ve alveolar makrofajların fagositozunu kolaylaştırır. SP-A ve SP-D geni 10. kromozom üzerinde kodlanmaktadır [3-5].

SP-B ve SP-D'nin akciğerlerin savunmasındaki önemli rollerinden dolayı, çalışmamızda akut bronşiolit tanısı alan bebeklerde surfaktan protein B ve D gen polimorfizmini tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Bronşiolit Tanımı ve Epidemiyolojisi

Akut bronşiolit, küçük havayollarının enflamasyonu sonucu ödem, mukus ve hücre kalıntılarıyla tıkanması ile ortaya çıkan belirgin hışıltı, öksürük, solunum sıkıntısı, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile ortaya çıkan klinik bir tablodur.

Akut bronşiolit küçük hava yollarının enflamasyonu ve obstrüksiyonu ile seyreder. Daha çok sonbahar, kış ve erken ilkbahar aylarında akut bronşiolit sıklığı artar. Düşük sosyoekonomik seviyesi olan, kalabalık ailelerde, pasif olarak sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan çocuklarda daha sık görülür. Erkek/kız oranı yaklaşık 1,5/1'dir [6]. İki yaş altındaki çocukların yaklaşık %10-20'si akut bronşiolit geçirir. Kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlikler, kreşe giden çocuklar, pasif sigara dumanına maruziyet, kalabalık ev ortamı, erkek cinsiyet, reaktif havayolu varlığı bronşiolit sıklığı ve ciddiyetini artırır.

2.2. Etiyoloji

Akut bronşiolitte en sık suçlanan etken RSV'dir. RSV paramiksovirus ailesinin bir üyesi olup 1956 yılında bulunmuştur. Segmentsiz negatif iplikli RNA virüsüdür. RSV nükleokapsidi simetrik heliks şeklindedir. Zarf ve lipidden oluşan iki tabakası vardır. Zarf üzerindeki glikoproteinler adezyon ve penetrasyon yapma özelliğine sahiptirler. RSV genellikle kış aylarında epidemilere neden olur. İki adet serotipi vardır; bunlar tip A ve B'dir. Tip A serotipine bağlı gelişen enfeksiyonların daha ciddi seyrettiği bilinmektedir.

Diğer sık görülen viral etkenler Parainfluenza virus tip 3 ve hMPV(Humanmetapnomovirus)'dir. Akut bronşiolitte nadir görülen etkenler ise Adenovirus, Parainfluenza virus tip 1-2, İnfluenza virus ve *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, ve *Pneumocystis* bakterileridir [7-9].

2.3.Patofizyoloji

Çocukluk çağında solunum ile ilgili sorunların gelişimini kolaylaştırıcı nedenler vardır. Çocuklarda erişkinlere göre solunum yolları mukozasının yapısı daha gevşek yapıdadır. Müköz bezlerin sayısı daha çoktur ve hava yolları çocuklarda daha dar yapıdadır. Yine bronşiollerin, alveollerin, kohn deliklerinin sayısı daha azdır. Ayrıca çocukların ihtiyaç duyduğu bazal metabolizmanın yetişkinlerden fazla olması ve oksijen tüketimlerinin daha fazla olması bu kolaylaştırıcı nedenlerdendir [10].

Virüs solunum yolu epiteli ile karşılaşınca konak yanıtı başlar. Karşılaşma virüslere spesifik reseptörler, Toll-like reseptörler ve interferonlar (IFN- α/β) ile savunma mekanizmasını başlatır. IFN- α/β RNA bağımlı protein kinaz, 2',5' oligoadenilat sentetaz transkripsiyonunu artırır. Viral proteinlerin sentezini ve viral nükleoproteinlerin nükleusa taşınması engellenir [11].

Tümör nekrosis faktör alfa(TNF- α) otokrin etki ile apoptozis ve enfekte hücrelerin parçalanmasında rol oynar. Virüs ile karşılaşan epitel kemokinleri salgılar ve nötrofil, makrofaj, T hücreleri gibi enflamasyonda rol alan hücreler enfeksiyon bölgesine geç ederler. Enflamatuar hücrelerden interlökin 12(IL-12) ve IFN- γ salınarak antijen sunan hücreleri aktive eder, spesifik immün cevap başlar [12]. Virüs alveoler makrofajları ve nötrofilleri uyarak lökotrien B4(LTB4), tromboksan A2(TXA2) salınımına neden olur. Böylece bronkokonstrüksiyon ve kemotaksis başlar.

Bronşiollerin enflamasyonu sonrasında solunum yolu epitelinde nekroz ve silialarda işlev kaybı gerçekleşir. Goblet hücre proliferasyonu ve buna bağlı aşırı mukus sekresyonu sonucunda lenfositlerin infiltrasyonuna neden olur. Bütün bunlar bronşiollerin lümeninde obstruksiyona neden olmaktadır. Tipik olarak ön arka akciğer grafisinde havalanma artışı, hava hapsi alanları ve atelektazilere yol açar. Böylece akciğer dokusunun esnekliği ve ventilasyon perfüzyon dengesi bozulur. Bunların sonucunda da hipoksi gelişir.

RSV bronşioliti şiddeti artmış immün yanıtı bağılıdır. RSV'ye bağılı ağır ASYE gelişen hastalarda genetik yatkınlık araştırılmıştır. IL-4 ve IL-4 reseptörü spesifik allellerinin, surfaktan A ve D spesifik allellerinin, kemokin reseptör CCR5 varyantlarının, IL-10, IL-9 ve tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) gen lokuslarındaki varyantların akut bronşiolitin şiddetli formu ile ilişkisi bulunmuştur [13, 14].

Bronşiolitli çocuklar etkenlere göre farklılık göstermekle beraber ortalama bir hafta viral ajanları etrafa yayarlar. Bu durum üç-dört haftaya kadar uzayabilir. İmmun yetmezliği olan hastalar daha uzun bir süre veya aralıklı olarak viral ajanları çevreye yayarlar [14]. Bronşiolitin düzelme evresinde, solunum yolu epiteli birkaç günde rejenere olabileceği gibi bir kaç haftaya kadar da uzayabilir. Silyalar yaklaşık olarak 15. günde yeniden görülür. Makrofajlar mukus tıkaçlarını ortadan kaldırır. İlave olarak salgı bezlerinin boyutlarında artış görülebilir.

2.4. Klinik

Birçok hastada alınan öyküde; hastalığın başlamadan önceki hafta üst solunum yolu hastalığı geçiren bir birey ile temas öyküsü vardır [10]. Viruslar en çok damlacık yoluyla bulaşmakla birlikte kontamine eşya veya ellerle de bulaşabilir. Kuluçka süresi etkene göre değişebilir, örneğin RSV'nin kuluçka süresi 2 ile 8 gün arasında değişmektedir(ortalama 5 gün).

Akut bronşiolitte ilk olarak seröz nitelikte burun akıntısı, hapşırık, öksürük, iştahsızlık, ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başlar [7]. ÜSYE semptomlarının başlamasından yaklaşık olarak 1-3 gün sonra hışıltı, öksürük, takipne, iştahsızlık, kusma, dispne uyku problemleri eklenir. Hastalık ilerledikçe burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler, abdominal solunum eklenebilir. Ateş, etiyolojik ajanla ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Eşlik eden orta kulak iltihabı ya da bakteriyel pnömonilerde yüksek ateş izlenebilmektedir.

Akut bronşiolit etyolojisindeki etkenler ile enfekte olan çocukların hepsinde alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmez. Konağın anatomik, immunolojik ve genetik faktörlerinin hastalığın şiddetinde rolü olduğu düşünülmektedir [15].

Fizik muayenede ateş subfebril olabileceği gibi daha yüksekte olabilir. Solunum sıkıntısı, apne ve siyanoz eşlik edebilir. Hava yollarının obstrüksiyon derecesine göre hışıltı, takipne, interkostal ve subkostal çekilmeler gözlenebilir. Küçük hastalarda burun kanadı solunumu sık gözlenir. Dinlemekle ekspiryumda uzama, yaygın raller duyulur. Akciğerlerde havalanma artışı gözlenir ve karaciğer ile dalak aşağıya doğru itildiği için fizik muayenede ele gelir [16-18]. Otitis media, konjunktivit, farenjit gibi hastalıklar eşlik

edebilir. RSV bronşiolitinde nadirde olsa supraventriküler ve ventriküler aritmi, myokardit, konvülsiyon, hiponatremi ve uygunsuz ADH sendromu görülebilir [19, 20]. Akut bronşiolit için risk faktörleri konjenital kalp hastalığı, immun yetmezlikler, prematürite, düşük doğum ağırlığı, üç aydan küçük çocuklar ve metabolik hastalıklardır.

Akut bronşiolitin şiddetini göstermede skorlama sistemi kullanılır. Bu skorlama sisteminde, artmış solunum sayısı, raller, siyanoz ve toksik görünüm kullanılır. Pulse oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonundaki düşmede ($SaO_2 < \%90-95$), hastalığın şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Akut bronşiolit etyolojisinde farklı etkenlerin olması, hastanın anatomik, immunolojik ve genetik faktörlerinin değişmesi hastalığın şiddetini de değiştirmektedir. Ayrıca klinik bulgular da hastalık şiddetini belirlemek için skorlanabilir [21]. Bu skorlama Tablo 1’de gösterilmektedir.

Bu skorlamaya göre;

1-Hafif hastalık: 1-3 puan

2-Orta derece hastalık: 4-8 puan

3-Ağır hastalık: 9-12 puan olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 1. Klinik Skorlama [21]

	SKOR			
	0	1	2	3
Dakikadaki solunum sayısı	<30	30-45	46-60	>60
Hışıltı	Yok	Ekspiryumda steteskopla	Ekspiryumda steteskopsuz	İnspiryum+Ekspiryumda steteskopsuz
Retraksiyonlar	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun kanadı solunum
Genel durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz, Beslenmede azalma	Beslenememe, Bilinç değişikliği

Hastaların hastaneye yatışı için aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin bulunması yeterli kabul edilmektedir.

1. Akciğer grafisinde atelektazi bulunması,
2. Eşlik eden doğumsal bronkopulmoner displazi, kalp hastalığı, kistik fibroz gibi hastalıklar,
3. Apne, siyanoz, bradikardi, taşikardi, dispne, toksik görünüm, beslenememe,
4. Orta-ağır derecede klinik şiddet
5. Prematüre doğum
6. 24 saat içinde tekrarlayan başvuru
7. Şüpheli tanı
8. Sosyal endikasyon (evde bakım eksikliği)
9. Toksik görünüm

Yoğun bakıma yatış endikasyonları ise;

1. Ağır solunum yetmezliği olması
2. Yüksek risk grubunda olanlar
3. Apne: $SaO_2 < \% 90$ neden olan
4. $FiO_2 \% 40-50$ olmasına rağmen arterial kan gazlarında $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$ $PaCO_2 > 50 \text{ mmHg}$ ve $pH < 7.25$ [7, 9]

2.5. Tanı

Akut bronşiolit tanısı klinik ile konur. Tanıda, fizik muayene bulguları, yaş ve mevsimsel özellikler yardımcı olur. Hekim tanı koyarken öykü ve fizik muayene ile hastalığın şiddetini de belirlemelidir.

İki yaşın altındaki çocuklarda ateş, burun akıntısı, öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile birlikte, hışıltı, ronküs, ekspiryumda uzama, takipne, interkostal veya subkostal çekilme gibi artan solunum çabasını gösteren bulgulardan en az birinin olması akut bronşiolit tanısını destekler [21]. Yaşın daha büyük olması, dinlemekle krepitan rallerin olması, yineleyen hışıltı öyküsü, egzama varlığı ve ailede atopinin olması, bronşiolit tanısından uzaklaştırır. Huzursuzluk, beslenmede azalma ve kusma gözlemlenebilir. Fizik muayenede takipne, taşikardi vardır. Vücut ısısı normal olabileceği gibi yüksek ateş de görülebilir.

Ağır bronşiolitli olan hastalar ve alışılmışın dışında klinik seyir gösteren hastalar dışında tetkik edilmesi genel olarak önerilmez. Bronşiolit nedeni ile hastaneye yatan çocuklarda rutin akciğer grafisi çekilmesi de önerilmemektedir. Destekleyici laboratuvar testleri ve akciğer grafisi tanıda sadece yardımcı olur. Laboratuvar tetkiklerinin sonuçları klinik progresin takibinde ve komplikasyonları saptamada kıymetlidir [7].

Akut bronşiolitli çocuklarda nabız oksimetre ile oksijen satürasyonu takibinin faydalı olduğu kanıtlanmamış olsa da hipoksinin belirlenmesi hastaneye yatış endikasyonudur [22].

Beyaz küre sayısı çoğu zaman değişmez ya da hafif artmış olup, periferik yaymada lenfosit hâkimiyeti vardır. Akciğer grafisinde her iki akciğerde havalanma artışı(kostalarda paralelleşme, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp konturunda küçülme, yan grafide anterior posterior mesafede artış), peribronşiyal infiltrate alanlar ve atelektaziler görülebilir. Yamalı şekilde konsolidasyon alanları akut bronşiolit üzerine eklenmiş bir bakteriyel enfeksiyonu düşündürür [9].

Akut bronşiolitte etyolojik ajanın kesin tanısı, hızlı antijen tarama, serolojik analizler, hücre kültüründe virüs izolasyonu yapılarak bulunabilir. Viral etkeni bulmak için kullanılan florasan antikör testleri veya ELİSA, hızlı testler olduğundan zaman kaybını önler. Böylece hücre kültüründe virüs izolasyonu gibi pahalı tetkiklere gerek duyulmaz. RSV antijeni için solunum yolu sekresyonları enzim immünassay(EIA) veya immunoflorasanla direkt incelenebilir [2].

2.6. Ayırıcı Tanı

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ardından laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ile akut bronşiolit tanısı rahatlıkla konulabilir. Akut bronşiolit tanısında, bütün hışıltı(wheezing) yapan nedenler akla gelmelidir. Çocuklarda hışıltı yapan hastalıklar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hışıltı nedenleri

Hışıltılı Çocuklarda Yaşa Göre Etyolojik Faktörler
1. Süt Çocukluğu
a. Konjenital malformasyonlar
Trakeo-bronşial anomaliler
Vasküler anomaliler
Mediastinal etkenler
b. Aspirasyonlar
Gastroözofageal reflü (GÖR)
Faringeal inkoordinasyon
Trakeoözofageal fistül (TÖF)
Laringo trakeo özofageal yarık
c. Konjenital kalp hastalığı
d. Kistik fibrozis
e. Tüberküloz
f. Viral enfeksiyonlar
* Respiratuvar sentitial virus (RSV)
* Parainfluenza tip 3 (PIV)
* Influenza virusu
* Adenovirus
g. Hipokalsemi
h. Bronkopulmoner displazi (BPD)
2. Çocukluk dönemi
a. Astım
b. Viral enfeksiyonlar: RSV, İnfluenza, PIV, Adenovirus
c. Yabancı cisim aspirasyonu
d. Kistik fibrozis
e. Tüberküloz
f. Gastroözofageal reflü (GÖR)

g. Maligniteler
h. Konjenital kalp hastalığı (şantlar)
1. Pulmoner hemosiderozis - Silier diskinezi
j. Çevresel etkenler
3. Okul çağı ve Adolesan dönemi
a. Sigara kullanımı
b. Çevresel etkenler
c. Viral enfeksiyonlar
d. Astım
e. Tüberküloz
f. Malignite
g. Silier diskinezi
h. Kistik fibrozis
1. Gastroözofageal reflü (GÖR)
j. Hipersensitivite pnömonileri
k. Vokal kord disfonksiyonu

Akut bronşiolit ile en çok karışan hastalık akut astım atağıdır. Tekrarlayan hışıltı atakları, ailede astım ya da atopi öyküsü, eozinofili ve bronkodilatatöre iyi yanıt astım tanısını desteklemektedir [22].

Astım klinik indeksine göre major ve minor kriterler bulunmaktadır. Majör kriter olarak; çocukta doktor tanılı atopik dermatit olması, anne veya babada astım olması, aero allerjen duyarlılığı. Minör kriter olarak ise çocukta doktor tanılı alerjik rinit olması, üst solunum yolu hastalığı olmadan hışıltı olması, kanda eozinofili ($\geq\%4$) olması sayılabilir. Major kriterlerden birinin, minör kriterlerden ikisinin bulunması halinde astım riski artmıştır [23, 24].

İki yaşın altındaki çocukların bronşiolit ataklarının %42'sinden viral etkenler suçlanmakta ve ilk sırada da RSV yer almaktadır. RSV bronşioliti sonrasında 1-2 haftaya kadar uzayan hışıltı dikkati çekmektedir. Buna “postbronşiyolitik hışıltı” da denir. Bronş aşırı duyarlılığı ve viral etkenler solunum yollarında epitel dejenerasyonu yapar ve böylece

buna bağlı olarak alerjenleri kolayca mukozaya ulaşır. Ayrıca virüsler Th2 cevabını şiddetlendirerek atopinin meydana gelmesinde de rol oynarlar [21].

Beslenmeden sonra başlayan hışıltı varlığında, tekrarlayan kusma atakları, aspirasyon ile giden gastroözefageal reflü(GÖR), trakeoözefageal fistül(TÖF) araştırılmalıdır. GÖR tanısında altın standart pH-metredir. Ösofagus alt ucuna yerleştirilerek 24 saat pH değişiklikleri kaydedilir. TÖF özefagus mide duodenum grafisi ve bronkoskopi yardımıyla gösterilebilir.

Öyküde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tanısı ile başvuran hastalarda, ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır ve özellikle omak parmak, gelişme geriliği, üfürüm, göğüs deformitesi açısından dikkat edilmelidir. Bu hastalar kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalığı, bronęiektazi ve immün yetmezlik açısından değerlendirilmelidir [25]. Tanısal test olarak immünglobulin düzeyleri, ter testi, genetik inceleme, alfa-1 antitripsin düzeyi, ekokardiografi ve yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi yapılabilir.

Yabancı cisim aspirasyonu ise sıklıkla 8 ay-4 yaş arası çocuklarda görülür. Hastalar ani başlayan hışıltı ile başvururlar. Öksürük ve siyanoz eşlik edebilir. Fizik muayenede, akciğerde dinlemekle özellikle tek bir bölgede hışıltı duyulabilir. Akciğer grafisinde tek taraflı havalanma artışı, mediastende kayma, atelektazi görülebilir. Ayrıntılı öyküde ailenin sorgulanması, tanıya yönelmede çok önemlidir. Bronkoskopi, tanı ve tedavi için kullanılabilir.

2.7.Tedavi

Akut bronęiolitin tedavisi destekleyicidir. Hastanın hidrasyon ve oksijenizasyonunun sağlanması gerekir ve komplikasyonlar bakımından yakından izlenmelidir. Hafif olguların çoğunda tedavi gerekmez ya da ayaktan tedavi yeterlidir. Orta ve ağır akut bronęiolitli hastaların tedavisi ise hastaneye yatırılarak yapılmalıdır [9, 26]. Yapılan çalışmalarda hastanede ya da yoğun bakım ünitesinde yatış süresini azalttığı gösterilmiş bir tedavi şekli yoktur [17, 27].

2.7.1. Destekleyici Tedavi

Ayaktan tedavi edilen hastaların yakınlarına hastalık ve acil durumlar hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Klinik bozulmanın belirti ve bulguları anlatılmalı, gereğinde tekrar değerlendirilmesinin lüzumu anlatılmalıdır.

Solunum yollarına iritan etkileri nedeni ile evde sigara içimi yasaklanmalıdır. Solunum fizyoterapisinin klinik olarak yararı gösterilemediğinden, rutin olarak kullanılmamalıdır [27]. Fazla yapılan fizyoterapi, yaş olarak küçük ve solunum sıkıntısı olan süt çocuklarında zararlı olabilir. Antibiyotik, antihistaminik, oral dekonjestanlar, nazal vazokonstrüksörlerin tedavide yeri yoktur.

2.7.2. Beslenme ve Sıvı Tedavisi

Hastanın hidrasyonun sağlanması ve beslenmesinin devamı çok önemlidir, hasta uyum sağladığı sürece beslenmeye devam edilir. Özellikle anne sütü ile beslemeye devam edilmelidir. Solunum sayısı dakikada 60'ın üzerindeyse, oksijen tedavisi verilmesine rağmen beslenme anında oksijen saturasyonu %90'ın altına düşüyorsa, ısrarlı kusmalarda, emme, yutma ve nefes almada zorlanıyor ise, yani beslenme halinde solunum sıkıntısının şiddetlenmesi durumlarında aspirasyon tehlikesi nedeniyle intravenöz sıvı tedavisi seçilmelidir. Bu bulgular gerileyince tekrar ağızdan beslenmeye başlanmalıdır. Bu hastalar ayrıca kalp yetmezliği, dehidratasyon ve uygunsuz anti diüretik hormon sendromu açısından yakından izlenmelidir [6, 27, 28].

2.7.3. Oksijen Tedavisi

Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve klinik gidişin takibinde oksijen saturasyonunun izlenmesi şarttır. İzlem genellikle nabız oksimetresi ile yapılır. Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisine göre oksihemoglobin saturasyonu(SpO_2) %90'ın üzerinde iken parsiyel oksijen basıncında(PaO_2) büyük artış olsa da SpO_2 'de az miktarda yükselme görülür. SpO_2 %90'ın altında iken ise PaO_2 'daki küçük düşüşler SpO_2 'de büyük düşümlere sebep olur. Bu sebeple SpO_2 %90'ın üzerinde olan, dispne ve beslenme güçlüğü

olmayan süt çocukları oksijen desteği ile PaO₂'nin artırılmasında çok az fayda göreceği için daha önce sağlıklı olan süt çocuklarında SpO₂ %90'ın altına düştüğünde oksijen verilmesi önerilmektedir [6]. Prematür, bronkopulmoner displazisi olan süt çocuklarına ve konjenital kalp hastalığı olan hastalara da daha erken oksijen desteği gerekebilir.

2.7.4. Bronkodilatatör Tedavi

Bronkodilatatörler akut bronşiolit tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu olmalarına rağmen, tedavideki yerleri tartışmalıdır. Bu grupta epinefrin(alfa-betaadrenerjik ajanlar), salbutamol(β 2 selektif adrenerjikler) ve ipratropium bromid(antikolinerjikler) bulunur.

2.7.4.1. β 2-agonistler

Klinik skoru iyileştirmede özellikle hafif ve orta şiddetteki akut bronşiolitli hastalarda kısa süreli de olsa etkili olduğu, fakat oksijen saturasyonunda artma, hastanede yatışı azaltmada ve taburculuğu hızlandırmada olumlu etkisinin olmadığı bulunmuştur [26, 29]. Hava yolu obstrüksiyonunun esas olarak bronşiollerdeki hücresel artık nedeniyle olduğu ve bu nedenle bronkodilatatörlerin klinikte az etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada bronkodilatatörlerin kullanımının ekspiratuvar akımı iyileştirdiği gösterilmiştir [29, 30]. İn hale salbutamol tedavisi ile akut bronşiolitli çocukların klinik skorlarının düzeldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [31]. Hışıltısı olan hastalarda salbutamol tedavisi denenebilir, ancak fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır [6, 17].

Akut bronşiolit atağı ile gelen hastaya inhale salbutamol uygulanmasından sonra klinik skorda en az 2 puan düzelme olması tedaviden fayda gördüğü şeklinde yorumlanır. Tedaviden fayda gören hastalar eve gönderilirken tercihen inhalasyon veya nebulizasyon yoluyla olmak üzere salbutamol tedavisine devam edilmelidir. Fakat salbutamol tedavisinden fayda görmeyen hastalara evde inhalasyon ya da oral salbutamol tedavisi önerilmemektedir [32].

2009 yılında yapılmış bir çalışmada, akut bronşiolitli hastalarda nebulize salbutamol ve ipratropium bromid kombinasyonu ile tek başına nebulize L-adrenalin

karşılaştırılmış ve L-adrenalin tedavisi salbutamol ile ipratropium bromid kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir [33]. Yaygın olarak kullanılan kısa etkili beta-2 agonistlerin(albuterol) kanıt düzeyi B'dir. Akut bronşiolitte mukozal bölgede spazm değil ödem bulunmasından dolayı beta-2 agonistlerin olumlu etkisi plaseboda üstün değildir. Akut bronşiolit tablosunda başvuran erken hışıltılı çocuklarda temel patofizyoloji bronkospazm olduğundan beta-2 agonist tedavisinden yarar görebilir. Bu nedenle inhale salbutamol tedavisi denenmeli, yarar görürse devam edilmelidir. Salbutamolün akut bronşiolitte prognozu olumlu etkilediğinin kanıtı bulunmamaktadır [34].

2.7.4.2. Epinefrin

Rasemik epinefrin alfa adrenerjik etkisiyle bronşiolerde vazokonstriksiyon yaparak ödem ve mukus yapımını azaltır. β_2 -agonist etkisiyle de bronkodilatasyon yapar. Yapılan ilk çalışmalarda olumlu sonuçlar alındığı düşünülürken, yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin yalnızca kısa süreli pozitif etkisi olduğu saptanmıştır. Acil servisten hastanın daha hızlı taburcu edilmesinde faydalı olduğu, fakat daha sonrasında klinik skor, hospitalizasyon ihtiyacı, hastanede yatış süresi, oksijen ihtiyacı ve tekrar başvuru üzerine plasebo ya da albuterol tedavisi ile kıyaslandığında daha üstün olmadığı bulunmuştur [35, 36]. İn hale rasemik epinefrin tedavisi verildikten 30 dakika sonra klinik skorda anlamlı bir düzelme olmuyorsa yineleyen bir doz önerilmemektedir [28, 32, 37]. İn hale yolla verilen adrenalin kısmi yarar sağlayabilir. Ödemi azaltarak etkisini gösterir. Adrenalinin etkisi uzun süreli değildir. Akut solunum sıkıntısında yararlı olur [34].

2.7.4.3. İpratropium bromid

Orta ve ağır bronşiolitte nebulize ipratropium bromidin nebulize salbutamole yakın etkisinin olduğu ve plaseboya göre erken dönemde klinik skor ve oksijen saturasyonunda iyileşmenin olduğu görülmüştür. Ancak hastaneye yatış ihtiyacı, hastanede yatış süresi ve hastalığın klinik seyrini etkilemediği gösterilmiştir [38].

Çalışmalarda sık tartışılan bir diğer konu ise bronkodilatatörlerin etkilerinin birbirine üstünlüğüdür. Plasebo ve salbutamol ile epinefrin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada sadece ayaktan izlenen akut bronşiolitli hastalarda kalp, solunum hızı ve klinik skor açısından epinefrinin daha üstün olduğu saptanmıştır. Fakat rasemik epinefrinin akut bronşiolit tedavisindeki yerinin net olarak anlaşılabilmesi için geniş, çok merkezli, randomize ve kontrol gruplu çalışmalara gereksinimin olduğu belirtilmiştir [39, 40].

Amerikan Pediatri Akademisi akut bronşiolit tedavisinde inhale bronkodilatörlerin rutin kullanımını önermese de, bronkodilatör tedavisinden belirgin fayda gören hastalarda verilebileceğini belirtmektedir [6]. Ancak hekimlerin çoğu pratiklerinde inhale bronkodilatörleri kullanmaktadırlar.

2.7.5. Steroidler

Daha öncede bahsettiğimiz gibi akut bronşiolitin patogeneğinde enflamasyon ve immun mekanizmalar rol alır. Steroidler beta-2 reseptör up-regülasyonu ile mukozal vazokonstriksiyon yaparak solunum yolu ödemini azaltır ve aynı zamanda sitokinlerin, kemokinlerin salgılanmasını baskılar.

Garrison ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde; sistemik ve inhale kortikosteroidlerin yatarak tedavi edilen akut bronşiolitli hastaların tedavisinde olumlu yönde etkisi olmadığı bulunmuştur [41].

Kortikosteroidlerin RSV bronşiolitinin akut döneminde tedavide kullanılması post bronşiolitik hışıltı gelişimini azaltabileceği düşünülmüştür. Fakat verilen inhale steroid tedavisinin bronşiolitin akut döneminde kullanılmasının post bronşiolitik hışıltıyı önlemede etkisinin olmadığı bulunmuştur [42]. Akut bronşiolitli hastaların tedavisinde sistemik steroid verilmesi plasebo ile karşılaştırılmış, klinik skor ve hastanede kalma süresini değiştirmedeği gösterilmiştir [43, 44].

Fakat bütün bunlara rağmen akut bronşiolit klinik olarak astım atağı ile ayırıcı tanıda zorlanılıyorsa sistemik steroidün 1mg/kg/gün, tek doz, üç ardışık gün boyunca verilmesi önerilmektedir [45]. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada dekzametazon

ile beraber nebulize epinefrin tedavisi verilen grupta hastanede kalış süresinin pleseboya göre anlamlı oranda azaldığı bulunmuştur [46].

2.7.6. Antiviral İlaçlar

Ribavirin(1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-karboksamid) sentetik yapıda bir guanozin analogudur. RSV için bulunan bir virostatik antiviral ajandır. Viral protein sentezini inhibisyonunu mRNA sunumunu engelleyerek inhibe eder [47]. Viral replikasyonu ise aktif replikasyon fazında inhibe eder, bu sebeple RSV enfeksiyonunda erken dönemde başlanması daha çok fayda sağlamaktadır. Uygulamada karşılaşılan problemler ve yüksek maliyeti sebebiyle kullanımı kısıtlıdır.

Ribavirinin bazı ek yararlarının bulunduğu düşünülür. Viral yayılımı azaltma, solunum yollarında hastalığa sebep olan diğer virüslerin azalmasını sağlama ve sekresyonlarda azalma, RSV'ye spesifik IgE cevabını artırma ribavirinin bilinen bazı faydalarıdır. Ayrıca antiviral tedavinin, virüsün sebep olduğu hışiltının uzun süreli sekellerini azaltmada olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [48].

2004 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada RSV bronşiolitli entübe süt çocuklarında ribavirinin mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini azalttığı, fakat mortaliteyi etkilemediği bulunmuştur [49].

American Pediatri Akademisi ribavirinin mortalite riski yüksek vakalarda denenebileceğini önermiştir [29].

Akut bronşiolitte ribavirin kullanma endikasyonları:

1. Konjenital kalp hastalığı
2. Bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis gibi altta yatan kronik akciğer hastalığı
3. İmmün yetmezliği
4. Ağır akut bronşioliti (mekanik ventilatörde ya da değil)
5. Altta yatan nörolojik veya metabolik hastalığı olup, 6 haftadan küçük hastaneye yatan bebekler.

İnfluenza için lisans almış dört antiviral ilaç bulunmaktadır. Bunlar amantadin, rimantadin, zanamivir ve oseltamivir. Amantadin ve rimantadin sadece influenza A için

etkili iken zanamivir ve oseltamivir influenza A ve B için etkilidir. Rimantadin on üç yaş, zanamivir yedi yaş, amantadin ve oseltamivir bir yaş ve üzerinde kullanılmaktadır. Bir yaş ve üzerinde ağır enfeksiyonu olan veya influenzaya bağlı ciddi komplikasyon geliştirme riski yüksek olan hastalara antiviral tedavi önerilmektedir [18].

2.7.7. Diğer Tedaviler

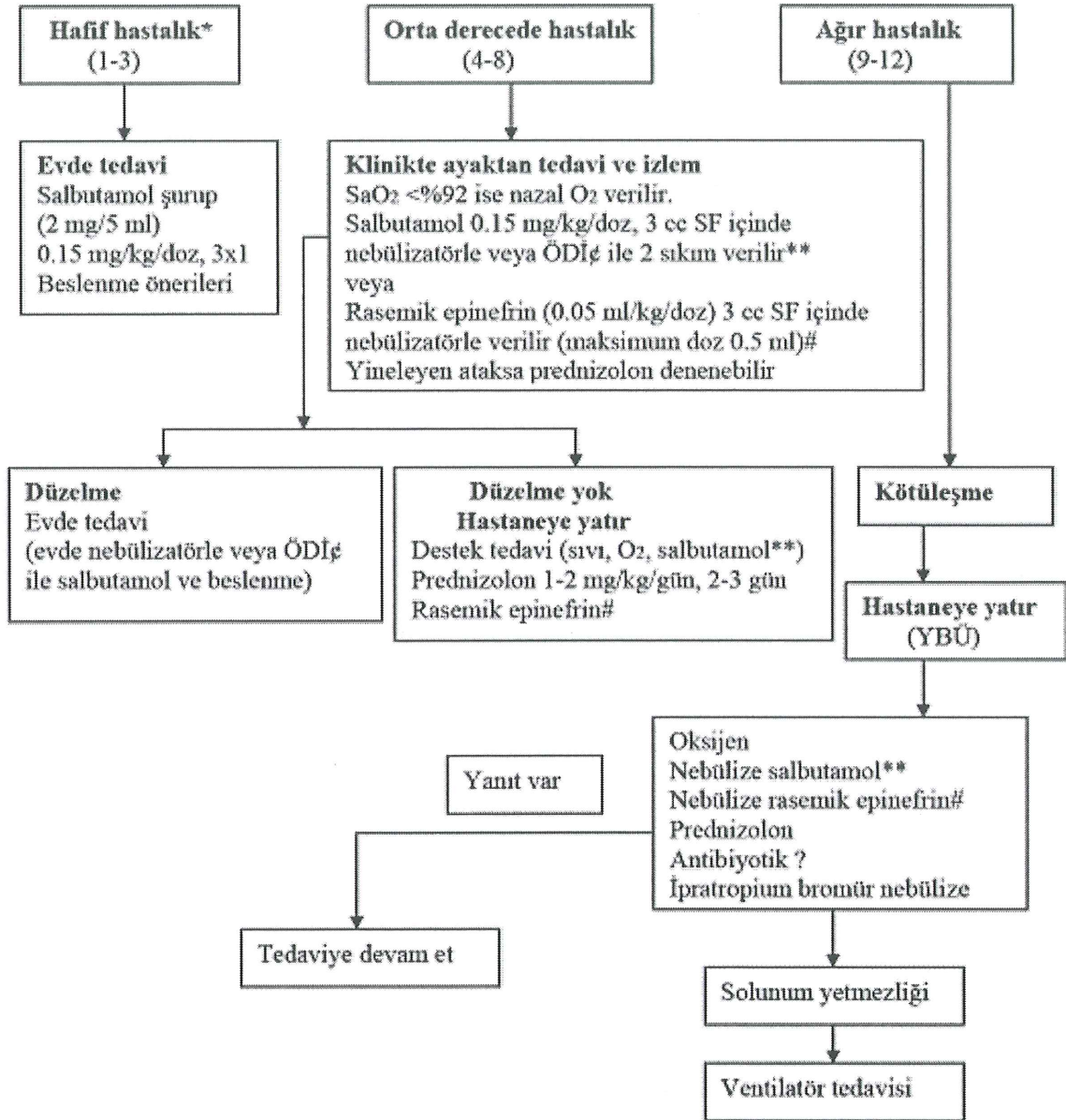
Nebulize %3 NaCl: 2003 yılında Mandelberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hafif veya orta derecede bronşiolitli süt çocuklarında, nebulize %3 NaCl-epinefrin karışım solüsyonu ile %0.9 NaCl-epinefrin karışım solüsyonu hastalara inhale yolla verilmiş ve klinik skor, hastanede yatış sürelerinde %3 NaCl-epinefrin nebulizasyonu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [50]. Yapılan benzer çalışmalarda da %3NaCl ile %0.9 NaCl hastanede kalış süresine etkisi karşılaştırılmış %3 NaCl verilen hasta grubun ortalama bir gün daha kısa hastanede kaldığı rapor edilmiştir [51, 52]. 2015'de NICE bronşiolit kılavuzunda çocuklarda hipertonic salin kullanılması önerilmemektedir [53].

Montelukast: Lökotrien reseptör antagonisti olan montelukastın akut bronşiolitin klinik seyrinde değişiklik yapmadığı bulunmuştur [54, 55]. Reaktif havayolu hastalığı tanısı alan bebeklerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise montelukast erken dönemde semptomsuz gün sayısında artma ve gündüz öksürük şiddetinde azalma saptanmıştır [56].

Surfaktan: Akut bronşiolit tanısı alan hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu olmasa da, surfaktan miktarı ve işlevinde azalma olduğu bulunmuştur. Ayrıca surfaktanın RSV için opsonizasyon görevi gördüğü de bilinmektedir. Tedavide surfaktan kullanılması mekanik ventilatördeki akut bronşiolitli hastalarda, mekanik ventilatörden ayrılmayı hızlandırdığı ve yoğun bakımda yatma süresini kısalttığı düşünülmektedir [49, 57].

Helioks: Helyum ve oksijen gazlarının karışımı olup, obstrüksiyon varlığında hava akımını iyileştirmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, ağır şiddette bronşiolitlilerde helioksun yoğun bakımda kalma süresini azalttığı ve klinik skorda iyileşme sağladığı gösterilmiştir [58].

Rahat ve kesintisiz bir solunum sağlamak için burun açıklığı çok önemlidir. Gereklik halinde serum fizyolojik ile burun bakımı ve aspirasyon yapılmalıdır.



* Klinik bulguları tipik olan hafif bronşiyolitli bebeklerde akciğer grafisinin rutin olarak çekilmesi önerilmez.

** Bir kez verilen inhale salbutamol tedavisine (0.15 mg/kg/doz) yanıt yoksa tedaviye devam edilmez ve tekrar denemez. Yanıt varsa gereksinim olduğu sürece belli aralıklarla tekrarlanabilir (bir saat arayla bile verilebilir).

Rasemik epinefrin preparatı ülkemizde olmadığından, epinefrin aynı dozda taşikardi yan etkisine dikkat edilerek verilebilir.

§ ÖDİ (ölçülü doz inhaleleri) ile evde tedaviye günde 4 kez 2 sıklam devam edilebilir.

Şekil 1. Akut Bronşiolit Tedavi Şeması [6].

2.8. Proflaksi

Çocukluk çağında özellikle bebeklik döneminde sıklıkla RSV enfeksiyonu ile karşılaşmaktadır. RSV'nin bulaşmasını ve hastalık riskini azaltan en kolay ve masrafsız uygulama el yıkama yöntemidir. İyi sağlanmış bir el hijyeni RSV enfeksiyonunu önlemede de çok önemlidir. Kalabalık ortamlardan uzak durmak, pasif sigara içiciliğini önlemek, el hijyenine dikkat etmek ve bunu yaygınlaştırmak önemlidir.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde salgınları önlemek amacı ile, RSV sezonu döneminde hijyen önlemlerinin güçlendirilmesi ve epidemik dönemde ziyaretçi kontrolü gerekir. Ağır RSV alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatış en sık üç aydan küçük bebeklerde görülür. Çok küçük preterm, kronik akciğer hastalığı olan preterm, konjenital kalp hastalığı olan bebekler ve ciddi immun eksikliği olan bebekler en yüksek riski taşırlar. Monoklonal RSV immunglobulini olan Palivizumab(PZV) RSV sezonunda risk gruplarında hastaneye yatış sıklığını düşürebilir ancak mortaliteyi etkilemez.

“Türk Neonatoloji Derneğinin Palivizumab (PZV) immunoprofilaksisi için 2014 önerileri” aşağıda verilmiştir.

Palivizumab profilaksisi yapılması önerilenler:

A. Preterm bebekler: Gebelik yaşı 29 0/7 haftadan küçük veya gebelik yaşına bakılmaksızın doğum tartısı 1000 gram altında olan ve RSV sezonu başlangıcında 12 aydan (kronolojik) küçük tüm preterm bebekler.

B. Kronik akciğer hastalığı olan preterm bebekler:

1. Gebelik yaşı 32 0/7 haftadan küçük olup, en az 28 gün veya daha fazla %21'den daha fazla oksijen tedavisi almış olan preterm bebeklere, RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaşları 12 ayın altında ise profilaksi verilir.
2. RSV sezonu başlangıcından altı ay öncesine kadar steroid, bronkodilatör veya ek oksijen alan preterm bebeklere, hayatın ikinci yılında da proflaksi verilir.

C. Hemodinamik anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebekler:

1. Konjestif kalp yetmezliği için tıbbi tedavi alan, kardiyak cerrahi gereken asiyanotik konjenital kalp hastalıkları olan bebekler ile orta veya ağır derecede pulmoner hipertansiyonu olan 1 yaştan küçük bebeklere RSV sezonunda palivizumab profilaksisi önerilir.
2. Palivizumab profilaksisi endikasyonu varken kardiyopulmoner bypass ile opere edilen (açık kalp ameliyatı olan) olgularda postoperatif bir doz (15 mg/kg) PZV verilmesi uygundur.
3. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan bebeklere verilecek profilaksi kararı pediatrik kardiyologlar ile tartışılarak alınır [59].

2.9. Sürfaktan

Sürfaktan, alveollerde bulunan tip II epitel hücrelerinden salınan yüzey aktif bir maddedir. Gebeliğin 24-28. haftalarında sentezlenir. Sürfaktanın %70-80'i fosfolipid, %10'u protein ve %10'u nötral lipittir. Sürfaktanın esas yüzey aktif bileşeni doymuş fosfotidilkolindir. [(Fosfotidilkolin(%80-85), Fosfotidilgliserol(%6-11), Fosfotidiletanolamin (%3-5)]

Protein içeriği olarak serum proteinlerini ve dört sürfaktan ilişkili proteini (SP) içermektedir. SP-B ve C hidrofobiktir ve hava-sıvı arayüzünde yüzey gerilimini azaltmak ve akciğer kompliyansını artırma görevini üstlenmiştir. SP-A ve D ise hidrofildir ve akciğerin doğal immünitesinde rol alır, ayrıca kollektin ailesinin üyeleridir [60].

Kollektinler; immun sisteminin bir parçası olarak, mikroorganizmalara karşı ilk savunmada önemli rolleri bulunmaktadır. Sekiz kollektin tipi tespit edilmiştir.

- 1-Mannoz bağlayıcı lektin (MBL)
- 2-SP-A
- 3-SP-D
- 4-Karaciger kollektini-1 (CL-L1)
- 5-Plasenta kollektini-1 (CL-P1)
- 6-Conglutinin
- 7- 43kDa'luk kollektin(CL-43)

8- 46kDa'luk kollektin(CL-46)

Kollektinlerin polipeptit halkaları 4 bölgeden oluşmaktadır.

1- Sistin bakımından zengin N-terminal alan

2- Kollajen benzeri bölge

3- Alfa-helezonik halkalı boyun alanı

4- C-terminal lektin veya karbonhidrat tanıma alanı

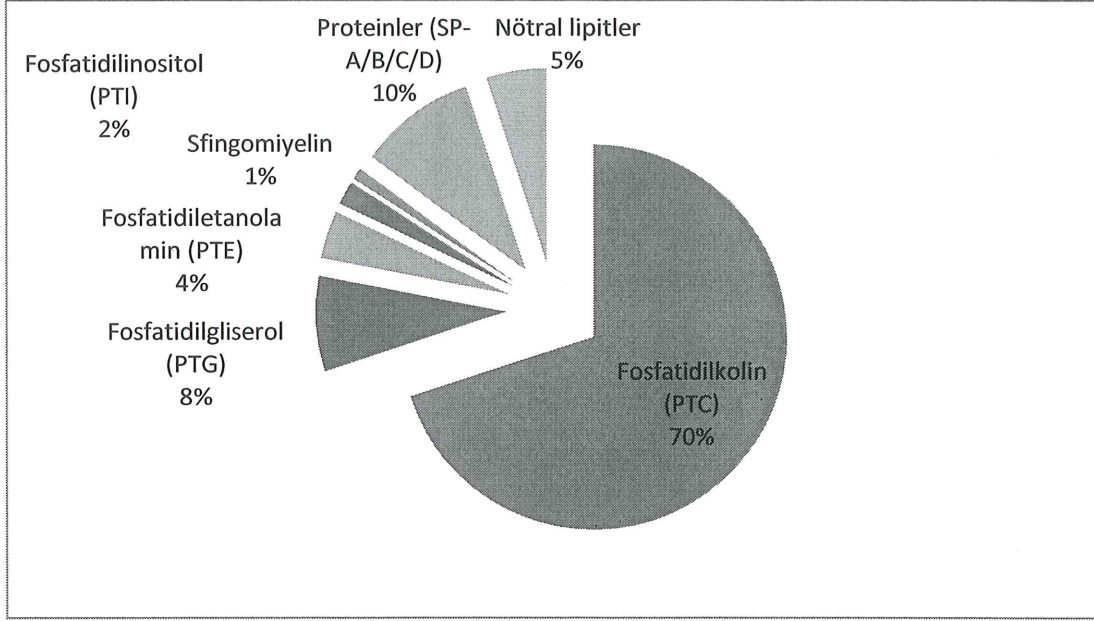
Mikroorganizmaların yüzeyindeki oligosakkarit ve lipit bölgelere bağlanarak patojenleri opsonize ederler. Ayrıca sitokinlerin salınımını kontrol ederek patojenlerin nötralizasyonuna katkıda bulunur ve immün hücre fagositozlarını güçlendirirler. En yaygın çalışmalar karaciğerden salgılanan MBL ve akciğerde salgılanan SP-A ve SP-D hakkında yapılmıştır. MBL, SP-A, SP-D eksik farelerde bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmıştır [61].

2.9.1. Sürfaktanın Yapısı

Sürfaktanın %70-80'i fosfolipid, %10'u protein ve %10'u nötral lipittir. Sürfaktanın esas yüzey aktif bileşeni doymuş fosfotidilkolindir. [(Fosfotidilkolin (%80-85), Fosfotidilgliserol (%6-11), Fosfotidiletanolamin (%3-5)]. Ana maddeleri dipalmitilfosfotil kolin (lesitin), SP-A, B, C, D ve kolesteroldür. Sürfaktan yapısı Tablo 3'de gösterilmiştir [62]. Gestasyonel yaş ile korele olarak Tip 2 alveol hücreleri tarafından bu maddeler giderek artan miktarda sentezlenir ve depolanır. Bu aktif maddeler ekspiryum sonunda küçük hava yollarının ve alveollerin yüzey dirençlerini azaltarak kollabe olmalarını engeller [60].

Sürfaktanın yaklaşık yarısını dipalmitoilfosfatidilkolin(DPPC) oluşturur ve yüzey geriliminin azaltılmasından sorumludur. Sürfaktanın yaklaşık %7'sini oluşturan fosfatidil gliserol ise, sürfaktanın alveoller boyunca dağılmasını sağlar [63].

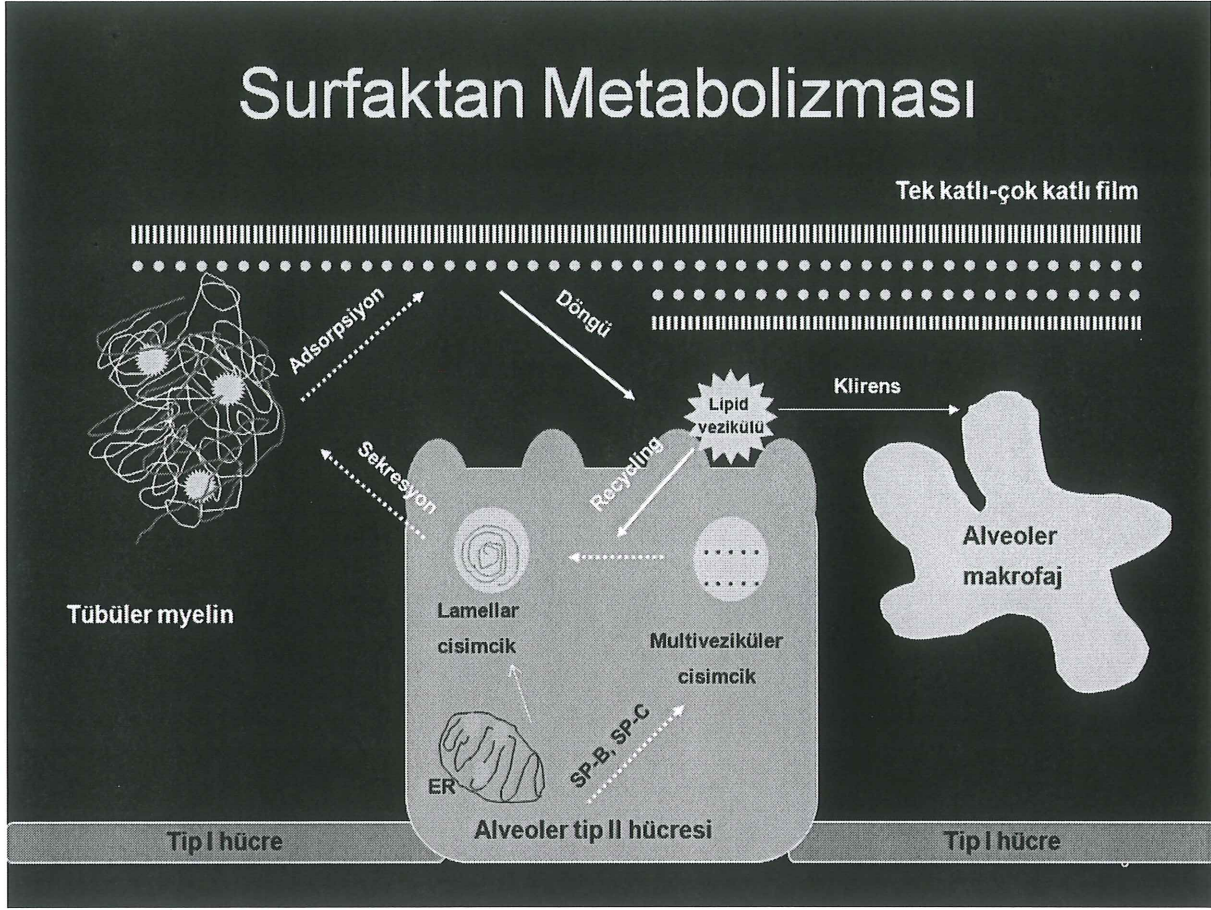
Tablo 3. Surfaktanın yapısı [62]



2.9.2. Surfaktanın Metabolizması

Surfaktan alveol yüzeyinde parçalandıktan sonra fosfolipidler tekrar geri alınarak surfaktan yapılıır. Bunda SP-A'nın önemi mevcuttur. Dolayısıyla ekzojen fosfolipidleri (sentetik surfaktan gibi) surfaktan sentezini bu şekilde stimüle ederler. Tip II epitel hücreleri alveollere salınan surfaktanın çoğunu geri alır ve döngüye yeniden katılır [62]. Geriye kalan az bir kısmı ise alveoler makrofajlar tarafından yıkılır. Şekil 2'de surfaktan metabolizması özetlenmiştir.

Surfaktan Metabolizması



Şekil 2. Surfaktan metabolizması

2.9.3. Surfaktan Proteinleri

Surfaktan bileşimine giren başlıca dört protein bildirilmektedir. Bunlar SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılmaktadır. Tablo 4’de surfaktan yapısında yer alan başlıca proteinler ve fonksiyonları verilmiştir.

Tablo 4. Sürfaktan yapısında yer alan fonksiyonel başlıca proteinler ve fonksiyonlar [62]

Protein	Çözünürlük	Ticari preparatlarda bulunma	İşlev - Önemi
Sürfaktan Protein-A (SP-A)	Hidrofilik	Yok	Tübüler miyelin oluşumunda, sürfaktanın tekrar sentezinde, konak savunma mekanizmasında rol oynama, makrofaj fagositozunu artırma
Sürfaktan Protein-B (SP-B)	Hidrofobik	Değişik oranlarda var	Süpfaktanın alveol yüzeyinde yayılımını ve yüzeye penetrasyonunu sağlama, lipit tabakasının ideal oluşumunda rol alma
Sürfaktan Protein-C (SP-C)	Hidrofobik	Değişik oranlarda var	Fosfolipitlerin yüzeye yapışmasını ve yayılmasını sağlama
Sürfaktan Protein-D (SP-D)	Hidrofilik	Yok	Mikroorganizma adezyonu ile konak savunma mekanizmasında rol oynama

2.9.3.1. Sürfaktan Protein A

SP-A onuncu kromozomun 10q22-q23.1 kolunda kodlanır. Suda erime özelliğine sahip bir protein olup kollajen yapıda lektindir(kollektin). SP-A 248 aminoasitten oluşur [64]. İki fonksiyonel alt grubu olan SP-A1 ve SP-A2, onuncu kromozom üzerinde yer alan iki gen tarafından kodlanır, bu iki gen dört ekzondan oluşup birbirlerine yakın yerleşmişlerdir. SP-A üçüncü trimesterin erken döneminde eksprese edilir. SP-A, süpfaktanın tübül şeklinde myelin halini alması için gereklidir.

SP-Akollajen-karbonhidrat bağlayan uçlara sahiptir ve böylece akciğerde immünolojik görevleri yerine getirir. SP-A kompleman sisteminin bir protein bileşeni olan C1q'ya ve immün cevapta rolü olan bir serum kolektini olan MBL yapısal olarak benzemektedir. SP-A, bir dizi patojenin aglütinasyonunda opsonin gibi davranarak, klirensi

arttırır. Sonuç olarak fagositozla patojenleri öldürür ve mukozal immünitede rol oynar [64].

SP-Atübüler miyelinin alveolar yüzeylere yayılmasında önemli rolü vardır. Zamanla yapı ve fonksiyonu bozulan surfaktanın tip II hücrelere alınmasında, tekrar surfaktan yapımında (recycling) kullanılmasında görevlidir.

SP-A'nın surfaktanın oluşmasında ve akciğerlerin savunmasında çok önemli rolleri vardır. SP-A alveollerde yer alan makrofajların antibakteriyel özelliklerinin artırılması, kapsüllü bakterilerin bağlanması, virusların opsonizasyonu, *Pneumocystis Carini*'nin fagosite edilmesinin kuvvetlendirilmesinde rol oynar [60, 65].

Konjenital olarak SP-Aüretmeyen (knockout) farelerin alveollerinde tübüler miyelin yapılamaz, fakat yine de akciğerin yapısı ve surfaktan hemostazı normal olarak değerlendirilmiştir. SP-A yokluğunda viral ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim artmıştır [60, 66, 67].

2.9.3.2. Surfaktan Protein B

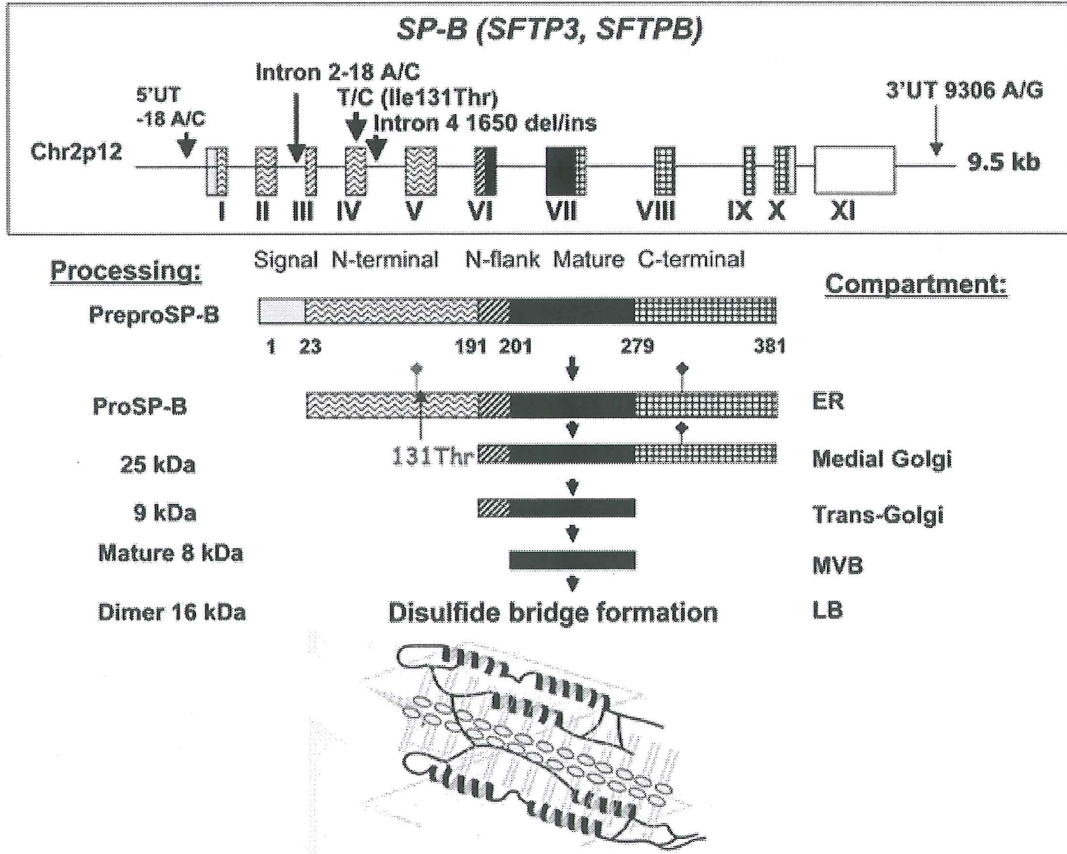
SP-B ikinci kromozomda kodlanmakta olup suda erimeyen peptittir ve 79 aminoasitten oluşur [64]. Bütün surfaktan kütlelerinin ortalama %2-4'ünü oluşturmaktadır. SP-B ekspresyonu alveollerdeki tip II epitel hücrelerindedir. SP-B'nin eksikliğinde, Tip II pnömositlerde lameller surfaktan yapılamaz ve bunun sonucunda alveol içinde SP-C yapımı aksar. SP-B fosfolipidlerin alveol yüzeyine adsorbsiyonunda ve surfaktan stabilitesinde önemlidir. Tübüler myelin oluşumu için esansiyeldir.

Surfaktanın birincil görevlerinden biri alveollerin yüzey gerilimini azaltmaktır. Bunun sağlanması için, inspiryum ve ekspiryumda havanın basınca uğraması, her soluk alıp vermede hızlıca alveollere yayılması ve tekrar emilmesi gerekmektedir. SP-B fosfolipidlerin yüzeye yayılmasını hızlandırarak geri dönüşüm döngüsüne katkıda bulunur [68].

İlk SP-B eksikliğine bağlı RDS vakası 1993 yılında Noguee ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda 27'den fazla mutasyon (75 bebekte) tanımlanmıştır ve tanımlanan mutasyonların otozomal resesif kalıtıldığı bulunmuştur [61]. Matür SP-B'yi kodlayan ekzonlar ekzon 6 ve 7'dir. SP-B geninin ekzon 4'ün mutasyonları,

polimorfizmi sık görülür ve önemli fonksiyonel bozukluklara sebep olur. SP- B eksikliği tespit edilen olguların 2/3'ünden 121ins22 (g.1549C→GAA) mutasyonu sorumludur. Bu mutasyon sonucunda ekzon 4'de translasyon tamamlanamadığından anormal yapıda proSP-B yapılır. Şekil 3'de SP-B geni gösterilmiştir.

Kalıtsal SP-B eksikliği olan bebeklerde yapılan histopatolojik incelemelerinde "alveolarproteinozis" olgularıyla benzer şekilde tipII hücrelerde hiperplazi, nonspesifik interstisyel fibrozis ve alveolar boşluklarda eosinofilik PAS-pozitif materyal görülmüştür [61].



Şekil 3. SP-B geni [69]

2.9.3.3. Surfaktan Protein C

SP-C 8. kromozomda kodlanıp, 35 aminoasitten oluşan bir proteindir. Suda erimeyen bir yapıya sahiptir. SP-C yapımında önce 191 ya da 197 amino asit büyüklüğünde bir öncül molekül, sonrasında olgun molekül meydana gelir [64]. İşlevleri açısından SP-B'ye benzese de tübüler miyelinin yapılması için esansiyel özellikte değildir. Hücre içinde surfaktan kompleksinin işlenmesinde ve surfaktanın stabilizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. SP-C'nin surfaktan parçalarının tekrar kullanılmasındaki görevine ilaveten immun sistemde de etkisi olduğu düşünülmektedir [61].

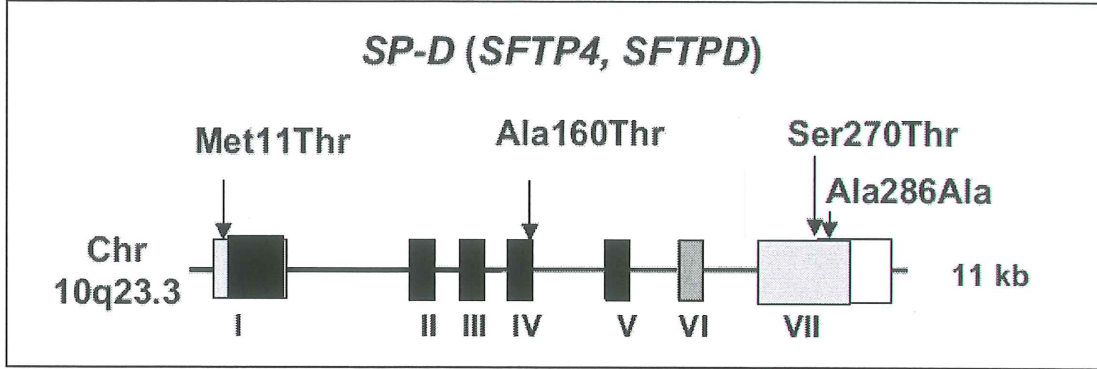
Yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer hastalığına neden olan 12'den fazla mutasyon bildirilmiştir [70]. Şimdiye kadar SP-C geninde 25'den fazla mutasyon tanımlanmış, ancak SP-C geninin her iki alelinde eksiklik yapan herhangi bir mutasyon insanlarda tanımlanmamıştır [61].

Doğuştan SP-C eksikliği tanımlanan (knockout) iki cins fare vardır. Bu iki cins farenin birinde RDS görülmez, fakat akciğerin işlevlerinde bozukluk vardır. Akciğerin elastikiyeti ve direnci azalmıştır. Diğer fare cinsinde doğumdan sonra akciğerlerin yapısı normal bulunmuşken; iki ay içinde, makrofaj infiltrasyonu, amfizem, pnömoni, anormal biçimde lipid birikimi ve pulmoner fibrozis gelişmiştir. Dokuda SP-B normalken, SP-A ve SP-D miktarı fazladır [71].

2.9.3.4. Surfaktan Protein D

SP-D primer olarak tip II pnömositlerden salgılanır, 335 aminoasiti olduğu ve mikroorganizmalara karşı savunmada rolü olduğu bilinmektedir. SP-A gibi kollektin ailesinden olan SP-D akciğerin enflamatuvar yanıtında önemlidir. SP-D akciğer haricinde mide mukozası gibi diğer dokularda da bulunur.

SP-D'nin geni onuncu kromozom üzerindedir. Konjenital olarak SP-D eksikliği olan farelerde alveol içinde surfaktan klirensi azalmıştır. Bu sebeple alveollerde surfaktan lipidleri, SP-A ve SP-B birikir. Bu da alveolar makrofajların aktive olmasına; peribronşioler perivasküler enflamasyon ve amfizem oluşumuna sebep olur. Bu farelerde enfeksiyonlara eğiliminde arttığı gözlenmiştir [72, 73].



Şekil 4. SP-D geni [69]

SP-D'nin bilinen üç adet nükleosid polimorfizmi bulunmuştur. Hayatın ilk günlerinde alınan trakeal aspiratlarda SP-D düzeyi düşüklüğü olanlarda daha sonra kronik akciğer hastalığı sıklığı yüksektir [61, 74, 75].

2.10. Genetik Polimorfizm

İnsan genomu yaklaşık otuz bine yakın gen ve üç milyar nükleotid çiftinden oluşmaktadır. Genetik bilgiyi taşıyan yaklaşık elli bin gen ve 46 kromozom bulunmaktadır. İnsan DNA'sının yaklaşık % 99.9'u aynıdır ve insanlardaki genetik çeşitlilik DNA zincirindeki çok küçük farklardan kaynaklanmaktadır. Bu nükleotid çiftleri bilinmeyen çok sayıda allelik heterojeniteye(polimorfizm) sahip oldukları düşünülmektedir. Bir popülasyonda %1'den fazla gözlenen genetik değişikliğe polimorfizm denir. Bu çeşitlilikler bir hastalığın oluşumuna eğilim yaratabileceği gibi, hastanın tedaviye cevap vermesinden, direnç gelişiminden veya çevresel faktörlerle etkileşiminden sorumlu olabilir [76].

Bir genin spesifik bir kromozom bölgesine ya da DNA dizisinin birkaç formundan her birine "allel" denir. İnsanlar biri anneden diğeri babadan gelen iki allel bulundurur. Değişik genom bölgelerindeki allellerde çeşitli mutasyonlar bulunmaktadır. Bu mutasyonlar toplumda normalin varyasyonları ya da kalıtsal hastalıklara örnek oluşturabilir. Bugün baktığımızda birçok genetik hastalıktaki mutasyonlar

belirlenebilmektedir. Toplumdaki farklı mutasyonların tespiti ile ailelerin genetik hastalıklar açısından taranması ve geniş populasyonların risklerinin belirlenmesi mümkündür [76].

Polimorfizm; DNA dizisindeki kişiler arası, toplumlar arası farklılıklar olarak tanımlanabilir. Büyük kısmını tek nükleotid polimorfizmleri(TNP'leri) oluşturur. Toplumda sıklığı %1'in üstündedir. TNP'ler insan genomunda en çok bulunan (her 1000 bazda bir) DNA dizi değişimleridir ve genom dizisindeki Adenin (A), Timin (T), Guanin (G) ve Sitozin (S) bazlarından herhangi birinin değişmesi ile meydana gelirler. Diğer genetik polimorfizm tipleri; değişik uzunlukta ikili ya da üçlü nükleotid tekrarları ve DNA'da eksilme ya da artmaları içerir. Polimorfizmler, mutasyonlardan popülasyonda daha yüksek sıklıkta varyant aleller olarak bulunmalarıyla ayrılırlar. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilir. Polimorfizmler hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler [76].

2.11. Akut Bronşiolit Gelişiminde Genetik Faktörlerin Rolü

Akut bronşiolit, süt çocukluğu döneminde oldukça yaygın görülen, genellikle RSV'ün neden olduğu akut solunum sıkıntısı ile karakterize klinik bir tablodur. RSV dışında Rinovirüsler, İnfluenza virüs, Parainfluenza virüsler, Koronavirüsler, Metapnömovirüs ve nadiren diğer solunum yolu virüsleri de neden olabilir. Akut viral bronşiolitte, bronşiol epitelinde ödem, sekresyon artışı ve nekrotik debris oluşur. Akciğer yaygın olarak tutulur [34].

İnsan genomu hemen hemen otuz bine yakın gen ve üç milyar nükleotid çiftinden oluşmaktadır. Bu nükleotid çiftleri bilinmeyen çok sayıda allelik heterojeniteye(polimorfizm) sahip oldukları düşünülmektedir. Bu çeşitlilikler bir hastalığın oluşumuna eğilim yaratabileceği gibi, hastanın tedaviye cevap vermesinden, enfeksiyonlara yatkınlıktan, direnç gelişiminden veya çevresel faktörlerle etkileşiminden sorumlu olabilir [76].

Çevresel faktörler ve farklı genler birbirlerini etkileyerek hastalıklara karşı duyarlılıkta artma ya da azalmaya sebep olabilir. Akut bronşiolitin etyolojisi ve patogenezi de gelişimsel, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisi altındadır. Süt çocuklarının

akciğer anatomileri incelendiğinde erişkine göre hava yolları daha hakimdir, havayolu/alveol oranı görece daha büyüktür. RSV bronşiol düzeyinde hastalık meydana getirir. Bronşiol epitelinde ödem, sekresyon artışına neden olur [34]. Hastalığın doku düzeyindeki patogenezi virüsün antijenik yapılarının tetiklediği enflamasyon yanıtı yanında RSV enfeksiyonuna genetik yatkınlık da önemlidir. RSV akut bronşioliti hastalarda artmış IL-4 cevabı olduğu da gösterilmiştir [77].

Surfaktan proteinleri doğal immün sistemin bir parçası olarak bilinmektedir. Bağışıklık sisteminin patojenle ilk olarak karşılaşan ögelerinin olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak makrofajları doğrudan da uyarabilirler, kemotaksisi ve fagositozu artırırlar, sitokin salınımını düzenlerler. Surfaktan alveoler boşlukta inhale edilen virüslerin ve diğer patojenlerin karşılaştığı ilk immün sistem elemanıdır. Hem mekanik bir engel oluşturur hem de makrofajları aktive eder.

Akut bronşiolit etyolojisi ve patogenezi de gelişimsel, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisi altındadır. İnflamasyonun da hakim olduğu bir klinik tablo olan akut bronşiolitin bilinen bir çok risk faktörü olmasına rağmen, benzer demografik özellikleri olan hastalarda akut bronşiolit görülmemesi, etyolojisinde genetik faktörlerin rolünü düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran akut bronşiolit tanısı alan 106 hasta ve akut bronşiolit olmayan 107 çocuk dahil edildi. Bütün olguların yaşları 1 ay ile 1 yaş arasında idi. Olguların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları kaydedildi. Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarını (burun akıntısı, öksürük, hafif ateş, vb.) takiben gelişen hışıltılı solunum atağı nedeniyle hastanemiz çocuk hastalıkları polikliniklerine başvurup bronşiolit tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların bronşiolit atak sayısı, tedavi süreleri belirlenerek not edildi. Polikliniğimize ve acil servise başvuran hastalarımız değerlendirilerek ebeveynler aydınlatılmış, onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 05.03.2015 tarih ve 83116987/2 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Yaşları 12 aydan büyük ve 1 aydan küçük olan, yabancı cisim aspirasyonu öyküsü ve/veya kliniği saptanan, öyküsünde tekrarlayan hışıltılı solunum atakları olan, kronik kalp-akciğer hastalığı tanısı almış, immün yetmezlikli, doğumsal anomalili, prematüre doğmuş, kistik fibrozis ve bronkopulmoner displazisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tetkik için hemogram tüpüne 1 ml kan alındı ve Tıbbi Biyoloji ve Genetik laboratuvarında çalışılmak üzere -20 C'de saklanarak toplanan örneklerden SP-B ve D gen polimorfizmi çalışıldı.

3.1. SP-B ve SP-D Geninde Çalışılan Polimorfizmler

SP-B genindeki intron 4, C/A-18 ve SP-D genindeki SP-D/160 (Ala160Thr), SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmleri çalışıldı.

3.2. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlar EDTA'lı tüp içerisinde izolasyon işlemine kadar +4 °C'de buzdolabında saklandı. Deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyonu GeneALL genomik DNA pürifikasyon kiti (Lot N106079J) protokolüne uygun olarak yapıldı. DNA izolasyonu sonrasında her bir örnekten 4 µl alınarak %2'lik agaroz jelde yürütüldü ve elde edilen DNA'nın kalitesi incelendi.

3.3. Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR)

Polimeraz zincirleme tepkimesi (Polymerase Chain Reaction-PCR), DNA içerisinde yer alan, dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi enzimatik olarak çoğaltmak için uygulanan tepkimelerdir. Bu çalışmada SP-B C/A-18, SP-D/160 (Ala160Thr) ve SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmlerinin genotiplerinin belirlenebilmesi için polimer zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon enzim analizi (REA) yöntemleri kullanıldı. İntron 4 polimorfizminin belirlenmesi için yalnızca PZR yöntemi kullanıldı.

Çalışmada kullanılan PZR bileşenleri, primerler ve PZR ürün boyları, İntron 4 varyantı, C/A-18, SP-D/160 (Ala160Thr), SP-D/270 (Ser270Thr) Tablo 5-6-7-8-9-10'da verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada kullanılan PZR bileşenleri

PZR Bileşenleri	Miktarları (µl/Tüp)
Steril su (ddH ₂ O)	16.8µl
Taq Buffer KCl-MgCl ₂ (1.25 ml)	2.5 µl
MgCl ₂ (25 mM)	1.5 µl
dNTP mix (12,5 mM)	0.3 µl
Primerler	0.8 µl
Taq DNA polimeraz (5U/ µl)	0.1 µl
Genomik DNA	2 µl

Tablo 6. Kullanılan primerler ve PZR ürün boyları

Gen Adı Polimorfizm	Primerler	PZR Ürün Boyu
SP-B intron4	F;5'TGTGTGTGAGAGTGAGGGTGTAAG3' R;5'CTGGTCATCGACTACTTCCA3'	604 bç (inv)
C/A-18	F;5' GTCCAGCTATAAGGGGCCGTG3' R;5' GTGAGTGGAGCTGCCTA3'	168 bç
SP-DAla160Thr	F;5'CTCGCAGGCCCTAAGGGAGAG3' R;5'CTGGACCCAGCCCAGCCCAG3'	107 bç
Ser270Thr	F;5'ACGGAGGCACAGCTGCTG3' R;5'GGAAAGCAGCCTCGTTCT3'	115 bç

Tablo 7. İtron 4 varyantı

Program	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95°C	2dk	
Denatürasyon	95°C	45sn	40
Bağlanma	63°C	45sn	
Uzama	72°C	2dk	
Son Uzama	72°C	10dk	

Tablo 8. C/A-18

Program	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95°C	5dk	
Denatürasyon	95°C	45sn	5
Bağlanma	57°C	45sn	
Uzama	72°C	1dk	
Denatürasyon	95°C	45sn	30
Bağlanma	61°C	45sn	
Uzama	72°C	1dk	
Son Uzama	72°C	8dk	

Tablo 9. SP-D/160 (Ala160Thr)

Program	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95°C	5dk	
Denatürasyon	95°C	45sn	38
Bağlanma	66°C	45sn	
Uzama	72°C	1dk	
Son Uzama	72°C	10dk	

Tablo 10. SP-D/270 (Ser270Thr)

Program	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95°C	5dk	
Denatürasyon	95°C	45sn	35
Bağlanma	58°C	45sn	
Uzama	72°C	1dk	
Son Uzama	72°C	10dk	

3.4. Agaroz Jel Elektrofrez

Elektrofrez yürütme tamponu olarak hazırlanan 5XTEB ana stok, dH₂O ile 1/10 oranında sulandırıldı. Hazırlanan %2'lik agaroz jele, 5-6µl PZR ürünü, 1-2µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yüklendi ve 120V'da 30 dakika yürütüldü. PZR ürünleri %2'lik agaroz jele yüklendi ve UV ışık altında incelendi.

3.5. Restriksiyon Enzim Analizi (REA)

Genotiplerin belirlenebilmesi için PZR ürünleri farklı restriksiyon(kesim) enzimleri ile 37°C de 1 saat kesildi. Kesim ürünleri etidyum bromür ile boyanmış % 2'lik agaroz jelde elektrofrez edildikten sonra UV ışık altında analiz edildi. Tablo 11'de kesim karışımının içerikleri verildi;

Tablo 11. Kesim karışımının içerikleri

Kesim Bileşenleri	Miktarları (µl/Tüp)
Buffer	1.2µl
Kesim enzimi	0.3 µl
Steril su (ddH ₂ O)	8.5 µl
PZR ürünü	10 µl

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Genetik verilerin istatistiksel analizi için Epi İno Software 3.2.2 versiyonu (CDC, Atlanta, GA) ve Openepi 3.01 yazılım programları kullanıldı. Akut bronşiolit hasta ve kontrol gruplarında SP-D ve SP-B gen polimorfizimlerinin genotip dağılımı χ^2 , allel dağılımı ise Fisher kesin χ^2 testleri ile karşılaştırıldı. *P* değeri 0.05'den küçük bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Genotip dağılımı ve Hardy-Weinberg (HWE) denkliği için Arlequin Software 2000 (University of Geneva, Switzerland)

programı kullanıldı. Çalışma gurubunun genetik bulguları dışındaki özelliklerinin istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesinde SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında GOP Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 106 akut bronşiolit tanılı hasta ve 107 infant kontrol gurubuna dahil edildi. Olguların yaşları 1 ile 12 ay arasında olup, ortalama yaş $7,6\pm 3,01$ aydı. Çalışmaya alınan hastaların doğum ağırlıkları 3132 gr ile 1850 gr arası olup ortalama doğum kilosu $3132\pm 712,74$ gramdı.

Tablo 12. Çalışma gurubunun demografik özellikleri

		n (%)	n (%)	Ortalama
		Kontrol gurubu (n=107)	Hasta gurubu (n=106)	
Cinsiyet	Kız	46(50,5)	45(49,5)	
	Erkek	61(50)	61(50)	
Yaş (ay)(1-12)	0-3	12(54,5)	10(45,5)	7.6±3,01
	3+	95(49,7)	96(50,3)	
Doğum kilosu (gr) (1850-4400)				3132±712,74
Prenatal öykü	Takipsiz	33(54,1)	28(26,4)	
	Takipli	74(48,7)	78(73,6)	
Doğum şekli	NSVY ¹	43(51,8)	40(37,7)	
	C/S ²	64(49,2)	66(62,3)	
Hipoksi		8(42,1)	11(10,4)	
MV ³ Öyküsü		7(35)	13(12,3)	
Küvöz bakımı		16(32,7)	33(31,1)	
Atopi öyküsü		24(37,5)	40(37,7)	

¹ Normal spontan vajinal yol

² Sezeryan

³ Mekanik ventilasyon

Çalışmaya alınan akut bronşiolitli 106 hastanın 45'i (%42,5) kız, 61'i (%57,5) erkekti. Sağlıklı çocukların 46'sı kız, 61'i erkekti. Akut bronşiolitli 106 hastanın 10'u 1-3 ay arasında, 96'sı 3-12 ay arasındaydı. Tablo 12'de çalışma gurubunun demografik özellikleri özetlenmiştir.

Çalışma gurubundaki 106 akut bronşiolitli hastanın 28'i(%26,4) takipsiz, 78'i (%73,6) takipli gebelik idi. Hastaların 40'ının (%37,7) doğum şekli normal spontan vajinal yol ile doğum, 66'sı (%62,3) C/S ile doğumdu. Akut bronşiolitli hastaların özgeçmişlerinde 95'inde (%89,6) doğumda hipoksi öyküsü yok iken 11(%10,4) hastada mevcuttu. Akut bronşiolit vakaların özgeçmişlerinde 93'ünde(%87,7) mekanik ventilatör öyküsü yok iken 13'ünde(%12,3) vardı. Küvöz bakım öyküsü 73(%68,9) hastada vardı, 33(%31,1) hasta ise küvöz bakımı almamıştı. Çocukların 66'sında(%62,3) atopi öyküsü yok iken 40'ında (%37,7) mevcuttu.

106 hastanın 58'i(%54,7) hafif, 32'si(%30,2) orta, 16'sı(%15,1) ağır şiddete hastalık olarak değerlendirildi. Tablo 13'de hasta gurubunun bronşiolit şiddetine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta gurubunun bronşiolit şiddetine göre dağılımı

		n(%)
Hastalığın şiddeti	Hafif	58(54,7)
	Orta	32(30,2)
	Ağır	16(15,1)

Tablo 14. Hastaların başvuru anında vücut ısısı, solunum sayısı, KTA, SpO₂ ve solunum skorlarının ve laboratuvar sonuçlarının dağılımı

	Ortalama
Vücut ısısı C (35.9-39.8)	37,83±32,18
Solunum sayısı	43,88±9,77
KTA	109,79±20,4
SpO ₂	93,93±9,46
Solunum skoru	4,45±3,01
Beyaz küre (/mm ³)	10,51±3,31
Lenfosit (%)	57,37±14,13
Nötrofil (%)	31,74±14,06
CRP (mg/dL)	4,36±5,62

Ortalama değerler±SD olarak verildi.

Başvuru anında akut bronşiolitli hastaların ortalama vücut ısısı 37,83±32,18 ölçüldü. Solunum sayısı 25 ile 66 arası olup ortalama solunum sayısı 43,88 ±9,77'di. Kalp tepe atımının ortalaması(SD) 109,79 bulundu. Ölçülen oksijen saturasyonu 82 ile 100 arasındaydı. Solunum skoru ortalaması(SD) ise 4,45 olarak bulundu. Tablo 14'de hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların başvuru anında fizik muayene bulgularının dağılımı

	n(%)
Ronküs	102(96,2)
Ral	59(55,7)
Ekspiryumda uzama	52(49,1)
İnnerkostal retraksiyon	37(34,9)
Burun kanadı solunum	29(27,4)
Abdominal solunum	22(20,8)
Kostalarda paralelleşme	64(60,4)
Diyaframda düzleşme	35(33)
Peribronşial infiltrasyon	80(75,5)

Hastaların fizik muayenelerinde akciğerlerinde dinlemekle 52'sinde(%49,1) ekspiryum uzunluğu, 102'sinde(%96,2) ronküs, 59'unda(%55,7) ral, 37'sinde(%34,9) interkostal çekilme, 29'unda(%27,4) burun kanadı solunum vardı. Tablo 15'de hastaların başvuru anında fizik muayene bulgularının dağılımı gösterilmiştir.

Hastalığın klinik şiddetine göre sigaraya maruziyet arasında karşılaştırma yapıldığında da anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Hastaların çekilen ön arka akciğer (PAAC) grafisinde 64'ünde(%60,4) kostalarda paralelleşme, 35'inde(%33) diyaframda düzleşme, 80'inde(%75,5) peribronşial infiltrasyon olduğu gözlemlendi.

Tablo 16. Hastalığın klinik şiddeti ile yaş, yatış süresi, atak sayısının dağılımı

	Hastalığın Klinik Şiddeti			P
	Hafif	Orta	Ağır	
	(n=58)	(n=32)	(n=16)	
Yaş (ay)	8,12±2,94 ^(a)	8,09±2,56 ^(a)	5,38±3,24 ^(b)	0,003
Atak Sayısı	1,86±1,26 ^(a)	3,16±1,83 ^(b)	2,37±1,26 ^(ab)	0,001

Hastalığın klinik şiddetine göre yaşlar arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). (Tablo 16). Hastalığın şiddetiyle yaş arasında ters orantı vardı, hastalığın klinik şiddetine göre atak sayısı arasında karşılaştırma yapıldığında da anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). (Tablo 16).

Hastaların 40'ı(%38,1) ilk bronşiolit atağını geçirirken, ikinci atak ve üç ve üzeri atak geçirenlerin sayısı sırasıyla 25(%23,8) ve 40'tı (%38,1).

Akut bronşiolitli hastaların ortalama acile başvuru sayısı $3,21\pm 1,89$ 'du(1 ile 8 arası). Hastaların günlük aldığı bronkodilatör tedavi sayısı $2,15 \pm 1,38$ 'di(1 ile 8 arası). Yatış süresinin ortalaması $4,89\pm 4,70$ bulundu(1 ile 10 gün arası).

Hasta ve sağlıklı çocuklarda SP-B genindeki intron 4, C/A-18 ve SP-D genindeki SP-D/160 (Ala160Thr), SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmleri çalışıldı. Akut bronşiolit hastaları ve sağlıklı çocuklar arasında SP-B genindeki intron 4 polimorfizmi istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). SP-B genindeki C/A-18 polimorfizmi açısından bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p>0,05$). SP-B genindeki intron 4 polimorfizm veri analizi Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. SP-B genindeki intron 4 polimorfizmi

Polimorfizm	Akut Bronşiolit Hastaları n=106(%)	Kontrol Grubun=107(%)	<i>p</i>
INT4			
Genotipler			
İnv/inv	99(93,3)	90(84,1)	0.0111
İnv/ (ins/del)	5(4,7)	17(15,8)	
İns/ins	1(0,9)	0(0)	
Del/del	1(0,9)	0(0)	

INT4: İtron 4
İnv: İversiyon
İns: İnsersiyon
Del: Delesyon

Tablo 18.SP-B genindeki C/A–18 polimorfizmi

Polimorfizm	Akut Bronşiolit Hastaları n=104(%)	Kontrol Grubu =103(%)	<i>p</i>
SP B 18 (C/A)			
Genotipler			
CC	23(22,1)	18(17,4)	0.6428
CA	50(48,0)	55(53,3)	
AA	31(29,8)	30(29,1)	
Alleller			
C	96(46,3)	91(44,7)	0.344
A	112(54,7)	115(56,3)	

SP B 18: Sulfaktan Protein B 18**C:** Sitozin**A:** Adenin

Akut bronşiolit hastaları ve sağlıklı çocuklar arasında SP-D genindeki SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). SP-D genindeki SP-D/160 (Ala160Thr) polimorfizmine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). SP-D genindeki C/A–18 polimorfizm veri analizi Tablo 18’de, SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmi Tablo 19’da, SP-D/160 (Ala160Thr) polimorfizmi Tablo 20’de özetlenmiştir.

Tablo 19.SP-D genindeki SP-D/270 (Ser270Thr) polimorfizmi

Polimorfizm	Akut Bronşiolit Hastaların =105(%)	Kontrol Grubu n=107(%)	<i>p</i>	OR (95 % CI)
SP-D/270 (Ser270Thr)				
Genotipler				
Ser/Ser	63(60,0)	85(79,4)	0.0018	0.49 (0.28-0.84)
Ser/Thr	41(39,0)	20(18,6)		
Thr/Thr	1(0,9)	2(1,8)		
Alleller				
Ser	167(80,1)	190(89,2)	0.005	
Thr	43(20,9)	24(11,8)		

SP-D/270: Sulfaktan Protein D 270**Ser:**Serin**Thr:**Treonin

Tablo 20. SP-D genindeki SP-D/160 (Ala160Thr) polimorfizmi

Polimorfizm	Akut Bronşiolit Hastaları n =105(%)	Kontrol Grubun n=106(%)	<i>p</i>
SP-D/160 (Ala160Thr)			
Genotipler			0.9402
Ala/Ala	37 (35,2)	35(33,0)	
Ala/Thr	50(47,6)	53(50,0)	
Thr/Thr	18(17,1)	18(16,9)	
Alleller			0.416
Ala	124(59,3)	123(58,6)	
Thr	86(41,7)	89(42,4)	

SP-D/160: Surfaktan Protein D 160

Ala: Alanin

Thr: Treonin

Tablo 21. Solunum Skoru ile gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

		Solunum Skoru			X^2	<i>p</i>
		Hafif (n=58)	Orta (n=32)	Ağır (n=16)		
Intron 4	Del/Del	-	1(100)	-	-	-
	İns/İns	1(100)	-	-		
	İnv/Del	2(66,67)	-	1(33,33)		
	İnv/İns	2(100)	-	-		
	İnv/İnv	53(53,54)	31(31,31)	15(15,15)		
C/A-18	AA	18(58,06)	9(29,03)	4(12,9)	0,340	0,987
	CA	27(54)	15(30)	8(16)		
	CC	13(56,52)	6(26,09)	4(17,39)		
SP-D 160	AA	8(44,44)	7(38,89)	3(16,67)	1,903	0,754
	TA	30(60)	14(28)	6(12)		
	TT	19(51,35)	11(29,73)	7(18,92)		
SP-D 270	AA	37(58,73)	20(31,75)	6(9,52)	-	-
	ST	20(48,78)	11(26,83)	10(24,39)		
	TT	-	1(100)	-		

İnv: İnvrsiyon İns: İnsersiyon Del: Delesyon C: Sitozin T: Timin A: Adenin

Tablo 21’de çalışılan gen polimorfizmi ile solunum skoru karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan sayı yetersiz olduğundan X^2 ve *p* değeri bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Akut bronşiolit genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda hışıltı, solunum sıkıntısı, öksürük, subkostal ve interkostal çekilme ile karakterize özellikle küçük hava yollarının enflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Etiyolojide virusler ve bakteriler suçlanmaktadır [7]. Akut bronşiolitin etyolojisi ve patogenezi de gelişimsel, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisi altındadır. Enflamasyonun da hakim olduğu bir klinik tablo olan akut bronşiolitin bilinen bir çok risk faktörü olmasına rağmen, benzer demografik özellikleri olan tüm hastalarda akut bronşiolit görülmemesi, etyolojisinde genetik faktörlerin rolünü düşündürmektedir.

Allel heterojenitesi olan gen polimorfizmin bir hastalığın oluşumuna eğilim yaratabileceği gibi, hastanın tedaviye cevap vermesinden, direnç gelişiminden veya çevresel faktörlerle etkileşiminden sorumlu olabileceği üstünde durulmuştur [76]. Çevresel faktörler ve farklı genler birbirlerini etkileyerek hastalıklara karşı duyarlılıkta artma ya da azalmaya sebep olabilir. Hastalığın doku düzeyindeki patogenezinde virüsün antijenik yapılarının tetiklediği enflamasyon yanıtı yanında RSV enfeksiyonuna genetik yatkınlık da önemlidir [77]. RSV akut bronşiolitli hastalarda IL-4 cevabının artmış olduğu gösterilmiştir [77].

SP-B ve SP-D gen polimorfizmi ile akut bronşiolit arasında bir ilişki olabileceği düşünülerek literatür araştırıldığında; bu ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak surfaktan proteinlerinin çeşitli başka enflamasyon ve enfeksiyonlarla ilişkisinin araştırıldığı çalışmaları mevcuttur.

2014 yılında Drysdale ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RSV enfeksiyonuna genetik predispozisyon araştırılmış ve sonuçlarında genetik açıdan RSV enfeksiyonuna yatkınlık olabileceği, SP-C'nin erken doğan bebeklerde RDS'ye yatkınlığa yol açtığı bulunmuştur. SP-C genindeki A allelinin azalmış akciğer fonksiyonlarıyla ilişkili olabileceği ve alt solunum yolu hastalığına predispozisyon yapabileceği düşünülmüştür [78].

SP-D geni 10q22-q23 kromozomu üzerinde yer almaktadır ve immünmodulator işlevlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteri, mantar ve virus gibi patojenlere

bağlandığı ve agregasyonu sağladığı bilinmektedir [79]. SP-A ve SP-D genlerinin bazı allel ve genotipleri şiddetli RSV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [79, 80]. SP-D geninde en az iki TNP'i şiddetli RSV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [81].

2002'de Finlandiya'da Lahti ve arkadaşları SP-D polimorfizmleri ile farklı hastalıkların, özellikle RSV enfeksiyonlarının arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, Finlandiyalı RSV ile enfekte bebeklerde Met11 allel frekansları anlamlı farklılıklar gösterdiğini bulmuşlardır [82].

2011 yılında Şili'de RSV ile enfekte ve sağlıklı bebeklerin kıyaslandığı bir çalışmada SP-D geni polimorfizminde anlamlı farklılık bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Thr11 allelinin varlığı özellikle şiddetli RSV enfeksiyonu olan hastalarda konak için risk faktörü olduğu görülmüştür. Met11 allelinin varlığı ise kontrol grupla karşılaştırıldığında şiddetli RSV enfeksiyonu için koruyucu bir rol üstlendiği düşünülmüştür [83]. Bu çalışmada hastalığın şiddeti ile Thr allelinin arttığı görülmüştür. Şiddetli RSV enfeksiyonu olan hastalarda bu allelin oran %57,6 iken hafif enfeksiyonda bu oran %37,5'e düşmüştür. Bizim çalışmamızla karşılaştırdığımızda akut bronşiolit hastalarında %20, kontrol grubunda %11 Thr alleli bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Ala alleli şiddetli hastalıkta %42,4 hafif hastalıkta %62,5 tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise Ala alleli akut bronşiolit hastalarında %59 kontrol grubunda %58 oranlarında bulunmuştur [81]. Bu bulgularla Thr allelinin hastalığa yakınlıkta etkili olabileceği düşünüldü.

SP-D geninin 160. aminoasitine bakıldığında RSV hastalar ile sağlıklı donörlerin arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Thr160 alleli Ala160 alleli ile karşılaştırıldı ve şiddetli RSV hastalığı olan bebeklerde daha fazla olduğu görüldü. Bununla birlikte, Thr160 ve Ala160 alleli mevcudiyeti hafif ya da orta derecede hastalığı olan hastalar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Genotipik analizler Ala160/Ala160 genotipinin RSV hastalığında koruyucu bir rol oynadığını göstermiştir [83]. Thr11-Thr160-Ser270 haplotipleri RSV ile enfekte kritik hastaları ayırt etmede kullanılabilir. Tam tersine, Thr11-Ala160 haplotip varlığı şiddetli RSV hastalığı için koruyucu bir faktör olarak davrandığı ve 270 amino asit pozisyonunda genotipik frekanslar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu rapor edilmiş [83]. Bizim çalışmamızda ise SP-D genindeki SP-D/160 (Ala160Thr) polimorfizmi çalışıldı fakat anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalığın şiddeti ile

genetik polimorfizmi karşılaştırdığımızda ise yeterli hasta sayısı olmadığından χ^2 ve p değeri elde edilemedi.

Yapısal, çevresel ve genetik faktörler akciğer gelişimi ve hastalıklarında etkilidir. SP-D'nin bağışıklık sisteminde önemli rolleri vardır. SP-D gram negatif ve pozitif bakteri, virüs ve mantarlara bağlanır. Bunun sonucunda patojen mikroorganizmaların aglütinasyonu, fagositozu, opsonizasyonu ve hücre içinde makrofajlar tarafından öldürülmesinde rol oynar. SP-D, Met11Thr ve Ala160Thr polimorfizmlerini içerir. Bunlar sık görülen polimorfizmlerdir. Ser270Thr ve Ala286Ala ise nadir polimorfizmlerdir [69].

Nogee ve arkadaşları tarafından 1993 yılında ilk surfaktan SP-B eksikliğine bağlı RDS vakası tanımlanmıştır. Daha sonra 75 bebekte yapılan çalışmalarda 27'den fazla mutasyon tanımlanmış ve bu mutasyonların otozomal resesif kalıtıldığı gösterilmiştir [61].

2014 yılında yetişkinlerde yapılan bir çalışmada SP-B polimorfizmi ile şiddetli influenza enfeksiyonu ilişkilendirilmiştir [84]. Şiddetli hastalıkta CC genotipi artmışken hafif hastalık ve genel populasyonda bu oran azalmıştır. Bizim çalışmamızda CC genotip akut bronşiolit hastalarında %22 iken kontrol grubunda %18 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bizim çalışmamızda hastalığın şiddeti ile genetik polimorfizmi karşılaştırdığımızda ise yeterli hasta sayısı olmadığından χ^2 ve p değeri elde edilemedi, istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilemedi.

SP-B geninin polimorfizmlerinden RDS ile ilişkisi olduğu bilinenlerden Ile131Thr varyasyonu ve intron 4 uzunluk varyasyonudur. Ile131Thr polimorfizmi, SP-B amino-terminal sekansı etkiler. SP-B intron-4 polimorfizmi delesyon ve insersiyonları içerir [69].

SP- A, SP-D ve mannoz bağlayıcı lektin(MBL), yapısal olarak ve işlevsel olarak kollektinlerle ilişkili olup bağışıklık sisteminde patojen molekülleri bağlayarak etki gösterir. SP-A ve D esas olarak iki tipi akciğer alveol hücrelerinde üretilir, ancak solunum yolları dahil olmak üzere birçok doku, kadın genital sistemi, amniyotik sıvı ve kanda da görülmüştür. SP-A ve SP-D'nin surfaktan metabolizması ve homeostazisinde kompleks rolleri vardır. Finlandiya'da yapılan çalışmaya göre SP-D polimorfizminin toplam SP-D konsantrasyonunu artırdığı ve preterm doğumlara sebep olduğu bulunmuştur [85]. Biz çalışmamızda preterm doğum öyküsü olan bebekleri çalışma dışı bıraktığımızdan bununla ilgili değerlendirme yapamadık.

RSV bronşiolitli hasta ve sağlıklı çocuklar arasında yapılan bir çalışmada ise SP-D konsantrasyonunun hasta çocuklarda daha yüksek olduğu ve hatta hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür [86].

211 matür, 202 prematüre bebekte yapılan bir çalışmada ise SP-D polimorfizminin akciğere etkileri araştırılması için, SP-D'nin TNP açısından rs1923534, rs721917, rs2243639 ve rs3088308 varyasyonları çalışılmış. TNP tekli ve üç haplotipte respiratuar distres ve oksijen ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur [87]. SP-D polimorfizminin varyasyonları immün-modülatör fonksiyonunda ve pulmoner modulasyonda araştırmalar için kritik önem kazanmıştır. Bizim çalışmamıza bakıldığında SP-D'nin rs2243639(SP-D 160 Ala/Thr) ve rs3088308(SP-D 270 Ser/Thr) varyasyonları çalışılmış olup bulgular akut bronşiolite yatkınlık yapabileceğini düşündürmüştür.

Toplum kökenli pnömoni olan hastalar ile sağlıklı bireyler arasında yapılan bir çalışmada SP-A1, SP-A2, SP-D genlerinin varyasyonları incelenmiştir. SP-A1, SP-A2 ve SP-D haplotipleri, C-6A2'den 1A0'a kadar olan haplotipler toplum kökenli pnömoni ile ilişkili bulunmuştur [88].

2010 yılında yetişkinlerde yapılan bir çalışmada ise ile KOAH ve amfizemli hastalarda SP-D genotipleri araştırılmıştır. SP-D'nin genetik varyasyonlarının amfizeme sebep olduğu gösterilmiştir [89].

SP-A ve D gen polimorfizmleri ile ani bebek ölümü sendromu arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmamıştır [90].

SP-B gen polimorfizmlerinin bronkopulmoner displazi ile ilişkisi de araştırılmıştır. 134 hasta ile 168 sağlıklı bebek karşılaştırılmıştır ve sonuç olarak görülmüş ki SP-B -18C/A ve 1580C/T polimorfizmleri Çinli popülasyonda BPD ile ilişkilidir. -18C/A polimorfizmi BPD gelişiminde artış gösterirken, 1580C/T polimorfizminin BPD gelişiminden koruduğu görülmüştür [91].

2014 yılında Mısır'da yapılan bir çalışmada SP-B(CC) ve SP-A2(AA) genotipi GG genotipine göre RDS olan prematürlerde daha yüksek bulunmuştur. Ancak SP-A2 veya SP-B'nin RDS, BPD veya neonatal mortalite şiddeti ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [92]. Bizim çalışmamızda SP-B C/A-18'de genotipe bakıldığında CC alleli sağlıklı bebeklerde %18 akut bronşiolit hastalarında %22 bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda SP-B ve SP-D'nin akciğerlerin savunmasındaki önemli rollerinden dolayı akut bronşiolit tanısı alan bebeklerde surfaktan protein B ve D gen polimorfizmini tesbit etmeyi amaçladık. SP-B ve SP-D'nin yanısıra, SP-A ve SP-C gibi diğer surfaktan proteinlerinin genetiğinin çalışılması, genler arasındaki etkileşimi ve akut bronşiolitin etyopatogenezini daha iyi aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı çocuklarda SP-B genindeki intron 4, C/A-18 ve SP-D genindeki SP-D/160(Ala160Thr), SP-D/270(Ser270Thr) polimorfizmleri incelendi. Akut bronşiolit hastaları ve sağlıklı çocuklar arasında SP-B genindeki intron 4 polimorfizmi genotip bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SP-D genindeki SP-D/270(Ser270Thr) polimorfizmi genotip ve allel değeri bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SP-B ve SP-D genleri akut bronşiolite yatkınlıkla ilişkili olabilir. SP-D geni Thr allelinin akut bronşiolite yatkınlıkta etkili olabileceği düşünülmüştür. SP-D'nin rs2243639(SP-D 160 Ala/Thr) ve rs3088308(SP-D 270 Ser/Thr) varyasyonları çalışılmış olup bulgular, akut bronşiolite yatkınlık yapabileceğini düşündürmektedir.

Akut bronşiolit için önemli olan polimorfizm dışındaki risk faktörleri hakkında ebeveynlere eğitimler verilmeli bilinçlendirmek için eğitim programları düzenlenmelidir. Çocukların özellikle ilk 6 ay anne sütü almasını sağlamak, ortamda sigara içimini engellemek, el hijyenine dikkat edilmesi gerektiği öğretilmelidir. Akut bronşiolit geçiren hastaların aileleri ataklar ve takibinde oluşabilecek komplikasyonlar açısından bilgilendirilmeli ve kontrol muayeneleri ihmal edilmemelidir.

Her etnik grupta ve populasyonda polimorfizmlerin dağılımı farklılık gösterdiğinden her etnik grubun kendi içerisinde daha sık görülen polimorfizmlerin ortaya çıkarılabilmesi için daha geniş popülasyonlarda çalışma yapmaya gereksinim vardır.

7. EKLER

7.1. Etik Kurul Onayı

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Sayı : 83116/87-100
Kısmı : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 03.03.2015
Toplantı No : 2015/04
Proje No : 15-KAEK-040

05.03.2015

Sayın Yrd.Doç.Dr. Şahin TAKCI

Etik Kurulumuzun 03.03.2015 tarihli toplantısında görüşülen 15-KAEK-040 numaralı "Akut Bronşiolitli Bebeklerde Sürfaktan Protein A ve D Gen Polimorfizminin Araştırılması" başlıklı çalışmanın yapılmasında sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN
Başkan

7.2. Hasta Formu

HASTA ADI:

SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET:

PRENATAL ÖYKÜ: TAKİPLİ TAKİPSİZ

NATAL:

DOĞUM AĞIRLIĞI:

NVYD: C/S:

POSTNATAL: HİPOKSİ

MV ÖYKÜSÜ

KÜVÖZ BAKIMI

ATEŞ:

SS:

KTA:

SPO₂:

SOLUNUM SKORU:

	SKOR			
	0	1	2	3
Dakikadaki solunum sayısı	<30	30-45	46-60	>60
Hışıltı	Yok	Ekspiryumda steteskopla	Ekspiryumda steteskopsuz	İnspiryum+Ekspiryumda steteskopsuz
Retraksiyonlar	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun kanadı solunum
Genel durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz, Beslenmede azalma	Beslenememe, Bilinç değişikliği

ATOPI ÖYKÜSÜ:

AİLEDE SİGARA KULLANIMI:

FM:

BURUN KANADI SOLUNUM:

İTERKOSTAL RETRASİYON:

ABDOMİNAL SOLUNUM : RAL:

RONKÜS:

EKSPİRİYUMDA UZAMA:

LABARATUAR:

LÖKOSİT:

LENFOSİT:

NÖTROFİL:

CRP:

PAAC BULGUSU:

1-Kostalarda paralelleşme:

2-Diyafragmanın düzleşmesi:

3-Peribronşiyal infiltrasyon:

Hastanın acile geliş sayısı:

Bronkodilatatör tedavi sayısı:

Yatış süresi:

Atak sayısı:

7.3.Çalışmayla İlişkili Akademik Kurul Kararı

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI KURUL KARARLARI

KARAR TARİHİ	OTURUM NO	KARAR SAYISI
21/08/2014	8	7

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu, Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Resul YILMAZ başkanlığında toplandı.

KARAR 8-1 Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr Yasemin Asan'ın 01-12-2014-31-03-2015 tarihleri arasında 4 (Dört) ay süre ile Ana Bilim dalımızda bulunmayan Yan Dal Uzmanlıkları (Çocuk Nefroloji, Çocuk Nöroloji, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma) Bilim Dallarında birer ay olmak üzere SB Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde rotasyon yapması uygun bulunmuştur.

KARAR 8-2 Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr Buket Altuntaş Seyyah'ın tez konusu "Akut Bronşiolitli Bebeklerde Sürfaktan Protein A ve D Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması." olarak belirlenmiştir. Yrd. Doç. Dr. Şahin TAKÇI tez danışmanı olarak atanmıştır.

KARAR 8-3 Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr Rüveyda Gümüşer'in tez konusu "Preterm bebeklerde kord klempleme zamanının oksidatif stres, 6. Saat hematolojik parametreler ve 4. Ay demir parametreleri üzerine etkisi." olarak belirlenmiştir. Yrd. Doç. Dr. Şahin TAKÇI tez danışmanı olarak atanmıştır.

KARAR 8-4 Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr Ayşe Hendekçi'in tez konusu "Deneysel travmatik beyin hasarı oluşturulan farelerde melatonin, hesperidin ve fenobarbitalin S-100B üzerine olan etkileri." olarak belirlenmiştir. Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN tez danışmanı olarak atanmıştır.

KARAR 8-5 Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr Şeyma Üüvar'ın tez konusu "Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı olan çocuklarda tiroid fonksiyonları, tiroid otoimmünite, TSH gen polimorfizmlerinin araştırılması." olarak belirlenmiştir. Yrd. Doç. Dr. Nafia Özlem KAZANCI tez danışmanı olarak atanmıştır.

KARAR 8-6 Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr Serap Bilge'in tez konusu "Obez çocuk ve adolesanlarda Leptin – (+19) AG- (2548) GA leptin reseptör GLN223Arg, Pro (G) 1019pro (A) gen polimorfizminin obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisinin belirlenmesi." olarak belirlenmiştir. Yrd. Doç. Dr. Samat ÖZER tez danışmanı olarak atanmıştır.

KARAR 8-7 Araştırma görevlilerinin danışman öğretim üyeleri aşağıda verilen şekliyle belirlenmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Resul Yılmaz
Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN
Yrd. Doç. Dr. Ergün SÖNMEZGÖZ
Yrd. Doç. Dr. Samet ÖZER
Yrd. Doç. Dr. Nafia Özlem KAZANCI
Yrd. Doç. Dr. Şahin TAKÇI

Dr. Nursen Çakan, Dr. Yasemin asan, Dr. Sema Nur Taşkın
Dr. Ercan Kayış, Dr. Ayşe Hendekçi, Dr. Cem Yenicesu
Dr. Fehime Kılıç
Dr. Serap Bilge, Dr. Refika Yıldız Karaman
Dr. Şeyma Üüvar
Dr. Rüveyda Gümüşer, Dr. Buket Seyyah,

Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK
Başkanlık Yardımcısı

Doç. Dr. Resul YILMAZ
Diplomatika No: 19430/1935
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Sıhhi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

40m

Üye
Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAKÖZ

Üye
Yrd. Doç. Dr. Ergün SONMEZGÖZ

Üye
Yrd. Doç. Dr. Nafia Özlem KAZANCI

Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Resul Yılmaz

Üye
Yrd. Doç. Dr. Deniz ANUK INCE

Üye
Yrd. Doç. Dr. Samet ÖZER

Üye
Yrd. Doç. Dr. Şahin TAKCI

ASLİNIN AYRILIK

Doç. Dr. Fahir KUTLUÖZ
Başhekim, Kahramanmaraş
SÜREKÇİLER KURUMU

8.KAYNAKLAR

1. Orenstein, D., Bronchiolitis in Nelson Textbook of pediatrics, R. Berman, R. Kliegman, and A. Arvin, Editors. 2015, WB Saunders Company: Philadelphia. p. 1459-1460.
2. Black-Payne, C., Bronchiolitis. Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment, 1993. 5: p. 205-218.
3. Kültürsay, N. and N. Tansuğ, Sürfaktan ve neonatal respiratuvar distres sendromunda ekzojen surfaktan kullanımı. ADU Tıp Fakültesi Dergisi, 2000. 1(2): p. 47-52.
4. Jobe, A.H., Surfactant metabolism, ed. I. M. Vol. 20. 1993. 683-696.
5. Fanaroff, A.A., The respiratory distress syndrome and its manegement. In: Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of The Fetus and Infant. 1992. 810-20.
6. Larry K. Pickering, M., red book. 28 ed. American Academy of Pediatrics: Respiratory syncytial virus In: Pickering LK. Report of the Comittee on Infectious Diseases 2009. 560-562,597,602,874.
7. Nermin Güler, G.K., Akut bronşiolit, in Pedyatri, O. Neyzi and T. Ertuğrul Editors. 2010, Nobel Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 1086-1087.
8. M.Kliegman, R., Pedyatrik Tanı Ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar, ed. P.D.N. NARLI2007: Nobel Kitabevi.
9. Derneği, T.T., TÜRK TORAKS DERNEĞİ AKUT BRONŞİYOLİT TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU. 2009. 10: p. 1-7.
10. Baker, R.C., Pediatric Primary Care: Ill-Child Care2001: Lippincott Williams & Wilkins. 5-8.
11. Hoebee, B., L. Bont, E. Rietveld, et al., Influence of Promoter Variants of Interleukin-10, Interleukin-9, and Tumor Necrosis Factor- α Genes on Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. Journal of Infectious Diseases, 2004. 189(2): p. 239-247.
12. Loughlin, G.M. and A. Moscona, The cell biology of acute childhood respiratory disease: therapeutic implications. Pediatric clinics of North America, 2006. 53(5): p. 929-959.
13. Welliver, R., T. Kaul, M. Sun, et al., Defective regulation of immune responses in respiratory syncytial virus infection. The Journal of Immunology, 1984. 133(4): p. 1925-1930.
14. Lüfgren, J., M. Rămet, M. Renko, et al., Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants. Journal of Infectious Diseases, 2002. 185(3): p. 283-289.
15. Yüksel, H., A. Türkeli, Ö. Yılmaz, et al., Çocukluk çağında bronşiyolitler: Etiopatojenez ve immünolojik akciğer hasarındaki yenilikler Çağrılı Yazar. Türk Pedyatri Arşivi, 2010. 45(2): p. 75-80.
16. Davies, C., D. Waters, and A. Marshall, A Systematic Review of the Psychometric Properties of Bronchiolitis Assessment Tools. Journal of Advanced Nursing, 2016: p. 1-16.

17. Fitzgerald, D.A. and H.A. Kilham, Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Medical journal of Australia*, 2004. **180**(8): p. 399-404.
18. Long, S.S., L.K. Pickering, and C.G. Prober, Principles and practice of pediatric infectious diseases 2008: Churchill Livingstone. 231-235.
19. Eisenhut, M., Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Critical care*, 2006. **10**(4): p. 1-2.
20. Kliegman, R.M., Nelson Textbook of Pediatrics, ed. R.M. Kliegman. Vol. 2. 2015. 1126-1129.
21. Okutan, Ö. and C. Çeltik, Akut Bronşiolitlerde Güncel Bilgiler. *STED*, 2005. **14**(1): p. 5-7.
22. Horton, R., *Lancet in Bronchiolitis*, R. Horton, S. RL, and O. PJ., Editors. 2006. p. 312-22.
23. Castro-Rodríguez, J.A., C.J. Holberg, A.L. Wright, et al., A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000. **162**(4): p. 1403-1406.
24. Guilbert, T.W., W.J. Morgan, M. Krawiec, et al., The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Controlled clinical trials*, 2004. **25**(3): p. 286-310.
25. Bush, A., Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J*, 2007. **16**(1): p. 7-15.
26. Bialy, L., M. Smith, T. Bourke, et al., The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 2006. **1**(4): p. 939-947.
27. Perrotta, C., Z. Ortiz, and M. Roque, Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old, in *The Cochrane Library* 2005. p. 2-4.
28. Guest, K. and M. O'Brien, Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician*, 2004. **69**: p. 325-30.
29. Hartling, L., R.M. Fernandes, L. Bialy, et al., Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011. **342**: p. 1714-1715.
30. Kellner, J.D., A. Ohlsson, A.M. Gadomski, et al., Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 1996. **150**(11): p. 1166-1172.
31. Schuh, S., G. Canny, J.J. Reisman, et al., Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *The Journal of pediatrics*, 1990. **117**(4): p. 633-637.
32. Muething, S., P.J. Schoettker, W.E. Gerhardt, et al., Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. *The Journal of pediatrics*, 2004. **144**(6): p. 703-710.
33. Kadir, M.A., A. Mollah, R. Basak, et al., Comparative efficacy of combined nebulized salbutamol with ipratropium bromide and nebulized adrenaline to treat children with acute bronchiolitis. *Mymensingh medical journal: MMJ*, 2009. **18**(2): p. 208-214.
34. VARKAL, M.A., İ. YILDIZ, and E. ÜNÜVAR, AKUT BRONŞİYOLİTTE GÜNCEL YAKLAŞIM. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2016. **79**(2): p. 85-89.

35. Kristjansson, S., K.L. Carlsen, G. Wennergren, et al., Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Archives of disease in childhood*, 1993. **69**(6): p. 650-654.
36. Wainwright, C., L. Altamirano, M. Cheney, et al., A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 2003. **349**(1): p. 27-35.
37. Scarfone, R.J., Controversies in the treatment of bronchiolitis. *Current opinion in pediatrics*, 2005. **17**(1): p. 62-66.
38. Karadag, B., O. Ceran, G. Guven, et al., Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis—a clinical trial. *Respiration*, 2007. **76**(3): p. 283-287.
39. Hartling, L., N. Wiebe, K. Russell, et al., A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2003. **157**(10): p. 957-964.
40. Walsh, P., J. Caldwell, K.K. McQuillan, et al., Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Academic Emergency Medicine*, 2008. **15**(4): p. 305-313.
41. Garrison, M.M., D.A. Christakis, E. Harvey, et al., Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2000. **105**(4): p. e44-e44.
42. Blom, D.J., M. Ermers, L. Bont, et al., Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *The Cochrane Library*, 2007: p. 4-7.
43. Corneli, H.M., J.J. Zorc, P. Mahajan, et al., A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 2007. **357**(4): p. 331-339.
44. Patel, H., R. Platt, and J.M. Lozano, Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane Library*, 2008: p. 12-18.
45. Covar, R.A. and J.D. Spahn, Treating the wheezing infant. *Pediatric clinics of North America*, 2003. **50**(3): p. 631-654.
46. Plint, A.C., D.W. Johnson, H. Patel, et al., Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 2009. **360**(20): p. 2079-2089.
47. Hodge, D. and P. Chetcuti, RSV: Management of the acute episode. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2000. **1**(3): p. 215-220.
48. Levin, M.J., Treatment and prevention options for respiratory syncytial virus infections. *The Journal of pediatrics*, 1994. **124**(5): p. S22-S27.
49. Davison, C., K.M. Ventre, M. Luchetti, et al., Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2004. **5**(5): p. 482-483.
50. Mandelberg, A., G. Tal, M. Witzling, et al., Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *CHEST Journal*, 2003. **123**(2): p. 481-487.

51. Kuzik, B.A., S.A. Al Qadhi, S. Kent, et al., Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *The Journal of pediatrics*, 2007. **151**(3): p. 266-270. e1.
52. Zhang, L., R.A. Mendoza-Sassi, C. Wainwright, et al., Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *The Cochrane Library*, 2008.
53. Women's, N.C.C.f. and C.s. Health, *Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children*. 2015: p. 4-6.
54. Amirav, I., A.S. Luder, N. Kruger, et al., A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics*, 2008. **122**(6): p. e1249-e1255.
55. Bisgaard, H., A. Flores-Nunez, A. Goh, et al., Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2008. **178**(8): p. 854-860.
56. Bisgaard, H., A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2003. **167**(3): p. 379-383.
57. Ventre, K., M. Haroon, and C. Davison, Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *The Cochrane Library*, 2010: p. 5-6.
58. Cambonie, G., C. Milési, S. Fournier-Favre, et al., K1/256–Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2006. **7**: p. S313-S314.
59. Yalaz, M. and N. Kültürsay, Respiratuar sinsisyal virus enfeksiyonu ve riskli bebeklerde palivizumab profilaksisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2014. **57**(3): p. 200-213.
60. Wright, J.R., Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nature Reviews Immunology*, 2005. **5**(1): p. 58-68.
61. Yurdakök, M., Respiratuar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006. **49**: p. 229-246.
62. Kültürsay, N., Ö. Uygur, and M. Yalaz, Yenidoğan döneminde sürfaktan kullanımı-bilinenler, halen araştırılanlar, araştırılması gerekenler. *Türk Ped Arş*, 2014. **49**: p. 1-12.
63. Peker, E., E. Kırımı, M. Köstü, et al., Yenidoğanda sürfaktan uygulaması: güncel derleme. *Van Tıp Dergisi*, 2010. **17**: p. 62-8.
64. Mallory Jr, G., Surfactant proteins: role in lung physiology and disease in early life. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2001. **2**(2): p. 151-158.
65. Kishore, U., T.J. Greenhough, P. Waters, et al., Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Molecular immunology*, 2006. **43**(9): p. 1293-1315.
66. Haataja, R., M. Rämetsä, R. Marttila, et al., Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Human molecular genetics*, 2000. **9**(18): p. 2751-2760.
67. Rämetsä, M., R. Haataja, R. Marttila, et al., Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *The American Journal of Human Genetics*, 2000. **66**(5): p. 1569-1579.

68. Cole, F.S., A. Hamvas, and L.M. Noguee, Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatric research*, 2001. **50**(2): p. 157-162.
69. Hallman, M. and R. Haataja. Surfactant protein polymorphisms and neonatal lung disease. in *Seminars in perinatology*. 2006. Elsevier.
70. Mulugeta, S. and M.F. Beers, Processing of surfactant protein C requires a type II transmembrane topology directed by juxtamembrane positively charged residues. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. **278**(48): p. 47979-47986.
71. Glasser, S.W., M.S. Burhans, T.R. Korfhagen, et al., Altered stability of pulmonary surfactant in SP-C-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. **98**(11): p. 6366-6371.
72. Noguee, L.M., S.E. Wert, S.A. Proffit, et al., Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000. **161**(3): p. 973-981.
73. Clark, H. and L.S. Clark. The genetics of neonatal respiratory disease. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2005. Elsevier.
74. Hansen, S., B. Lo, K. Evans, et al., Surfactant protein D augments bacterial association but attenuates major histocompatibility complex class II presentation of bacterial antigens. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2007. **36**(1): p. 94-102.
75. Whitsett, J.A., S.E. Wert, and Y. Xu, Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Neonatology*, 2005. **87**(4): p. 283-287.
76. Nussbaum, R., R. McInnes, and H. Willard, Genetic variation in individuals: Mutation and polymorphism, in *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2005. p. 187-205.
77. Tatlı Güneş, B., Respiratuar sinsityal virus ile Respiratuar sinsityal virus dışı bronşiyolit geçiren çocuklarda tekrarlayan hışıltı, atopi riski ve serum interlökin-4, interlökin-13, interferon-gama düzeylerinin karşılaştırılması, 2010, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
78. Drysdale, S.B., M. Prendergast, M. Alcazar, et al., Genetic predisposition of RSV infection-related respiratory morbidity in preterm infants. *European journal of pediatrics*, 2014. **173**(7): p. 905-912.
79. McCormack, F.X. and J.A. Whitsett, The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung. *The Journal of clinical investigation*, 2002. **109**(6): p. 707-712.
80. El Saleeby, C.M., R. Li, G.W. Somes, et al., Surfactant protein A2 polymorphisms and disease severity in a respiratory syncytial virus-infected population. *The Journal of pediatrics*, 2010. **156**(3): p. 409-414. e4.
81. Thomas, N.J., S. DiAngelo, J.C. Hess, et al., Transmission of surfactant protein variants and haplotypes in children hospitalized with respiratory syncytial virus. *Pediatric research*, 2009. **66**(1): p. 70-73.
82. Lahti, M., J. Löfgren, R. Marttila, et al., Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatric research*, 2002. **51**(6): p. 696-699.
83. Ampuero, S., V. Luchsinger, L. Tapia, et al., SP-A1, SP-A2 and SP-D gene polymorphisms in severe acute respiratory syncytial infection in Chilean infants. *Infection, Genetics and Evolution*, 2011. **11**(6): p. 1368-1377.

84. To, K.K., J. Zhou, Y.-Q. Song, et al., Surfactant protein B gene polymorphism is associated with severe influenza. *CHEST Journal*, 2014. **145**(6): p. 1237-1243.
85. Karjalainen, M.K., J.M. Huusko, A. Tuohimaa, et al., A study of collectin genes in spontaneous preterm birth reveals an association with a common surfactant protein D gene polymorphism. *Pediatric research*, 2012. **71**(1): p. 93-99.
86. Kawasaki, Y., K. Endo, K. Suyama, et al., Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatric pulmonology*, 2011. **46**(1): p. 18-22.
87. Sorensen, G.L., M. Dahl, Q. Tan, et al., Surfactant Protein-D–Encoding Gene Variant Polymorphisms Are Linked to Respiratory Outcome in Premature Infants. *The Journal of pediatrics*, 2014. **165**(4): p. 683-689.
88. García-Laorden, M., F.R. de Castro, J. Solé-Violán, et al., Influence of genetic variability at the surfactant proteins A and D in community-acquired pneumonia: a prospective, observational, genetic study. *Critical care*, 2011. **15**(1): p. 1-2.
89. Ishii, T., K. Hagiwara, K. Kamio, et al., Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. *European Journal of Human Genetics*, 2012. **20**(2): p. 230-235.
90. Stray-Pedersen, A., Å. Vege, S.H. Opdal, et al., Surfactant protein A and D gene polymorphisms and protein expression in victims of sudden infant death. *Acta Paediatrica*, 2009. **98**(1): p. 62-68.
91. Zhang, S., X. Zhang, Q. Li, et al., Surfactant protein B gene polymorphisms is associated with risk of bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015. **8**(3): p. 2971-2972.
92. Abuelhamed, W.A., N. Zeidan, W.A. Shahin, et al., Human surfactant proteins A2 (SP-A2) and B (SP-B) genes as determinants of respiratory distress syndrome. *Indian pediatrics*, 2015. **52**(5): p. 391-394.