

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

**HİŞİLTİLİ ÇOCUKLARDA SURFAKTAN A VE SURFAKTAN D
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Remziye (KIRMIZI) ALTIN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cemalettin Dost ZEYREK

ŞANLIURFA
2015

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

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA SURFAKTAN A VE SURFAKTAN D
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Remziye (KIRMIZI) ALTIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Cemalettin Dost ZEYREK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19.08.2014 tarih ve 14116 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2015

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Prof. Dr. Cemalettin Dost ZEYREK'e teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Doç. Dr. Bülent KOCA, Doç. Dr. Mustafa ÇALIK ve Yrd. Doç. Dr. Yeşim OYMAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki hocamız Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

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

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

Dr. Remziye ALTIN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR	X
ÖZET	XII
SUMMARY	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hışılıtlı Çocuk	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Hışılıtlı Çocuklarda Yaş'a Göre Etyolojik Faktörler	3
2.1.2.1.Süt Çocukluğu	3
2.1.2.2.Okul öncesi çağ	4
2.1.2.3.Okul çağı ve Adolesans dönemi	5
2.1.2.4.Süt Çocukluğunda Hışılıtlı	5
2.1.2.5.Oyun ve Okul Öncesi Çocuklar	6
2.1.3.Hışılıtlı İmmünolojisi	7
2.1.3.1. Sitokin Disregölasyonu ve Hışılıtlı	8
2.1.3.2. Doğal Interferon Cevapları	8

2.1.3.3. Mukozal IgA cevapları	9
2.1.3.4. Doğal Proinflamatuvar Cevaplar	10
2.1.3.5. Myeloid İmmün Hücreler	11
2.1.3.6. Doğal Tip-2 Sitokin Cevapları	11
2.1.4. Klinik Tanı	12
2.1.5. Ayırıcı Tanı	13
2.1.5.1. Tipik hışıltı	13
2.1.5.1.1. Geçici Erken Hışıltı	14
2.1.5.1.2. Non-Atopik	15
2.1.5.1.3. Geç başlangıçlı hışıltı /Atopik Hışıltı	16
2.1.5.2. Atipik Hışıltı	18
2.1.6. Hışıltı Fenotiplerinin Uzun Dönem Sonuçları	21
2.1.7. Fizik Muayene	21
2.1.7.1. İnspeksiyon	21
2.1.7.2. Palpasyon	21
2.1.7.3. Perküsyon	22
2.1.7.4. Oskültasyon	22
2.1.7.5. Raller	22
2.1.8. Radyografi	23
2.1.8.1. Bilgisayarlı Tomografi	23
2.1.8.2. Baryumlu Grafiler	23
2.1.9. Solunum Fonksiyon Testleri	24

2.1.10. Laboratuvar	23
2.1.10.1. Balgam kültürleri	24
2.1.10.2. Ter Testi	25
2.1.10.3. Diğer Çalışmalar	25
2.1.10.4. Bronkoskopi	25
2.1.10.5. Nazofaringoskopi	26
2.1.10.6. Bronkoalveolar Lavaj	26
2.1.10.7. Exhale NO	26
2.1.11. Hışıltılı Çocukta Tedavi	26
2.2.Surfaktan	27
2.2.1. Sentez ve Sekresyon	29
2.2.2. Surfaktan Protein A	30
2.2.3. Surfaktan Protein D	31
2.2.4. Surfaktan Protein B	31
2.2.5. Surfaktan Protein C	32
2.2.6. Allerjik Havayolu Hastalığında Surfaktan Proteinleri	32
2.2.7.Allerjik Havayollarında Enfeksiyonla İndüklenen Alevlenmelerde Surfaktanların Rolü	36

3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.Test Prensibi	40
3.2.İstatistiksel Analizler	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	49
6. KAYNAKLAR	50

TABLO LİSTESİ**SAYFA NO**

Tablo 1. Modifiye astım prediktif indeksi	17
Tablo 2. Hışılıtlı çocukta yaşlara göre etyolojik faktörler	20
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demoğrafik özellikleri	41
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun SP-A ve SP-D değerleri	41
Tablo 5. SP-A ve SP-D düzeyinin atak sayısı ile ilişkisi	42
Tablo 6. SP-A ve SP-D düzeylerinin wbc, crp, total IgE ile korelasyon değerleri	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Hışılıya immün cevap	10
Şekil 2. Çocukluk çağında hışılı prevelansının yaşlara göre seyri	12
Şekil 3. Geçici erken hışılıtnın yaşa göre seyri	15
Şekil 4. Nonatopik hışılı yaşa göre seyri	16
Şekil 5. Atopik hışılı yaşa göre seyri	16
Şekil 6. SP-A ve SP-D'nin enflamatuar süreç üzerine etkisi	35
Şekil 7. Mikoplazma pnömonia infeksiyonu ve surfaktan ilişkisi	37
Şekil 8. Hışılıtlı çocuklarda SP-A seviyesi	43
Şekil 9. Hışılıtlı çocuklarda SP-D seviyesi	43

KISALTMALAR

SP-A	: Surfaktan Protein A
SP-D	: Surfaktan Protein D
SP-B	: Surfaktan Protein B
SP-C	: Surfaktan Protein C
LAM	: Lenfadenomegali
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
ng/g	: Nanogram/ gram
ng/ml	: Nanogram/mililitre
RSV	: Respiratuvarsinsityal virüs
Th2	: T-Helper 2
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CSF	: Koloni stimulan faktör
TÖF	: Trakeoözofageal fistül
BPD	: Bronkopulmonerdisplazi
RV-C	: Rinovirusun –C
IFN-γ	: İnterferon gama
NK	: Natürel killer
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
sIgA	: SekretuarIgA
BAFF	: TNF ailesinden B-hücre aktive edici faktör
IL-1B	: İnterlökin 1-B

TSLP	: T imik stromallenfopoetinler
BHR	: Bronş aşırı duyarlılığı
SFT	: Solunum fonksiyon testi
NO	: Nitrik oksit
MBL	: MannoZ bağlayıcı lektin
CL-L1	: Karaciger kollektini-1
CL-P1	: Plasenta kollektini-1
CL-43	: 43kDa'luk kollektin
CL-46	: 46kDa'luk kollektin
TM	: Tübülermyelin
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SIgE	: Spesifik immunglobülin E
TIgE	: Total immunglobülin E

ÖZET

HIŞILTILI ÇOCUKLARDA SURFAKTAN A VE SURFAKTAN D DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Remziye (KIRMIZI) ALTIN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışma ile üç ve daha fazla atak geçiren hisiltılı çocuklar ile kontrol grubunda akciğerin doğal savunmasında görevli kollektin ailesinden surfaktan protein A(SP-A) ve surfaktan protein D(SP-D) düzeyi bakılarak iki grup arasında anlamlı fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya en az üç kez hisiltılı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arasındaki 45 çocuk(E/K) ile genel çocuk polikliniğine başvuran benzer yaş grubundaki sağlıklı 41 çocuk(E/K) alındı. Hastalar gebelikte sigara maruziyeti olmayan ve evde sigara içilmeyen ailelerden seçildi. Hastaların astmatik olmaması açısından sIgE'si negatif ve atopi öyküsü olmayan ailelerden seçildi. Çocuklara ve ailelerine sosyo - demografik özelliklerini inceleyen anket uygulandı. Kontrol grubu aynı yaştaki ve sosyo - demografik durumları hasta grubuyla uyumlu çocuklardan seçildi. Periferik kandan biyokimya tüplerine alınan serum örneklerinde ELİSA yöntemi ile serum SP-A ve SP-D düzeyleri ölçüldü. SPSS 18 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 45 hisiltılı çocuk hastasının ortalama yaşları 22,4±8,4 ay, 41 kontrol grubunun ortalama yaşları 19,4±8,3 ay idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunun ortalama serum SP-D düzeyleri 109,8±28,1ng/ml olarak saptanırken, sağlıklı grupta 80,5±20,2ng/ml olarak ölçüldü.

Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu($p=0.001$). Serum SP-A düzeyi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p=0.17$)

Sonuç: Hışılıtlı çocuklarda akciğer doğal savunma sisteminde etkili serum SP-D düzeyinin sağlıklı çocuklara göre yüksek olması tekrarlayan hışılıtlı ataklarının inflamatuvar etkisine antiinflamatuvar yanıt olarak serumda yükseldiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hışılıtlı, Çocuk, SP-A, SP-D

SUMMARY

EVALUTION OF SURFACTANT A AND SURFACTANT D LEVELS IN WHEEZY CHILDREN

Dr. Remziye (KIRMIZI) ALTIN

Dissertation in Department of Pediatrics

Objective: We aimed to identify whether there is a difference between wheezy children with three or more episodes and controls for levels of surfactant protein A (SP-A) and surfactant protein D (SP-D), which are part of collectin family and take part in natural defense mechanism of lungs.

Methods: We included 45 children (M/F) between the ages of 0-3 years who applied to general pediatrics clinic with a history of at least three wheezing episodes and 41 healthy controls (M/F). Subjects were chosen from children who were not exposed to smoking during pregnancy and whose families do not smoke cigarettes at home. We chose children with negative sIgE and without atopy history to exclude probability of asthma. We conducted a questionnaire to both families and children for sociodemographic features. Controls were chosen from children who were similar in terms of age and socio-demographic features. We analyzed serum SP-A and SP-D levels with ELISA method from samples taken into biochemistry vials. We made analysis with SPSS 18 software. P values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

Results: Average age of 45 wheezy children was $22,4\pm 8,4$ months, while it was $19,4\pm 8,3$ months for controls. There was no statistically significant difference for age and gender between two groups. We identified $109,8\pm 28,1$ ng/ml serum SP-D levels in average for wheezy children group, while it was $80,5\pm 20,2$ ng/ml for controls. This value was significantly higher in wheezy children group ($p=0.001$). Serum SP-A levels were not statistically different between two groups ($p=0.17$).

Conclusion: Higher levels of serum SP-D which is effective in natural defense mechanism of lungs in wheezy children show that serum SP-D levels increase due to inflammatory effect of repetitive wheezing episodes.

Keywords: Wheezing, Children, SP-A, SP-D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hışıltı; solunum yollarının obstrüktif patolojilerinde oluşan ekspiratuvar bir sestir. Fakat bazen zorlu ekspirasyon sırasında normal olarak duyulabilir. Havanın obstrüktif hava yollarında yaptığı turbulans ve havayolları çeperlerinin oluşturduğu titreşime bağlı olarak gelişir, benign kendini sınırlayan bir süreç ya da önemli bir hastalığın semptomu olabilir. 3 yaşından küçük çocuklarda hışıltı 1 aydan fazla sürmüş ve/veya 3 veya daha fazla atak geçirilmiş ise “wheezy child” olarak adlandırılır. Değişik çalışmalar 1 yaşından küçük çocukların %10-15’inin en az bir kez hışıltı ile birlikte seyreden bir solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan ulusal bir araştırmada hışıltı prevalansının 2-3 yaş çocuklarda %26, 9-11 yaş arasında ise %13 olduğu gösterilmiştir (2). Türkiye’de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada hışıltı prevalansı %15,1 olarak bulunmuştur (3). Hışıltı insidansı %30 ile 2-6 ay arasında en yüksektir. 3 çocuktan biri 3 yaşından önce en az bir kez akut hışıltı atağı geçirmektedir. Atopi varlığı, aile öyküsü gibi genetik nedenler, sık viral enfeksiyon geçirme ve sigaraya maruz kalma gibi çevresel nedenler persistan hışıltı için risk faktörüdür (4). Her yaşta farklı etyolojik nedenleri vardır. En sık nedenler; astım, alerji, gastroözefageal reflü(GÖR) ve enfeksiyonlardır. En sık etken olan patojenler 3 yaş altında RSV(Respiratuvar sinsityal virüs) ve influenzavirüs iken 3-18 yaş arasında ise rhinovirüsdür (5, 6).

Surfaktanlar; tip II alveoler epiteliyal hücrelerce salgılanan, alveol ve küçük havayollarını kaplayan bir fosfolipid ve protein kompleksidir. %90 nötr lipitler , %10 proteinlerden oluşmaktadır. Protein bileşeni; serum proteinleri ve 4 surfaktan ilişkili proteinden (SP) oluşur. Bunlar surfaktan protein A,B,C, ve D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) olarak adlandırılmaktadır. SP-B ve SP-C hidrofobik olan, yüzey gerilimini azaltan ve kompliyansı arttıran kısımdır (7). Bilinen fonksiyonları alveol duvarını uygun bir nemlilikte tutmak; pasif ekspirasyon esnasında daha kolay elastik büzülme için sabit esansiyel bir faktör olarak rol oynamak; hava-sıvı tabakasında yüzey gerilimini azaltarak alveollerin stabilizasyonunu sağlamak ve ekspirasyon esnasında küçük alveollerin kollapsını ve daha büyük alveollere yapışmasını önlemek, kapiller ve interstisyel sıvıların alveoller içerisine infiltrasyonuna karşı direnç oluşturmaktır. SP-A ve SP-D ise nispeten hidrofilik olup, doğal bağışıklıklığın bir komponentini oluşturan kollektin ailesinden olan yüzey tanıma

molekülleridir. Akciğer savunma sisteminde etkilidir. İmmün sistemin patojenle ilk etkileşime geçerek tanımlayan öğeleri oldukları düşünülmektedir. Bunlardan alveoler sıvıda en fazla bulunan SP-A'nın yüksek afiniteli spesifik yüzey reseptörleri vasıtasıyla alveoler makrofajlara bağlandıkları ve fagositoz yeteneklerini artırdıkları kabul edilmektedir. Ayrıca SP-A pnömosit II ve makrofajlardan koloni stimulan faktör (CSF) salgılanmasını artırarak alveoler makrofajların kemotaksisini uyarmakta ve böylece çeşitli virus, bakteri ve mantarlara karşı akciğerin savunmasında bir opsonin olarak görev yapmaktadır. Bu proteinler makrofaj fonksiyonlarını stimüle ederken, surfaktan fosfolipidleri lenfosit aktiviteyi (antijen ve alloantijenlere karşı lenfoproliferasyon, B lenfositlerin immünglobülin üretimi ve doğal öldürücü hücre toksisitesi) inhibe etmektedirler. SP-A ve SP-D akciğer patolojilerinde enflamasyona sekonder olarak serum düzeylerinde artış olurken, akciğerdeki düzeylerinde azalma olmaktadır (8).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuran hastalarımızda serum SP-A ve SP-D düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiş ve kontrol grubunu oluşturan sağlam çocukların serum düzeyleri ile karşılaştırılarak hışıltı ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hışiltılı Çocuk

2.1.1.Giriş

Hışiltılı (wheezing); çocuklarda solunum yolu hastalıklarının sık görülen belirtisidir. Solunum yolu küçük havayollarında daralmayı gösteren, çoğunlukla ekspiratuar, bazen iki zamanlı duyulan, genellikle ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği ve kulakla da işitilebilen ince ıslığa ya da kedi hırıltısına benzer müzikal bir sestir. Bu ses tekli veya çoklu hava yolu daralmasına işaret eder. Ekspiratuar efor maksimal akım için gereken basıncı geçtiğinde hışiltılı oluşur. Genellikle pulmoner hastalıkların seyrinde oluşan inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödemin hava yollarını daraltması ile ortaya çıkar. Özellikle erken çocukluk çağında olmak üzere sık görülen bir başvuru yakınmasıdır. Sıklıkla süt çocukluğu döneminde rastlanmasına rağmen her yaşta görülebilir (1). ABD’de yapılan ulusal bir araştırmada hışiltılı prevalansının 2-3 yaş çocuklarda %26, 9-11 yaş arasında %13 olduğu gösterilmiştir (2). Türkiye’de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada hışiltılı prevalansı %15,1 olarak bulunmuştur (3). Hışiltılı, hastalarda tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir, uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Bu nedenle hışiltılı çocuk tanımlanırken hışiltının dört haftadan daha uzun sürmesi persistan hışiltılı, üç veya daha fazla atak şeklinde gelişmesi ise yineleyen hışiltılı olarak tanımlanmıştır. Her yaşta farklı etyolojik etkenler akut, persistan veya yineleyen hışiltılı nedeni olarak ortaya çıkabilirler.

2.1.2.Hışiltılı Çocuklarda Yaşa Göre Etiyolojik Faktörler

2.1.2.1.Süt Çocukluğu

- Konjenital malformasyonlar

Trakeo-bronşial anomaliler

Vasküler anomaliler

Mediastinal etkenler

- Aspirasyonlar

Gastroözofageal reflü (GÖR)

Faringeal inkoordinasyon

Trakeoözofageal fistül (TÖF)

Laringo trakeo özofageal yarık

- Konjenital kalp hastalığı

- Kistik fibrozis

- Tüberküloz

- Viral enfeksiyonlar

Respiratuvar sentitial virus (RSV)

Parainfluenza tip 3 (PIV)

Influenza virusu

Adenovirus

- Hipokalsemi

- Bronkopulmoner displazi (BPD)

2.1.2.2.Okul öncesi çağ

- Astım

- Viral enfeksiyonlar: RSV, İnfluenza, PIV, Adenovirus

- Yabancı cisim aspirasyonu

- Kistik fibrozis

- Tüberküloz

- Gastroözofageal reflü (GÖR) - Maligniteler

- Konjenital kalp hastalığı (şantlar)
- Pulmoner hemosiderozis - Silier diskinezi
- Çevresel etkenler

2.1.2.3.Okul çağı ve Adolesans dönemi

- Sigara kullanımı
- Çevresel etkenler
- Viral enfeksiyonlar
- Astım
- Tüberküloz
- Malignite
- Silier diskinezi
- Kistik fibrozis
- Gastroözofageal reflü (GÖR)
- Hipersensitivite pnömonileri
- Vokal kord disfonksiyonu

2.1.2.4.Süt Çocukluğunda Hışılı

Bebeklerde hışılı atakları daha ciddidir. Hava yolları fizyolojik olarak dardır. Küçük hava yollarının direnci fazladır, elastikiyet azdır, yani kollapsa eğilimleri vardır. Kollateral ventilasyon azalmıştır. Bu farklar bebeklerde hışılının uzamasına yol açar. İyi oksijenize olurlar ama kulakla duyulan hışılıları vardır. Daha büyük çocuklarda respiratuvar enfeksiyonların hışılı oluşturma oranı düşer.

Hışıltılı bebeğe sebep olan risk faktörleri prematürite, konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, immün yetersizlik ve konjenital gastroözefageal malformasyonlardır. Hastalığın şiddetinin artmasına sebep olan nedenler olarak malnutrisyon, sigara, yoksulluk ve kalabalık ortamda yaşamak sayılabilir. Ayrıca genç yaş, çok sayıda doğum yapmak, ailede atopi hikayesinin olması, anne sütünden yoksun beslenme, daha büyük okula giden kardeşin olması diğer risk faktörleridir. Bebeklerde beslenme sırasında yutma koordinasyonunun sağlanamaması süt veya mama aspirasyonuna yol açarak hışıltıya yolaçabilir. Beslenme sırasında hıçkırma, öksürük ve akciğer grafisinde özellikle sağ üst ve alt lobda sebat eden infiltrasyonlar aspirasyonu düşündürmelidir. Gastroözefageal reflüde (GÖR) de aynı bulgular vardır. Yalnız öyküde kusma da vardır. Trakeaözefageal fistülün (TÖF) yol açtığı aspirasyonda ise ani siyanoz, öksürük ve izleyen hışıltı öyküsü alınır. Baryumlu özefagogramher zaman aspirasyona yol açan bu yapısal veya mekanik anormallikleri göstermeyebilir. Dikkat ve ısrarla beslenmeyi izlemek gerekir. Vasküler anomalilere bağlı hışıltı hayatın ilk haftalarında ortaya çıkar. Kalp oskültasyonu sırasında hem inspiratuvar hem ekspiratuvar olarak duyulur. Sağ ana bronşa, anormal sol pulmoner arter basısına ve çift aortik arkusa bağlı olan hışıltı yutma güçlüğü ile ortaya çıkabilir.

2.1.2.5.Oyun ve Okul Öncesi Çocuklar

Akut ani başlangıçlı hışıltıda yabancı cisim aspirasyonu açısından mutlaka boğulma, aspirasyon öyküsü aranmalıdır (9). Bebeklik çağında bahsedilen nedenler bu yaşta da devam eder, ancak başlangıç yaşı bir yaşından öncedir. Aspirasyon sendromlarında GÖR ve yutma disfonksiyonu araştırılmalıdır. Yutma disfonksiyonu nöromuskuler hastalık özellikle dejenetatif hastalık yoksa nadirdir. Hiler ve mediastinal lenf nodları bazen major bronküllere bası yaparak hışıltı oluşturabilirler. Filmede görülebilen genişlemiş lenfadenomegali (LAM) enfeksiyon veya tümörü işaret eder. Tüberküloz en sık LAM nedenidir ancak progressif seyreder. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ile birlikte. Tümörlerden en sık lösemi, lenfoma, lenfosarkom hiler LAM yapar. Hiler LAM'si olan tüm çocuklarda anemi, splenomegali, kemik ağrısı, ateş sorulmalıdır. Periferik yayma, kemik iliği ve lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Okul ve adölesan çağda hışıltının en önemli nedeni astımdır. Nöromuskuler hastalığı olan çocuklar hava yolu sekresyonlarını atamazlar. Bu da aspirasyon ve pnömoniye

yatkınlık yaratır. İmmotil siliya, kistik fibrozis, konjenital malformasyonlar çoğunlukla hayatın daha erken çağlarında ortaya çıkar. Sonuç olarak hışıltı her yaş gurubu için farklı nedenlerin rol aldığı çok etkenli bir semptomdur (4).

Solunum yollarının viral enfeksiyonları çocuklarda akut hışıltının en sık sebebidir ve hışıltı nedeni ile hospitalize edilen 3 yaşından küçük çocukların %90'ında saptanır. Kuzey yarımkürede kış aylarının ortasında gelişen okul öncesi dönemi hışıltı ve özellikle de 6 aydan küçük bebeklerdeki hışıltıda respiratuvar sinsityal virüs (RSV), insan metapnömovirüs ve influenza virüs yaygın olarak saptanan patojenlerdir. Okul çocukları ve adolesanlarda ise atipik bakteriler; Mycobacteria pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae enfeksiyonlarına daha sık rastlanır. Fakat yaşamın ilk 6 aylık döneminde alt solunum yolu hastalığı olan bebeklerin %24 kadarında Chlamydia trachomatis için yapılan test pozitif saptanabilir. 7Yılın diğer aylarında özellikle de ilkbahar ve sonbaharda rinovirus (RV) büyük çocuklar ve yetişkinler arasında astım ile ilişkili en sık saptanan viral patojen olmaya devam etmektedir. Rinovirusun yeni tanımlanan ve RV-C olarak adlandırılan bir grubu da kış aylarının ortasında yaygın olarak görülebilir (10,11).

2.1.3.Hışıltı İmmünolojisi

Virüsler ile solunum yolu enfeksiyonunun en önemli komplikasyonu tekrarlayan hışıltı ataklarıdır. Virüsler, antijenik olduğundan ve antikor cevabını başlatabildiğinden, solunum yolu virüslerinin IgE antikor yapımını stimule etmesi beklenen bir olaydır. Virüs spesifik IgE antikorunun yüksekliği ile klinik patern ve hava yolu hastalığının görülüşü arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (12). Özellikle RSV olmak üzere bazı viral enfeksiyonlar yaşamın ilk on yılında astım başlangıcına katkıda bulunmaktadır (13). 1 yaşına gelmiş infantların %50-65'i, 2 yaşındakilerin ise tamamına yakını RSV enfeksiyonu geçirirler. Bu da RSV'nin tekrarlayan hışıltı ile ilişkili olduğunu ancak tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir (14).

2.1.3.1.Sitokin Disregülasyonu ve Hışılı

Hışılı ve astım gelişiminin sadece viral faktörlerle açıklanamaması nedeniyle çalışmalar sitokin disregülasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. TH1/TH2 inbalansı astım gibi çeşitli atopik hastalıkların başlangıcına katkıda bulunur (15). İnterferon gama(IFN- γ) infant dönemde respiratuar hastalıkların şiddetinin sınırlanmasında önemli bir rol oynar. IFN- γ fagosite edilen mikroorganizmaların nitrik oksit indüksiyonu yoluyla öldürülmesi için makrofaj stimülasyonunda, NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositlerin antiviral etkinliğinde kritik rol oynar (16). Bu nedenle IFN- γ üretiminde veya reseptöründe yetersizlik olan çocuklarda viral enfeksiyonlardaki klinik daha ağır olmaktadır (17). Riskli çocukların nonatopik normal kontrol gurubuna göre IFN- γ üretim kapasitesinin azaldığı saptanmıştır (15,18,19). Bu farklılık hayatın ilk dekadında çok belirgin olmasa da nonatopiklere göre atopik çocukların lenfositlerinde IFN- γ üretiminde azalma ilk yıllardan itibaren giderek artar (12).

Çocukların üçte birinde virüse bağlı hışılı gelişmektedir fakat hala neden bazı çocuklarda viral enfeksiyonda hışılı görülürken bazılarında görülmediği bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar anormal interferon yanıtlarının viral hışılıda etkilenen tek yolak olmadığını, bu sadece çocuklarda anlamlı olabilirse de alternatif yolakların araştırılması gerektiğini göstermiştir (20).

Virüsün tanınmasından sonra havayolu epitelyum hücreleri ve mukozal immün hücreler inflamasyon oluşumunda önemli role sahip doğal interferonlar, proinflamatuvar sitokinler ve diferansiyasyon faktörleri gibi bir takım mediatörler salgılar.

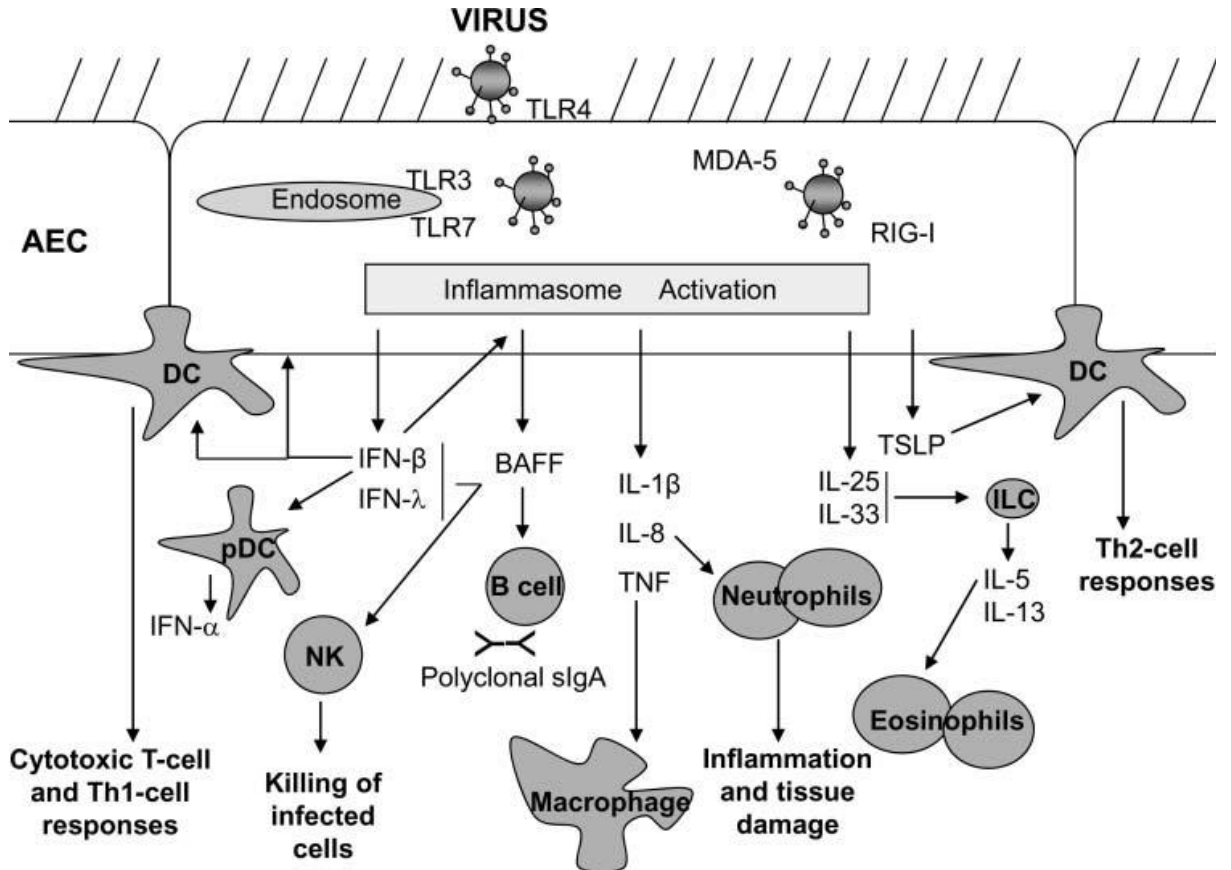
2.1.3.2.Doğal İnterferon Cevapları

Respiratuar virüsler inhalasyondan sonra havayolu epitelyal hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi konak mukozal immün hücrelerince karşılanırlar. Virüsler hücreye girdikten sonra havayolu epitelyal hücrelerde ve doğal immün hücrelerde IFN üretimini başlatırlar. Bununla birlikte IFN'ler; havayolu epitelyal hücrelerde antiviral genleri indükler,

enfekte hücrelerin programlanmış ölümünü tetikler ve natural killer hücreleri aktifleştirerek viral replikasyonu ve diğer hücrelerin enfeksiyonunu önler. Güncel kanıtlar astım, KOAH ve kistik fibrozis gibi daha öncesinde inflamatuvar akciğer hastalığı olan hastaların havayolu epitelyal hücrelerinde respiratuar viral enfeksiyona düşük IFN cevabı göstermişlerdir. Sonuçta artmış viral yük ortaya çıkmakta ve böylece artmış proinflamatuvar uyarılara neden olmaktadır (21).

2.1.3.3. Mukozal IgA cevapları

Sekretuar IgA (sIgA); respiratuar virüslere karşı mukozal savunmada önemlidir. TNF ailesinden B-hücre aktive edici faktör (BAFF); B-hücrelerini aktifleştirip proliferasyonlarını ve IgA salınımını indükleyebilir (22). İlk karşılaşmada bile, poliklonal sIgA'nın bir virüse bağlanıp nötralize edebilme şansı vardır (23).



Şekil 1. Hışıltıya immün cevap

2.1.3.4.Doğal Proinflamatuvar Cevaplar

Virüsün havayolu epitelyal hücreler ve immün hücrelerce tanınması; proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve growth faktörlerin üretimine neden olmaktadır. Bu faktörler arasında IL-1B, tümör nekrozis faktör, IL-8, granülosit koloni stimulating faktör ve granülosit makrofaj koloni stimulating faktör bulunmaktadır. Triantafilou ve arkadaşları (24); RSV'nin küçük hidrofobik kılıfının inflamazomu direk aktive edebildiğini tanımlamıştır ve bunu sellüler elektrolit dengesindeki değişikliklere neden olan viral iyon kanalları oluşmasına bağlamışlardır. Bu nedenle, RSV'nin kendisi hava yolu epitelyal hücrelerinde inflamatuvar cevapları tamamen aktive edebilir, böylece proinflamatuvar mediatörlerle nötrofiller, makrofajlar ve monositler gibi myeloid immün hücrelere önemli sinyaller yollanabilir ve konvansiyonel DC'lerin diferansiyasyonu ve aktivasyonu meydana gelebilir.

2.1.3.5.Myeloid Immün Hücreler

Makrofajların azalması hastalığı güçlendirirken, nötrofillerin azalması ağır influenza enfeksiyonunun bir türünde ağır hastalığı önlediği görülmüştür (25). Bu durum viral replikasyonu ve enflamasyonu kısıtlayabilen makrofajların aksine nötrofillerin doku hasarı ve ağır enflamasyonun önemli faktörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca nötrofil, etkin antiviral CD8 T hücre cevapları için gerekmektedir. İlginç olarak influenza ve RSV enfeksiyonunda periferik kan nötrofillerinde bulunan viral protein ve RNA, bu hücrelerin viral replikasyon ve yayılmasına aracılık ettiğini düşündürmüştür (26).

Akciğer DC'leri viral alt solunum yolu enfeksiyonunda aktive olmaktadır ve sayıları kronik hastalıklarda gittikçe artmaktadır (27). Profesyonel antijen sunucu hücreler olarak akciğer DC'lerinin; T-hücrelerini ve takip eden B-hücresi cevaplarını tetiklediği düşünülmektedir (28).

2.1.3.6.Doğal Tip-2 Sitokin Cevapları

Viral alt solunum yolu enfeksiyonu, doğal tip-2 sitokinler, timik stromal lenfopoetinler(TSLP), IL-25 ve IL-33 üretimine neden olduğu gözlenmiştir. TSLP; DC'lerin ve TH2-hücrelerinin güçlü uyarılmasına neden olur, bu da allerjik havayolu enflamasyonu destekleyebilir. TSLP'nin üretimi ve DC'deki etkileri IL-25, IL-33 ve IL-1B sitokinlerince güçlenmekte ve virüs indüklü inflamazom aktivasyonunu takiben mukozal makrofajlar ve AEC'lerce üretilmektedir. Hem IL-25 hem de IL-33 tip-2 sitokinler IL-5 ve IL-13'un güçlü üreticileri olan doğal lenfoid hücreleri aktiveştirebilir. Sonrasında ise antijen-spesifik T hücre yanıtı olmadan eozinofilik havayolu enflamasyonu, müköz hiperplazi ve havayolu hiperduyarlılığı gelişmektedir. Astım alevlenmeleriyle viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının yakın ilişkisi ve küçük çocuklarda astım gelişiminin artmış riski düşünöldüğünde, bu virüs-indüklü doğal tip-2 immün cevabın anlaşılması astımda gerekli olan koruma ve tedaviyi öngörmede yardımcı olacaktır (29).

Özetle, güncel araştırmalar hava yolu epitelyal hücrelerce ve doğal immün hücrelerce oluşturulan erken cevapların viral kontrolde önemli rolü olduğunu ve inflamasyonun, doku hasarının ve hastalığın şiddetini belirlediğini göstermektedir. Viral ve konak faktörler hışıltı ve atopili çocuklarda doğal immün yanıtın nasıl olacağını belirlemektedir.

2.1.4.Klinik Tanı

Hışıltı öyküsü almak önemlidir. Ebeveyn bilgi almak ve muayenede duyulan hışıltıyı doğrulamak için tek kaynaktır. Klinik tanı ile aile tarafından verilen bilgiyi karşılaştıran az sayıda çalışma vardır (30,31). Bir çalışmada 139 hasta değerlendirilmiş; hışıltı şikayetiyle gelen hasta yakınıyla hekim korelasyonu %50 uyumlu bulunmuştur (32). Ebeveynlerin %14 'ü hışıltıyı üst solunum yolu seslerini tanımlamak için kullanmıştır.

Öksürük sıklıkla hışıltıyla ilişkili bir semptomdur (33). Öksürüğün nedenini belirlemek hışıltının türü ve özelliğini belirlemeye yardımcı olabilir. Islak (yaş, balgamlı) öksürük tipik olarak enfeksiyon, inflamasyonda görülür. Bronşektazi, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi vs. için özelliğidir. Aşırı mukus üretimi vardır. Buna karşılık kuru öksürük; solunum yollarının bronkokonstrüksiyonunda görülür. Astım, bronkomalazi, yabancı cisim aspirasyonu, vasküler ringde duyulur. Ancak bu durumlara ikincil bir süreç eklenmesi karmaşık olabilir.

Hışıltı insidansı %30 ile 2-6 ay arasında en yüksektir (34). Tipik olarak bu infantlarda üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olarak başlar. İlerleyen öksürük, hışıltı ve hemen 3-5 gün içinde solunum sıkıntısı olur. Aşağı yukarı iki hafta içinde kademeli olarak iyileşme olur. Bu süreçte hastanın kliniğine uygun olarak bronkodilatatör ve sistemik glukokortikoidler kullanılır fakat antibiyotik, ekspektoran ve antihistaminikler kullanılmaz.

Beş yaş altı küçük çocuklarda astım tanısında yararlanılan bir başka yöntem ise kısa etkili inhale β 2-agonist veya kortikosteroid alımı ile semptomların kısa zamanda düzelmesi, tedaviye ara verildiğinde semptomların kötüleşmesidir. Küçük çocuklarda spirometrik testler, PEFmetre ölçümleri veya bronş aşırı duyarlılığını gösteren testlerin uygulanması çoğunlukla güvenilir sonuçlar vermediğinden tedaviye verilen yanıt tanıda yararlanılan en önemli kriterdir (36).

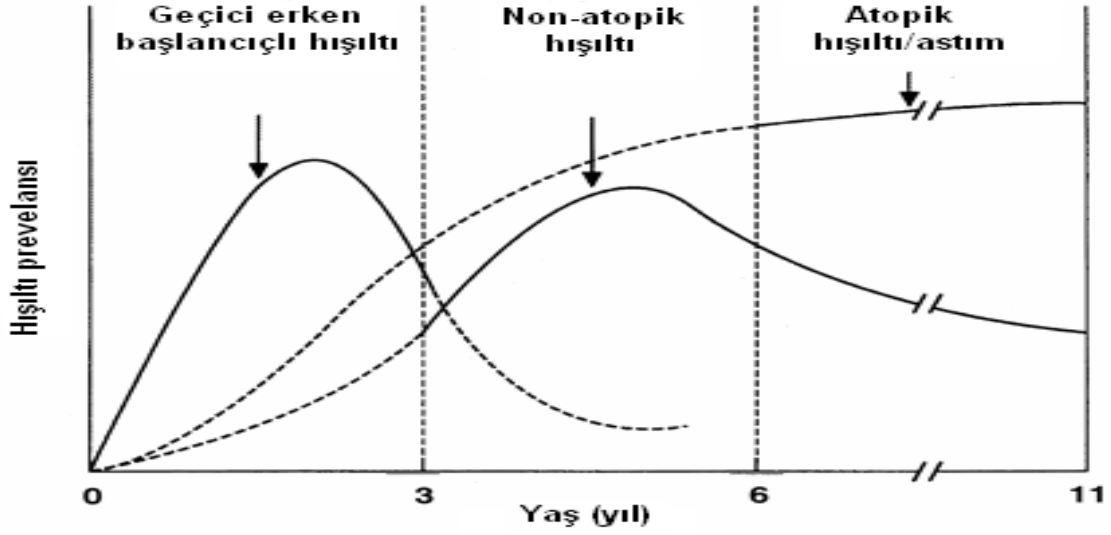
2.1.5. Ayrıcı Tanı

Hışıltı; çok sayıda hastalığa bağlı gelişebilmesi ve adlandırmada çeşitli karışıklıklar olması nedeniyle hışıltılı süt çocukları ve oyun öncesi çocuklar tipik ve atipik hışıltılı çocuklar olarak başlıca 2 gruba ayrılabilir. Tipik hışıltı; geçici, nonatopik ve atopik hışıltı olarak sınıflandırılır. Süt çocukluğu ve okul öncesi çocuklardaki hışıltının büyük çoğunluğu tipik hışıltıdır. Atipik hışıltı; gastroözefagial reflü, aspirasyonlar, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi, konjenital kardiyak ve pulmoner anomaliler, yabancı cisim, bronşiolitis obliterans gibi nadir nedenlere bağlıdır ve daha az sıklıkta görülür (37). Bu iki grubun birbirinden ayrılması özellikle atipik hışıltılı çocukların altta yatan hastalıklarına yönelik ayrıntılı değerlendirilmeleri yönünden önemlidir.

2.1.5.1. Tipik hışıltı

İki yaşın üstündeki çocuklarda yineleyen, inatçı hışıltı ataklarının üçte biri astım tanısı almaktadır. Bu ataklar çoğunlukla viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenmektedir. Genellikle bu çocuklarda hışıltı ile birlikte atopik stigmatlar vardır. Aile bireylerinde ıgE yüksekliği, astım, atopik dermatit, allerjik rinit gibi atopik bir hastalık görülebilir. Yine çocuğun kendisinde bir başka atopik hastalık (allerjik rinit, atopik dermatit) beraberinde bulunabilir. Ataklar egzersiz, soğuk hava inhalasyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, gülme, allerjen teması ile ortaya çıkabilir.

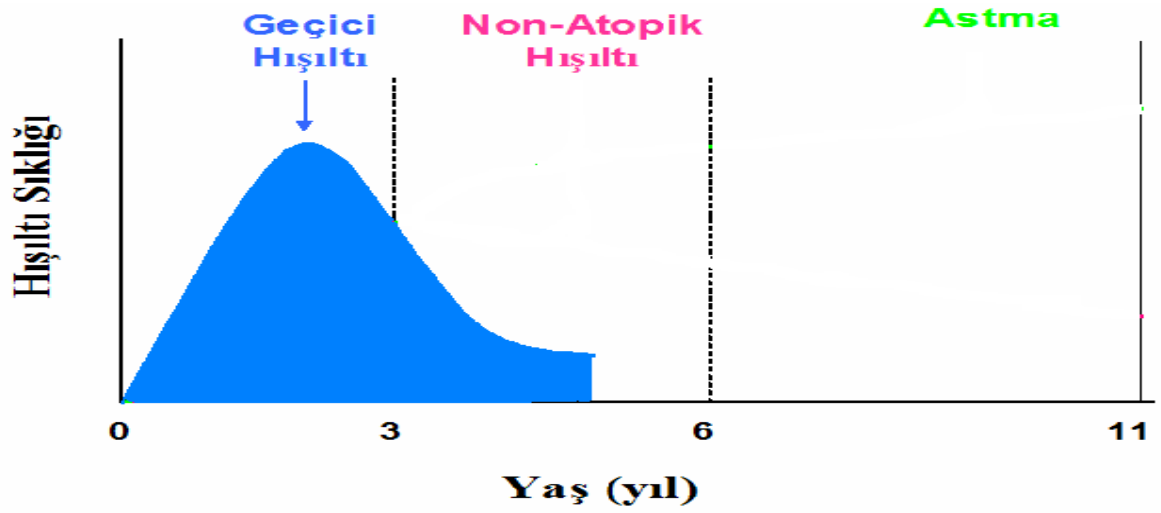
Bu tanımlanan kriterler genelde 3 yaşın üstündeki çocuklarda tanıya gitmede yardımcı olmaktadır. 0-3 yaş grubunda ise tanıya gitmede yeterli kriterler tam olarak gösterilememektedir. Bu konuda değişik araştırmacılar farklı kriterler saptamışlardır. Bu konuda Tucson'da Martinez ve arkadaşları (35) tarafından 1980 yılında yapılan çalışma bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmadır. 1246 bebek doğumdan itibaren izleme alınmış ve astım gelişimini etkileyen faktörler saptanmaya çalışılmıştır. Bu çocuklar 11 yaşına geldiklerinde risk faktörleri ve prognozları farklı 3 grup tanımlanmıştır. % 49 unda hışıltı semptomları saptanmış ve bu hışıltı ataklarının % 20 sinin geçici, % 14 ünün persistan, % 15 inin ise geç başlangıçlı olduğu görülmüştür. Bu araştırmaya göre 3 fenotip ortaya çıkmıştır (38).



Şekil 2. Çocukluk çağında hışıltı prevalansının yaşlara göre seyri(Tucson Çalışması)

2.1.5.1.1 Geçici Erken Hışıltı

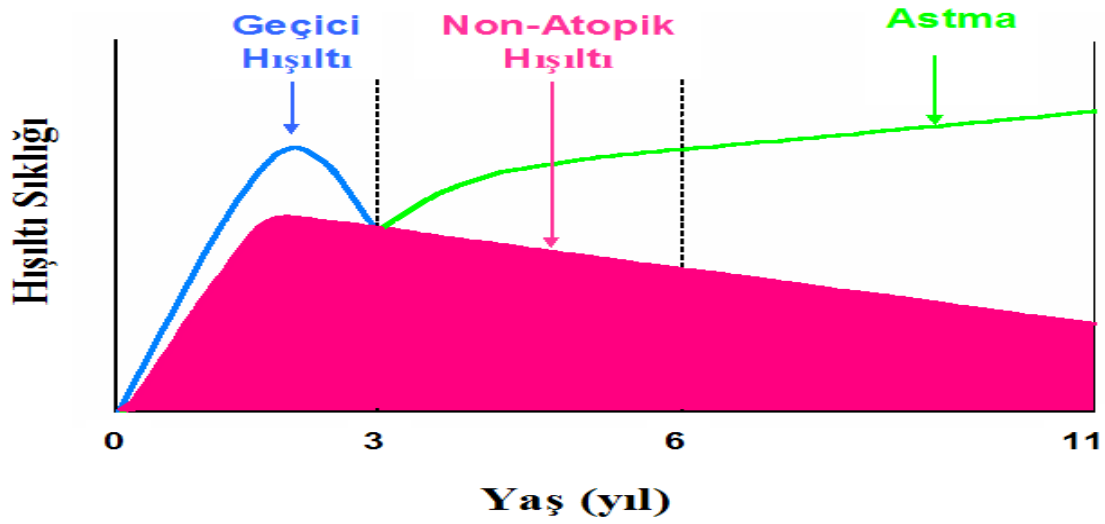
İlk üç yaşta ortaya çıkıp kaybolan hışıltıdır. Aile astım, atopi öyküsü yoktur. Ailede benzer şekilde kümelenme olabilir. Viral enfeksiyon sırasında hışıltı olur geçer. Düşük doğum ağırlığı, prematürite, anne sütü almamış olma, ebeveyn sigara içimi, kreşe erken gitme, evde kardeş varlığı, anne yaşının küçük olması, erkek cinsiyet, biberonla beslenme risk faktörleri arasındadır. Doğumda solunum fonksiyonları düşük, yaş ilerledikçe giderek düzelir, emsallerini tam yakalayamaz. 11. yaşta PEF değişkenliği, metakoline yanıtı yaşlılarına benzer. Bu grup hastalar erişkin hayatta sigara içerse KOAH olma ihtimalleri vardır.



Şekil 3. Geçici erken hışıltının yaşa göre seyri

2.1.5.1.2. Non-Atopik

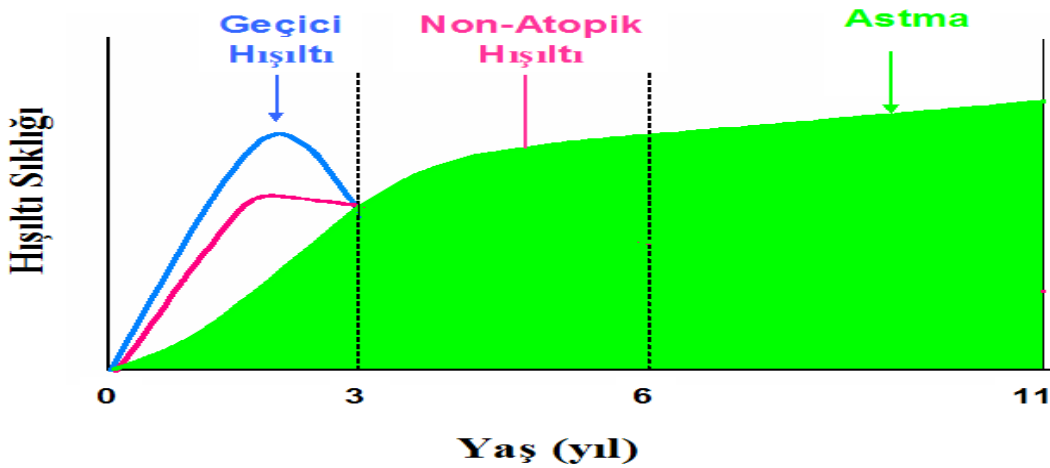
Bu çocuklardan genellikle akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan hışıltı olup, beraberinde sıklıkla atopi ve ailede allerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar genellikle okul çağına da devam eder, bazılarında semptomlar 12 yaşında da devam etmektedir. Solunum yolu tonüsünün kontrolunda değişiklik görülür. Bu durum; doğumsal yada enfeksiyonla ilişkili olabilir. RSV 10 yaşa kadar riski artırır. 13 yaştan sonra etkisizdir.



Şekil 4. Nonatopik hışiltı yaşı göre seyri

2.1.5.1.3. Geç başlangıçlı hışiltı /Atopik Hışiltı

Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin çağda da devam eder. Genelde özgeçmişlerinde atopi, sıklıkla atopik dermatit, ve ailede allerjik hastalık hikayesi vardır. Solunum yollarındaki patoloji astım ile uyumludur. Eozinofili, yüksek IgE düzeyi, bronşiyal hiperreaktivite ve erken aeroallerjen duyarlılığı vardır (39).



Şekil 5. Atopik hışiltı yaşı göre seyri

-Erken atopik hışıltı; Hastaların atopik hışıltısı 3 yaşın altında başlamışsa ve 6 yaşında devam ediyorsa SFT'leri daha kötü, bronşiyal hiperreaktiviteyi daha şiddetli, IgE düzeyleri daha yüksek bulunur.

-Geç atopik hışıltı; Hışıltı 3 yaşından sonra başlamış (6 yaşında hala olanlar), SFT'leri daha iyi, bronşiyal hiperreaktiviteyi daha hafif, IgE düzeyleri daha az yüksek bulunur.

Bu kategoriler incelendiğinde sık tekrarlayan hışıltı atakları, aktivite ile artan hışıltı ve/veya öksürük, viral enfeksiyonların eşlik etmediği gece öksürükleri ve semptomların üç yaş sonrasında devam etmesi astımı kuvvetle düşündüren faktörlerdir. Klinik pratikte geliştirilmiş bir indeksten yararlanılabilir. Bu indekste major ve minor kriterler vardır ve tekrarlayan hışıltısı olan üç yaş öncesi bir bebekte bir major risk veya iki minor risk varlığı bu bebekte astım semptomlarının 6 yaş sonrası da devam edebileceğine işaret eder.

Tablo 1. Modifiye astım prediktif indeksi (40).

Modifiye Astım Prediktif İndeksi	
Major Risk faktörleri	Minor Risk Faktörleri
Ebeveynde Astım	Eozinofili (>%4)
Atopik Dermatit	Soğuk Algınlığı Olmadan hışıltı
Aeroallerjen Duyarlılığı	Besin Alerjen Duyarlılığı

Bu kriterlere göre astım tanısı için; zayıf indekse göre erken hışıltı + 1 major veya 2 minör kriter, güçlü indekse göre ise erken sık hışıltı + 1 major veya 2 minör kriter tanı için yeterli olmaktadır.

Altı-onüç yaşlar arasında indeksi pozitif olanlarda astım gelişme olasılığı 4-10 kat artarken, negatif olanların %95'inde astım gelişmemektedir. Bu indeksi pozitif yani yüksek risk grubundaki çocukların inhaler kortikosteroidler ile tedavileri semptom sıklıklarını azaltsa da gelecekte astım gelişimi üzerine koruyucu bir etki sağlamamaktadır.

2.1.5.2. Atipik Hışıltı

Hışıltılı çocuğa yaklaşımda ilk yapılması gereken hışıltının tipini belirlemektir. Tipik hışıltılı çocuklar ataklar arasında semptomsuz olurlar ve atakları daha kısa sürer. Atipik hışıltılı çocuklarda altta yatan hastalığa bağlı süreğen şikayetler olur. Şikayetlerinin özellikleri altta yatan hastalıkla ilgili önemli ipuçları verir.

Tekrarlayan hışıltılı çocuklarda aşağıda belirtilen hastalıklarınayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gerekir:

-**Kronik rinosinüzit;** geçici nezle semptomları mevcuttur.

-**Gasroözefageal reflü;** Beslenme ile ilişkili, irritabilite regürjitasyon, kusma, tortikolishikayesi gör düşündürür. Tanı 24 saat Ph metre ile konur.

-**Trakeaözefagial Fistül;** Polihidramnioz, beslenmeden sonra alınan gıdanın ağızdan burundan gelmesi, öksürük, siyanoz, tekrarlayan pnömoni

-**Tekrarlayan viral alt solunum yolları enfeksiyonları**

-**Kistik fibrozis;** Anne baba akrabalığı, kardeş ölümü, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, büyüme gelişme geriliği, steatore hikeyesi olması, uzamış yenidoğan sarılığı, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, aşırı terleme, gelişme geriliği kistik fibrozis düşündürür. Tanı; ter testinde 60mEq/l olması ve mutasyon analiziyle konur.

-**Bronkopulmoner displazi;** Entübasyon öyküsü, prematürite, uzamış oksijen tedavisi

-**Tüberküloz;** Ateş, terleme, kilo kaybı, ailede index vaka. Ppd ve balgam kültürleriyle tanısı kesinleştirilir.

- **Konjenital malformasyonlar;** İntratorasik havayollarının daralmasına neden olan

-**Yabancı cisim aspirasyonu;** Sağlıklı çocukta ani öksürük, siyanoz unilateral bulgular

-**Primer siliyer diskinezi sendromu;** Tekrarlayan balgamlı öksürük, sinüzit, bronşektazi. Tarama testi olarak sakarin testi, kesin tanı için biyopsi yapılır.

-İmmün yetmezlikler; Tekrarlayan ağır enfeksiyonlar. Immünglobin düzeyleri bakılır.

-Konjenital kalp hastalıkları; Siyanoz, beslenme problemleri, üfürüm, kardiyomegali düşündürür. Tanı; eko, ekg, bt, bronkoskopiyle konur.

-Vasküler Anomaliler; Hayatın ilk haftalarında, pozisyona bağlı değişiklikler, beslenme problemleri, disfaji stridor, persistan hışıltı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları

-Persistan bakteriyel bronşit; Bronşit bulgularının uzun süreli devam etmesi. Kesin tanı bronkoskopiyle konur. Tedavide uzun süre antibiyotik tedavisi gerekir.

Tablo 2. Çocukluk Çağında Hışıltılı Ayırıcı Tanısı (41-44)

Enfeksiyonlar

- ◆ Viral
- ◆ Bakteriyel
- ◆ Diğer

Anatomik Anomaliler

- ◆ Santral Hava Yolu Anomalileri Larinks, Trakea ve/veya bronşların Malazisi Trakeoözefageal fistül Laringeal Kist
- ◆ Lümen Dışı Havayolu Anomalileri Vasküler Halka Mediastinal Lenfadenopati veya Kitle Özefageal Yabancı Cisim
- ◆ Lümen içi Havayolu Anomalileri Lümen içi Kitle veya tümörler Kistik Adenomatoid Malformasyon
- ◆ Bronşiyal Kist/akciğer kisti Konjenital lobar amfizem Aberan trakeal bronş Pulmoner sekestrasyon Konjenital kalp hastalıkları (sol * sağşanlı) Yabancı Cisim

İmmün Yetmezlikler

Mukosilyer Klerens Bozuklukları

- ◆ Kistik Fibrozis
- ◆ Primer siliyer diskinezi
- ◆ Bronşiektazi

Aspirasyon Sendromları

- ◆ Gastroözefageal Reflü
- ◆ Yutma Disfonksiyonları

Bronkopulmoner Displazi

Bronşiyolitits Obliterans

Astım

Okul öncesi çağda hışıltı için Avrupa Solunum Derneği (Eurepean Respiratory Society) kılavuzunda da sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre hışıltılı çocuklar epizodik hışıltı (üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında hışıltı var, aradaki dönemde ise hışıltı yok) ve çoklu tetikleyici hışıltı (epizodik hışıltı ek olarak efor, gülme, ağlama, uyuma sırasında hışıltı var) olarak iki ayrı gruba ayrılmışlardır. Bu iki sınıflamanın klinik yararlılığı halen çalışmalarla değerlendirilmektedir. Epizodik hışıltı ve geçici erken hışıltı olan çocuklarda diğer fenotiplere oranla astım gelişme riski daha düşük görülmüştür.

2.1.6.Hışılı Fenotiplerinin Uzun Dönem Sonuçları

Uzun dönem çalışmalar persistan astımlı çocukların %25'inin hışılı semptomlarının 6 ay civarında; %75'inin de 3 yaş civarında başladığını göstermektedir. Bununla birlikte 2 yaş altında akut hışılı nedeniyle hospitalize edilen çocukların %50'si 5 yaş civarında, %70'i de 10 yaş civarında semptomsuz olmakta ancak adölesan döneminde hışılının tekrar başlamaya eğilimli olmasından dolayı 17-20 yaşında bu oran %57'ye kadar çıkmaktadır. Süt ocukluğu döneminde sigaraya maruz kalma, erken dönemde aeroallerjenlerle duyarlanma ve kız cinsiyet erişkin dönemde hışılının tekrarlaması için başlıca risk faktörleridir.

2.1.7.Fizik Muayene

Hışılı bir çocuğun genel muayenesi boy-kilo ölümünü içermelidir. Muayeneye omak parmak varlığı, siyanoz ve oksijen saturasyonu ölümünü içerecek şekilde olmalıdır.

2.1.7.1.İnspeksiyon

Solunum sıkıntısı, takipne, çekilmeler, yapısal anomaliler görülebilir. Artmış göğü çapı; kronik hiperenflamasyon, kronik hava yolu tıkanıklığı, pektus ekskavatum, kronik hava yolu basısı, komplike skolyoz ile ilişkili olabilir.

2.1.7.2.Palpasyon

Supratrakeal lenfadenopati veya trakeal deviasyon tespit edilebilir.

2.1.7.3.Perküsyon

Diyafragmanın konumunu tanımlamak ve akciğer bölgeleri arasında rezonans farklılıklar tespit edilebilir.

2.1.7.4.Oskültasyon

Hışıltının konumu ve farklı akciğer bölgeleri arasında hava akım değişiklikleri belirlenebilir. Uzamış expiratuvar faz hava yolu daralmasını göstermektedir.Santral bir hava yolu tıkanıklığına bağlı hışıltıda, (vasküler ring, subglottik stenoz, trakeomalazi) hışıltının akciğer boyunca sabit akustik karakteri vardır. Tıkanıklık bölgesinden mesafeye bağlı olarak ses şiddeti değişir. Bunun aksine daralma küçük hava yollarındaysa darlığın derecesine bağlı olarak akciğer içinde bir yerden bir yere değişiklik gösterir(astım, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi, aspirasyon). Fokal hışıltı varlığı; lokalize ve çoğunlukla yapısal havayolu anormalliklerini gösterir. Bu nedenle görüntüleme ve bronkoscopiyle değerlendirme gerekmektedir.

2.1.7.5.Raller

Astım ve çeşitli diğer koşullarda hışıltı ile beraber olabilir. Bronşektazi bunların öncülerindedir. Erken inspiratuvar raller havayolun sekresyonları ve havayolu tıkanıklığı nedeniyle astımda mevcuttur. Geç inspiratuvar raller; genellikle interstisyel akciğer hastalığı ve erken konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir (45).

Bronkodilatatör sonrası azalan raller astımı düşündürür. Fakat başka hastalık şüpheleri varsa ekarte ettirmez. Muayenede egzema ve diğer deri bulguları tanıda yardımcı olabilir. Burun muayenesinde alerjik rinit, sinüzit, nazal polip varlığı görülebilir. Çocuklarda nazal polip varlığında kistik fibrozis açısından ileri inceleme yapmak gerekir.

2.1.8.Radyografi

Göğüs grafisi etyolojisi saptanmayan, tedaviye cevap vermeyen veya yeni başlayan hışıltılarda çekilebilir. Genel olarak; yaygın aşırı havalanma kistik fibrozis, aspirasyon, primer siliyer diskinezi, astımda görülür, yağın hava hapsini göstermektedir. Buna karşılık lokalize aşırı havalanma; yabancı cisim aspirasyonu ve lokalize yapısal anormallikleri gösterir. Akciger grafisinde prankimal akciger hastalığı, atelektazi, bronşektazi alanlar görülebilir. Ek olarak, kardiyomegali, pulmoner damarlar, akciger ödemi, mediastinal kitleler, büyümüş lenf düğümleri, vasküler halkalar değerlendirilebilir. Diğer radyolojik çalışmalar seçilmiş olgularda yardımcı olabilir.

2.1.8.1.Bilgisayarlı Tomografi

Ayrıntılı mediasten anatomisi, büyük hava yolları ve akciger parankimi görülebilir. Vasküler sorun şüphesinde MR Anjiografi veya çok kesitli BT düşünülebilir (46).

2.1.8.2.Baryumlu Grafiler

Vasküler halka belirlenmesinde, gastroözefageal reflü dahil aspirasyon sendromlarında, trakeoözefageal fistül varlığında, yutma bozukluklarında yardımcı olabilir. Bu durumlardan şüphe edildiğinde yapılmalıdır.

2.1.9. Solunum Fonksiyon Testleri

Hışılıtlı bir çocuğun değerlendirilmesinde önemli bir bileşendir. Çocuklarda solunum fonksiyon testleri solunum yolu tıkanıklığının değerlendirilmesine yardımcı olur. Uyumlu ve büyük çocuklarda; akım-volüm eğrileriyle obstrüksiyonun varlığı, derecesi, bronkodilatatör yanıtı ölçmede yardımcı olur (47).

Hışılıtlı çocuğun değerlendirilmesinde birkaç önemli laboratuvar inceleme vardır. Hemogramda; lökositoz, lökopeni, anemi gösterilebilir. Eozinofili olası altta yatan alerji ve paraziter enfeksiyonu destekleyebilir (48).

Viral enfeksiyon hışılıtlının önemli bir nedenidir. Bakteri ve virüsler için klinik pratikte test genellikle yapılmaz. Hızlı influenza testi mevcuttur ve antiviral kullanımı konusunda yönlendiricidir; testin sensitivitesi düşük olmasına rağmen, spesifitesi \geq %90'dır. RSV için de hızlı bir test mevcuttur fakat sonuçlar tedaviyi etkilemez. Gerçek zamanlı RT-PCR ; RV, insan metapnömovirus, RSV, influenza, parainfluenza, coronavirus ve diğerleri için mevcuttur fakat kullanılabilirliği değişkenlik göstermekte, testler pahalı olabilmekte ve tedaviye etki etmemektedir.

2.1.10. Laboratuvar

2.1.10.1. Balgam kültürleri

Atipik enfeksiyonlar, mikobakteri, mantar, bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada yararlı olabilir. Bu enfeksiyonlardan şüpheleniliyorsa ppd deri testi ve spesifik serolojik testler yararlı olabilir. Mikoplazma astım ve hışılıtlının giderek artan nedenlerindedir, şüpheleniliyorsa mikoplazma için serolojik testler istenebilir (49,50).

2.1.10.2. Ter Testi

Kistik fibrozis ile ilişkili hışıltı dahil kronik akciğer hastalığı sorunu olan çocuklarda fizyolojik değişiklikleri değerlendirmeye izin verir. Yenidoğan döneminde bu test ile tarma yapılırsa kistik fibrozis hastalarının çoğu tanı alır. Ancak yanlış negatifde olabilir. Klinik şüphe aile öyküsü varsa bu test ile doğrulanır. İshal, gelişme geriliği, çomak parmak olan vakalarda kistik fibrozisten şüphe edilir ve ileri değerlendirme yapmak gerekir. Hışıltılı, kronik öksürük, balgamı olan ve astım tedavilerine yanıt vermeyen hastadan ter testi yapılmalıdır. Kistik fibrozis tanısı; hasta, aile ve üreme kararları açısından önemlidir (36). Ter testi önemli deneyime sahip bir merkezde yapılmalıdır.

2.1.10.3. Diğer Çalışmalar

İmmünglobulin düzeyleri immünyetersizliği gösterebilir. Artmış IgE alerjik sürecin göstergesi olabilir. İmmünyetmezlikte yüksek şüphe varsa daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

2.1.10.4. Bronkoskopi

Şüpheli yabancı cisim ya da tedaviye yetersi yanıt veren hastalarda düşünülmelidir. Sedasyon altında yapılan flexible bronkoskopi; spontan solunum sırasında havayollarını değerlendirmek ve trakeomalaziye dışlamak için kullanılır.

2.1.10.5.Nazofaringoskopi

Ses telleri ve gırtlığı değerlendirmek için yapılır. Noninvaziv bir alternatiftir.

2.1.10.6.Bronkoalveolar Lavaj

Enfeksiyon, aspirasyon ve interstisyel akciğer hasatalığı şüphesi varsa yapılmalıdır.

2.1.10.7. Exhale NO

Noninvaziv enflamasyon markıdır.

2.1.11. Hışıltılı Çocukta Tedavi

Bebeklik ve okul öncesi dönemlerinde tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuran hastalarda tedaviye başlamadan önce diğer hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Atipik hışıltıda tedavi etyolojiye yönelik olmalıdır. Hışıltının farklı fenotiplerinin olduğu, her hışıltılı çocuğun astım olmadığı unutulmamalıdır. Ayrıca hışıltı ataklarını tetikleyen risk faktörleri örneğin viral enfeksiyonlar, sigara ve spesifik allerjen maruziyeti, egzersiz ve emosyonel faktörler değerlendirilmelidir. Tedaviye başlarken önceki atakların sıklığı, ağırlığı, daha önceki hastaneye yatışlar, sistemik steroid kullanım sıklığı, daha önceki tedaviler, eşzamanlı hastalıklar ve tedaviye yanıt değerlendirilmelidir.

Son yayınlar, muhtemel virüs kaynaklı hışıltı için sistemik kortikosteroid kullanımına ilişkin çeşitli tartışmalar ortaya koymuştur (51). Cochrane Derlemesi, steroidlerin hastaneye yatış üzerinde veya çocukların bronşiolitli kalma süreleri üzerinde bir etkisinin olmadığını belirlemiştir (52). Fakat atopik fenotipli, eozinofilisi olan ve rekürren hışıltısı olan çocuklar,

sistemik ve inhale steroid tedavilerine iyi yanıt verebileceği görülmüştür. Bronkodilatatörler etkinliklerinin belirlenmesi için denenmiş fakat virüsler tarafından uyarılan ve ilk kez olan hışıltıda çok az faydasının olduğu görülmüştür. Rekürren hışıltı veya astımın tedavileri akut olan hışıltıdan farklıdır. Rekürren hışıltı veya astımda uzun süreli yönetimin hedefi semptomları, kısa etkili β -agonist kullanımını ve ilerleyen dönemlerdeki alevlenmeleri ve hospitalizasyonları azaltmaktır. Yönetim hışıltı fenotiplerine ve prognostik faktörlere bağlıdır. Genellikle, ilk basamak kontrol edici tedavi sürekli inhale kortikosteroid kullanımıdır. Sıklıkla bu tedavi, tanısı hava yolu obstrüksiyonu ve/veya reverzibilite ile uyumlu rekürren hışıltılı hastalarda başlanır (53-54).

2.2.Surfaktan

Pulmoner sürfaktan; kütlesinin yaklaşık %90'ını oluşturan fosfolipid, nötral lipidler ve kütlesinin %10'unu oluşturan proteinlerden meydana gelmektedir. Protein bileşeni primer olarak serum proteinlerini ve dört sürfaktan ilişkili proteini (SP) içermektedir. Sürfaktan ilişkili protein B ve C hidrofobiktir ve hava-sıvı arayüzünde yüzey gerilimini düşürmek ve akciğer kompliyansını artırmak için sürfaktan lipidlerle etkileşmektedir. Sürfaktan ilişkili protein A ve D görece hidrofiliktir ve akciğerin doğal immünotesinde rol alan kollektin ailesinin üyeleridir (7).

Kollektinler; doğuştan gelen savunma sisteminin bir parçası olarak, mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattında önemli role sahiptir. Kollajen-kalsiyum bağımlı savunma yapan lektin ailesinin üyesidir. 8 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)

Bunların 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 bağlanan görüntü tanıma molekülleridir. Patojenleri opsonize eder ve hücre kaynaklı mediatörleri düzenleyerek patojenlerin nötralizasyonunu 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.

SP-A ve SP-D alveolar tip II hücreler, havayolu klara hücreleri, submukozal hücreler ve pulmoner olmayan dokularda sentezlenir ve salgılanır (7). SP-A yokluğunda sürfaktanın yapısı değişir, ancak sürfaktanın yüzey gerilimini düşürme kapasitesi etkilenmemektedir. Ek olarak, SP-A'sı olmayan fareler patojensiz bir ortamda tutulduğunda belli bir patoloji olmadan sağ kalmaktadır ve egzersize veya hiperoksik durumlara normal farelerle benzer yanıt vermektedirler (8). Ancak, SP-D'sı olmayan fareler steril çevrede tutulsa bile 3 haftalıkken alveolar proteinozis ve artmış lipid havuzları oluşmaktadır, bu da SP-D'nin sürfaktan homeostazında rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, metalloproteinazlar SP-D bulunmayan farelerin akciğerlerinde artmıştır ve muhtemelen amfizem benzeri bir fenotipin gelişmesine katkı sağlamaktadır. İmmün bir sorun karşısında, hem SP-A hem SP-D olmayan fareler genellikle yetersiz pulmoner immün yanıt göstermektedir. Normal farelere göre bu fareler virüsleri ve bakterileri daha yavaş hızda temizlemektedirler (7).

2.2.1.Sentez ve Sekresyon

Surfaktan sentez ve sekresyonu izole tip II hücrelerde olmaktadır. Sentez için gerekli tiroksin, glukokortikoid ve prostaglandin gibi maddeler prenatal dönemin sonlarına doğru kandan alınarak sitoplazmik reseptörlere bağlanmakta, oluşan kompleks çekirdeğe geçip nükleer aktivasyona neden olmaktadır. Nükleer aktivasyon sonucu DNA'dan sentez için gerekli şifre alınıp m-RNA'lar vasıtasıyla endoplazmik retikuluma götürülmekte, bu arada cAMP enzim sisteminin de devreye girmesiyle mevcut prekürsörlerden (glikoz, kolin, yağ asitleri v.b.) fosfolipid sentezi gerçekleştirilmektedir. Sentezlenen fosfolipidler golgi aygıtına geçerek olgunlaştırılmakta ve sitolizomlar içerisinde aktif formlarını kazanmaktadırlar. Bazen sitolizomlar birbirleriyle birleşip hücrenin apikal yüzüne doğru hareket etmekte, mikrovillusların da yardımıyla ihtiyaç halinde alveol yüzeyine salgılanmaktadır. Yüzey surfaktan seviyesi azaldıkça ya da etkisini kaybettiğinde alveolar boşluğa surfaktan salgılanmasına devam edilmektedir. Surfaktanlar alveolar boşluğa salgılanırken ilk önce parmaklık ya da çit benzeri ve tubuler miyelin (TM) adı verilen bir ara formda görülmekte, daha sonra bunların açılması ve yüzeye yayılmasıyla yüzey filmi şekillenmektedir. Yüzey filmin esasını alveolar aköz bir tabaka oluşturmaktadır (55-58).

Surfaktan sentez ve ekskresyonu pilokarpin, asetilkolin veya oksijen zehirlenmesi ile arttırılabilmekte, vinblastin, kolşisin veya atropin tarafından azaltılabilmektedir. Bilateral vagotomi surfaktan tabakasını azaltmakta ve sonuçta hiyalin membran oluşumuna neden olmaktadır (55,59-61). Ayrıca lokal bazı kimyasal mediyatörler, muhtemelen pH ve inspirasyon sırasında, oluşan mekaniksel stresin de surfaktan sekresyonu üzerine etkili olabileceği bildirilmektedir (62,63). Fazla veya inaktif surfaktanların alveolar boşluktan uzaklaştırılması; pnömosit II, diğer epiteliyal hücreler ve makrofajlar tarafından pinositozisle, siliumlar ve intralaveolar basıncın yardımıyla üst solumun yollarına doğru itilmesiyle ya da alveolar epitelyum ve kapiller endotelyumu geçerek kana karışmasıyla olabilmektedir (64).

2.2.2.Surfaktan Protein A

SP-A 248 aminoasitten büyük bir molekül olup, altı ünitesi ile bir “çiçek buketi”ne benzer. Her ünite üç polipeptitten oluşur. Bunlardan ikisi SP-A1 geni ve biri SP-A2 geni tarafından kodlanır. Sürfaktan ilişkili proteinlerin en bol olanıdır. Sürfaktan ilişkili protein A kompleman sisteminin bir protein bileşeni olan C1q’ya ve immün cevapta rol alan bir serum kolektini olan MBL yapısal olarak benzemektedir.

SP-A’nın surfaktan işlevlerine etkisi, diğer surfaktan proteinlerinden daha az olmasına rağmen tubüler miyelinin bir dantel gibi alveolar yüzeylere yayılmasında önemlidir. Sürfaktanı serumda bulunan proteinlerin inaktive edici etkilerinden korur. Tip II hücrelerde surfaktan salgılanmasını baskılar ve tip II hücrelerin fosfolipid lipozomlarını alımını artırır.

SP-A yalnız surfaktanın oluşmasında değil, akciğerlerin savunmasında da çok önemlidir. SP-A kapsüllü bakterilerin bağlanması, alveolar makrofajların antibakteriyel etkilerinin kuvvetlendirilmesi, virusların opsonizasyonu, Pneuomocytis Carini’nin fagositozunun artmasında çok etkilidir. Bunun yanı sıra bazı nötrofil işlevlerini baskılayarak, akciğerlerin enflamatur cevabının düzenlenmesini sağlar; aşırı enflamatur cevabı önler. Ayrıca zamanla yapı ve işlevi bozulan surfaktanın tip II hücrelere alınarak yeniden surfaktan yapımında (recycling) kullanılmasında ve plazma proteinlerini inaktive ederek surfaktan inaktivasyonundan korunmasında önemlidir (7,65,66).

Konjenital olarak SP-A yapamayan (knockout) farelerin alveollerinde tubüler miyelin yapılamasa da akciğer mekaniği ve surfaktan hemostazı normaldir (7,67,68). Ancak viral ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilim artmıştır (69,70).

SP-A kromozom 10 üzerinde (10q22-q23) bulunan birbirlerine çok yakın ve oldukça polimorfizm gösteren iki fonksiyonel gen (SP-A1 ve SP-A2) tarafından kodlanır. Her genin dört ekzonu vardır ve her ekzon SP-A molekülünün farklı bir kesimini kodlar. SP-A allelleri SP-A1 geni için 6An, SP-A2 geni için 1An şeklinde gösterilir. Beş SP-A1 alleli ve altı SP-A2 alleli orta sıklıkta görülürken, tanımlanan 30’dan fazla allel daha az sıklıkta görülür (71,72).

Bu allellerden en sık görülenleri 6A2 ve 1A0’dır. Ancak ilginç olan bu allellerin akciğerlerde SP-A transkripsiyonun düşük düzeyde olmasına yol açarak RDS için yüksek riskli alleller olmasıdır. İkizlerde bunun tersi bir durum söz konusudur; 6A2 ve 1A0 RDS

geliştirmeyen ikizlerde daha sıktır (73). Buna karşılık 6A3 RDS için düşük riskli bir alleldir. Bronkopulmoner displazili hastalarda ise 6A6 alleli daha sıktır (71).

2.2.3.Surfaktan Protein D

Surfaktan ilişkili protein D haç biçiminde ki bir dodekamerdir. SP-D temel olarak tip II pnömositlerden salgılanmaktadır ve mikroorganizmalara karşı doğuştan var olan savunmada rol oynamaktadır. SP-A gibi kollektinlerden olan SP-D akciğerin enflamatuvar cevabında önemlidir. Ancak SP-A'dan farklı olarak surfaktan özelliği yoktur, ancak tip II hücrelerde surfaktan metabolizmasını etkilediği sanılmaktadır (72-80).

SP-D'nin geni onuncu kromozom üzerindedir. Konjenital olarak SP-D eksikliği olan (knockout) farelerde intraalveolar surfaktan klirensi önemli derecede azalmıştır. Bu durumda alveollerin içinde surfaktan lipidleri ile SP-A ve SP-B giderek birikerek alveolar makrofajların aktive olmasına; peribronşiyoler-perivasküler enflamasyon ve amfizem gelişmesine yol açar. Bu hayvanlarda enfeksiyonlara eğilim de artmıştır (81,82). SP-D'nin sadece periferik akciğer dokusundan salınıyor olması akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşımında inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğine dair iyi bir kanıt sağlamaktadır (83).

SP-D'nin bugüne kadar üç tek nükleotid polimorfizmi bildirilmiştir. Yaşamın ilk günlerinde trakeal aspiratlarında SP-D düzeyi düşük olanlarda daha sonra kronik akciğer hastalığı sıklığı artmaktadır (84).

2.2.4.Surfaktan Protein B

SP-B, 78 aminoasit büyüklüğünde hidrofobik bir proteindir. Birbirine benzeyen iki polipeptit zincirinden oluşan SP-B, bu özelliği ile lipid tabakalarının birbirlerine iyice

tutunmasını sağlar (85-87). Fosfolipidlerin alveoler yüzeylere absorpsiyonunun artmasında ve surfaktan stabilitesinde önemlidir.

SP-A ile birlikte tubuler myelin yapısına girer ve yüzey gerilimi azaltarak alveollerin kollabe olmasını engeller. Bu nedenle tubuler miyelinin oluşmasında esansiyeldir. Eksikliği ölümcül olduğundan surfaktan işlevi için mutlaka bulunması gerektiği kabul edilir (88-91).

2.2.5.Surfaktan Protein C

İşlevleri SP-B'ye benzerse de tubüler miyelinin oluşması için esansiyel değildir. Hücre içinde surfaktan kompleksinin işlenmesinde ve surfaktanın stabilizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. SP-C, 35 aminoasitten oluşan küçük bir moleküldür. SP-C yapımında önce bir 191 veya 197 aminoasit büyüklüğünde bir prekürsmr molekül, sonra matür molekül yapılır. Bu olaylar için SP-B'nin varlığı gerekir (92).

2.2.6.Allerjik Havayolu Hastalığında Surfaktan Proteinleri

Enfeksiyöz hastalık modellerindeki sürfaktan proteinlerinin rolüne dair bilgilerimize kıyasla, astım gibi non-enfeksiyöz kronik akciğer hastalıklarındaki rollerine dair çok az bilgi bulunmaktadır(93). SP-A ve SP-D hem büyük hem de küçük havayollarında salgılanmaktadır ve astmatik enflamatuvar süreçlerle ilişkili hücre tiplerinin birçoğuyla etkileşime girmektedirler. Bu nedenle, SP-A ve SP-D astımın patogenezinin düzenlenmesinde önemli rol oynayacak potansiyele sahiptir (7,94,95). SP-A ve SP-D'nin allerjik havayolu hastalıklarındaki enflamatuvar sonuçları azaltabilmesinin mekanizmalarından birisi allerjen alımını değiştirmek ve böylece allerjene hücresel cevabı değiştirmektir. SP-A'nın polen tanelerini bağladığı ve mast hücresi degranülasyonunu inhibe ettiği (96)ve SP-D'nin alveolar makrofajlarca allerjen alımını güçlendirdiği gösterilmiştir (97). SP-A ve SP-D ev tozu akarı allerjenlerini bağlamakta ve ev tozu akarı allerjenlerine allerjene spesifik IgE bağlanmasını

inhibe etmektedir (98). SP-A ve SP-D bir fırsatçı fungal patojen olan *Aspergillus fumigatus* bağlar ve insan bazofillerinden histamin salınımını bloklar (99).

SP-A ve SP-D'nin allerjik havayolu hastalıklarıyla ilişkili enflamatuar süreçleri engellemesiyle ilişkili başka bir mekanizma da DC ve CD4 Th2 hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemeleridir. Bu adaptif immün hücreler astım patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda allerjenle karşılaşan farelerde; CD4 Th2 hücre bağımlı havayolu eozinofilisi, goblet hücre hiperplazisi ve bronşiyal hiperreaktivite gelişmiştir (100). Ek olarak, CD4 T hücreleri havayolu aşırıduyarlılığına katkı sağlayan güçlü bir Th2 bileşenine sahip enflamatuar cevap oluşturmak üzere akciğerde birikmektedir. Yapılan çalışmalarla SP-A ve D'nin hem DC hem de T hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyebildiği gösterilmiştir. SP-A'nın kemik iliği kaynaklı DC (BMDC) matürasyonunu ve fagositik ve kemotaktik fonksiyonunu inhibe ederken SP-D,DC'lerce antijen alınımını güçlendirmiştir. Ek olarak, Hortobagyi ve arkadaşları (101) eksojenöz eklendiğinde rekombinant SPD'nin in vitro ortamda DC'lerin matürasyonunu ve TNF-a üretimini inhibe ettiğini göstermiştir. Sürfaktan ilişkili protein A ve D interlökinlerden bağımsız şekilde T-hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir. DC kullanılarak elde edilen sonuçların aksine, SP-D'nin hem bazal hem de enflamatuar durumlarda farelerin akciğerlerinden izole edilen DC'lerce sunulan antijenleri azalttığı gösterilmiştir (81).

Wang ve arkadaşları (102) SP-A ve SP-D'nin astımlı çocuklardan alınan periferik nükleer hücrelerinden histamin salınımını ve allerjen indüklü lenfosit proliferasyonunu azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalara rağmen allerjen ilişkili enflamasyon sırasında sürfaktan proteinlerin DC ve T hücrelerinin in vivo fonksiyonlarını nasıl düzenlediğine dair daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

Birçok laboratuvar çalışması; kolektinlerin allerjen ve antijenlere bağlanarak ve immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyerek allerjik havayolu hastalığıyla ilişkili enflamatuar sonuçlarını en aza indirdiğini kanıtlamıştır.

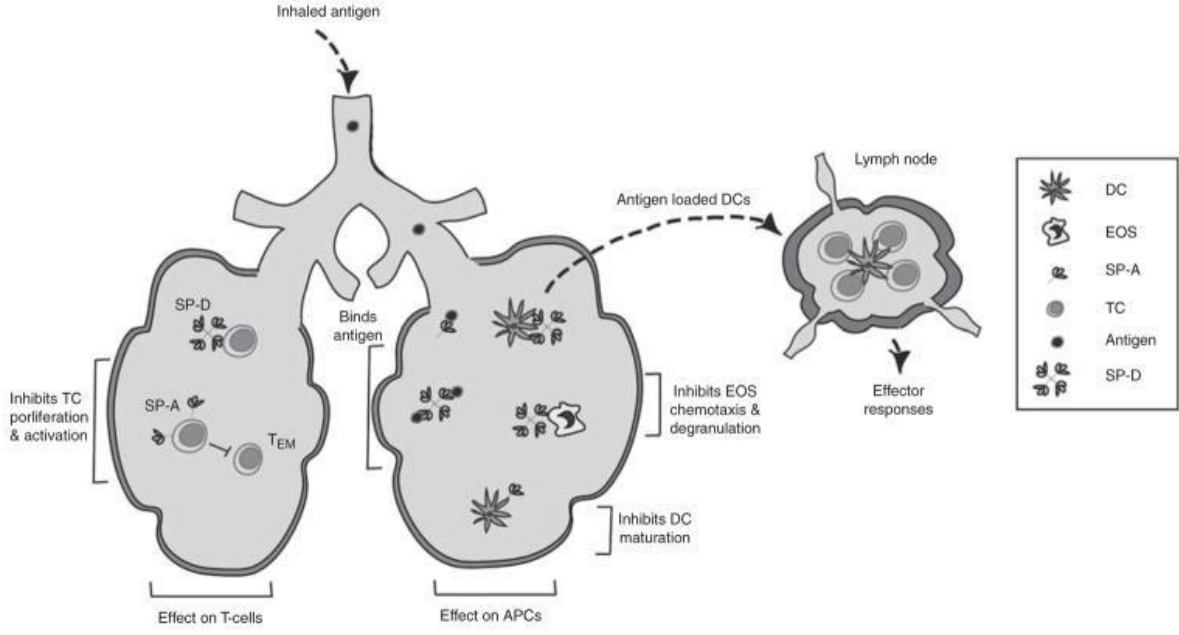
Allerjik enflamasyondaki önemli efektör hücrelerden birisi eozinofildir ve SP-A ve D'nin eozinofil fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir. SPA ionomisinle uyarılan izole eozinofillerce salınan IL8 üretimini ve sekresyonunu baskılamaktadır (103). Ek olarak SP-A ekspresyonu kontrollere kıyasla allerjik rinitli hastalarda artmıştır ve epitelyumun bazal membranındaki eozinofillerin sayısı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu durum

hastalıkla ilişkili enflamasyonda önemli bir rolü olduğunu ileri sürmektedir. Birçok immünomodülatuar roller eozinofil SP-D etkileşimi için tanımlanmıştır: eotaksine eozinofil kemotaksis inhibisyonu, CA2 iyonoforuna ve immobilize IgG'ye eozinofil degranülasyonunun düzenlenmesi, eozinofillere direk bağlanarak inhibisyon gibi (104).

Astımlı insanların bronkoalveolar lavaj sıvısındaki (BAL) sürfaktan protein düzeylerinin hem arttığı hem de azaldığı raporlanmıştır. Ancak Erpenbeck (105) tarafından yayımlanan güncel, iyi kontrollü bir çalışma astımlı bireylerdeki segmental allerjen değişikliklerinin SP-B, C ve D'de spesifik artış ve SP- A, BAL düzeylerinde düşüşle masif eozinofil akışına neden olduğu sonucuna varmıştır. Bu düzeyler aynı deneklerdeki bazal kontrolleriyle kıyaslanmıştır. Önemli olarak bu değişiklikler BAL'deki total fosfolipid düzeylerinde eşlik eden bir değişiklik olmadan meydana gelmiştir ve SP düzeylerinin sürfaktan fosfolipid sentezi ve sekresyonundan bağımsız düzenlendiğini göstermektedir. Allerjik enflamasyon sırasında SP-A düzeylerindeki spesifik bir azalma A. Fumigatus veya ev tozu akarı allerjenleri kullanılarak yapılan fare çalışmalarında da gösterilmiştir (106,107). Sürfaktan protein değişimlerinin bir sonuç mu yoksa hastalığın bir nedeni mi olduğu veya hastalık şiddetiyle ilişkisi olup olmadığı belli değildir.

Değişik allerjen modellerinde SP-A ve D olmayan fareleri kullanan çalışmalar SP-A ve D eksikliklerinin allerjik havayolu hastalığına katkı sağladığını ileri sürmektedir. Hem SP-A hem de D null fareler allerjik bronkopulmoner asperjiloza hassas olmaktadır ve SP-A ve D'nin eksojenöz uygulanması A. Fumigatus ilişkili, T hücre ilişkili, inflamatuvar endeksleri indüklemiştir (108). Aspergillus fumigatus hem allerjenik hem de fungal patojenik komponentlere sahiptir ve diğer allerjenlerin aksine Th2 cevaplarını uzatacak bir adjuvan olarak etki gösterebilecek intrinsik proteaz aktivitesine sahiptir (109).

Allerjik astımdaki klasik bir özellik olarak, sürfaktanların havayolu hiperreaktivitesini düzenleyip düzenlemedikleri tam anlaşılamamıştır. Sürfaktan uygulaması kemirgen astım modellerinde bronkodilatör bir etkiye sahiptir (110). Fakat astımlı insanlarda kısıtlı başarıya ulaşmıştır (111). Sürfaktan lipidlerinin ve proteinlerinin raporlanan bronkodilatör etkilerindeki görece katkıları aydınlatılamamıştır ve sürfaktanların düz kas fonksiyonlarını direk etkileyip etkilemedikleri belirsizdir.



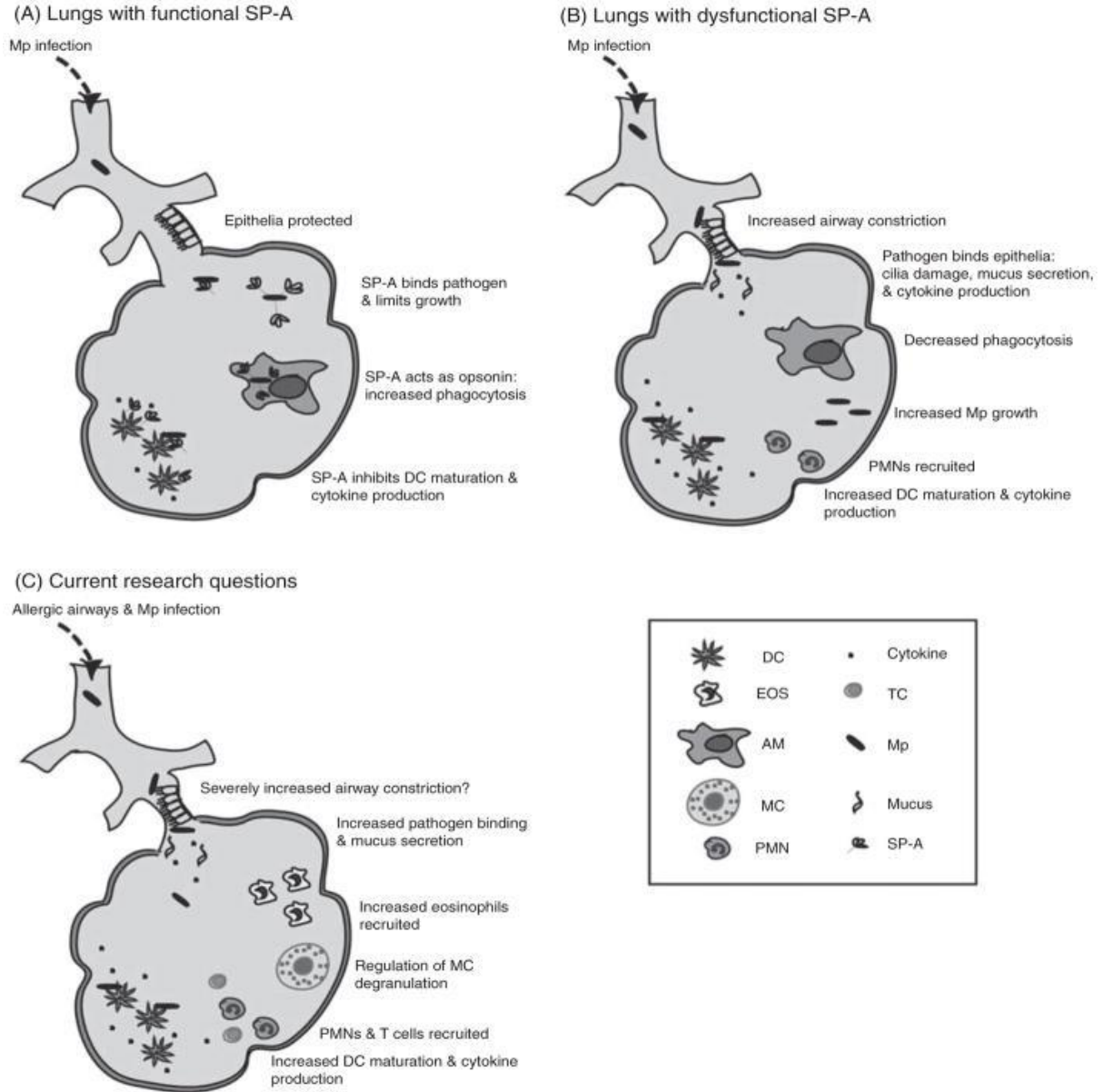
Şekil 6. SP-A ve SP-D'nin enflamatuar süreç üzerine etkisi

Astım patogeneğinde immün hücrelerin fonksiyonlarının düzenlemesi, antijen ve allerjenlere bağlı olarak allerjik hava yolu hastalıkları, akciğer kollektinlerinin minimal inflamasyonu, bir çok laboratuvar çalışmayla açıklanmıştır. DC, T Hücreler ve eozinofil SP-D antijenlerin sunumu, alımını DC ile etkileşerek artırır, oysa SP-A T hücre fonksiyonunu, DC 'leri inhibe eder. DC ler akciğerde daha az aktive durumdayken allergen veya antijen teması ile lenf noduna göç eder daha aktif duruma geçer. Eşzamanlı olarak, akciğerlerde SP-A ve SP-D doğrudan T hücreleri ile etkileşir, tercihen T uyarıcı bellek hücreleri (TEMS) çoğalma ve uyarı fonksiyonu inibe eder. Ek olarak SP-D eozinofil granülasyonunu ve kemotaksisi inhibe eder. SP-A ve SP-D inflamatur yanıtı hassas alveolar epiteline zararı en aza indirecek şekilde davranır. Böylece surfaktan proteinlerinin yokluğu veya inaktivasyonu kronik enflamatur akciğer hastalığının gelişimine katkıda bulunabilir.

2.2.7.Allerjik Havayollarında Enfeksiyonla İndüklenen Alevlenmelerde Sürfaktanların Rolü

Atipik bakteriler *Mycoplasma pneumoniae* veya *Chlamydothila pneumoniae* ile pulmoner enfeksiyonların astım hastalarında semptomları alevlendirdiğine ve astım morbiditesini artırdığına dair kanıtlar artmaktadır (112). Ek olarak güncel çalışmalar ilk astım atağını yaşayan hastaların %50'sinin aynı zamanda akut *M pneumoniae* havayolu enfeksiyonu yaşadığını göstermektedir (50). Bu nedenle astımda enfeksiyöz ajanların rolünün ve bu ajanların neden olduğu alevlendirmeleri engelleyebilmenin yolunun daha iyi anlaşılması astım hastalarının yaşam kalitesini artıracak ve akciğer fonksiyonlarını koruyacaktır.

Her ne kadar daha önceki çalışmalar SP-A olmayan farelerin *M. Pneumoniae* enfeksiyonlara artmış yatkınlığı olduğunu gösterse de, *M. Pneumoniae*'ye (113) konak yanıtını düzenlemede SP-A'nın rolünü araştıran çalışmalar daha yeni yapılmaktadır. SP-A'nın *M. Pneumoniae*'de yüzey desatüre fosfatidilgliserole (114) ve MPN372 (115) adı verilen bir proteine bağlandığı gösterilmiştir. SP-A *M. pneumoniae* bağlanması sonuçları *M. Pneumoniae* artışının inhibisyonu ve makrofajlarca *M. Pneumoniae* alımının artmasıdır. Güncel çalışmalar SP-A olmayan farelerin normal farelere kıyasla *M. Pneumoniae* enfeksiyonuna daha yatkın olduğunu göstermiştir. SP-A olmayan fareler inflamatuvar sitokinlerin, infiltrate immün hücrelerin, mukus üretiminin ve belirgin artmış havayolu hiperduyarlılığının artmış düzeylerine sahiptir (116). Bu çalışmalardan SP-A'nın akciğer homeostazisinde ve *M. Pneumoniae* konak defansında inflamatuvar hücre toplanmasını azaltarak ve aşırı TNF-a cevabını kısıtlayarak önemli bir rol oynadığı ve SP-A yokluğunun astmatiklerde artmış havayolu hastalığına neden olacağı sonucuna varılmıştır. Gelecekte allerjik havayolu hastalıkları sırasında *M pneumoniae*'nin neden olacağı alevlenmelere karşı SP-A'nın rolünü araştıran çalışmalar yapılmalıdır.



Şekil 7. Mikoplazma Pnömonia infeksiyonu ve surfaktan ilişkisi

(A) M. Pneumoniae İnfekte akciğerlerde Surfactan fonksiyonu Modeli. SP-A M. Pneumoniae'ye bağlanarak patojenite ve büyümesini inhibe eder. SP-A opsonin gibi hareket ederek, alveolar makrofajlar tarafından M.PN'nin fagositozunu artırır. Hassas akciğer epitelinin hasarını sınırlandırır. SP-A uyarılmış DC maturasyonu inhibe eder, T hücre aktivasyonununun daha az olmasına neden olur. Havayolu minimum daralır.

(B) Disfonksiyonel SP-A modeli. Büyüme ve patojenite SP-A tarafından kontrol edilemez. Havayollarında daralma daha fazla olur, patojenin epitele bağlanma eğilimi daha fazladır, siliya daha fazla zarar görür, daha fazla mukus ve sitokin üretilir. *M. Pneumoniae* çoğalması artış gösterir. DC maturasyonu artmıştır. Makrofajların *M. Pneumoniae* fagositozu azalmıştır. Tüm bu durumlar akciğerleri *M. Pneumoniae* enfeksiyonundan daha fazla zarar görmesine neden olur.

(C) Güncel Araştırmalar. Allerjikhavayolu hastalıklarında *M. Pneumoniae* enfeksiyonu; havayolu daralması dahada artmakta, patojen bağlanması ve mukus sekresyonu artmakta PMN ve T hücreler enfeksiyon bölgesinde artmakta, DC matürasyonu ve sitokin üretimi artım dahada şiddetlenmekte, eozinofil üretimi daha fazla artmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Harran üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji, İmmünoloji ve Göğüs Hastalıkları Polikliniğine en az üç kez hışıltı geçirme öyküsü ile başvuran 0-3 yaş arasındaki 45 çocuk ile benzer yaş grubunda genel çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 41 çocuk alındı. Araştırmaya katılmayı kabul eden ailelere çocuğun özgeçmişi, soygeçmişi, annenin hamile iken sigara maruziyeti, hışıltı atağının sayısı, kronik hastalığının olup olmadığı ilgili soruların yer aldığı anket uygulandı. Hasta grubundaki çocuklarda yaygın görülen inhalan alerjenlere (Ev akarları, ağaçlar, otlar ve hayvan tüyleri gibi) karşı spesifik IgE ve immünglobulin G, A, M ve E düzeyleri ölçüldü. Çalışmaya astmatik hasta almamak için spesifik IgE'si negatif olan ve ailesinde atopi öyküsü olmayan, muayenede atopik dermatit bulguları olmayan hışıltılı çocuklar alındı. Ayrıca enfeksiyon belirteci olarak, CRP, beyaz küre düzeyleri bakıldı. Kistik fibrozisi dışlamak amaçlı ter testi yapıldı. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı alındı. Hasta yakınlarına çocuklarda görülen hışıltı ve çalışmanın içeriği hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden "bilgilendirilmiş onam formu" alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

0- 3 yaş arasında olması,

En az üç hışıltı atağının olması

Sigaraya maruz kalmaması

Büyüme ve gelişiminin yaşına uygun olması

Semptomsuz dönemlerinde yakınmalarının olmaması

Hışıltıyı açıklayacak başka bir hastalığının olmaması

Kistik fibrozis, BPD, bronşiolitis obliterans, tüberküloz, konjenital malformasyonlar, yabancı cisim aspirasyonu, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalığı olmaması olarak belirlendi.

3.1. Test Prensipleri

SP-A ve SP-D çalışılmak üzere alınan kan örnekleri alındıktan hemen sonra 10 dakika 3000rpm’de santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışma tarihine kadar -80 °C’de saklandı.

Serum SP-A ve SP-D düzeyleri “BioVendor Research and Diagnostic Product” (Czech Republic) marka kit kullanılarak ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

3.2. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 18 for Windows) bilgisayar programında analiz edildi.

Değerler “Ortalama \pm standart sapma (SD)” olarak verildi. Değerlendirme sonucunda kategorik veriler, Pearson’s ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Verilerin dağılımına göre gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik veriler Student t-testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 45 hışıltılı çocuk dahil edildi. Hasta çocukların 15' i kız, 30'u erkekti. Erkek/kız oranı 2 /1 olarak bulundu. Hasta grubunun ortalama yaşı 22,4±8,4 ay idi. Kontrol grubuna ise 41 sağlıklı çocuk dahil edildi. Sağlıklı çocukların 17'si kız, 24'ü erkekti. E/K oranı 1,4/1 olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama yaşı ise 19,4±8,3 olarak görüldü. Hışıltılı çocuklar ve kontrol grubu arasında kilo ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta(n:45)	Kontrol(n:41)	P
Cinsiyet (K/E)	15/30	17/34	0,4
Ağırlık(kg)	11,6±1,6	10,9±2,2	0,7
Yaş (ay)	22,4±8,4	19,4±8,3	0,9

Değerler ortalama± standart sapma(SS)olarak verilmiştir

Ortalama serum SP-D düzeyi hasta grubu olan hışıltılı çocuklarda kontrol grubu olan sağlıklı çocuklara göre yüksek bulundu. SP-A düzeyinde ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun SP-A ve SP-D değerleri

	Hasta(n:45)	Kontrol(n:41)	P
SP-A(ng/ml)	40,7±12,8	37,1±11,8	0,17
SP-D(ng/ml)	109,8±28,1	80,5±20,2	0,001

Ortalama ±SS olarak verilmiştir.

Atak sayısı 5'den az ve 5'den fazla diye iki gruba ayrıldı. Hasta grubunun SP-A ve SP-D düzeylerinin atak sayısı ile ilişkisine bakıldı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. SP-A ve SP-D düzeyinin atak sayısı ile ilişkisi

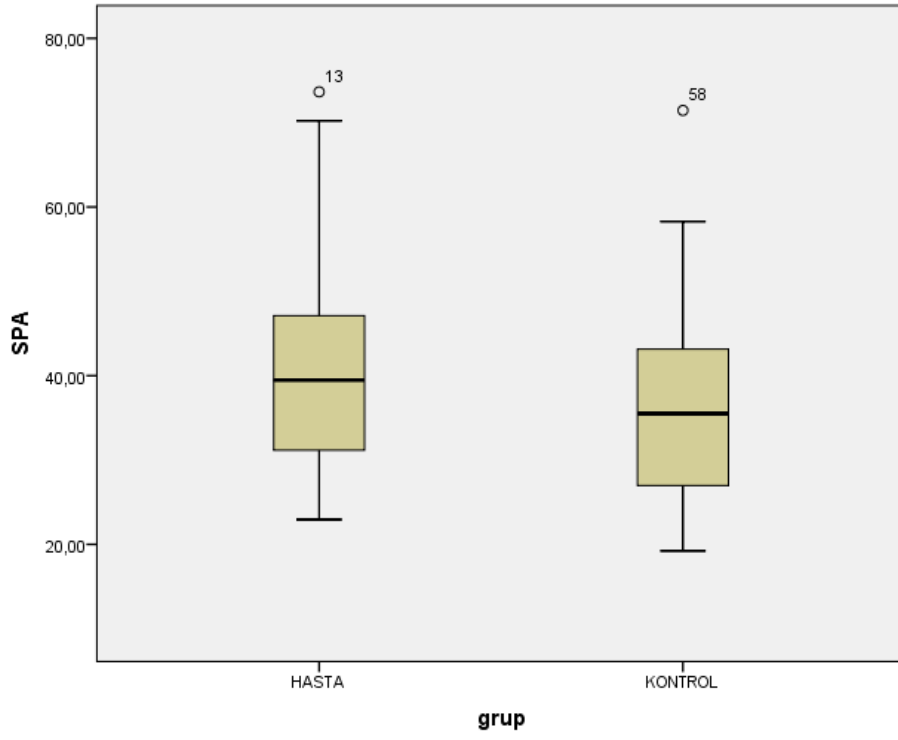
	<5 atak	>5 atak	P
SP-A(ng/ml)	39±12	45±14	0,2
SP-D(ng/ml)	110±28	106±29	0,6

Hasta grubu olan hışıltılı çocuklarda SP-A ve SP-D düzeyiyle WBC, CRP, TIgE arasındaki korelasyon varlığı araştırıldı (Tablo-6).

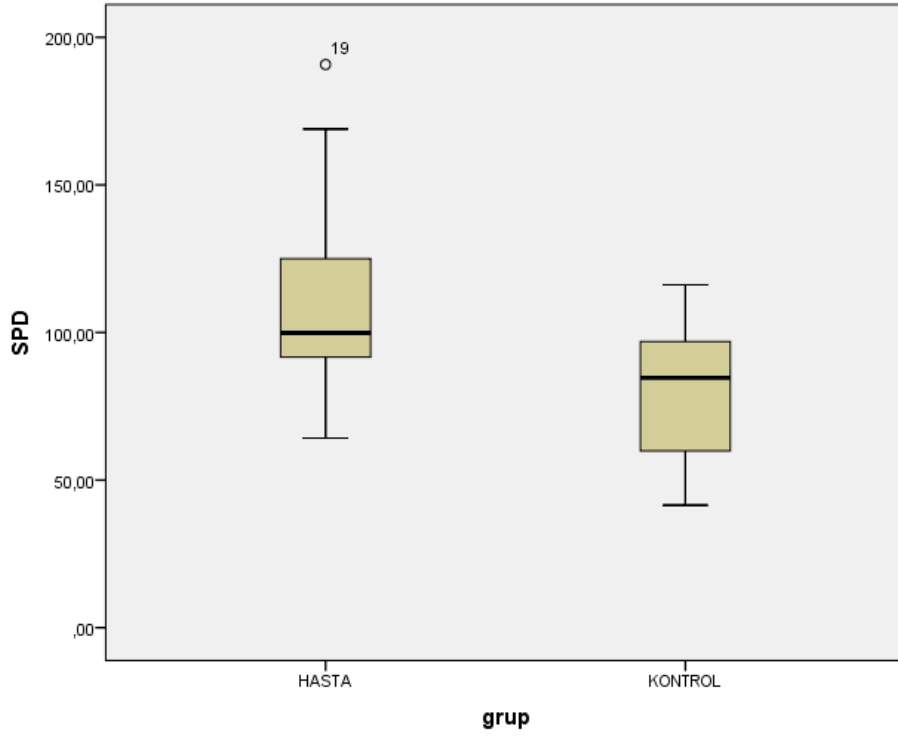
Tablo 6. SP-A ve SP-D düzeylerinin WBC, CRP, TIgE ile korelasyon değerleri

	SP-A(ng/ml)	SP-D(ng/ml)
CRP		
r	-0,25	-0,18
p	0,09	0,2
WBC		
r	-0,021	0,23
p	0,8	0,8
TIGE		
r	-0,04	-0,2
p	0,7	0,07

Hasta grubu olan hışıltılı çocuklarda SP-A ve SP-D düzeyiyle beyaz küre, CRP, TIgE arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 8. Hışılıtlı çocuklarda SP-A düzeyi



Şekil 9. Hışılıtlı çocuklarda SP-D düzeyi

5. TARTIŞMA

Hışıltı; solunum yollarının obstrüktif patolojilerinde oluşan ekspiratuar bir sestir. Fakat bazen zorlu ekspirasyon sırasında normal olarak duyulabilir. Benign kendini sınırlayan bir süreç ya da önemli bir hastalığın semptomu olabilir. İnflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödemin hava yollarını daraltması ile ortaya çıkar. Hışıltının her yaşta farklı etyolojik nedenleri vardır. Bunlardan en sık olan viral enfeksiyonlardır. Viral enfeksiyonlardan da en sık etken olan patojenler 3 yaş altında RSV ve influenza virüs iken 3-18 yaş arasında ise rinovirüsdür (5,6). Tekrarlayan viral enfeksiyonlarla birlikte sitokin disregülasyonunda tekrarlayan hışıltı ataklarından sorumlu tutulmuştur. İnterferon gama (IFN- γ) infant dönemde respiratuar hastalıkların şiddetinin sınırlanmasında önemli bir rol oynar. IFN- γ fagosite edilen mikroorganizmaların nitrik oksit indüksiyonu yoluyla öldürülmesi için makrofaj stimülasyonunda, NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositlerin antiviral etkinliğinde kritik rol oynar (16). Bu nedenle IFN- γ üretiminde veya reseptöründe yetersizlik olan çocuklarda viral enfeksiyonlardaki klinik daha ağır olmaktadır (17).

Çocukların üçte birinde virüse bağlı hışıltı gelişmektedir fakat hala neden bazı çocuklarda viral enfeksiyonda hışıltı görülürken bazılarında görülmediği bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar anormal interferon yanıtlarının viral hışıltıda etkilenen tek yolak olmadığını, bu sadece çocuklarda anlamlı olabilirse de alternatif yolakların araştırılması gerektiğini göstermiştir (20).

Kollektinler; doğuştan gelen savunma sisteminin bir parçası olarak, mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattında önemli role sahiptir. SP-A ve SP-D bu grubun akciğerde görevli önemli üyeleridir (8). Hem viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar hem de apoptotik hücrelere karşı korumada rol oynarlar (9).

SP-A ve SP-D'nin eksikliklerinin hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz akciğer hasarını arttırdığı SP-A ve SP-D olmayan farelerde gösterilmiştir. SP-A ve SP-D'nin akciğer enfeksiyonlarına karşı konak defansındaki rolü iyi anlaşılmıştır. Bunu karbonhidrat bağlama fonksiyonları sayesinde patojenleri opsonize ederek ve fagositozu artırarak, sitokinlerin ve serbest radikallerin üretimini düzenleyerek patojenlerin klirensini arttırarak yapmaktadır. Buna karşın, non-enfeksiyöz akciğer hasarında SPA ve SP-D'nin immün ve epitelyal hücre cevaplarını düzenleyen mekanizmaları daha az miktarda anlaşılmıştır.

Bizde çalışmamızda hışıltılı çocuklarda akciğerin doğal savunmasında önemli role sahip serum SP-A ve SP-D düzeylerini çalıştık. Serum SP-D düzeyini hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulduk ($p < 0.001$). Serum SP-A düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

SP-A ve SP-D düzeyleri akciğer inflamasyonu ve akciğer hasarı olan hastalarda artmıştır. Tip II pnömositlerden salınan SP-A ve SP-D sadece akciğerden salındığı için akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşıma yayıldığı tezini desteklemektedir (66-68,120). Bizim çalışmamızda SP-A ve SP-D serum düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda kontrol grubu sağlıklı çocuklardan oluştuğundan etik olarak bronkoskopi yapılması mümkün olmadığından BAL'da SP-A ve SP-D düzeyi bakılmadı. Fazla ve inaktif surfaktanların alveolar boşluktan uzaklaştırılması; pnömosit II, diğer epitelyal hücreler ve makrofajlar tarafından pinositozisle, siliumlar ve intraalveolar basıncın yardımıyla üst solunum yollarına doğru itilmesiyle ya da alveolar epitelyum ve kapiller endoteliumu geçerek kana karışmasıyla olabilmektedir (65). Bu bilgiler ışığında serum düzeyi BAL'daki düzeyle ilişkili olduğu için serumda bakılması SP-A ve SP-D düzeyini göstermesi açısından yeterli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle SP-A ve SP-D değerlerimizin güvenilir bilgi verdiğini düşünüyoruz.

Haeberle ve arkadaşları (117) bronkoalveolar lavaj sıvısında SP-A ve SP-D düzeyi çalışmışlar ve RSV'li hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre daha düşük düzeyde saptamışlardır. RSV 'li ventilatöre bağlanan daha ağır hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısında SP-A, B ve D düzeylerinin bağlanmayanlara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bu şiddetli enfeksiyon viral persistansın uzamasına bağlıdır ve surfaktan proteinler ile viral klirensin ilişkili olduğunu göstermektedir sonucuna varmışlardır (118,119). Biz çalışmamızda hışıltılı çocuklarda serum SP-D düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk. Yukarıdaki bilgiler ışığında Haeberle ve arkadaşları (117)'nin BAL'da düşük buldukları SP-D düzeyinin bizim yüksek saptadığımız serum SP-D düzeyiyle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Chu ve arkadaşlarının (122) yaptığı bir çalışmada RSV etkenli bronşiolitli çocuklarda SP-D bakılmıştır. SP-D ile beraber kollektin ailesinden MBL'de bakılmıştır. Bronşiolit atağı ile başvuran 24 ay altı altmış üç çocuk çalışmaya alınmış ve 1 yıl boyunca takip edilmiştir. Serum SP-D düzeyinin ($p < 0.01$) anlamlı olarak arttığı, ancak MBL kontrollere göre hiçbir farklılık göstermediği görülmüştür.

Kawasaki ve arkadaşlarının (127) SP-D'nin RSV bronşioliti vakalarında akciğer hasarının bir belirteci olarak kullanılmasıyla ilgili yaptığı çalışmaya 52 RSV bronşiolitli hastaneye yatması gereken hasta alınmış. Bunlar 2 gruba ayrılmış: Grup 1 altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan hastalar, grup 2 kronik kalp hastalığı olan hastalardan oluşturulmuştur. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubu (enfeksiyon olmadan sağlıklı bebekler) temel özellikleri, klinik özellikleri ve serum SP-D düzeyi değerlendirilmiştir. Ortalama serum SP-D düzeyi RSV bronşiolitli hastalarda kontrol grubuna (sırasıyla 125.849.3 ve 44.220.1 ng / ml) göre daha yüksek bulunmuştur. Ortalama serum SP-D düzeyi Grup 2 hastada (sırasıyla 160,4 56.4 ve 112.3 39.4 ng / ml) Grup 1'e göre yüksek görülmüştür.

Sonuç itibariyle akut bronşiolitli olgularda yapılan iki çalışmada da SP-D düzeyi bronşiolitli hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

SP-A ve SP-D' nin akut faz reaktanı gibi davrandığı daha önce yapılan çalışmalarda da ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada intratrakeal lipopolisakkaride yanıt olarak SP-A ve SP-D artışı araştırılmıştır(128). MBL'inde kollektin ailesinden bir akut faz proteini olduğundan ve SP-A ve SP-D ile mRNA ve protein üretimi bakımından benzerliğinden yola çıkılarak SP-A ve SP-D'ninde akut faz proteini olabileceği varsayılmıştır. Çalışmada sıçanlara, intratrakeal lipopolisakarit (LPS; 0.5 mg / kg) verilmiş belirli aralıklarla lavaj sıvısında SP-A ve SP-D düzeyleri bakılmıştır. Lavaj sıvısında SP-A ve SP-D seviyelerinin 72. saatte anlamlı yükseldiği görülmüştür. Bunun akciğerler için koruyucu bir cevap olduğu kanısına varılmıştır. Bu bilgiler ışığında SP-D'nin akut faz reaktanı gibi davrandığı ve enfeksiyonda yükseldiğini düşündük.

Ayrıca Chu ve arkadaşlarının (122) yaptığı çalışmada aynı zamanda hastalar şiddetlerine göre de şiddetli(hipoksemi :<% 92 oksijen doygunluğu, hızlı solunum(ve / veya alt göğüs duvarı çöküntüsü), ve hastanede kalış >7 gün) ve şiddetli olmayan grup olarak ayrılmıştır. SP-D seviyeleri şiddetli grupta (p <0.05) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum SP-D düzeyi bronşiolit şiddeti ile ilişkili olarak görülmüştür. Kawasaki ve arkadaşlarının (127) yaptığı çalışmada da hastalar üç kategoriye ayrılmış: Kategori A oksijen ihtiyacı olmayan, kategori B oksijen ihtiyacı olan, kategori C ise suni teneffüs gerekli hastalardan oluşturulmuştur. Ortalama serum SP-D konsantrasyonları kategori C(yani suni teneffüs ihtiyacı olan) de en yüksekken kategori A da en düşük olarak görülmüştür. Sonuç

olarak, serum SP-D düzeyi bronşiolit şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Serum SP-D düzeyinin bronşiolit şiddeti için yararlı bir belirteç olabilir kanısına varılmıştır.

Chu ve arkadaşları (122) yaptıkları çalışmada bu hastalardan taburculuk sonrası tekrarlayan hışıltı atakları olan hastalarda SP-D düzeylerini çalışmışlar ve hışıltı atakları tekrarlamayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Biz çalışmamızda enfeksiyonun şiddetini değerlendirmedik fakat atak sayısı ile SP-D düzeyinin korelasyonuna baktık ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

WBC, CRP düzeylerinde de herhangi bir anlamlılık saptayamadık. Ayrıca SP-A ve SP-D ile WBC ve CRP arasında korelasyon saptayamadık. Hışıltılı çocuklarda en sık etkenin RSV olduğu göz önüne alındığında viral enfeksiyon olduğundan WBC ve CRP'nin artması beklenmemektedir. Bu nedenle korelasyon olmadığını düşünmekteyiz. Bu konuda yapılan herhangi bir çalışma olmadığı için literatür bilgisi ile tartışma olanağımız olmadı.

İnsan SP-A'sının, SP-A1 ve SP-A2 olmak üzere iki fonksiyonel varyantı vardır. Değişik akciğer hastalıklarında SP-A1 ve SP-A2'nin varyantlarında işlev ve kontrol farklılıkları tespit edilmiştir. Bu varyantlarda nicel ve nitel düzensizlik (123,124) akciğer hastalığına katkıda bulunabilir. Çalışmalar SP-A1 / SP-A oranının yaşa ve sağlık durumuna (astım) (125, 126) göre bireyler arasında farklı fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Ayrıca, SP-A1 ve A2'de kantitatif ve / veya kalitatif düzensizlik bireyler arasında astıma yatkınlık oluşturabilir.

RSV enfeksiyonunun her hastada yaptığı akciğer hasarının farklı olduğu göz önüne alınarak SP-A ve SP-D ile genetik araştırmalar yapılmıştır. 375 kişiyle yapılan çalışmaya 148 aktif RSV enfeksiyonlu çocuk ve onların bir veya iki ebeveyni dahil edilmiştir. Bunlarda SP-A2 intragenik haplotip 1A2 koruyucu olduğu bulunmuştur (p = 0.013). SP-D SNP (tek nükleotid polimorfizmi) DA160_A muhtemelen bir "risk" işaretleyici (p=0.0058) olabileceği söylenmiştir. Ek olarak iki koruyucu haplotip bildirmişlerdir (DA11_T / DA160_G ve DA160_G / SP-A2 1A0 / SP-A1 6A2) . SP-A ve SP-D ve RSV hastalığı arasındaki ilişki olabileceğini düşünülmüştür (121). Fakat bu yönde akciğer sekellerini önleme açısından risk grubundaki popülasyonda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Farklı popülasyonlarda farklı sonuç alınmasının SP-A ve D'nin fonksiyonunda sadece düzey değil genetik mutasyonların da önemli olduğuna işaret etmektedir, farklı popülasyonlarda yapılacak genetik polimorfizm çalışmaları bu konuda yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak bildiğimiz kadarıyla çalışmamızın hışılıtlı çocuk tanılı hastalarda atakta SP-D düzeyi bakılan ilk çalışma olması nedeniyle değerli olduğunu dūřünüyoruz. Biz çalışmamızı kurgularken SP-A ve SP-D'nin doğuştan gelen immüntenin bir parçası olması ve viral etkenlere karşı etkili olması nedeniyle eksikliğinin hışılıtlı çocuk patogenezinde rol oynayabileceğini dūřündük. Ama çalışmamızda SP-D'nin akut atakta enfeksiyona cevap olarak yükselmesi daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi akut faz reaktanı gibi davrandığına işaret etmektedir. Biz çalışmamıza allerjik olmayan bir hasta grubunu (atopi yok, sIgE (-)) aldık, allerjik bir grupta karşılaştırılması allerjinin rolünün aydınlatılması açısından da daha değerli bilgiler verebilirdi. Çalışmamızda serumda SP-A ve SP-D düzeyine baktık. BAL'da bakıp başka immün belirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin immünitadaki rolü açısından daha aydınlatıcı bilgiler verebileceğini dūřünüyoruz. Bu konuda yapılan genetik çalışmalarda farklı popülasyonlarda farklı genetik mutasyon bulunması, bizim popülasyonumuzda da farklı bir genetik mutasyon olabileceğini ve hışılıtlıların patogenezinde düzeyden çok genetik defektin rol oynayabileceğini dūřündürdü. Bu konuda yapılacak çalışmalar hışılıtlı çocuklarda patogenezin daha iyi anlaşılmasına ve daha iyi tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda hışıltılı çocuklarda serum SP-D düzeyinin anlamlı olarak artması; hışıltılı çocuklarda akciğer inflamasyonu ve akciğer hasarı olduğunda buna yanıt olarak arttıklarını ve akut faz reaktanı gibi davrandıklarını düşündürdü.

Çalışmamız sonucunda SP-A, SP-D düzeyleriyle CRP, WBC, TIgE düzeyleri arasında korelasyon görülmedi. Bu da bize SP-A ve SP-D akciğerde salgılandıklarından akciğer inflamasyonunda daha hassas olarak yükseldiğini düşündürdü.

Siğara içimi, gebelik süresi, kardeş sayısı, akrabalık ve ailenin sosyoekonomik durumu çocukluk yaş grubunda ciddi RSV enfeksiyonu duyarlılığını etkiler. RSV'nin 0-3 yaş grubunda hışıltının en önemli nedeni olduğu göz önünde bulundurulduğunda önlenebilir nedenleri ortadan kaldırmak hışıltılı hastalıkların çoğunu önleyecektir. Fakat akciğerin immün cevabında önemli rolü olan SP-A ve SP-D ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 522-9.
2. Eldeirawi K, Persky VW. History of ear infections and prevalence of asthma in a national sample of children aged 2 to 11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey *Chest* 2004; 125: 1685-6.
3. Türktaş, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World asthma meeting. 9-13 december 1998 Barselona/ İspanya *Eur Respir J* 1998; (Suppl 29): 52-3.
4. Weiss ST, Tager IB, Munoz A. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy *AmRev Respir Dis.* 1985;131: 573-4.
5. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1095-101.
6. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalised for Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 58–68.
7. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 58–68.
8. Ikegami M, Jobe AH, Whitsett J, Korfhagen T. Tolerance of SP-A-deficient mice to hyperoxia or exercise. *J Appl Physiol* 2000; 89: 644–8.
9. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-3.
10. Jartti T, Van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Rauskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002; 360: 1393-4.
11. Williams JV, Harris PA, Tollefsan SJ. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-4.
12. Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Ped Allergy Immunol* 2002; 13: 38-43.
13. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussing LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by 13 years *Lancet* 1999; 354: 541-5.

14. Openshaw PJM. Immunological mechanisms in respiratory syncytial virus disease. Springer Semin Immunopathol 1995; 17: 187-201
15. Gem JE, Lemanske RF Jr, Busse WW. Early life origins of asthma J Clin Invest 1999; 104; 837-8.
16. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon- gamma. Annu Rev Immunol 1997; 15: 749-95.
17. Dorman SE, Uzel G, Roesler J, Bradley JS, Bastian J, Billman G, et al. Viral infections in interferon – gamma receptor deficiency. J Pediatr 1999; 135: 640-3.
18. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM, Halonen M et al. Association of IL-2 and IFN-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 652-60.
19. Hoekstra MO, Hoekstra Y, De Reus D, Rutger B, Gerritsen J, Kauffman HF et al. IL-4, IFN-gamma and IL-5 in peripheral blood of children with moderate asthma. Clin Exp Allergy 1997; 21: 1254-5.
20. Jackson DÜ, Gangnon RE, Evans MD. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. AM J Respir Crit Care Med 2008;178:667-72
21. Controle M, Message SD, Laza-Stanca V. Role of deficient type 3 interferon –lambda production in asthma exacerbations Nat Med 2006; 12: 1023-6
22. McNamara PS, Fonceca AM, Howarth D. Respiratory syncytial virus infection of airway epithelial cells, in vivo and in vitro, supports pulmonary antibody responses by inducing expression of the B cell differentiation factor BAFF. Thorax 2013; 68: 76-81.
23. Takahashi E, Kataoka K, Indalao IL. Oral clarithromycin enhances airway IgA immunity through induction of IgA class switching recombination and B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family molecule on mucosal dendritic cells in mice infected with influenza A virus. J Virol 2012; 86: 10924–34.
24. Triantafilou K, Kar S, Vakakis E. Human respiratory syncytial virus viroporin SH: A viral recognition pathway used by the host to signal inflammasome. Thorax 2013; 68: 66–75.

25. Narasaraju T, Yang E, Samy RP. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol* 2011; 179: 199–210.
26. Halfhide CP, Flanagan BF, Brearey SP. Respiratory syncytial virus binds and undergoes transcription in neutrophils from the blood and airways of infants with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2011; 204: 451–8.
27. Beyer M, Bartz H, Horner K. Sustained increases in numbers of pulmonary dendritic cells after respiratory syncytial virus infection. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 127–33.
28. Pribul PK, Harker J, Wang B. Alveolar macrophages are a major determinant of early responses to viral lung infection but do not influence subsequent disease development. *J Virol* 2008; 82: 4441–8.
29. Chang YJ, Kim HY, Albacker LA. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol* 2011; 12: 631–8.
30. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr* 1999; 29: 65-6.
31. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 1-17
32. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by “wheeze”? *Arch Dis Child* 2000; 82: 327-8
33. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr* 2010; 156: 352-3.
34. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Group Health Medical Associates BMJ* 1989 Oct 14; 299(6705): 946-9
35. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. Morgan WJN Engl J Med* 1995; 332(3): 133-4
36. Fireman P. The wheezing infant. *Pediatr Rev* 1986 Feb;7(8):247-54.
37. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 209-17.

38. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study?
Paediatr Respir Rev. 2002;3(3):193.
39. Taussing L.M, Wright A.L, Holberg C.J, Halonen M, Morgan W.S, Martinez F.D et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J. Allergy Clin. Immunol 2003; 111: 661-75.
40. Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2010; 62-64
41. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-6.
42. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. Control Clin Trials 2004; 25: 286-310.
43. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five Prim Care Respir J. 2007; 165: 7-15.
44. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma diagnosis and prevention 2014; 9-12
45. Tinker E, Charles MD. Not all that wheezes is asthma. In: Emergency medicine news 2001. Vol 23; Issue 8: 36-57.
46. McLaren CA, Elliott MJ, Roebuck DJ. Vasküler compression of the airway in children. Paediatr Respir Rev 2008; 9(2): 85-6.
47. Martinati LC, Boner AL. Allergy Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. 1995; 50(9): 701-2.
48. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104(4): 279-80.
49. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C et al. Gendrel D Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. Clin Infect Dis 2004; 38(10): 1341-2.
50. Principi N, Esposito S. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory-tract infections. Lancet Infect Dis 2001; 1(5): 334-5.

51. Guilbert TW, Bacharier LB. Controversies in the treatment of the acutely wheezing infant. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1284-5.
52. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 4; 6: 4878-9.
53. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1127-35.
54. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-22.
55. Kirkland, J.B, Bray. T.M. The Effect of 3-methyl indole on the Quantity and actional Quality of Lung Surfactant. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 1988; 66(7): 895-900.
56. Wirtz, H, Schmidt M. Ventilation and Secretion of Pulmonary Surfactant. *Clin. Invest* 1992; 70(1): 3-13.
57. Amir Khanian. J.D, Merritt. T.A. The Influence of Ph on Surface Properties of Lung Surfactants. *Lung* 1995; 173(4):243-54.
58. Mendelsohn, C.R. Boggaram, V. Hormonal Control of the Surfactant System in Fetal Lung. *Annu. Rev. Physiol.* 1991; 53: 415-40.
59. Wright J.R. Clearance and Recycling of Pulmonary Surfactant. *Am. J. Physiol.* 1990; 259(1): 1-12.
60. Yamada, T. Ikegami, M. Tabor B.I. Jobe. A.H. Effects of Surfactant Protein A on Surfactant Function in Preterm Ventilated Rabbits. *Am. Rev. Respir Dis.* 1990; 142(4): 749-52.
61. Chen, C.M Ikegami, M.Ueda. T. Polk. D H. Jobe A.H. Exogenous Surfactant Function in very Preterm Lambs with and without Fetal Corticosteroid Treatment. *J. Appl Physiol* 1995; 78(3): 955-60.
62. Mizuno, K. Ikegami, M.Chen, C.M Ueda, T. Jobe, A.H. Surfactant Protein-B Supplementation Improves In Vivo Function of a Modified Natural Surfactant. *Pediatr. Res* 1995; 37(3): 271-6.

63. Venkitaraman, AR. Hall, S. B. Whilsell, J.A, Notter, R.H. Enhancement of Biophysical Activity of Lung Surfactant Extracts and Phospholipid. Apoprotein Mixtures by Surfactant Protein A. *Chem Phys Lipids* 1990; 56(2-3): 185-94.
64. Barry D. Neonatology In the 1990's: Surfactant Replacement Therapy Becomes a 1990; 86(3): 356-52.
65. U, Greenhough TJ, Waters P, Shrive AK, Ghai R, Karman MF, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol* 2006; 43: 1293-315.
66. Van de Wetering JK, van Golde LMG, Batenburg JJ. Collections- players of the innate immun system. *Eur J Biochem* 2004; 271: 229-49.
67. Floros J, Hoover RR. Genetics of the hydrophilic surfactant protein A and D. *Biochim Biophys Acta* 1998;1408:312-22.
68. Hamvas A. Surfactant protein B deficiency; insights into inherited disorders of lung cell metabolism. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27: 325-45.
69. Haataja R, Ramet M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2751-60.
70. Kala P, Ten Have T, Nielsen H, Dunn M, Floros J. Association of pulmonary surfactant protein A(SP-A) gene locus and respiratory –distress syndrome: interaction with SP-B. *Pediatr Res* 1998; 43: 169-77.
71. Ramet M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein a(SP-A) gene locus and respiratory –distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1569-79.
72. Haataja R, Marttila R, Uimari P, Lofgren J, Ramet M. Respiratory distress syndrome evaluation of genetic susceptibility and protection by transmission disequilibrium test. *Hum Genet* 2001; 109: 351-5.
73. Karinch AM, de Mello DE, Floros J. Effect of genotype on the levels of surfactant protein A m RNA and on the SP-A2 splice variants in adult humans. *Biochem J* 1997; 321: 39-47.
74. Clark JC, Wert SE, Bachurski CJ, Stahlman MT, Stripp BR, Weaver TE, et al. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis,

- causing respiratory failure in newborn mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7794-7.
75. Ghildyal R, Hartley C, Varrason A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM, et al. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J Infect Dis* 1999; 180: 2009-13.
 76. Harris J, Werling D. Binding and entry of respiratory syncytial virus into host cells and initiation of the innate immune response. *Cell Microbiol* 2003; 5(10): 671–680
 77. Meyer KC, Zimmerman J. Inflammation and surfactant. *Pediatr Resp Rev* 2002; 3: 308-14.
 78. Wright JR. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J Clin Invest* 2003; 111: 153-5.
 79. McCormack FX, Whitsen JA. The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung. *J Clin Invest* 2002; 109: 707-12
 80. Hansen S, Lo B, Evans K, Neophytou P, Hlmskov U, Wright JR. Surfactant protein D augments bacterial antigens. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 94-102.
 81. Nogee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 973-81.
 82. Clark M, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 271-282.
 83. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC, Pulm Med* 2007; 8: 7-13.
 84. Whitsett JA, Wert SE, Xu Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate* 2005; 87: 283-287.
 85. Hamvas A, Cole FS, deMello DE, Moxley M, Whitsett JA, Colten HR, et al. Surfactant protein B deficiency: antenatal diagnosis and prospective treatment with surfactant replacement. *J Pediatr* 1994; 125: 356-61.
 86. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-10.

87. Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P, King e, Trusgnich M, Nogee LM, et al. Populationbased estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics* 2000; 105: 538-41.
88. Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. *Clin Perinatol* 1993; 20: 791-811.
89. Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant Replacement Therapy. *Ped Clin North Am* 1993; 45: 549-72.
90. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol* 1993; 20: 683-96.
91. Noge LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE, et al. A nation in the surfactant protein B gene responsible for neonatal respiratory disease in tible kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860-3.
92. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, et al.. A common mutation in the surfactant proteimn C gene associated with lung disease. *Pediatr* 2005; 146: 370-5.
93. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–78.
94. Haczku A. Protective role of the lung collectins surfactant protein A and surfactant protein D in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 861–79.
95. Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 252–7.
96. Malhotra R, Haurum J, Thiel S, Jensenius JC, Sim RB. Pollen grains bind to lung alveolar type II cells (A549) via lung surfactant protein A (SP-A). *Biosci Rep* 1993; 13: 79–90.
97. Erpenbeck VJ, Malherbe DC, Sommer S. Surfactant protein D increases phagocytosis and aggregation of pollen-allergen starch granules. *Am J Physiol* 2005; 288: 692–98.
98. Seitzman GD, Sonstein J, Kim S, Choy W, Curtis JL. Lung lymphocytes proliferate minimally in the murine pulmonary immune response to intratracheal sheep erythrocytes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 800–12.
99. Madan T, Kishore U, Shah A. Lung surfactant proteins A and D can inhibit specific IgE binding to the allergens of *Aspergillus fumigatus* and block allergen-induced histamine release from human basophils. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 241–9.

100. Lambrecht BN, Peleman RA, Bullock GR, Pauwels RA. Sensitization to inhaled antigen by intratracheal instillation of dendritic cells [see comments]. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 214–24.
101. Hortobagyi L, Kierstein S, Krytska K. Surfactant protein D inhibits TNF-alpha production by macrophages and dendritic cells in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 521–8.
102. Wang JY, Shieh CC, You PF, Lei HY, Reid KB. Inhibitory effect of pulmonary surfactant proteins A and D on allergen-induced lymphocyte proliferation and histamine release in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 510–8.
103. Cheng G, Ueda T, Nakajima H. Suppressive effects of SP-A on ionomycin-induced IL-8 production and release by eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117 (Suppl 1): 59–62.
104. Von Bredow, Hartl C, Schmid DK. Surfactant protein D regulates chemotaxis and degranulation of human eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1566–74.
105. Erpenbeck VJ, Schmidt R, Gunther A, Krug N, Hohlfeld JM. Surfactant protein levels in bronchoalveolar lavage after segmental allergen challenge in patients with asthma. *Allergy* 2006; 61: 598–604.
106. Atochina EN, Beers MF, Tomer Y. Attenuated allergic airway hyperresponsiveness in C57BL/6 mice is associated with enhanced surfactant protein (SP)-D production following allergic sensitization. *Respir Res* 2003; 4: 15-6.
107. Wang JY, Shieh CC, Yu CK, Lei HY. Allergen-induced bronchial inflammation is associated with decreased levels of surfactant proteins A and D in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 652–62.
108. Madan T, Kishore U, Singh M. Surfactant proteins A and D protect mice against pulmonary hypersensitivity induced by *Aspergillus fumigatus* antigens and allergens. *J Clin Invest* 2001; 107: 467–75.
109. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 227–34.
110. Liu M, Wang L, Li E, Enhorning G. Pulmonary surfactant given prophylactically alleviates an asthma attack in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 270–5.

111. Erpenbeck VJ, Hagenberg A, Dulkys Y. Natural porcine surfactant augments airway inflammation after allergen challenge in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 578–86.
112. Pelaia G, Vatrella A, Gallelli L. Respiratory infections and asthma. *Respir Med* 2006; 100: 775–84.
113. Hickman-Davis JM, Gibbs-Erwin J, Lindsey JR, Matalon S. Role of surfactant protein-A in nitric oxide production and mycoplasma killing in congenic C57BL/6 mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30: 319–25.
114. Piboonpocanun S, Chiba H, Mitsuzawa H. Surfactant protein A binds *Mycoplasma pneumoniae* with high affinity and attenuates its growth by recognition of disaturated phosphatidyl-glycerols. *J Biol Chem* 2005; 280: 9–17.
115. Kannan TR, Provenzano D, Wright JR, Baseman JB. Identification and characterization of human surfactant protein A binding protein of *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun* 2005; 73: 2828– 2834.
116. Ledford JG, Goto H, Potts EN. SP-A preserves airway homeostasis during *Mycoplasma pneumoniae* infection in mice. *J Immunol* 2009; 182:7818–27.
117. Haeberle HA, Takizawa R, Casola A, Brasier AR, Dieterich HJ, Van Rooijen N, et al. Respiratory syncytial virus-induced activation of nuclear factor-kappa B in the lung involves alveolar macrophages and Toll-like receptor dependent pathways. *J. Infect Dis* 200; 186: 1199-206
118. Monick M, Yarovinsky TO, Power LS, Butler NS, Carter AB, Gudmundsson G, et al. Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin. *J Biol Chem* 2003; 278: 53035-44
119. Lahti M, Lofgren J, Marttila R, Renko M, Kilaavuniemi T, Haataja R, et al. Surfactant protein D polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2002; 51: 696-9.
120. Barnes PJ, Celli BR. Systemic Manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
121. Neal J Thomas, Susan Diangelo, Joseph C Hess, Ruzong Fan, Margaret W Ball, Joseph M Geskey et al. Willson and Joanna Floros. *Pediatric Research* (2009) 70–73; doi:10. 1203/PDR

122. Mi Ae Chu, Eun Joo Lee, Hye Jin Park, Kye Hyang Lee, Woo Taek Kim and Hai Lee et al. Chung Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013 Sep; 1(3): 235-40.
123. Haque R, Umstead TM, Ponnuru P, Guo X, Hawgood S, Phelps DS, et al. Role of surfactant protein-A (SP-A) in lung injury in response to acute ozone exposure of SP-A deficient mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 220(1): 72–82.
124. Mikerov AN, Umstead TM, Gan X, Huang W, Guo X, Wang G, et al. Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294(1): 121–130
125. Tagaram HR, Wang G, Umstead TM, Mikerov AN, Thomas NJ, Graff GR, et al. Characterization of a human surfactant protein A1 (SP-A1) gene-specific antibody; SP-A1 content variation among individuals of varying age and pulmonary health. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292(5): 1052–63
126. Wang Y, Voelker DR, Lugogo NL, Wang G, Floros J, Ingram JL, et al. Surfactant protein A is defective in abrogating inflammation in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011; 301(4): 598–606
127. Yukihiro Kawasaki, MD, Kisei Endo, Kazuhide Suyama, Masatoki Sato, Masaki Ito, et al. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 18–22.
128. JC McIntosh, A H Swyers, J H Fisher, and J R Wright. "Surfactant proteins A and Dincrease in response to intratracheal lipopolysaccharide." *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* Vol. 15, No. 4 1996; 509-19.