

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

**ÇOCUKLARDA AKUT ASTIM ATAKTA VE
ATAK SONRASINDA NAZOFARENGEAL
SÜRÜNTÜDE POLİMERAZ ZİNCİR
REAKSİYONU İLE VİRAL PANEL TARAMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Orhan Gürcan ADIGÜZEL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Duygu ERGE

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
No: TPF-14024 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

AYDIN-2016

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile eğitimime büyük katkıda bulunan, sabrı ve hoşgörüsü nedeniyle kendilerine minnettar olduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Yenigün, Doç. Dr. Duygu Erge'ye, uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi birikimlerini hiçbir karşılık beklemeden benimle paylaşan desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Münevver Kaynak Türkmen, Prof. Dr. Ferah Sönmez, Prof. Dr. Ayşe Tosun, Doç. Dr. Refik Emre Çeçen, Doç. Dr. Tolga Ünüvar, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya Aral, Yrd. Doç. Dr. Yasin Bulut, Yrd. Doç. Dr. Mediha Akcan, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Barış Akcan, Yrd. Doç. Dr. Dilek Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Pınar Uysal, Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tokgöz, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Anık, Yrd. Doç. Dr. Semiha Terlemez ve nazal örneklerin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sevin Kırdar'a, birlikte çalıştığım süre içinde yardım ve dostluklarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, klinik personeli ve intern doktor arkadaşlarıma,

Son olarak her zaman yanımda olan, beni yalnız bırakmayan, insanlara hizmet etmenin kutsallığını kendilerinden öğrendiğim, manevi desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim aileme teşekkür etmeyi bir borç biliyorum.

Dr. Orhan Gürcan ADIGÜZEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
EKLER DİZİNİ	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. Astım	2
1.1.1. Tanım.....	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
1.1.3.1. Bireysel Risk Faktörleri.....	5
1.1.3.1.1. Genetik	5
1.1.3.1.2. Atopi	6
1.1.3.1.3. Bronşial Hiperreaktivite	6
1.1.3.1.4. Obezite.....	7
1.1.3.1.5. Cinsiyet.....	7
1.1.3.2. Çevresel Faktörler	7
1.1.3.2.1. Alerjenler	7
1.1.3.2.2. Enfeksiyonlar.....	8
1.1.3.2.3. Sigara	9
1.1.3.2.4. Mesleki Duyarlaştırıcılar	9
1.1.3.2.5. Hava Kirliliği.....	10
1.1.3.2.6. Beslenme	10

1.1.3.2.7. Anne Sütü	10
1.1.3.2.8. D Vitamini	10
1.1.4. Patofizyoloji	10
1.1.5. Tanı	15
1.1.5.1. Anamnez	15
1.1.5.2. Astım Prediktif İndeksi	17
1.1.5.3. Fizik Muayene	17
1.1.5.4. Laboratuvar	18
1.1.5.4.1. Eozinofil Sayısı	18
1.1.5.4.2. Solunum Fonksiyon Testleri	18
1.1.5.4.3. Akciğer Grafisi	19
1.1.5.4.4. Zirve Akım Hızı (PEF) Ölçümü	19
1.1.5.4.5. Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit Ölçümü	20
1.1.5.4.6. Provokasyon Testleri	20
1.1.5.4.7. Total Ige Ölçümü	20
1.1.5.4.8. Deri Testi	20
1.1.5.4.9. Alerjen Spesifik Ig E	21
1.1.6. Ayırıcı Tanı	21
1.1.6.1. 5 Yaş Altı Çocuklar	21
1.1.6.1.1. Geçici Erken Vizing	22
1.1.6.1.2. Persistan Erken Başlangıçlı Vizing (<3 Yaş)	22
1.1.6.1.3. Geç Başlangıçlı Vizing/Astım	22
1.1.6.2. 5 Yaş Üzeri Çocuk	23
1.1.7. Astım Sınıflandırmasında Yenilikler	24
1.1.8. Tedavi	25
1.1.8.1. Hasta Eğitimi	25

1.1.8.2. Korunma	26
1.1.8.3. Farmakoterapi.....	27
1.1.8.3.1. Kontrol Edici İlaçlar	28
1.1.8.3.2. Semptom Gidericiler	30
1.1.8.3.3. Çocuklarda Astım Kontrolü ve Tedavisi	31
1.1.9. Akut Astım Atağı	32
1.1.9.1. Tanım ve Patofizyoloji	32
1.1.9.2. Astım Ataklarının Nedenleri	33
1.1.9.3. Evde Atak Tedavisi	34
1.1.9.4. Acil Serviste Astım Atak Tedavisi	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Protokolü	38
2.1.1. DNA/RNA Ekstraksiyonu	38
2.1.2 Virüslerin Saptanması, Revers Transkripsiyon/cDNA Hazırlanması	39
2.1.3. Virüslerin Amplifikasyonu	40
2.2. İstatistiksel Analizler	41
3. BULGULAR	42
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ.....	51
ÖZET	52
ABSTRACT	53
KAYNAKLAR.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Vizingli 13-14 Yaş Grubu Hastaların Dünyadaki Dağılımı	3
Şekil 2. Şiddetli Astım Semptomları Olan 13-14 Yaş Grubundaki Hastaların Dünyadaki Dağılımı	3
Şekil 3. Alerjenlerin Hava Yolu Epiteli ve Düz Kas Üzerine Etkisi	8
Şekil 4. Astım Atağında Rol Oynayan Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	9
Şekil 5. Astımdaki İnflamatuvar Cevap ve Remodeling	14
Şekil 6. Astım Patogenezi.....	15

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri .	4
Tablo II. Astım ve Alerji İle İlişkili Genler	5
Tablo III. Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (National Asthma Education And Prevention Program) Astım Tanısı ile İlgili Anamnez Alma Rehberi.....	16
Tablo IV. Modifiye Astım Prediktif İndeksi .	17
Tablo V. Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Kontrol Seviyeleri	24
Tablo VI. Beş Yaş Üstü Çocuklarda Astım Kontrol Seviyeleri	24
Tablo VII. Astımlı Çocuklarda Yaşa Göre Önerilen İnhalasyon Yöntemleri	28
Tablo VIII. Beş Yaş ve Daha Küçük Çocuklarda Kullanılan İn hale Kortikosteroidler ve Düşük Dozları.....	28
Tablo IX. Beş Yaş Üstü Çocuklarda Kullanılan İn hale Kortikosteroidler ve Tahmini Dozları	29
Tablo X. 5 Yaş Altı Çocuklarda Astım Kontrolü ve Tedavisi.	31
Tablo XI. 5 Yaş Üzeri Çocuklarda Astım Kontrolü ve Tedavisi.	32
Tablo XII. Çocukluk Çağı Astım Ataklarının En Sık Nedenleri.....	34
Tablo XIII. Astım Atağının Şiddeti.....	35
Tablo XIV. Araştırmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	42
Tablo XV. Hastaların Astımla İlişkili Klinik Özellikleri	42
Tablo XVI. Hastaların Astım Atak İçin Risk Faktörleri.....	43
Tablo XVII. Atak Sırasında Saptanan Virüsler	43
Tablo XVIII. Atopi Varlığına Göre ÜSYE ile Tetiklenen Atak Öyküsünün Değerlendirilmesi.....	44
Tablo XIX. Yaş Ortalaması ile Viral Solunum Panelinde Etken Saptanması Arasındaki İlişki.	44
Tablo XX. Atopi Varlığı ile Saptanan Virüsler Arasındaki İlişki.	45

Tablo XXI. Akut Tedavide Sistemik Steroid Uygulaması ile Viral Solunum Panelinde Saptanan Virüsler Arasındaki İlişki.....	45
--	----

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

API	: Astım Prediktif İndeksi
BAD	: Bronş aşırı duyarlılığı
FEV1	: Zorlu ekspiryumda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı
FVC	: Maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
FeNO	: Fraksiyone ekshale nitrik oksit
NAEP	: National Asthma Education and Prevention Program
IgE	: Immunglobülin E
TNFα	: Tumor Necrosis Faktör Alfa
IL 6	: Interleukin 6
IL 12	: Interleukin 12
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
IL 1 β	: Interleukin 1 β
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor
IL 4	: Interleukin 4
IL 5	: Interleukin 5
IL 13	: Interleukin 13
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonisti
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
RV	: Rinovirüs
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

EKLER DİZİNİ

EK 1. Etik Kurul Kararı.....	66
EK 2. Yönetim Kurulu Kararı	67
EK 3. Yönetim Kurulu Kararı	68
EK 4. Proje Kabul	69
EK 5. Aydınlatılmış Aile Onam Formu	70
EK 6. Anket Formu	75

GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalığı olup, gelişmişlik düzeyine bakılmaksızın tüm ülkelerde görülmektedir. Dünyada yaklaşık 300 milyon astımlı olduğu tahmin edilmektedir. Astım her ne kadar kontrol edilebilir bir hastalık olsa da, hem olumsuz çevre koşulları hem de yaşamsal faktörler nedeniyle birçok hastanın hayatını olumsuz yönde etkilemekte, kullanılan ilaçlar ve hastaneye başvurular nedeniyle ciddi bir ekonomik kayba ve hastaların-ailelerin iş günü/okul günü kaybına yol açmaktadır.

Astım; hışıltı, öksürük, göğüste sıkışma hissi ile karakterize, çeşitli uyaranlarla tetiklenen hiperreaktivitenin olduğu, tekrarlayan ataklarla seyreden, inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Astımın morbidite ve mortalitesini belirleyen en önemli faktör akut ataklardır. Astım tedavisinde en önemli amaç atakları önleyerek hastalığı kontrol altına almaktır. Astım atağıyla gelen bir hastada atak şiddetinin belirlenmesi gerekmektedir. Atak tedavisi sırasında, atağa neden olan risk faktörlerinin araştırılması gereklidir. Daha sonra hastanın ve ailesinin bu konuda bilgilendirilmesi, gerekli eğitimin verilmesi önemlidir. Astımda tehlikeli olabilecek atakların önlenabilir olduğu unutulmamalıdır.

Akut atakları tetikleyiciler olarak; viral enfeksiyonlar, alerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, emosyonel faktörler gibi nonspesifik nedenler sayılabilir. Bunlardan soğuk hava ve egzersiz doğrudan düz kas spazmı yaparak, mesleki ajanlar ve viral solunum yolu enfeksiyonları ise hava yolu inflamasyonunu arttırarak atağa neden olur. Çocukluk çağında akut astım ataklarının %60-80'inde özellikle rinovirüslerin oluşturduğu solunum yolu virüsleri rol oynamaktadır. Virüsler, hava yollarında eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya var olan inflamasyona katkıda bulunarak hava yolu duyarlılığını arttırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar.

Çalışmamızda Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği, Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Servisine astım atağıyla başvuran 2-18 yaş arası hastaların nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışılarak; virüsler ile akut astım atağı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

1. GENEL BİLGİLER

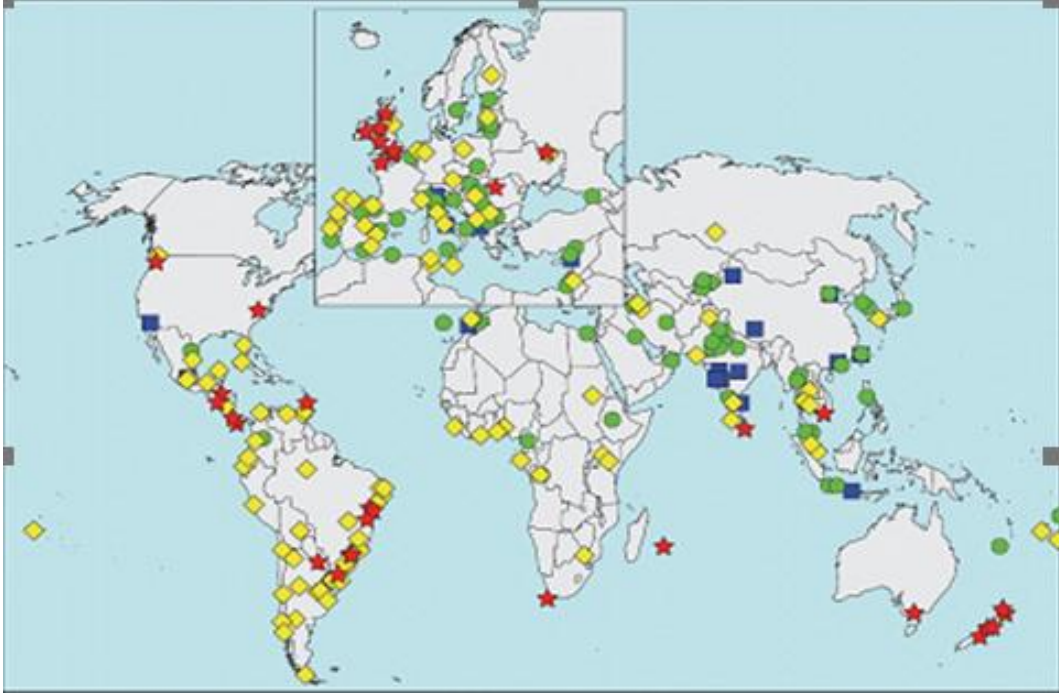
1.1. Astım

1.1.1. Tanım

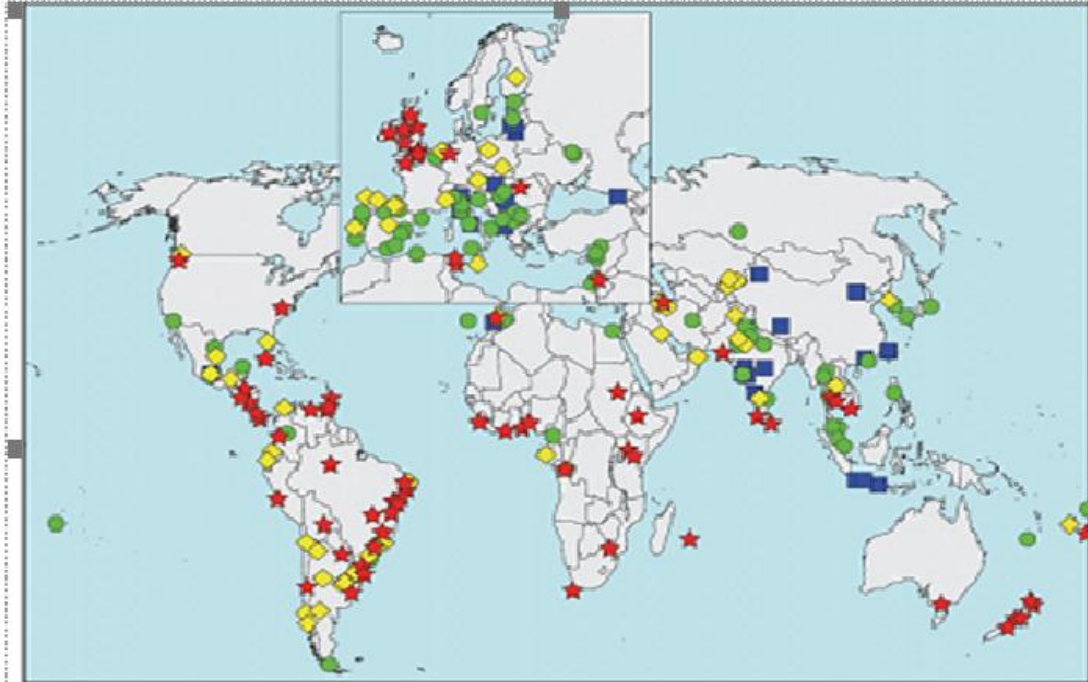
Astım tüm yaş gruplarında yaygın olarak görülen bir kronik akciğer hastalığıdır. Hışıltı, öksürük, göğüste sıkışma hissi ile karakterize, çeşitli uyaranlarla tetiklenen hiperreaktivitenin olduğu, tekrarlayan ataklarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir (1,2).

1.1.2. Epidemiyoloji

Astım, çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalığı olup, gelişmişlik düzeyine bakılmaksızın tüm ülkelerde görülmektedir. Dünyada yaklaşık 300 milyon astımlı olduğu tahmin edilmektedir (2). Toplam 56 ülkeyi içeren, 155 merkezde gerçekleştirilen ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) çalışmasında astım sıklığı %1,6–36,8 arasında bildirilmiştir (3). Şekil 1 ve 2’de 13-14 yaş grubundaki vizingli ve şiddetli astım bulguları olan hastaların dünyadaki dağılımları verilmiştir. Çocukluk döneminde ülkemizde en geniş çalışma 2000 yılında Türkteş ve arkadaşları (4) tarafından 27 ilde yapılmıştır. Bu çalışmaya 0-17 yaş arasında toplam 46,813 çocuk alınmış olup, kümülatif prevalans %14,7; doktor tanıli astım prevalansı da % 0,7 olarak bulunmuştur. Güner ve arkadaşları (5) tarafından 2011’de yapılan çalışmada ülkemizdeki astım sıklığı batıda %13,7-16,4 oranları arasında iken, doğuda %1,9-14,5 olarak saptanmıştır.



Şekil 1. Vizingli 13-14 yaş grubu hastaların dünyadaki dağılımı (Mavi; % 5'den az, Yeşil; %5-10, Sarı; %10-20, Kırmızı; %20'den fazla) (2).



Şekil 2. Şiddetli astım semptomları olan 13-14 yaş grubundaki hastaların dünyadaki dağılımı (Mavi; % 2.5'den az, Yeşil; %2.5-5, Sarı; %5-7.5, Kırmızı; %7.5'ten fazla) (2).

1.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Astımın etiyolojisinde bulunan risk faktörleri hastalığın gelişmesine yol açan ve semptomları tetikleyen faktörler olarak iki ana başlık altında toplanabilir (2).

Bununla birlikte risk faktörlerinin astım gelişmesini ve ortaya çıkmasını sağlayan mekanizmaları karmaşıktır ve birbirleriyle etkileşim içindedir. Gerek bireye ait, gerekse çevresel birçok faktör hem astım oluşumunda hem de semptomların gelişmesinde rol oynamaktadır (Tablo I) (2).

Tablo I. Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri (2)

KONAK FAKTÖRLERİ

Genetik faktörler

- Atopi gelişmesine yatkınlık yaratan genler
- Hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık yaratan genler

Atopi

Bronş hiperreaktivitesi

Obezite

Cinsiyet

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Alerjenler

- Ev içi: Ev içi akarları, tüylü hayvanlar (köpek, kedi), hamamböceği alerjeni, mantarlar, küf, mayalar
- Ev dışı: Polenler, mantarlar, küf, mayalar

Enfeksiyonlar (özellikle viral)

Mesleksel duyarlılaştırıcılar

Sigara dumanı

- Pasif içicilik
- Aktif içicilik

Ev dışı/ev içi hava kirliliği

Beslenme

1.1.3.1. Bireysel risk faktörleri

1.1.3.1.1. Genetik

Astım gelişiminde rol oynayan faktörlerin başında genetik yatkınlık gelmektedir. Anne babanın herhangi birinde astım olması durumunda %20-30, her ikisinde astım olması durumunda %60–70 oranında çocukta astım görülebilmesi genetik yatkınlığı desteklemektedir (6,7).

Astım etiyojisinde birçok gen rol almakla birlikte son yıllarda gelişen moleküler yöntemler sayesinde artan genetik çalışmalarda astım ve atopi gelişiminde rol oynayan yaklaşık yüz kadar gen tanımlanmıştır (8).

Yapılan çalışmalarda astımla ilişkili 19 kromozom belirlenmekle birlikte, en önemli lokalizasyonlar 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, 13q14-12 ve 16p olarak belirtilmiştir (Tablo II) (9).

Tablo II. Astım ve alerji ile ilişkili genler (9).

Kromozom	İlişkili genler
1p	IL-12 reseptörü, JAK1, PAF reseptörü, endotelin 2
2q	IL-1, IL-1Ra, ICOS, CTLA-4, CD28
3p24	bcl-6 (stat-6 bağlanmasının inhibisyonu), CCR4
5q23–q25	IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF, lökotrien C4 sentetaz, makrofaj-CSF reseptör, ADRB2, GR, TIM-1, TIM-3, CD14, SPINK5
6p21–p23	MHC, TNFs, antijen işlenmesi ve sunumunu kapsayan taşıyıcılar (TAP-1 ve 2), LMP partikülleri
7q11–q14	T-hücre reseptörü, gama zincir, IL-6
10q	5-LO
11q13	Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI)
12q14–q24	IFN-gama, IL-22, SCF, nitrik oksit sentetaz, NF-γβ (HLA genleri için transkripsiyon faktörü), ILGF-1, lökotrien A4 hidrolaz)
13q21–q24	Sisteinil lökotrien 2 reseptör
14q11–q13	T-hücre reseptörü (alfa/delta zincirleri)
16p11–p12	NF-κβ, MCC
17p12–p17	IL-4 reseptör
17q	CCL5 (RANTES)
19q13	CD22, TGF-β1
20p13	ADAM33
Xq13	IL-13 reseptör, yaygın γ chain
Xp	MAOB
Y	IL-9 reseptör

Astım gelişimiyle ilişkili genetik değişiklikler

Dört başlık altında toplanabilir:

- a) Alerjene spesifik immunglobulin E (Ig E) yapısında antikor üretimi (atopi),
- b) Bronş duyarlılığında etkili olan genler,
- c) Sitokin, kemokin, büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatörlerin sentezini etkileyen genler
- d) Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak) (7)

Hijyen Hipotezi: Erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin çocuğun immün sistemini Th1 yönünde kaydıracağını ve astım ile diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir. Evde büyük kardeşi olan ve kreşe giden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda alerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (10).

Bunların dışında özellikle astım tedavisinde kullanılan $\beta 2$ agonistlere, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir (11).

1.1.3.1.2. Atopi

Atopi bireyin herhangi bir alerjene karşı IgE sentezleyebilme yeteneğidir. (12,13). Atopi astım için yaşa bağımlı bir risk faktörüdür. Atopinin araştırılması astım tanısı için büyük değer taşır. Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda atopi astım gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14).

1.1.3.1.3. Bronşial hiperreaktivite

Normal bireyleri etkilemeyecek kadar az uyararla bronkospazmın ortaya çıkması, abartılı yanıt alınması durumudur. Genetik geçişi olan bu durumun astım etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (7,10).

1.1.3.1.4. Obezite

Astım ve obezite yakın ilişkili hastalıklardır. Obez hastalarda astım sık görülmekte, klinik seyri daha şiddetli olabilmekte ve atakların kontrol altına alınması daha güç olabilmektedir. Astımlı obez hastalarda akciğer fonksiyonları daha kötü olmakla beraber morbidite sıklığı da artmıştır (15,16). Astımlı hastalarda steroid kullanımı ve sedanter yaşama bağlı obezite görülebilmektedir (17).

Obez hastalarda adipozitlerden salınan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), leptin, adiponektin, plasminojen aktivatör inhibitör ve eotaksin gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu inflamatuvar cevabın astıma zemin hazırladığı düşünülmektedir (18,19).

1.1.3.1.5. Cinsiyet

Astım küçük yaşlarda erkek çocuklarda daha sık görülmektedir, özellikle 14 yaşından önce erkek çocuklarda kız çocuklara göre yaklaşık iki kat daha sık görülür. Bunun sebebi olarak, erkek çocuklarda özellikle puberte öncesi hava yolu çapının daha dar, hava yolu tonusunun daha fazla ve IgE'nin daha yüksek olması gösterilmektedir. Fakat puberte ile birlikte erkek çocuklarda toraks yapısındaki değişimle astım prevalansı kız ve erkek çocuklarda eşitlenir. Erişkin yaşlarda ise astım kadınlarda sıktır (7,20).

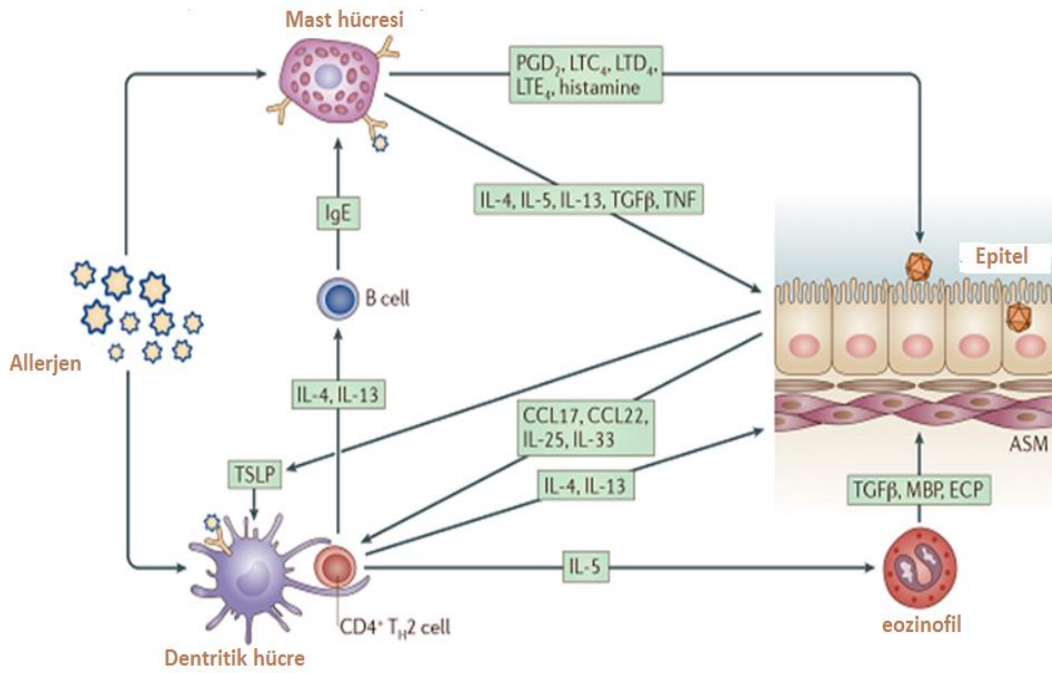
1.1.3.2. Çevresel faktörler

Astım gelişiminde birçok çevresel etken rol oynamaktadır, bunlar aynı zamanda var olan hastalığın semptomlarının artmasına ve ataklara da neden olmaktadır. Fakat çevresel faktörlerin astım gelişimindeki rolleri yeterince açık değildir (2).

1.1.3.2.1. Alerjenler

İç ve dış ortamdaki alerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtukları iyi bilinmesine rağmen, astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (1).Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar alerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile Aspergillus'un üç yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (2-7). Alerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin alerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu

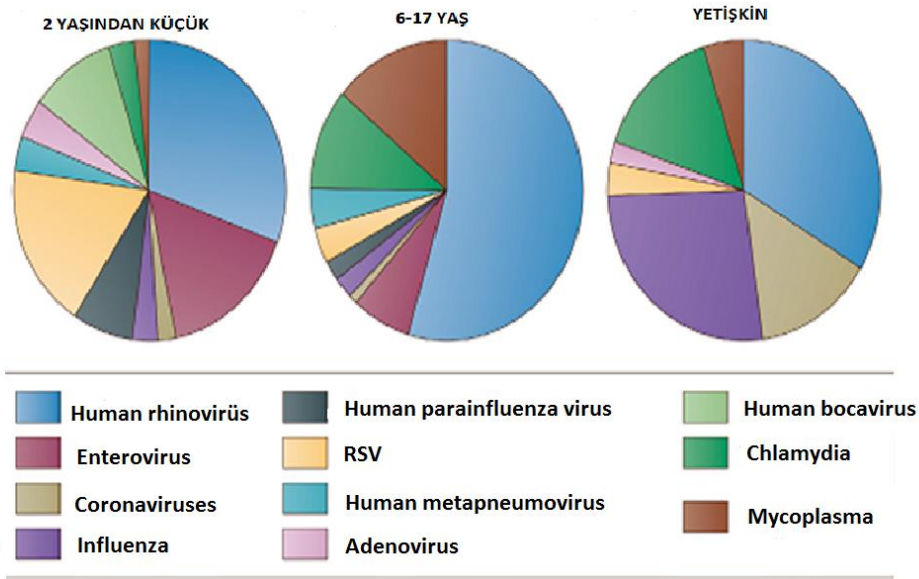
düşünülmektedir. Hamam böceğinin alerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir (21). Kedi ve köpek alerjenlerinin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu alerjenlere maruziyetin, alerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken (22), diğer çalışmalar bu tür maruziyetin alerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür (23,24). Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur (25). Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (26). Alerjenlerin havayolu epiteli ve düz kas üzerine etkisi Şekil 3’te verilmiştir.



Şekil 3. Alerjenlerin havayolu epiteli ve düz kas üzerine etkisi (2).

1.1.3.2.2. Enfeksiyonlar

Virüslerle, *klamidya* ve *mikoplazma* gibi atipik bakteriler ile oluşan solunum sistemi enfeksiyonları astım patogeneğinde önemli rol oynar. Bebeklik döneminde edinilen respiratuvar sinsityal virüsün (RSV) astım gelişiminden sorumlu bir virus olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. En sık soğuk algınlığı virüsü olarak bilinen rinovirus, alevlenmelerin en sık nedenlerindendir. Bununla birlikte parainfluenza, RSV, influenza ve koronavirüsler de olayda rol oynamaktadır (2). Şekil 4’ te astım atağında rol oynayan viral ve bakteriyel etkenler yaş gruplarına göre verilmiştir.



Şekil 4. Astım atağında rol oynayan viral ve bakteriyel etkenlerin yaş gruplarına göre dağılımı (2).

1.1.3.2.3. Sigara

Sigara maruziyeti astım etiolojisinde önemli etkenlerden biridir. Sigara astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun şiddetlenmesine, astım ağırlığında artışa, inhaler ve sistemik steroid tedavisine direnç oluşumuna neden olarak astım kontrolünü güçleştirmektedir (27,28). Gebelik ve sonrasında sigara kullanan annelerin bebeklerinde yaşamın ilk yılında hışıltı ile seyreden solunum yolu hastalığı gelişme riski dört kat daha yüksektir (29).

1.1.3.2.4. Mesleki Duyarlaştırıcılar

Astım gelişimiyle ilgili olarak iş ortamında maruz kalınan üçyüzden fazla madde tanımlanmıştır (2,30). Bu maddeler arasında; izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır. Mesleki astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücreli) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır (31). Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleki solunum sistemi hastalığıdır (30,32).

1.1.3.2.5. Hava Kirliliği

Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır (33). Ancak hava kirliliğine maruz kalan çocuklarda akciğer fonksiyonlarında azalma tespit edilmiştir (34). Hava kirliliği akciğerlere direk toksisite ile birlikte oksidatif stresin ve inflamasyonun uyarılması ile genetik olarak yatkın bireylerde astım gelişimine katkıda bulunmaktadır (35).

1.1.3.2.6. Beslenme

Beslenme ve astım arasında ilişki olabileceği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (36,37).

Batı tipi beslenme tarzı, işlenmemiş gıda ve omega-6 çoklu doymamış yağlardan zengin diyetle (margarin, bitkisel yağ) beslenme, ya da omega-3 gibi çoklu doymamış yağ asidi, vitamin E ve C, çinko, antioksidan (meyve, sebze) besin alımının azalması astım gelişiminde risk faktörü olarak düşünülmektedir (38,39).

1.1.3.2.7. Anne Sütü

Anne sütü ile beslenen bebeklere göre, mama ve soya sütü ile beslenenlerde hışıltılı hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar, anne sütünün astım gelişmesini en az %30 azalttığını belirtmişlerdir (38). Retrospektif kohort bir çalışmada doğumdan sonra en az dört ay anne sütü ile beslenen çocuklarda altı yaşında astım riskinde anlamlı azalma saptanmıştır (40).

1.1.3.2.8. D Vitamini

Son yıllarda astım ile vitamin D arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların çoğu vitamin D'nin astım ve alerjik hastalıklardan koruyucu olduğunu desteklerken, bazı çalışmalarda ise tam aksine, vitamin D desteğinin astım ve diğer alerjik hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (41).

1.1.4. Patofizyoloji

Astım, Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu ile oluşan inflamatuvar bir hastalıktır. Astım patofizyolojisinde hava yolu daralması, bronşiyal düz kas spazmı, hava yolu mukozasının

ödemi, bronş mukus sekresyonunda artış, hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı yer alır. İnflamasyon ne kadar yoğun ise bronş duyarlılığı o kadar fazla, hava yolu daralması da o kadar ağır olur ve hastanın semptomları artar (42,43).

Hava yolları değişik uyarılara yanıt olarak çapını değiştirebilen dinamik yapılardır. Astımda hava yolları toz, duman, soğuk hava gibi spesifik olmayan uyarılara karşı aşırı duyarlıdır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronş daralması yanıtı verirler. Bu duruma bronş aşırı duyarlılığı (BAD) denir (44).

Yapılan çalışmalarda, dış etkenlere bağlı olmadan kalıtsal yatkınlığın da BAD'na neden olduğu saptanmıştır. Bundan 5. kromozom üstünde bulunan, IgE düzeyini düzenleyen lokusun yakınındaki bir bölge sorumlu tutulmaktadır (45). Ayrıca disintegrin ve metalloproteaz 33 geni (ADAM 33) polimorfizmi de BAD gelişmesinden sorumlu olabilir (46). Bronş aşırı duyarlılığı sonucu epitelde hasar oluşur. Bazal membranda kollajen birikimi ve lamina proprianın T lenfosit, eozinofil ve nötrofiller ile infiltrasyonu sonucu kalınlaşma görülmektedir. Hastalığın ciddiyeti arttıkça subepitelyal lamina retikularis kalınlığı artar (47).

Astımda inflamatuvar mekanizmayı başlatan ilk olay antijen sunumudur. İnhalasyon yoluyla alınan antijen, solunum epitelindeki antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar) tarafından tutulup parçalanır. Antijen parçacığı dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan insan lökosit antijeni (HLA) klas II ile birlikte daha önce antijenle karşılaşmamış T lenfositlere (T_H0) sunulur. T_H0 lenfositler üzerlerindeki reseptörler yardımıyla antijeni tanır ve aktive olur. Sonuçta T_H0 lenfositler ve dendritik hücreler arasında antijen sunumu gerçekleştikten sonra ortamdaki sitokinlere uygun olarak T_H0 farklılaşması gerçekleşir. Antijenin sunulduğu ortamda interlökin 12 (IL-12) ve interferon γ (IFN- γ) miktarı fazla ise T_H0 hücreleri Th1 yönünde farklılaşır. Ortamda IL-12 yoksa ve IL-4 fazla ise T_H0 lenfositler Th2 yönünde farklılaşır. Ayrıca sunulan antijen bir alerjense ve antijen sunan hücrelerde CD 80 yerine CD 86 molekülünün salınımı artmış ise T lenfosit Th2 olarak farklılaşır (48).

T helper 1 hücrelerinden IL-2, IL-3, IFN- γ , granülosit makrofaj - koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktör β (TNF- β) salgılanır. Bu sitokinler gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonun gelişmesine neden olur. T helper 1 farklılaşması ile IFN- γ üretimi sağlanır, Th2 farklılaşması ve IgE yapımı inhibe olur. T helper 2 hücrelerinden ise

IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 IL-13, IL-16 ve GM-CSF serbestleşir. İnterlökin 4 ve IL-13 B lenfositlerin IgE üretmelerini sağlamak amacıyla değişime uğramalarını sağlar (isotype switching). Dolayısıyla IL-4 ve IL-13 atopinin ortaya çıkmasında rol oynayan sitokinlerdir (49). T helper 2 kaynaklı diğer sitokinlerden IL-5, IL-3 ve GM-CSF ise eozinofillerin olgunlaşması, inflamasyon bölgesinde birikmesi, aktivasyonu ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak astımda hava yollarında oluşan eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynarlar (43).

İmmünoglobulin E molekülleri çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) ve düşük afiniteli IgE reseptörüne (FcεRII) bağlanır. Aynı alerjenin yeniden vücuda girmesi ile alerjen hücre yüzeyindeki iki IgE molekülü arasında dolayısıyla iki Fc reseptörü arasında köprü oluşturur. Bu olay kalsiyumun hücre içine akışına ve mast hücre granüllerinin çatlayarak içeriklerinin ortama salgılanmasına yol açar. Aynı zamanda köprüleşme olayının başlattığı bir dizi reaksiyon yeni mediyatör ve sitokinlerin yapılarak salgılanmasına neden olur. Bu bağlanmanın ardından mast hücrelerinden önceden salınıp depo edilen histamin, serotonin ve uyarı sonrası sentez edilen lökotrien C4 (LTC4), prostaglandin D2 (PGD2) gibi mediyatörler periferik salınarak erken faz reaksiyonuna yol açarlar (50). Ayrıca mast hücreleri içerdikleri IL-4, IL-5, IL-13 aracılığıyla IgE üretimine, Th2 diferansiasyonuna ve eozinofilik inflamasyona da katkı sağlarlar. Erken faz reaksiyonu, 15-30 dakika içinde bronş daralmasına, mukus sekresyonuna ve mukozal ödeme neden olabilir (50).

Astımda inflamasyona cevap olarak dakikalar içinde bronş düz kas kasılması, hava yolu daralması gerçekleşir. Düz kaslar kasıldıktan sonra hava yolu lümeni daralır ve alveollerde hava hapsolür. Düz kaslardaki değişim nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bazı inflamatuvar mediyatörlerin hiperplaziden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunlar histamin, bradikinin, lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4), prostoglandinler (PGF2 α , PGD2, PGG2), tromboksan A2 (TxA2) ve platelet activating faktör (PAF) gibi mast hücre kaynaklı mediyatörler ve birçok nörohormonlardır. Histamin, H1 reseptörler üzerinden düz kas üzerine etki ederek ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olur. Ayrıca epitelyal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri de düz kaslarda intrinsek protein kinaz aracılığıyla mitogenezi uyararak, kasılmayı uyarıcı araçların salınımını sağlar ve düz kas kasılmasına neden olurlar (50). Erken astmatik reaksiyon kendiliğinden

veya tedavi ile 1 - 2 saat içinde düzelir. Astımdaki hava yolu daralması geri dönüşümlüdür (43).

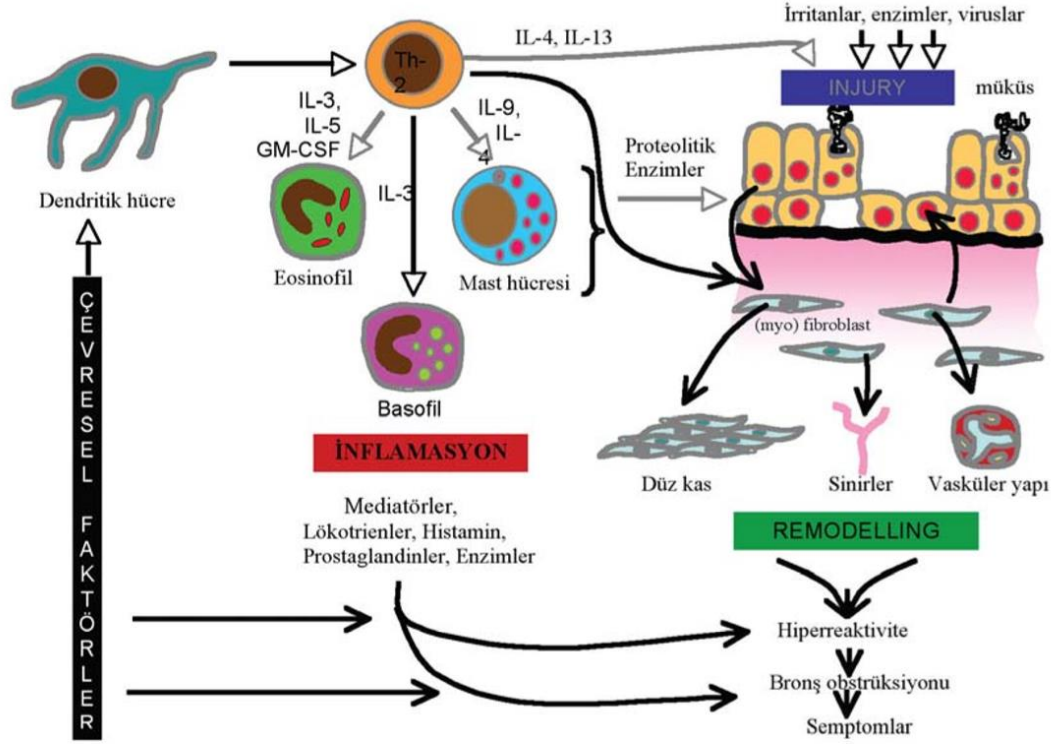
Geç faz reaksiyonu ise, 4-12 saat içinde gerçekleşir. Ortama başta T lenfosit ve eozinofiller olmak üzere lenfosit, nötrofil ve bazofilleri içeren hücre göçünün olması ve inflamasyon ile karakterizedir. Mast hücreleri sadece erken faz yanıtında değil geç faz cevabında da önemli rol alan mediyatör ve sitokinler sentezleyerek, eozinofil ve IgE yapımı üzerinde etkili olmaktadır. Geç faz reaksiyonu sonucu hava yolu epitelinde hasarlanma, düz kas hipertrofisi, bazal membranda kalınlaşma ve ekstraselüler matriks yapısında değişiklikler olmaktadır. Mediyatör ve sitokinlerin etkileşimi ile hava yolu yapısal özellikleri değişir (50).

Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositler alerjik inflamatuvar yanıtta yer almak üzere akciğere göç ederler. Eozinofillerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmesi için plazma selektin (P selektin), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve damarsal hücre adezyon molekülüne (VCAM-1) ihtiyaç vardır. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, monosit kemotaktik protein 3, monosit kemotaktik protein 4 gibi maddeler yardımıyla olur. Bronş mukozasına göç eden eozinofillerin apoptozisi yavaşlar, yaşam süreleri uzar ve aktive olurlar. Eozinofillerin uyarılması ile daha önce sentez edilip sitoplazmik granüllerde depolanan major basic protein (MCP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil kaynaklı nörotoksin ve eozinofil peroksidaz gibi proteinler açığa çıkar (51).

Hava yolu epiteli, düz kas hücresi, endotel hücresi, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolu sinirleri de astım patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Düz kas hücreleri ve hava yolu epiteli çevre uyarılardan etkilenerek sitokin, kemokin ve lipit mediyatör gibi birçok inflamatuvar protein salgırlar. Endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin dolaşımdan hava yoluna geçişinde rol oynarken, fibroblast ve miyofibroblastlar ise hava yolu yeniden yapılandırmasındaki kollajen ve proteoglikan gibi bağ dokusu bileşenlerini üretirler (52).

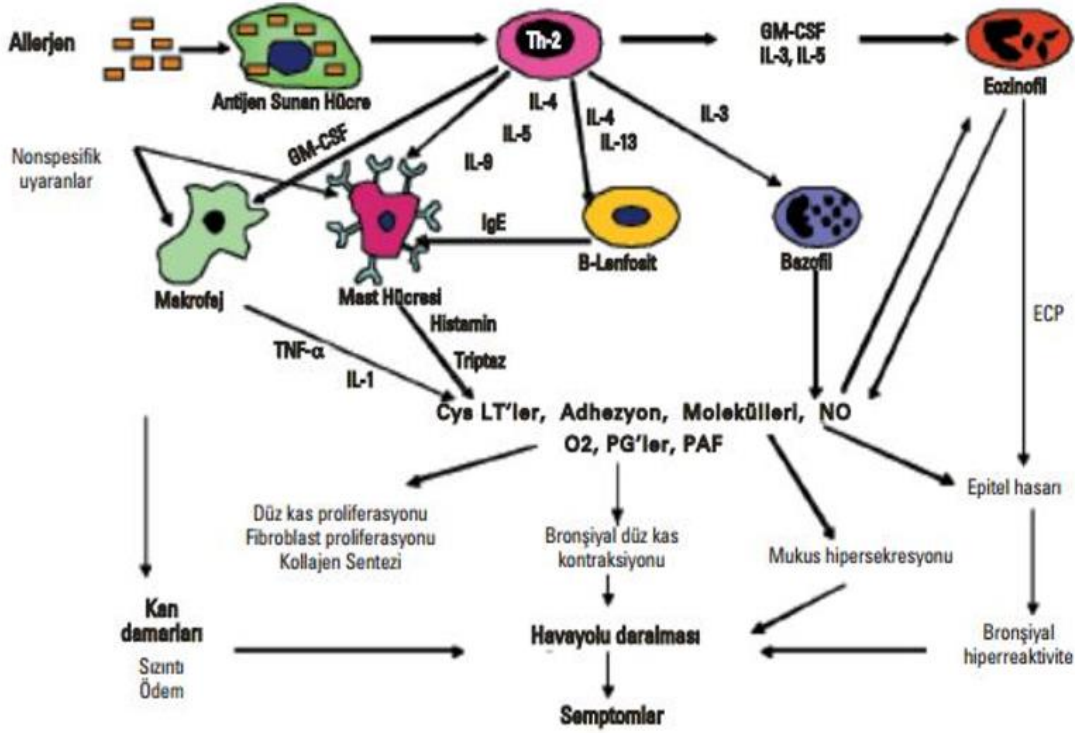
Astımda alerjen, antijen veya viral enfeksiyonlar nedeniyle hava yolu epiteli harabiyete uğrar. Bunun sonucu olarak epitel bozulur. Bariyer fonksiyonu kaybının ardından çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salgılanarak, hasarlanmış epitel tamir edilmeye çalışılır. Sonuç olarak; hava yollarında inflamatuvar yanıtı ek olarak, hava yolu yeniden yapılandırılması (remodeling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal

değişiklikler olur (53,54). Şekil 5'te astımdaki inflammatuar cevap ve remodeling verilmektedir (54).



Şekil 5. Astımdaki inflammatuar cevap ve remodeling (54)

Subepitelyal fibrozis, peribronşiyal düz kas hiperplazisi, goblet hücre hipertrofisi ve hiperplazisi, mukus sekresyonlarında artış ile kan damarlarında proliferasyon sonucu oluşan hava yolu yeniden yapılandırmasına remodeling denilmektedir. Hava yolu düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi olarak hava yolu duvar kalınlığı artar. Bazal membran kalınlaşması bugün subepitelyal fibrozis olarak tanımlanmaktadır. Subepitelyal fibrozisin, inflammatuar hücrelerin salgıladıkları sitokinlere (özellikle MCP) bir yanıt olarak fibroblast aktivasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (55). Astım patogenezi Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6. Astım patogenezi (55).

1.1.5. Tanı

Astım tanısında altın standart iyi alınmış öyküdür. Hastanın yakınmaları ile birlikte öz ve soygeçmişini içeren ayrıntılı bir öykü ve fizik inceleme ile tanı konur. Laboratuvar testleri, solunum fonksiyonları ve tedaviye yanıt ile tanı desteklenir. Astımın ataklar halinde seyretmesi, bazı semptomların astıma özgül olmaması tanıda karışıklığa neden olabilmektedir (2).

1.1.5.1. Anamnez

Astımın en önemli bulguları ataklarla seyreden nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissidir. Atakların üst solunum yolu enfeksiyonundan ve duyarlı alerjene maruz kaldıktan sonra ortaya çıkması; semptomların mevsimsel veya gün içinde değişkenlik göstermesi ve duman, sis, çeşitli kokular, egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi; semptomlarda geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (2,7). Fenotipik olarak astım, oldukça heterojen bir hastalıktır. Hastaların yaşına, cinsiyetine, atopi varlığına, inflamasyonun tipine ve hastalığın şiddetine göre klinik değişmektedir.

Astım tanısı koyarken yanıtlarından yararlanılacak sorular vardır:

- Hastanın hiç hışıltı/vizing atağı oldu mu? Eğer evet ise kaç kez hışıltısı oldu?
- Hastanın geceleri şiddetli öksürüğü oluyor mu? Egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürüğü oluyor mu?
- Aeroalerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın hışıltı/vizing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu?
- Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu? Veya soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu ? Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu ? (7).

Tablo III'te Ulusal astım eğitim ve önleme programı (National Asthma Education and Prevention Program) astım tanısı ile ilgili anamnez alma rehberi verilmiştir (56).

Tablo III. Ulusal astım eğitim ve önleme programı anamnez alma rehberi (56)

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

1.1.5.2. Astım Prediktif İndeksi

Bu indeks ilk üç yaş için belirlenen risk faktörleri ile özellikle okul çocuğu yaş grubuna ait astım durumunu değerlendirmek amacıyla 2000 yılında Tuscon doğum kohort çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir. Astım gelişimi için yüksek risk taşıyan çocukları belirlemek üzere geliştirilmiş bir yöntemdir (Tablo IV) (57).

Üç yaş altında, yılda üç veya daha fazla hışıltı atağı ile birlikte en az 1 majör veya 2 minör kriteri taşıyan çocuklarda; okul çağı döneminde (6-13 yaş aralığında) aktif astım olasılığı % 77 olarak belirtilmişken, astım prediktif indeksi (API) skoru negatif olan çocukların okul çağı döneminde aktif astım olasılığı ise %3 olarak belirtilmiştir. API günümüzde hışıltıyla gelen hastaların değerlendirilmesinde en çok tercih edilen skorlama sistemidir (58). Modifiye astım prediktif indeksi Tablo IV’te verilmiştir.

Tablo IV. Modifiye astım prediktif indeksi (57).

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Ailede doktor tanıli astım öyküsü	Doktor tanıli alerjik rinit
Çocukta doktor tanıli egzema	Enfeksiyon olmadan hışıltı
Aeroalerjen duyarlılığı tanısı	Eozinofili ($\geq$ %4)
	Gıda alerjisi tanısı

Zayıf İndeks: Az hışıltı (<3/yıl) + 1 majör veya 2 minör kriter

Güçlü İndeks: Sık hışıltı (>3/yıl) + 1 majör veya 2 minör kriter

Zayıf index görülen olguların %59’unda, güçlü indeks görülen olguların %76’sında 6-13 yaş arasında astım saptanmıştır (58).

1.1.5.3. Fizik Muayene

Astım semptomları hem zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden hem de epizodlar şeklinde belirebildiğinden fizik inceleme tamamen normal olabilir. Vizing ve ekspiryum uzaması en sık saptanan bulgudur ve hemen her zaman bronş obstrüksiyonuna işaret eder. Şiddetli astım alevlenmelerinde bazen hışıltılı solunum hava akımının ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir, ‘sessiz akciğer’ denilen hava giriş ve çıkışının tamamen durması ile ilişkili tablo ortaya çıkabilir. Özellikle ağır astım atağı geçiren olgular siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal/suprasternal/subkostal çekilmeler,

konusmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatle incelenmelidir. Genellikle bu bulgulara ağır ataklar sırasında rastlanır. Akciğerlerde hava hapsinin artışına bronş obstrüksiyonu da eşlik ediyorsa nefes alıp-verme büyük efor gerektirir. Bu hastalar çok yakından izlenmeli ve hemen tedaviye başlanmalıdır (2,7).

1.1.5.4. Laboratuvar

1.1.5.4.1. Eozinofil Sayısı

Eozinofili; eozinofil sayısının kanda $450/\text{mm}^3$ 'ün veya periferik yaymada % 4'ün üzerinde olmasıdır. Kanda eozinofil sayısının artmış olması astım için özgül olmasa da, akciğerlerdeki inflamasyonun eozinofilik olduğunu düşündürür (57).

1.1.5.4.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Astım tanısı genellikle astımla uyumlu öykü ve semptomların varlığı ile konur. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının ölçümü ile obstrüksiyon, reversibilite ve bronşial hiperreaktivite gibi astıma özgü bulguların gösterilmesi ile tanı büyük oranda doğrulanır. Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını dışlamaz. Aynı zamanda astımlı olguda solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi hastalığın şiddetini değerlendirmede, izleminde ve hastanın tedaviye olan yanıtını değerlendirmede de kullanılmaktadır. Solunum fonksiyon testi genellikle beş yaş üzeri çocuklara uygulanabilmektedir (2).

Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar 1. saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/ FVC oranı, zirve akım hızı (PEF) ve zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'i arasındaki ortalama akım (PEF25-75) ölçümüdür.

Vital kapasite (VC), maksimal bir inspirasyondan sonra kişinin çıkarabildiği maksimal hava hacmidir. Maksimal bir inspirasyondan sonra, zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi ise FVC olarak adlandırılır. Zorlu ekspirasyon manevrasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı FEV1 olarak tanımlanmaktadır. Hava yolu obstrüksiyonunu gösteren temel değişken ilk bir saniyede zorlu vital kapasiteden atılabilen hava yüzdesi, yani FEV1/FVC'dir. Normalde bu oran % 80'den büyüktür. Obstrüksiyon tanısı konduktan sonra şiddetini belirlemede beklenen değere göre % FEV1 kullanılır. Zirve akım hızı büyük bronşların, FEV1 büyük ve orta çaplı bronşların, PEF25-75 ise orta

ve küçük çaplı bronşların durumu hakkında bilgi vermektedir. Astımlı hastanın ilk başvurusunda mutlaka spirometrik değerlendirme yapıp, hava yolu darlığının ciddiyeti saptanmalıdır (7,59).

Bir hastada solunum fonksiyon testinde bronş daralması saptanırsa, bu daralmanın bronkodilatör tedaviye cevap verip vermediği değerlendirilmelidir. Bunun için hastaya standart dozda bronkodilatör inhale ettirildikten 15-20 dakika sonra test tekrarlanmalı ve hava yolundaki daralmada azalma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu teste "reverzibilite testi" denir. Bu test sonucunda FEV1'de %12 veya 200 ml ve üzerinde, PEF değerinde %20 ve üzerinde artış olması astımın en önemli özelliklerinden olan reverzibilitenin varlığını gösterir. Eğer hastada reverzibilite tespit edilmişse bu hastanın büyük olasılıkla astım olduğuna işaret eder, ancak reverzibilitenin olmaması astımı dışlamaz (2,59). İki-dört haftalık inhale veya sistemik steroid sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre en az %15 artış görülmesi ise geç reverzibilite olarak değerlendirilir (7).

1.1.5.4.3. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi hafif astımlı hastalarda normaldir. Ağır astımlı hastalarda hava hapsi, atelektazi, peribronşial kalınlaşma saptanabilir. Pnömotoraks ve atelektazi gibi komplikasyonların tespitinde önemlidir (7).

1.1.5.4.4. Zirve Akım Hızı (PEF) Ölçümü

Zirve akım ölçer cihazı (PEF metre) kullanılan bu yöntem ucuz, kolay, taşınabilir olması nedeniyle hem astımın takibinde hem hasta uyumu açısından önem taşımaktadır. Tedavide yapılan değişikliklerin izlenmesi açısından önemli bir referans noktası oluşturur. Günde iki ölçüm yapılır, sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür. Gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın %20'nin üzerinde olması anlamlı olarak kabul edilir, astım lehine değerlendirilir (2,7).

1.1.5.4.5. Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit Ölçümü

Nitrik oksit (NO) akciğerlerde vazodilatatör, bronkodilatatör ve nörotransmitter olarak görev alır, inflamatuvar cevabın önemli bir mediyatörüdür. Fraksiyone ekshale NO eozinofilik enflamasyonun önemli bir göstergesidir ve astım dışı durumlarda yükselmez. Spirometre değerleri ile özgüllüğü ve duyarlılığı %90'ın üzerine çıkmaktadır. Fakat pahalı ve hassas aletler gerektirdiğinden sadece araştırma amaçlı kullanılmaktadır (60).

1.1.5.4.6. Provokasyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri normal olmakla beraber, öyküsü ve semptomları astım ile uyumlu olan hastalarda kullanılabilen yöntemdir. Metakolin, adenzin difosfat (ADP), mannitol, histamin, ev tozu akarı, polen alerjisi, egzersiz gibi çeşitli farmakolojik ajanlar ve fiziksel yöntemler kullanılarak bronkokonstrüksiyon oluşturma temeline dayanır. Havayollarının bronkokonstriktör ajana verdiği cevap spirometre ile ölçülür. Burada amaç, FEV1'de bazal değere göre % 20 düşüş sağlayan kümülatif dozu bulmaktır. FEV1'de % 20 azalmaya neden olan doza provokatif doz (PD20), ya da provokatif konsantrasyon (PC20) denir. Astımda egzersiz provokasyon testi sonrası FEV1'de en az %15 düşme olması astıma spesifik bir bulgudur. Bu test astım tanısı için duyarlıdır; ancak özgüllüğü sınırlıdır. Yani testin negatif olması, inhaler kortikosteroid kullanmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez. Bronş hiperreaktivitesi yapan diğer durumlarda da (kistik fibrozis, alerjik rinit, bronşiektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.) pozitif bulunabilir (2,61).

1.1.5.4.7. Total IgE Ölçümü:

Çocukluk çağı astım tanısında yardımcı olarak kullanılan testlerden birisidir. Serum IgE düzeyleri alerjik hastalıklar dışında birçok hastalıkta da yükselmektedir. Astımda IgE düzeyi genellikle yüksek olup, düşük düzeylerde tanıyı ekarte ettirmez (2,7).

1.1.5.4.8. Deri Testi

Astım ile başta alerjik rinit olmak üzere diğer alerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle astımlı kişilerde gerektiğinde ayrıntılı alerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Anamnezinde alerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir. Eğer hastanın anamnezi test sonuçları ile

uygunluk göstermiyorsa bu değerlendirme anlam taşımaz. Deri testinin uygulanması kolaydır ve erken faz alerjen duyarlılığını göstermektedir. Tanı koymada deri testlerinin duyarlılığı %95'in üzerindedir. Günlük pratikte bu testi yapmanın asıl amacı, atopik astımlıları ayırmak ve eğer hastanın bulunduğu ortamda kendisini etkileyen bir alerjen varsa ondan uzaklaşmasını sağlamaktır. Ülkemizdeki atopik astımlı hastaların önemli bir kısmında hemen hemen tüm dünya ülkelerindeki gibi ev tozu akarlarına karşı duyarlılık saptanmaktadır. Ülkemizin sahil kesimlerindeki akar duyarlı atopik astımlıların oranı, iç ve doğu kesimdekilerden fazladır. Atopik duyarlılığın saptanması için testlerde yer alması önerilen standart alerjenler; pozitif/negatif kontrol, çimen poleni, Dermatofagoides pteronyssinus, kedi ve alternaria alerjenidir (7,62).

1.1.5.4.9. Alerjen Spesifik Ig E

Alerjenlerle duyarlanmayı göstermede yaygın olarak kullanılan güvenilir bir testtir. Maliyetinin yüksek olması nedeniyle deri testini tolere edemeyen, ağır dermatografizm ve atopik dermatiti olan, antihistaminik ve beta bloker tedavisi alanlarda tercih edilmelidir. Testin pozitif saptanması kişinin duyarlı olduğunu gösterir. Semptomlardan sorumlu olan alerjenin anamnez ve diğer provokasyon testler ile birlikte değerlendirmesi gereklidir (63).

1.1.6. Ayırıcı Tanı

Astımda ayırıcı tanısına giren hastalıklar hastanın yaşına göre farklı özellikler taşır. Bebekler, çocuklar, genç erişkinler ve yaşlılar olarak ayırıcı tanıdaki hastalıklar gruplandırılabilir. Çocukluk yaş grubu değerlendirildiğinde:

1.1.6.1. 5 Yaş Altı Çocuklar

Beş yaş altında astım tanısı öykü, klinik değerlendirme ve fizik muayene ile konur. En sık görülen bulgular öksürük ve hışıltı/vizingdir. Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persistan hışıltıya sebep olan astım dışı nedenlerin mutlaka araştırılması gerekir. Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre hastalar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi ile ilgili bazı ipuçları yakalamak mümkün olabilir (2).

1.1.6.1.1. Geçici Erken Vizing

İlk üç yaşta ortaya çıkıp kaybolan vizing genellikle prematürite ve ebeveyn sigara içimi ile ilişkili bulunmuştur.

1.1.6.1.2. Persistan Erken Başlangıçlı Vizing

Üç yaşından küçük çocuklarda genellikle akut üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili tekrarlayan vizing olup, sıklıkla atopi ve ailede alerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar genellikle okul çağında da devam eder, bazılarında semptomlar 12 yaşında da devam etmektedir. İki yaş altı çocuklarda sıklıkla RSV daha büyüklerde ise rinovirüs başta olmak üzere diğer viral etkenlerle vizing gelişir (7,64).

1.1.6.1.3. Geç Başlangıçlı Vizing/Astım

Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin çağda da devam eder. Genelde özgeçmişlerinde atopi, sıklıkla atopik dermatit ve ailede alerjik hastalık hikayesi vardır. Solunum yollarındaki patoloji astım ile uyumludur. Sık tekrarlayan vizing atakları, aktivite ile artan vizing ve/veya öksürük, viral enfeksiyonların eşlik etmediği gece öksürükleri ve semptomların üç yaş sonrasında da devam etmesi astımı kuvvetle düşündüren bulgulardır (7,64). Klinik pratikte Modifiye Astım Prediktif İndeksi kriterlerinden yararlanılabilir.

Astım klinik gelişim riskini belirleyen bir diğer indeks Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society) kılavuzudur. Bu klavuzda beş yaş altı vizingli çocuklar iki ana başlıkta toplanmıştır;

➤ Epizodik vizing; üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında vizing oluşması, aradaki dönemde ise vizing olmaması

➤ Çoklu tetikleyici vizing; epizodik vizinge ek olarak efor, gülme ağlama, uyuma sırasında vizing olması (65).

Epizodik vizing ve geçici erken vizing olan çocuklarda diğer fenotiplere oranla astım gelişme riski daha düşüktür (7).

Semptomların yenidoğan döneminde başlaması ve büyüme geriliğinin eşlik etmesi, yakınmaların kusma ile beraber olması, fokal akciğer veya kardiyovasküler bulguların varlığı mutlaka alternatif tanıların değerlendirilerek ek testlerin yapılmasını gerektirir. Tekrarlayan vizingli çocuklarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar:

- Astım
- Kronik rinosinüzit
- Gastroözefageal reflü
- Tekrarlayan viral alt solunum yolu infeksiyonları
- Kistik fibrozis
- Bronkopulmoner displazi
- Tüberküloz
- İntratorasik havayollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Primer siliyer diskinezi sendromu
- İmmün yetmezlikler
- Konjenital kalp hastalıkları (7).

1.1.6.2. 5 Yaş Üzeri Çocuk

5 yaş üzeri çocuklarda ve adölesanlarda dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile astım tanısı konabilir. Solunum fonksiyon testi ile reversibilite, değişkenlik/variabilite veya hava yolları aşırı duyarlılığının gösterilmesi ile tanı desteklenir. Ayırıcı tanıda;

- Üst solunum yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim aspirasyonu
- Vokal kord disfonksiyonu
- Kistik fibrozis
- Bronşiektazi
- Difüz parenkimal akciğer hastalıkları
- Akciğer dışı nedenler: sol kalp yetmezliği göz önünde bulundurulmalıdır.(66)

1.1.7. Astım sınıflandırmasında yenilikler

Daha önceden astım hastaları semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılırdı. Ancak astım şiddet derecesi hastalarda değişmez sabit bir bulgu değildir. Uygun tedavi alan bir astımlıda semptom sıklıkları çok azalmış veya tamamen kaybolmuş olabilir. Bu sebeple astım şiddeti hem altta yatan hastalığın şiddetini hem de hastanın tedaviye verdiği yanıtı kapsamalıdır. Bu amaçla tedavi altındaki hastalarda artık kontrol düzeyine göre sınıflama kullanılmaktadır (7). Çocuklarda astım kontrol seviyeleri Tablo V ve Tablo VI’de verilmiştir.

Tablo V. Beş yaş ve altı çocuklarda astım kontrol seviyeleri (7).

<i>Özellik</i>	<i>Kontrol altında*</i>	<i>Kısmen kontrol altında**</i>	<i>Kontrol altında değil***</i>
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 ya da daha az)	Haftada 2’den fazla	Haftada 2’den fazla
Aktivite kısıtlaması	Yok	Varsa	Varsa
Gece semptomları	Yok	Varsa	Varsa
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 ya da daha az)	Haftada 2’den fazla	Haftada 2’den fazla

* ;Tümü

** ; Herhangi bir hafta kriterlerden herhangi birinin bulunması

*** ; 3 ya da daha fazla özelliğin bulunması

Tablo VI. Beş yaş üstü çocuklarda astım kontrol seviyeleri (7).

<i>Özellik</i>	<i>Kontrol altında*</i>	<i>Kısmen kontrol altında**</i>	<i>Kontrol altında değil***</i>
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 ya da daha az)	Haftada 2’den fazla	Haftada 2’den fazla
Aktivite kısıtlaması	Yok	Varsa	Varsa
Gece semptomları	Yok	Varsa	Varsa
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 ya da daha az)	Haftada 2’den fazla	Haftada 2’den fazla
SFT (FEV1/PEF)	Normal	FEV1 < %80	FEV1 < %80

* ;Tümü

** ; Herhangi bir hafta kriterlerden herhangi birinin bulunması

*** ; 3 ya da daha fazla özelliğin bulunması

Herhangi bir alevlenme görüldüğünde hastanın kullandığı ilaç dozları ve ilaç kullanma yöntemi derhal gözden geçirilmelidir. Herhangi bir haftada görülen alevlenme kontrol altında olmayan astım haftası olarak tanımlanır.

1.1.8. Tedavi

Çocukluk çağı astımında tedavinin ana amacı; atakların önlenmesi, semptomların kontrolü ve kontrolün devamının sağlanması, uzun dönemde kullanılan ilaçların yan etkisi olmaksızın hastaların normal yaşamlarını sürdürebilmesidir.

Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı astımda tedavi hedeflerini şöyle belirlemiştir (67).

- 1- Kronik ve sıkıntı yaratan semptomların azaltılması ile astım kontrolünün sağlanması,
- 2- Semptomlar için kısa etkili beta-2 agonist gereksinimini azaltmak (egzersiz bağımlı bronkospazm hariç),
- 3- Normale yakın pulmoner fonksiyonların sağlanması,
- 4- Normal aktivite düzeyinin sağlanması,
- 5- Astım bakımı için hasta ve ailelerinin beklentilerinin karşılanması.

Tüm bunlar dikkate alınarak astım tedavisi dört ana unsur içermektedir; hasta eğitimi, alerjenlerden koruma, farmakoterapi, immunoterapi.

1.1.8.1. Hasta Eğitimi

Astım tedavisine başlarken ana unsur doğru ve yerinde bilgilendirme, eğitim ile hasta ve ailenin tedaviye uyumunun sağlanmasıdır. Astımın takibinde, semptomların önlenmesinde, oluşabilecek yan etkilerin ve komplikasyonların önlenmesinde hasta, aile ve doktorun takım olarak uyum içerisinde hareket etmeleri gerekmektedir. Bu hastanın daha üretken ve fiziksel olarak aktif bir hayat sürmesini sağlayacak, hem hasta hem aile uyumunu arttıracaktır. Bu nedenle hasta ve ailenin eğitimi çok önemlidir. Hastalara ilaçları doğru bir şekilde kullanmaları, tetikleyici faktörlerin neler olduğu ve nasıl kaçınacakları, PEF cihazı ile hastalık durumlarını nasıl takip edecekleri, astımın kötüye gittiğini gösteren belirtileri nasıl tanıyacakları ve uygun tıbbi yardıma nasıl ulaşacakları öğretilmelidir (68).

1.1.8.2. Korunma

Astım tedavisinde ana prensiplerden biri de iç ve dış ortam alerjenlerinden kaçınmaktır.

Ev tozu akarları; İnsanlarda alerjiye neden olan akarlar; insan deri döküntüleri ile beslenen *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* ve tahıl artıkları ile beslenen depo akarlarıdır. Akarların vücut proteinleri ve dışkıları alerjik özelliktedir. Akarlar özellikle yastık, yorgan, halı, kumaş kaplı mobilyalarda bulunmaktadır. Önlem olarak;

- Yatak odasından halılar kaldırılmalı,
- Kumaş kaplı mobilyalar yerine deri ya da ahşap kaplı olanlar tercih edilmeli,
- Perdeler, çarşaflar ve yataklar haftada bir 55 derece üzerinde yıkanmalı,
- Mümkünse tüylü oyuncaklardan uzak durulmalı ya da yüksek derecelerde yıkandıktan ya da derin dondurucuda tutulduktan sonra kullanılmalı,
- Ev içi nem oranının yüksek olmamasına dikkat edilmeli,
- HEPA filtreli elektrikli süpürgeleri kullanılmalıdır (69).

Mantarlar; Özellikle sıcak ve nemli ortamları severler. Klimalar, özellikle nemli zeminler, nemlendirici cihazlar, duşlar, banyo örtüleri, ayrıca ev içi bitkiler en çok bulundukları yerlerdir (69).

Önlem olarak;

- Ev içi sık havalandırılmalı,
- Banyo ve mutfakta havalandırma sağlayan aspiratörler kullanılmalı,
- Mantar bulunan bölgeler fungusidlerle temizlenmeli,
- Ev içinde bitkiler azaltılmalı,
- Klimaların filtresi düzenli aralıklarla temizlenmeli,
- Ev içinde su sızıntıları varsa tamir edilmeli,

Hamam böceği; Hamam böceğinin eve girebileceği çatlaklar onarılmalı, mutfak temiz tutulmalı, gıdalar dolapta muhafaza edilmelidir. Gerekirse ev ve tüm bina uygun insektisit ile ilaçlanmalıdır (69).

Ev hayvanları; Çocuklarda en sık alerjiye neden olan evcil hayvanlar kedi ve köpeklerdir. Özellikle kıl foliküllerinde ve salyalarında alerjenler bulunur. Mümkünse tüylü hayvanlar evden uzaklaştırılmalı, uzaklaştırılamıyorsa yatak odasına alınmamalı ve tüy bulaşı açısından kumaş yüzeyler sık sık yıkanmalıdır (69).

1.1.8.3. Farmakoterapi

Astımda havayollarında oluşan inflamasyonun kontrolü farmakoterapinin ana temelini oluşturur. Böylece semptomların ve bronş hiperreaktivitesinin kontrol altına alınması amaçlanır. Farmakoterapide ikinci amaç atakların kontrol altına alınmasıdır. Bu bağlamda tedavide kullanılan ilaçlar iki ana başlık altında toplanır (2);

Kontrol edici ilaçlar;

- İnhal steroidler
- Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)
- Uzun etkili β_2 -agonistler
- Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri
- Kromolin sodyum
- Anti-IgE

Semptom gidericiler;

- Kısa etkili β_2 -agonistler
- İnhal antikolinergikler
- Sistemik steroidler

İnhaler tedavinin tüm yaş gruplarında etkin bir şekilde kullanılabilmesi için yaş gruplarına uygun çeşitli inhalasyon yöntemleri Tablo VII’de verilmiştir (7).

Tablo VII. Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemleri (7)

Yaş	1. tercih	2. Tercih
4 yaştan küçük	ÖDİ+Yüz maskeli aracı tüp	Yüz maskeli nebulizer
4-6 yaş	ÖDİ+Ağız parçalı aracı tüp	Ağız parçalı nebulizer
6 yaştan büyük	Yapabiliyorsa KTİ veya solunumla aktifleşen ÖDİ ya da ÖDİ+ Ağız parçalı aracı tüp	Ağız parçalı nebulizer

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler KTİ: Kuru toz inhaler

1.1.8.3.1. Kontrol edici ilaçlar

İnhale kortikosteroidler (İKS) ; Kontrol edici ilaçlar içinde antiinflamatuvar etkisi en uzun ve en güçlü olandır. Her yaştaki hastada ilk tercih edilmesi gereken gruptur. Atakların sıklığını, şiddetini, sistemik steroid ihtiyacını ve hastaneye yatışı azaltır. Solunum fonksiyonlarının düzelmesini ve semptomsuz gün sayısının artmasını sağlar (2,7). Semptom kontrolü ve solunum fonksiyonlarındaki düzelme 1-2 haftada görülürken, bronş aşırı duyarlılığının azaltılabilmesi için aylar gerekebilir. Üç ay inhale steroid tedavisinin bozulmuş epitel bütünlüğünü onardığı, silyalı epitel ve goblet hücresi oranını normale döndürdüğü saptanmıştır. Uygun aracı tüple günde iki doz şeklinde kullanılır. Çoğu hastada etkin kontrol düşük doz kortikosteroidle sağlanır, çok azında yüksek doza ihtiyaç duyulur (70,71). Kullanılan inhaler steroidler, 5 yaş altı ve üstü dozları Tablo VIII ve Tablo IX’da verilmiştir (7).

Tablo VIII. Beş yaş ve daha küçük çocuklarda kullanılan inhale kortikosteroidler ve düşük dozları*

İlaç	Düşük doz (mcg/gün)
Beklometazon dipropiyonat	100
Budesonid inhale	200
Budesonid nebül	500
Flutikazon propiyonat	100
Mometazon furoat	Değerlendirilmemiş
Siklesonid	Değerlendirilmemiş

* Günlük düşük doz; güvenliğin değerlendirildiği çalışmalarda yan etkilerin ilişkili olmadığı doz olarak tanımlanmıştır.

Tablo IX. Beş yaş üstü çocuklarda kullanılan inhale kortikosteroidler ve tahmini dozları(7)

İlaç	Düşük doz (mcg/gün)	Orta doz (mcg/gün)	Yüksek doz (mcg/gün)
Beklometazon dipropiyonat	100 – 250	250 – 500	500 üzeri
Budesonid inhale*	100 – 200	200 – 400	400 üzeri
Budesonid nebül	250 – 500	500 – 1000	1000 üzeri
Flutikazon propiyonat	50 – 100	100 – 250	250 üzeri
Mometazon furoat*	100	200 – 400	400 üzeri
Siklesonid*	80 – 160	160 – 320	320 üzeri

* Hafif hastalarda günlük tek doz kullanımı onaylanmıştır

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA); Bu ilaç grubu solunum yollarında düz kas hücrelerinin kontraksiyonu için güçlü bir agonist olan lökotrienlerin sentezini veya etki etmesini engeller. Bu grupta yer alan montelukast, pranlukast, zafirlukast sisteinil lökotrien 1 (CysLT1) reseptör antagonisti olarak, zileuton ise 5-lipooksijenaz inhibitörü olarak etki eden ilaçlardır (2).

En yaygın kullanılan LTRA montelukasttır. Oral yoldan günde tek doz kullanılır. Altı ay-2 yaş arası 4 mg saşe, 2-5 yaş 4 mg çiğneme tableti, 6-15 yaş 5 mg çiğneme tableti, > 15 yaş çocuklarda 10 mg tablet formunda kullanılır. Hafif persistan astımlı hastaların bir kısmı seçici olarak yalnızca LTRA'ya, bir kısmı ise yalnızca İKS'lere yanıt verirken bir kısmı her ikisine de yanıt verir. Düşük doz İKS tedavisine göre daha az etkinliğe sahiptir. İKS'lere yanıt veren hasta oranı daha fazladır. Solunum fonksiyon testlerindeki bozukluk ve artmış inflamatuvar belirteçlerin varlığında İKS yanıtının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçlarla bildirilmiş önemli bir yan etki bulunmamaktadır (2,72).

Uzun etkili β 2-agonistler; Tek başlarına kontrol edici ilaç değildir, İKS'lere ek olarak veya aynı cihaz içinde kombine olarak kullanılır. Etkilerini siklik AMP üzerinden düz kaslarda dilatasyon oluşturarak gösterirler. Orta doz steroid tedavisi alan astımlılarda semptomları kontrol altına almak için kombine tedavi olarak kullanılır. Yeterli veri olmadığı için beş yaşından küçük hastalarda kullanımı önerilmez (2,72).

Fosfodiesteraz inhibitörleri; Teofilin fosfodiesteraz enzim inhibisyonu yanında adenosin reseptör antagonisti olarak da görev yapmaktadır. Kısmen kontrol altında ve kontrol altında olmayan astımlılarda İKS'lere alternatif ya da ek olarak kullanılabilir.

Özellikle gece semptomları üzerine etkilidir. Kolay toksisite oluşturabilmesi bakımından dikkatli kullanılmalı, yan etki görüldüğü takdirde serum ilaç konsantrasyonu ile monitörize edilmelidir. Başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, anoreksi ve baş ağrısıdır (66).

Kromolin sodyum; Mast hücre stabilizatörü olarak görev yapar. Astımlı hastalarda uzun süreli kullanımı sınırlıdır. Egzersiz aracılı bronkospazmın kısa süreli önlenmesinde etkilidir. Ağızda kötü tat, baş ağrısı ve bulantı en sık görülen yan etkileridir (2,66).

Anti-IgE; Anti-IgE'nin (Omalizumab) astım semptomlarında düzelme sağladığı; akciğer fonksiyonlarını stabilize ettiği; serbest IgE düzeylerini, erken ve geç faz alerjik reaksiyonları ve inhale steroid gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Altı yaşın altındaki astımlı çocukluklarda Anti-IgE'nin (Omalizumab) etkinliği kanıtlanmamıştır, kullanımı önerilmemektedir (7,70).

1.1.8.3.2.. Semptom Gidericiler

Kısa etkili β_2 -agonistler; Tüm yaş gruplarındaki çocuklarda akut astımın tedavisinde en çok tercih edilen ve en etkili bronkodilatörlerdir. cAMP düzeyini artırarak düz kaslarda gevşeme sonucu bronkodilatasyon sağlarlar. Ayrıca mast hücrelerinden mediatör salgısını azalttığı, mukosilier fonksiyonu arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Salbutamol (albuterol), terbutalin, fenoterol, reproterol ve pirbuterol bu gruptaki ilaçlardır. Etkileri hemen başlar ve 4-6 saat süreyle devam eder. Hızlı etki etmesinden dolayı egzersize bağlı tetiklenmiş bronkospazmdan korunmak amacıyla egzersiz öncesi tedavide yararlıdır. Bu ilaçların en önemli yan etkileri taşikardi, iskelet kasında tremor, ajitasyon, baş ağrısı, daha nadir olarak hiperglisemi ve hipokalemidir (2,7).

İnhale antikolinerjikler; Vagal uyarı ile oluşan bronkokonstrüksiyonu antagonize ederler. Sadece akut atakta kullanılırlar. İnhale β_2 -agonistle kullanılması akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir ek düzelme ve hastaneye yatışta azalma sağlamaktadır. Ağızda kuruluk ya da acı bir tat oluşumu gibi yan etkisi olabilir. Uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (2).

Sistemik steroidler; Alımından sonra dört saat içerisinde beta adrenerjik reseptör sayısında artış ve fonksiyonunda düzelmeye neden olurlar. Orta ve ağır astım ataklarında

kısa süreli kullanımları atağın hızlı düzelmesini, solunum yollarındaki darlığın daha çabuk açılmasını ve yakın gelecekte atak tekrarını önler. Prednizolon 1-2 mg/kg/gün önerilen dozdur. Oral veya parenteral kullanımı arasında etkinlik açısından fark yoktur. Üç-beş gün süre ile kullanım sonrası doz azaltmaya gerek olmadan kesilebilir.

1.1.8.3.3. Çocuklarda Astım Kontrolü ve Tedavisi

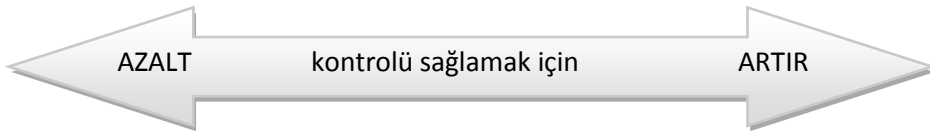
Çocukluk çağında tüm yaş gruplarında astım tedavi yaklaşımı benzer olmakla beraber temelde beş yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrılır. Tablo X ve Tablo XI’de yaş gruplarına göre kontrol basamakları ve tedavileri yer almaktadır (2,7).

Tablo X. 5 Yaş Altı Çocuklarda Astım Kontrolü ve Tedavisi.

Hasta eğitimi Çevresel kontrol Gerekirse hızlı etkili β_2 agonist		
1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak
Gerektiğinde hızlı etkili B2 agonist ile kontrol altında  Gerektiğinde hızlı etkili B2 agoniste devam edilmesi	Gerektiğinde hızlı etkili B2 agonist ile kısmen kontrol altında  Düşük doz inhale kortikosteroid veya Lökotrien reseptör antagonistleri	Düşük doz inhale kortikosteroid ile kontrol altında değil ya da kısmen  Düşük doz inhale kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılması veya Düşük doz inhale kortikosteroid + Lökotrien reseptör antagonistleri

Tablo XI. 5 yaş üzeri çocuklarda astım kontrolü ve tedavisi.

Kontrol düzeyi		Tedavi
Kontrol altında		Kontrolü sağlayan en düşük basamağa ulaşarak kontrolü sürdür
Kısmen kontrol altında		Kontrolü sağlamak için basamak arttırmayı düşün
Kontrol altında değil		Kontrolü sağlayıncaya kadar basamak artır
Atak		Atak tedavisi uygula



1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak	5.Basamak
Hasta eğitimi				
Çevresel kontrol				
Gerekirse hızlı etkili β_2 agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	Birini seçiniz	Birini seçiniz	3.basamağa ilaveten birini seçiniz	4.basamağa ilaveten her biri eklenebilir
	Düşük doz IKS	Düşük doz IKS + LABA	Orta/yüksek doz IKS+LABA	Oral kortikosteroid (en düşük doz)
	LTRA	Orta/yüksek doz IKS	LTRA	Anti-IgE
		Düşük doz IKS+LTRA		

Gri alanlar öncelikli tercih edilen tedavi seçeneğidir.

IKS: İn hale kortikosteroid

LABA: Uzun etkili β_2 agonist

LTRA: Lökotrien reseptör antagonist

1.1.9. Akut Astım Atağı

1.1.9.1. Tanım ve Patofizyoloji

Astım atağı, astımlı çocukta tetikleyici faktörlerle karşılaşma ve/veya antiinflamatuvar tedavinin yetersiz ve uygunsuz kullanımı gibi nedenler sonrasında, akut ya da subakut havayolu obstrüksiyonu ile ilişkili olarak nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste sıkışma hissi gibi astım semptomlarının ortaya çıkması olarak tanımlanır. Ataklar

çocuklarda özellikle viral ÜSVE ve alerjen maruziyeti ile ve mevsim geçişlerinde (ilkbahar ve sonbaharda okul açılması) sık görülür. Atak sıklığı beş yaşından küçüklerde ve erkeklerde daha siktır, yaşla birlikte azalır. Ergenlik bir geçiş dönemi olarak kabul edilir ve adölesan dönemde ataklar kızlarda daha fazla görülür. Geçen yıl içinde bir veya daha fazla atak geçiren çocukta gelecek yıl atak geçirme riskinin iki kat fazla olduğu bilinmektedir. Alerjik çocuğun duyarlı olduğu alerjenle karşılaşması, yol açtığı inflamatuvar ve immünolojik olaylar nedeniyle astım atağı gelişmesine yol açan risk faktörlerinden birisidir (7,72).

Astımın patofizyolojisinin temelinde üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu, havayolu inflamasyonu ve artmış havayolu duyarlılığıdır. Astımda oluşan klinik semptomlar havayolu obstrüksiyonun bir sonucudur. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, remodelinge bağılı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır. Hastada hava yolu direncindeki artış, hava hapsi, pulmoner basınçta artış ve ventilasyon/perfüzyon dengesinde bozulmaya yol açar. Ventilasyon/perfüzyon dengesindeki bozulma sonucu hipoksemi ve takipneye ikincil hipokarbi tabloya eklenir. Hava yolundaki obstrüksiyon düzelmezse artmış solunum işi, gaz değişim yetersizliği ve solunum kaslarının yorgunluğu sonucu solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Tablonun ilerlemesi ile hipoventilasyon ve normo/hiperkarbi gelişmesi sonucu respiratuar asidoz, kardiyak outputta azalma ve dolaşım bozukluğu sonucu laktik asidoz oluşabilmektedir. Daha ağır atak tablosunda sol kalp yetmezliği ve kardiyopulmoner arrest gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir (2,72).

1.1.9.2. Astım ataklarının nedenleri

Viral enfeksiyonlar çocuk ve erişkinlerde astım ataklarının en önemli nedenidir. Özellikle okul çağı çocuklarının yaklaşık %80'inde astım ataklarından virüslerin sorumlu olduğu saptanmıştır. En sık rinovirüs ve RSV saptanmıştır. Bu virüslere ilave olarak koronavirüsler, metapnömovirüs, parainfluenza virus, adenovirüs ve bokavirüs de akut astım ataklarına neden olabilmektedir (2,72). Daha az sıklıkla *mikoplazma* ve *klamidya* gibi etkenlerin de astım ataklarına yol açabildikleri bilinmektedir. Çocuklarda astım ataklarının en sık nedenleri Tablo XII'de özetlenmiştir (72).

Tablo XII. Çocukluk çağı astım ataklarının en sık nedenleri (72).

Virüsler	-Rinovirüs -RSV -İnfluenza -Koronavirüs -Metapnömovirüs -Parainfluenza -Adenovirüs -Bokavirus
Bakteriler	- Mikoplazma pnömonia -Klamidya pnömonia
Alerjenler	-Ev tozu akarları -Polenler (ağaç, çayır ve ot) -Kedi ve köpek epitel ve tüyleri -Küf mantarları -Hamam böceği -Besinler
Sigara dumanı ve hava kirliliği	
Soğuk hava	
Egzersiz	
Emosyonel nedenler	
İlaçlar	

1.1.9.3. Evde atak tedavisi;

Astımlı çocuklarda hafif ve orta ataklar için tedaviye evde başlanması önerilir. Atak tedavisinin hastanın kötüleşmeye başladığı ilk andan itibaren evde başlanması, atak tedavisinin başarısı ile yakından ilişkilidir. Hasta ilk birkaç dozdan sonra inhale bronkodilatör tedaviye yanıt verirse, acil servis başvurusuna gerek kalmaz (2,7).

Bronkodilatörler; Kısa etkili β_2 agonistler ilk bir saat içinde 20 dakika arayla 2-4 puf uygulanır. Yanıta göre doz ve sıklığı ayarlanır. Birinci saatten sonra, gereken β_2 agonist dozu; hafif ataklarda her 3-4 saatte bir 2-4 puf, orta şiddette ataklarda her 1 ya da 2 saatte bir 6 -10 puf olarak devam edilir (7).

Steroidler; Kısa etkili inhale β_2 agonistlere yanıt alınamadığında sistemik steroidler oral yolla 0.5-2 mg/kg/gün (maximum 60 mg) prednizolon veya eşdeğeri olarak tedaviye eklenir. Dirençli vakaların tedavisine acil serviste devam edilmelidir (7).

1.1.9.4. Acil serviste astım atak tedavisi

Atağın şiddeti hastanın fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre hafif, orta, ağır olmak üzere üç gruba ayrılır. Atak şiddeti belirlenen hastalarda uygun tedaviye hemen başlanmalıdır. Astım atak şiddeti Tablo XIII'te 5 yaş üzeri çocuklarda özetlenmiştir (2).

Tablo XIII. Astım atağının şiddeti.

	HAFİF	ORTA	AĞIR
Nefes darlığı	Yürürken (bebekte kısa ağlama)	Konuşurken (bebekte beslenmeyi reddetme)	Dinlenmede
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Uykulu, konfüzyon var
Solunum hızı	Uyanık çocukta artmış	Artmış	Artmış
Retraksiyon	Genellikle yok	Genellikle var	Var
Vizing	Genellikle ekspirium sonunda	Belirgin	Belirgin
Nabız	<100/dak	>100/dak	>120/dak
PEF (bronkodilatör sonrası beklenenin %'si)	> %80	% 60-80	< %60
PaO ₂ (oda havasında)	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg
PaCO ₂ (oda havasında)	< 45mmHg	< 45mmHg	>45mmHg
SpO ₂ (oda havasında)	> % 95	% 91-95	< % 90

Oksijen: Atak anında ağırlığına bakılmaksızın tüm hastalarda hipoksemi geliştiği için oksijen başlanmalıdır. Oksijen saturasyonunu %95'in üzerinde tutacak şekilde nazal kanül, maske veya hood ile (6-10lt/dak) oksijen verilmelidir (2,7).

Kısa etkili inhaler β 2-agonistler: Astım atakta düzenli aralıklarla verilmelidir. Hafif orta şiddetteki ataklarda aracı tüp ile verilebilir. İlk saatte üç doz 20 dakika ara ile tekrarlanabilir (2,7).

Sistemik steroid: Ağır-orta atakta, kısa etkili bronkodilatatörle beraber veya kısa etkili bronkodilatöre ilk bir saatte yanıt yoksa 0,5 – 2 mg/kg dozundan verilir (7).

İpratropium bromür: β -2 agonistler ve ipratropium bromürün birlikte kullanımı ilaçların etkinliğini artırır. Hastaneye yatış oranını azaltır (7,72).

Metilksantinler: Hafif ve orta şiddette atağı olan çocuklarda kullanımı önerilmez. Ağır ataklarda bronkodilatör ve steroide yanıt vermeyen çocuklarda önerilir (72).

Magnezyum sülfat: Hafif ataklarda yeri yoktur. Orta-ağır atakta, ilk bir saat tedavi sonrası değerlendirmede hala ağır atak kabul edilen vakalarda düşünülmelidir. İki yaş üzerinde kullanılır. İnfüzyon şeklinde 25-75 mg/kg doz (max.2 gr) 20 dakikada verilir (7).

Heliox: Oksijene göre daha düşük yoğunlukta olan helyum gazı daralmış bronşlarda gaz değişimini kolaylaştırır, türbülansını azaltır, oksijen ve karbondioksit difüzyonunu arttırır. Hayatı tehdit edici ataklarda, klasik tedaviye yanıtı yetersiz olan hastalarda ek olarak kullanılabilir (2,72).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.11.2014 - 30.06.2015 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği, Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Servisine astım atağıyla başvuran 2-18 yaş arası 50 hastanın nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışılarak; virüsler ile akut astım atağı arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışma için yapılan güç analizi sonucunda çalışmaya en az 39 hasta alınması gerektiği belirlendi. Prospektif olarak hazırlanan bu tez çalışması, üniversitemiz etik kurulu tarafından 10.10.2013 tarihinde alınan 5 no'lu kararla etik açıdan uygun görüldü ve onaylandı (Protokol No: 2013/17) (Ek-1).

Astım atağıyla başvuran 2-18 yaş arası 50 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların eküvyonla alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışıldı. Tüm hastaların astım atağı sırasında ve uygun tedavi verildikten 15-30 gün sonrasında nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum yolu paneli tekrar çalışıldı. İki yaş altındaki hastaların değerlendirmeye alınmadığı çalışmamızda olguların demografik bilgileri, ailede astım tanılı birey olup olmadığı, astım atağının klinik özellikleri, astım atağına neden olan bireysel ve çevresel faktörler, astım ataklarının üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenip tetiklenmediği, atak sıklığının mevsimsel değişimi, alerjen duyarlılığı olup olmadığı, alerjenle ve sigara ile karşılaşma durumu, olgunun kullandığı tedaviler (inhale steroid, sistemik steroid, bronkodilatörler, lökotrien reseptör antagonistleri), olgunun akut astım atağı ile başvurduğu sırada viral solunum panelinde virüs saptanıp saptanmadığı ve saptandıysa hangi virüs saptandığı, akut uygulanan tedavi, kontrol viral solunum panelinde virüs saptanıp saptanmadığı ve saptandıysa hangi virüs saptandığı kaydedildi. İnhalen spesifik IgE pozitifliği ve/veya deri testi duyarlılığı olan hastalar atopik olarak kabul edildi. İnhalen spesifik IgE ve deri testi yapılan hastaların verileri çalışma formuna (Ek-2) kaydedildi.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çalışıldı.

Solunum yolu virüsleri için ANYPLEX RV 16 DETECTION kitleri kullanıldı. Kit içeriğindeki tüm ürünler çalışılncaya kadar -20°C’de saklandı. Klinik örneklerden DNA/RNA ekstraksiyonu yapıldıktan sonra, uygun cihazlarla etkenin cDNA’sı elde edilip amplifikasyon ve saptanma işlemi real time PCR cihazı (BIORAD CFX 96) ile sağlandı.

2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Protokolü

2.1.1. DNA/RNA Ekstraksiyonu

Ekstraksiyon işleminde kit ile birlikte sağlanan kimyasallar ve malzemeler (Viral DNA/RNA Extraction Kit, Ribospin VRD) kullanıldı.

- 1) -80°C’de saklanan örnekler çözündürülerek 15 saniye vortekslendi.
- 2) 300 µl alt solunum yolu örneği /boğaz sürüntüsü İpipet ile 1.5 ml’lik numaralandırılmış mikro santrifüj tüplerine aktarıldı. 10 µl internal kontrol pipetlendi.
- 3) Her bir tüpün içine 500 µl lizis tampon eklenerek virüsün hücre yapısı parçalanarak DNA/RNA açığa çıkarıldı. İşlem öncesi tampon örneği -80°C’de 10 dakika bekletilerek çözünmesi sağlandı.
- 4) Her örnek tek tek 15 saniye vortekslendi ve oda ısısında 10 dakika enkübe edildi.
- 5) Her bir tüpün içine 700 µl bağlama çözeltisi (RB1) eklenerek 15 saniye vortekslendi. Böylece DNA/RNA’nın eklenen kimyasala bağlanması sağlandı.
- 6) Her örnek, pipet ile içerisinde filtre bulunan 2 ml’lik toplama tüplerine aktarıldı.
- 7) Her örnek 13,000 rpm’de bir dakika santrifüj edildi, filtre çıkartılarak toplama tüpünün altında kalan solüsyon döküldü ve filtre tekrar aynı toplama tüpünün içine konuldu.
- 8) Her bir tüpün içine 500 µl yıkama çözeltisi (RBW) eklenerek yıkama yapıldı.
- 9) Her örnek 13,000 rpm’de bir dakika santrifüj edildi, filtre çıkartılarak toplama tüpünün altında kalan solüsyon döküldü ve filtre tekrar aynı toplama tüpünün içine konuldu.
- 10) Yıkama çözeltisi (RNW) her bir tüpün içine 500 µl eklenerek lipit ve proteinlerden uzaklaştırma yapıldı.

- 11) Her örnek 13,000 rpm’de bir dakika santrifüj edildi, filtre çıkartılarak toplama tüpünün altında kalan solüsyon döküldü ve filtre tekrar aynı toplama tüpünün içine konuldu.
- 12) Her örnek alkol ve diğer inhibitör maddelerin uzaklaştırılması için tekrar 13,000 rpm’de bir dakika santrifüj edildi.
- 13) Her örnekteki filtreler toplama tüpünden çıkarılarak Ribonükleaz içermeyen 1.5 ml’lik mikro santrifüj tüplerine konuldu ve 50 µl ayrıştırıcı çözelti (NUKLEASE FREE WATER) eklendi.
- 14) Örnekler oda ısısında bir dakika enkübe edilerek 13,000 rpm’de bir dakika santrifüj edildi.
- 15) PCR için saf DNA/RNA içeren solüsyon elde edildi.

2.1.2 Virüslerin Saptanması, Revers Transkripsiyon / cDNA Hazırlanması

- 1) 0.2 ml’lik PCR tüpleri örnek miktarı kadar numaralandırıldı.
- 2) 11 µl ekstraksiyon uygulanmış örnek üzerine 1 µl random heksamer eklenerek 80 °C’de 3 dakika enkübe edildi.
- 3) Tüpler -20 °C’ye alındı ve en az iki dakika enkübe edildi.
- 4) Bu arada aşağıdaki karışım hazırlandı:
 - 4 µl 5X RT tamponize çözelti
 - 2 µl 10 M dNTP
 - 1 µl Ribonükleaz inhibitör
 - 1 µl revers transkriptaz
- 5) Bu karışımdan 8 µl her bir tüpe pipetlendi ve üzerine 12 µl örnek (-20°C’de en az iki dakika enkübe edilmiş, ekstraksiyon uygulanmış ve random heksamer içeren örnekler) eklenerek aşağıdaki koşullarda “thermalcycler” cihazına konuldu.
 - 37°C’de 90 dakika
 - 94°C’de 2 dakika
- 6) Süre sonunda tüpler iki dakika buz üzerinde bekletildi ve kullanılıncaya kadar -20°C’de saklandı.

2.1.3. Virüslerin Amplifikasyonu:

ANYPLEX II RV16 DETECTION (V1.1) kiti -20°C'den çıkartılıp çözünmesi beklendi. Kit içindeki her bir tüp ayrı ayrı vortexlenip kısa spin yapıldı.

1) Her bir örnek için iki ayrı tüp olmak üzere PCR Master Miks A/B hazırlandı.

5 µl 4X RV 16 A TOM veya B TOM

5 µl 4X Anyplex PCR Master Mix

2 µl RNase Free Water

karıştırılarak 15 saniye vortekslendi.

2) 12 µl PCR Master Miks A

12 µl PCR Master Miks B

Yukarıdaki miktarlar A VE B için BIORAD CFX 96 cihazına ait 8'li striplere aktarılarak her birinin üzerine 8 µl cDNA örneği konuldu.

3) Toplamda 20 µl olan örnek aşağıdaki koşullarda “thermalcycler” cihazına konuldu.

4) Pozitif ve negatif kontrol için de birer tane 0.2 ml'lik PCR tüpü hazırlandı ve her iki tüpe 17 µl PCR Master Miks'i ve 3 µl pozitif ve negatif kontrol (steril su) eklendi.

5) Toplamda 20 µl olan örnekler strip kapakları kapatılarak Bırad CFX 96 cihazında uygun thermalcycler koşulları hazırlanmış real time PCR programında çalıştırıldı ve yine spesifik yazılım kullanılarak sonuçlar değerlendirildi.

Anyplex rv 16 kiti ile bakılan virusler:

Influenza A

Influenza B

Human Respiratory Syncytial Virus A

Human Respiratory Syncytial Virus B

Human Adenovirus
Human Metapneumovirus
Human Coronavirus OC43
Human Coronavirus 229E
Human Coronavirus NL63
Parainfluenza 1
Parainfluenza 2
Parainfluenza 3
Parainfluenza 4
Human Rhinovirus A/B/C
Human Enterovirus
Human Bocavirus 1-2-3-4

2.2. İstatistiksel Analizler

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre bir biri ile karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerin analizinde Independent t testi bootstrap yöntemi ile test edilirken, normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Kategorik anlamlı risk faktörlerden en önemli risk faktörünün tespiti için odds ratio kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ std. (standart sapma) ve medyan Range (Minimum-Maximum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya 01.11.2014 - 30.06.2015 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmunoloji ve Genel Çocuk Polikliniklerinde ve Çocuk Acil Servisine akut astım atağıyla başvuran 2-18 yaş arası 50 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların nazofarengeal sürüntü örneklerinde solunum viral paneli çalışılarak virüsler ile astım atağı arasındaki ilişki değerlendirildi. Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo XIV' te verildi.

Tablo XIV. Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri

		n	(%)
Cinsiyet	Kız	21	(42)
	Erkek	29	(58)
Anne mesleği	Çalışan	16	(32)
	Ev hanımı	34	(68)
Anne eğitim	İlkokul	16	(32)
	Ortaokul	8	(16)
	Lise	18	(36)
	Üniversite	8	(16)
Anne baba arası akrabalık		2	(4)

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $10,22 \pm 3,82$ (3-17), ilk atak yaşı $3,17 \pm 5,34$ ve medyan yaşı 5, en küçük 2 en büyük ilk atak yaşı 12 idi. ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsü olan 40 (%80) çocuk mevcuttu. Yirmi iki (%44) çocuk atakları kış aylarında geçirdiklerini belirttiler. Hastaların astımla ilişkili klinik özellikleri Tablo XV' da verildi.

Çalışmaya alınan olguların astımla ilişkili klinik özellikleri Tablo XV' da, astım atak için risk faktörleri Tablo XVI' de verilmiştir.

Tablo XV. Hastaların astımla ilişkili klinik özellikleri

	n(%)
Atopi varlığı	26(52)
ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsü	40(80)
ÜSYE dışında tetikleyicilerle atak geçirme öyküsü	22(40)
Atak dışında semptom varlığı	7(14)
Atak görülen mevsim	22(48)
Kış	12(26)
İlkbahar	3(7)
Yaz	9(20)
Sonbahar	
Ebeveylerde astım varlığı	8(16)

Tablo XVI. Hastaların astım atak için risk faktörleri

	n(%)
Evde evcil hayvan varlığı	1(2)
Evde sigara maruziyeti	15(30)
Evde rutubet varlığı	8(16)
Isınma şekli	
sobalı	21(42)
kaleriferli	29(58)

Akut atak sırasında alınan viral solunum panelinde 30 (%60) olguda virüs saptandı. Dört olgunun solunum panelinde aynı anda üç virüs, bir diğer dört olgununkinde ise iki virüs saptandı. Saptanan virüsler; rinovirüs, RSV A/B, İnfluenza A/B, adenovirüs, koronavirüs OC43 iken; koronavirüs 229E/NL63, parainfluenza virüs 1/2/3/4, enterovirüs, bokavirus, metapnömovirüs hiç saptanmadı. Atak sırasında saptanan virüsler Tablo XVII’de verilmiştir.

Tablo XVII. Atak sırasında saptanan virüsler

	n(%)
Atak sırasında virüs varlığı	30(60)
Rinovirüs	22(74)
Respiratuvar sinsityal virüs A	4(13)
Respiratuvar sinsityal virüs B	5(17)
Adenovirüs	5(17)
İnfluenza A	4(13)
İnfluenza B	1(3)
Koronavirüs OC43	1(3)

Çalışmaya alınan 45 (%90) olgu atak öncesi dönemde kontrol edici tedavi alıyordu. Kontrol edici tedavi olarak; 42 (%84) çocuk inhale steroid, 30 (%60) çocuk LTRA kullanıyordu. LTRA tedavisi alan 27 (%54) çocuk bu tedaviyi inhale steroidle beraber kullanırken, üç (%6) çocuk kontrol edici tedavi olarak sadece LTRA kullanıyordu. Atak semptomları başladığında 25 (%50) çocuğun bronkodilatatör, beş (%10) çocuğun sistemik steroid başladığı tespit edildi. Astım atağı tedavisi için tüm çocuklara bronkodilatatör tedavi uygulandı. Yirmi (%40) çocuğa sistemik steroid tedavi uygulanırken, 10 (%20) çocuğa antikolinergik tedavi uygulandı.

Çalışmaya alınan 30 (%60) çocuğa deri testi yapılmıştı. Deri testi yapılan 21 çocukta aeroalerjenlere duyarlılık saptanmış. Otuz sekiz (%76) çocukta inhalen spesifik IgE bakılmış, 20 çocukta duyarlılık saptanmış.

Atopik hastaların 16'sında (%66,7), atopisi olmayan hastaların ise 24'ünde (%92,3) ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsü vardı. Atopisi olmayan hastalarda atakların ÜSYE ile tetiklenmesi istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,035$) Atopi varlığına göre ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsünün değerlendirilmesi Tablo XVIII'da verilmiştir.

Tablo XVIII. Atopi varlığına göre ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsünün değerlendirilmesi

	ÜSYE ile tetiklenen atak	p değeri
	n (%)	
Atopisi Olanlar	16 (67)	0,086
Atopisi Olmayanlar	24(93)	0,035

Mann Whitney U Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test (Exact) - *Odss ratio (%95 Güven aralığı)

Atak anında alınan solunum panelinde virüs saptanmaların yaş ortalaması $9,77 \pm 3,92$ idi. Yaş ortalaması ile viral solunum panelinde etken saptanması arasındaki ilişki tablo XIX'de verilmiştir.

Tablo XIX. Yaş ortalaması ile viral solunum panelinde etken saptanması arasındaki ilişki.

Yaş	Solunum panelinde virüs		P Değeri
	Saptanmayanlar	saptananlar	
Ortalama$\pm$SS.	10,9 $\pm$ 3,65	9,77 $\pm$ 3,92	0,309
Minimum-Maximum	4-17	3-17	
<i>Independent T test (Bootstrap) - SS.:Standart Sapma</i>			

Çalışmaya alınan olgularda atopi varlığı ile saptanan virüsler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı. Atopi varlığı ile saptanan virüsler arasındaki ilişki tablo XX' de verilmiştir.

Tablo XX. Atopi varlığı ile saptanan virüsler arasındaki ilişki.

Virüs	Atopi varlığı	p değeri
	n(%)	
İnfluenza A	2 (15)	1,00
İnfluenza B	1 (8)	0,433
RSV A	2 (15)	1,00
RSV B	1 (8)	0,355
Adenovirüs	1 (8)	0,355
Rinovirüs	12 (92)	0,092

Fisher Exact Test(Exact)

Akut tedavide sistemik steroid uygulaması ile solunum viral panelde saptanan virüsler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı. Akut tedavide sistemik steroid uygulaması ile viral solunum panelinde saptanan virüsler arasındaki ilişki tablo XXI' de verilmiştir.

Tablo XXI. Akut tedavide sistemik steroid uygulaması ile viral solunum panelinde saptanan virüsler arasındaki ilişki.

Virüs	Akut tedavide sistemik steroid	p değeri
	n(%)	
İnfluenza A	1(9)	1,00
RSV A	3(27)	0,126
RSV B	2 (18)	1,00
Adenovirüs	3(27)	0,327
Rinovirüs	7(63)	0,417

Fisher Exact Test(Exact)

Olguların sağlıklı dönemlerinde alınan kontrol viral solunum panelinde altı (%12) çocukta etken saptandı. Bu altı çocuğun beşinde rinovirüs, birinde adenovirüs saptandı.

Kontrol viral solunum panelinde atopisi olmayan hastaların üçünde (%50,0), atopisi olmayanların dördünde (%66,7) virüs tespit edildi. Kontrol solunum paneli örneklerinde saptanan virüslerle atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p=1,00)

TARTIşMA

Astım; dünya genelinde 300 milyon insanı etkileyen, büyük sosyal ve ekonomik yük yaratan önemli bir halk sağlığı problemidir (73). Akut astım ataklarının en büyük sebebi viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır ve özellikle genetik yatkınlığı olan çocuklarda astım görölme riskinin artmasına neden olurlar. Hayatın erken dönemlerinde solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili hışıltı görölmesi; hayatın ilerleyen dönemlerinde astım gelişimi için başlıca risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (74,75). Akut astım atağı; hastaların tedaviye uyum sağlamaması, ilaçları uygun ve önerilen dozlarda kullanmaması, çevre uygunsuzluğu gibi durumlarda, tetiği çeken bir faktörle karşılaşma sonrası; öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, balgam ve hışıltı gibi semptomların ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Bu sırada solunum yolu inflamasyonu nedeniyle peribronşiol düz kaslar kasılır ve solunum yolları daralır. İnflamasyon ve vasküler permeabilite artışı da submukozada ödeme yol açarak solunum yollarındaki darlığa katkıda bulunur (76,77).

Astımın morbidite ve mortalitesini belirleyen en önemli faktör akut ataklardır. Astım tedavisinde en önemli amaç atakları önleyerek hastalığı kontrol altına almaktır. Atak tedavisi sırasında atağa neden olan risk faktörlerinin araştırılması gereklidir. Daha sonra hastanın ve ailesinin bu konuda bilgilendirilmesi, gerekli eğitimin verilmesi önemlidir. Astımda tehlikeli olabilecek atakların önlenabilir olduğu unutulmamalıdır (78,79).

Biz çalışmamızda hastanemizde astım atağıyla başvuran 2-18 yaşı arası 50 hastanın nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışarak; virüsler ile akut astım atağı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Bu çalışma ile üniversitemize astım atağıyla başvuran çocuk hastalarda virüslerin genel olarak etiyolojide sıklığını ve hangi virüsün ne oranda rol oynadığını tespit etmiş olduk.

Çalışmalar astım prevalansının çocuklarda %2-15 oranında olduğunu göstermektedir. Astım genellikle kıyı şehirler ve düşük sosyo-ekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocukluk çağında erkeklerde biraz daha sık görüldüğü bilinmektedir. Astım atakları daha çok kış aylarında görülmektedir. Ülkemizde yapılan araştırmalar prevalansın bazı bölgelerde artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. (80-82) Bizim çalışmamızda da olgulardan 29'u (%58) erkekti. Literatürle uyumlu olarak ataklar en fazla kış aylarında (%44) geçirilmişti.

Astım büyük oranda genetik faktörler ile ilişkilidir. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır (83,84). Bizim araştırmamızda; yalnızca sekiz (%16) çocuğun ailesinde astım tanılı bir ebeveyn vardı. Her iki ebeveyni de astım olan olgumuz mevcut değildi.

Sigara dumanına maruziyet; astımlılarda akciğer fonksiyonlarında bozulmaya, astım semptomlarında ve ağırlığında artmaya yol açmaktadır (85). Ayrıca tütün dumanı inhale ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalmasına ve astım kontrolünün bozulmasına neden olmaktadır. Gerek prenatal, gerekse postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlara yol açmaktadır. Annenin sigara içmesinin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve anneleri sigara içen infantların hayatlarının ilk yılında hışıltı geçirme olasılıklarının dört kat arttığı bildirilmektedir (86-88). Strachan ve arkadaşının (89) yaptığı çalışmada sigara içen ebeveynlerin çocuklarında altı yaşına kadar astım gelişme riskinin %37 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Araştırmamızda 15 (%30) çocuğun ailesi evde sigara içmekte idi. Araştırmaya katılan çocukların neredeyse üçte birinin pasif sigara maruziyetinin olması, ailelerin atak risk faktörleri açısından tekrar bilgilendirilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Evcil hayvan ile temasın ileride astım gelişimini önlediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Hayvan alerjisi ile erken yaşta temasın, ailesinde astım öyküsü olmayan çocuklarda tekrarlayan hışıltı riskini azalttığı ve yine yedi yaşına dek izlenen çocuklarda kedi ile erken dönemde temasın astım insidansını arttırmadığı belirtilmektedir (90,91). Hayatın ilk yılında iki veya daha fazla kedi veya köpek ile temasın sadece astıma karşı değil aynı zamanda hayvan dışı alerjenlerle duyarlanmaya karşı da koruyucu olduğu bildirilmiştir. Ancak bunun tam tersini bildiren çalışmalar da vardır (92,93). Çalışmamızda sadece bir hastanın evinde tüylü evcil hayvan beslediğini tespit ettik.

Akut atakları tetikleyiciler olarak; viral enfeksiyonlar, alerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, emosyonel faktörler gibi nonspesifik nedenler sayılabilir. Bunlardan soğuk hava ve egzersiz doğrudan düz kas spazmı yaparak, mesleki ajanlar ve viral solunum yolu enfeksiyonları ise hava yolu inflamasyonunu artırarak atağa neden olur. Akut atakların çoğunda özellikle rinovirüslerin oluşturduğu viral enfeksiyonlar yatmaktadır. Virüsler, hava

yollarında eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya var olan inflamasyona katkıda bulunarak hava yolu duyarlılığını artırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar. Duyarlı olunan alerjenle karşılaşmayı takiben astım atağı gelişmesi bir diğer neden olarak sıklıkla karşımıza çıkar. Alerjen maruziyeti ile viral enfeksiyonların sinerjik etki gösterdikleri ve atak riskini önemli oranda arttırdıkları gösterilmiştir (94-96).

Çocukluk çağında akut astım ataklarının %60-80'inde solunum yolu virüsleri rol oynamaktadır. Rinovirüsler yetişkinde ve özellikle geç çocukluk döneminde hışıltılı solunum ve astım ataklarını tetikleyebilir. Yenidoğanda hışıltılı solunumun %50'sinden, bronşiolitlerin ise %80'inden RSV sorumludur. Parainfluenza, influenza, adenovirüs ve koronavirüs gibi diğer solunum yolu virusleri de çocuklarda hışıltılı solunumu tetikleyebilir. Astımlı hastalarda solunum yollarında gelişen viral enfeksiyonlar hava yolu epitel hasarını ve mediatör salınımını arttırarak, viruse spesifik IgE antikor üretimini uyararak ve inhaler antijene geç astmatik yanıtı tetikleyerek hışıltılı epizotlara ve bronş aşırı cevaplılığına sebep olmaktadır. Ancak bu ilişkinin mekanizması henüz anlaşılamamıştır (97-100). Çalışmamızda da akut ataklar sırasında alınan viral solunum panelinde influenza A, influenza B, RSV A, RSV B, adenovirüs, koronavirüs OC43 ve rinovirüs tespit ettik. Olgulardan 40'ı (%80) ataklarının ÜSYE ile tetiklendiğini belirtmişlerdi.

Tayman ve arkadaşları (101) akut astım nedeni ile yatırılan 1-15 yaş grubundaki 42 hastadan atakla başvuru anında virüsleri tespit etmek üzere nazal sürüntü örneği almışlardır. Bu çalışmada 42 hastanın 13'ünde (%33,3) virüs saptanmıştır. İlk sırada dokuz (%69,2) olgu ile RSV saptanırken, influenza A ve parainfluenza tip 3 virüsü saptanan diğer virüsler arasındadır. Joao silva ve arkadaşlarının (102) 54 akut astımlı olgudan aldıkları nazofarengeal örneklerin %78'inde bir viral patojenin saptanmış olduğu ve en sık rinovirüs izole edildiği belirtilmiştir. Khetsuriani ve arkadaşlarının (103) 65 astımlı çocukta yaptıkları çalışmada rinovirüs enfeksiyonlarının çocuklarda astım ataklarında önemli oranda etken olduğu, astım alevlenmelerini azaltmak için rinovirüse yönelik tedavilere ihtiyaç bulunduğunu vurgulanmıştır. Johnston ve arkadaşları (104) hışıltı ve astım ile ilişkili olmak üzere okul çağındaki çocuklarda en sık izole edilen viral etkenin rinovirüs, daha küçük çocuklarda ise RSV olduğunu bildirmişlerdir. Papadopoulos ve arkadaşları (105) yapmış oldukları çalışmada astım ataklarının büyük kısmının solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çocuklarda akut astım atağında

enfeksiyöz ajanlar arasında, rinovirüslerin Amerika'da %57, Avrupa'da %40 ile en sık etken olduğunu vurgulamışlardır. Aktürk ve arkadaşlarının (106) akut astım atağı ile başvuran 2-18 yaş arası 125 hasta ile yaptığı çalışmada olguların %84,8'inde en az bir solunum yolu virüsü saptanmış, en sık olarak da (%30,4) rinovirüs bulunmuştur. Özcan ve arkadaşlarının (107) yaptığı çalışmada akut astımla başvuran 3-17 yaş arası 104 hastanın %53,8'inde bir virüs saptanırken, rinovirüs %35,6 ile ilk sırada yer almıştır. Bizim çalışmamızda da atak sırasında alınan viral solunum panelinde literatür ile uyumlu olarak 30 (%60) olguda virüs saptadık. En sık saptanan virüs 22 olguda (%73,3) rinovirüstü.

Loeffelholz ve arkadaşlarının (108) yaptıkları araştırmada bir yaşına kadar olan çocuklarda rinovirüslerin etkileri araştırılmıştır. Üç yüz altmış iki infantın 2153 nazal sürüntü örneği 1., 6. ve 9. aylarda çocuklar enfekte olduklarında toplanmıştır. Bu örneklerden rinovirüs RNA'sı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda rinovirüs enfeksiyonları sağlıklı bebeklerde yaygın olarak görülmüş, bunların %5'inde üst solunum yolu enfeksiyonu geçmesine rağmen 30 gün sonra tekrar edilen örneklerde rinovirüs RNA saptanmaya devam etmiştir. Van Elden ve arkadaşları (109) rinovirüs enfeksiyonlarının astımlı hastaların solunum yollarında sağlıklı bireylere göre daha uzun süre kaldığını ve daha ağır enfeksiyona neden olduğunu belirtmişlerdir. Biz de bu çalışmalara paralel olarak beş (%10) olgumuzda atak sonrası sağlıklı dönemlerinde aldığımız örneklerinde rinovirüs tespit ettik. Ancak olgularda saptanan virüsler ile atopi varlığı arasında ilişki saptamadık.

Maffey ve arkadaşları (110) astım atağı ile hastaneye başvuran çocuklarda virüsler ile atipik bakterilerin varlığını araştırmışlardır. Üç ay ile 16 yaş arası 209 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada RSV ile enfekte olan hastaların daha uzun süre hastanede yattıklarını, oksijene daha fazla ihtiyaç duyduklarını ve daha küçük yaşta olduklarını tespit etmişlerdir (110). Kato ve arkadaşları (111) akut astımı olan 88 çocukta yaptıkları çalışmada astım ataklarında yaşa bağlı olarak viral etkenlerin değişebileceğini vurgulamışlardır (111). Biz çalışmamızda bu çalışmaların aksine virüsler ile hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak sistemik steroid ihtiyacı arasında ilişki olmadığını tespit ettik. Yine viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaş ile ilişkisinin olmadığını saptadık.

Fu ve arkadaşları (112) astımın çocukluk çağında en sık görülen kronik alt solunum yolu hastalığı olduğunu vurgulamışlar; astım tedavisindeki ilerlemelere rağmen akut alevlenmelerin önemli bir sorun olmaya devam ettiğini belirtmişlerdir (112). Biz de

atak nedeniyle çalışmaya aldığımız 50 hastanın 45'inin (%90) atak geçirdiği sırada kontrol edici tedavi almakta olduklarını gördük. Bu bulgular tedavilere rağmen astımda kontrol sağlamanın zorluğunu bir kez daha göstermektedir.

Murray ve arkadaşları (113) astım alevlenmesi için değiştirilebilir risk faktörlerini araştırmışlardır. Akut astım alevlenmesi ile hastaneye başvuran 3-17 yaş arası 84 çocuk çalışmaya dahil edilmiş, risk faktörleri olarak alerjen duyarlılıkları, ev alerjen maruziyeti, polen maruziyeti ve virüsler değerlendirilmiştir. Çalışmalarında virüs enfeksiyonu ve alerjen maruziyetinin astımlı çocuklarda hastaneye yatış riskini arttırabileceğini vurgulamışlardır (113). Alerjen maruziyeti ile viral enfeksiyonların sinerjik etki gösterdikleri ve atak riskini önemli oranda arttırdıkları bildirilmektedir (94-96). Relić ve arkadaşları (114) atopik çocukların RSV ile daha fazla enfekte olduklarını, RSV enfeksiyonunun bu çocuklarda daha fazla bronş aşırı duyarlılık gelişmesine neden olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda geriye dönük olarak değerlendirdiğimizde deri testi ve/veya inhalen spesifik IgE'nin tüm hastalara bakılmadığını gördük. Otuz sekiz (%76) çocukta kanda inhalen spesifik IgE bakılmış, otuz (%60) çocuğa deri testi yapılmıştı. Bununla birlikte atopi varlığı ile saptanan virüs arasında ilişki saptanmadı. ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsü olan hasta sayısının, atopisi olmayanlarda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğunu gördük ($p=0,035$).

Sonuç olarak biz çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının çocuklarda astım ataklarının en sık nedeni olduğunu saptadık. Yine literatürle paralel olarak en sık saptadığımız etken rinovirüstü. Astımlı hastalarda viral üst solunum yolu enfeksiyonlarını önlemeye yönelik alınacak tedbirlerin, astım ataklarının önlenmesinde önemli olduğunu bu çalışma ile bir kez daha vurgulamak istedik.

SONUÇ

Bu çalışmada 01.11.2014 - 30.06.2015 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniği, Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Servisine astım atağıyla başvuran 2-18 yaş arası 50 hastanın nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışılarak; virüsler ile akut astım atağı arasındaki ilişki değerlendirildi.

1. Elli olgunun %42'si kız, %58'i erkekti.
2. Olguların yaş ortalaması $10,22 \pm 3,82$ (3-17), ilk atak yaşı $5,34 \pm 3,17$ (2-12) idi.
3. Yirmi sekiz (%56) çocukta ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsünün olduğu, 22 (%44) çocukta atakların kış aylarında geçirildiği öğrenildi.
4. Atopisi olan 26 (%52) çocuk mevcuttu. ÜSYE ile tetiklenen atak öyküsü olan hasta sayısı, atopisi olmayanlarda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla idi ($p=0,035$).
5. Çalışmaya alınan 45 (%90) olgu atak öncesi dönemde kontrol edici tedavi alırken, beş (%10) olgu almıyordu. Kontrol edici tedavi olarak; 42 (%84) çocuk inhale steroid, otuz (%60) çocuk LTRA tedavisi alıyordu. Atak semptomları başladığında 25 (%50) çocuğun bronkodilatör, beş (%10) çocuğun sistemik steroid tedavisi başladığı tespit edildi. Astım atağı tedavisi için yirmi (%40) çocuğa sistemik steroid, on (%20) çocuğa antikolinergik ve tüm çocuklara bronkodilatör tedavisi uygulandı.
6. Astım atak geçirirken alınan viral solunum paneli örneğinde olgulardan 30'unda (%60) virüs saptandı. En sık rinovirüs (%73) olmak üzere influenza A, influenza B, RSV A, RSV B, adenovirüs ve koronavirüs OC43 saptanan diğer etkenlerdi.
7. Atak sonrası sağlıklı dönemlerinde alınan kontrol viral solunum panelinde altı (%12) çocukta virüs saptandı. Bu altı çocuğun beşinde rinovirüs, birinde adenovirüs izole edildi.
8. Saptanan virüs ile; olgunun atopi varlığı, yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca akut tedavide sistemik steroid gereksinimi virüslere göre değişiklik göstermiyordu.

ÖZET

ÇOCUKLARDA AKUT ASTIM ATAKTA VE ATAK SONRASINDA NAZOFARENGEAL SÜRÜNTÜDE POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE VİRAL PANEL TARAMASI

AMAÇ: Astım, çocukluk çaının en sık rastlanan kronik hastalığı olup, gelişmişlik düzeyine bakılmaksızın tüm ülkelerde görülmektedir. Astımın morbidite ve mortalitesini belirleyen en önemli faktör akut ataklardır Çocukluk çağında akut astım ataklarının %60-80'inde özellikle rinovirüslerin oluşturduğu solunum yolu virüsleri rol oynamaktadır. Bu çalışmada astım ataklarıyla başvuran olgularda nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışılarak; virüsler ile akut astım ataklarıyla arasındaki ilişki değerlendirildi.

GEREÇ-YÖNTEM: Astım ataklarıyla başvuran 2-18 yaş arası 50 çocuk hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların astım atağı sırasında ve uygun tedavi verildikten 15-30 gün sonrasında nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışıldı. Atopi varlığı, atak görülme mevsimi, yaşam koşulları, geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu ve atak varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi. Virüsler ile atopi varlığı, hastaların yaşı, akut tedavide sistemik steroid gereksinimi arasındaki ilişki değerlendirildi.

BULGULAR: Astım ataklı 50 olgunun %42'si kız, %58'i erkek idi. Olguların yaş ortalaması $10,22 \pm 3,82$ (3-17), ilk atak yaşı $5,34 \pm 3,17$ (2-12) idi. Ataklar daha çok kış mevsiminde (%44) ve ÜSYE sonrası (%80) geçirilmişti. Otuz (%60) çocukta atak sırasında virüsler saptandı, en sık izole edilen virüs rinovirüs (%73,3) olarak belirlendi. Kontrol sürüntülerde altı çocukta (%12) virüs saptandı. Bu altı çocuğun beşinde rinovirüs, birinde adenovirüs saptandı. İzole edilen virüsler ile; olguların yaşı, atopi varlığı ve akut tedavide sistemik steroid gereksinimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

SONUÇ: Akut astım atakları ile viral enfeksiyonlar ilişkili bulundu. En sık görülen virüs rinovirüstü. Ayrıca, rinovirüsün diğer virüslere göre mukozalarda daha uzun süre kaldığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Akut Astım Atak, Pediatri, Virüs

ABSTRACT

VIRAL PANEL SCANNING VIA POLYMERASE CHAIN REACTION IN CHILDREN FOR ACUTE ASTHMA EXACERBATION AND POST EXACERBATION NASOPHARYNGEAL LOAD

OBJECTIVE: Asthma is the most frequent chronic disease of the childhood period which is seen in all countries regardless of their levels of development. Acute exacerbations are the most important factor that affects asthma morbidity and mortality. The respiratory tract viruses, particularly those consisting of rhinoviruses, have a role in 60% - 80% of the acute asthma exacerbations in the childhood period. In this study, the relationship between the viruses and acute asthma exacerbations were evaluated via performing viral respiratory panel on nasopharyngeal swab samples in asthmatic cases with acute exacerbations.

MATERIAL-METHOD: Fifty pediatric patients between the ages of 2-18 were included in the study. Viral respiratory panel worked in nasopharyngeal swab samples were performed during the asthma exacerbations and 15-30 days after administrating the proper treatment in all patients. The relationship between the presence of atopy, exacerbations, living conditions, upper respiratory tract infection and the presence of exacerbations was investigated. The relationship between the viruses and presence of atopy, age of the cases and systemic steroid requirement in acute treatment was evaluated.

RESULTS: Of 50 patients with asthma exacerbation, 42% were females and 58% were males. The mean age of the cases was 10.22 ± 3.82 (3-17) and the mean age of first exacerbation was 5.34 ± 3.17 (2-12). The exacerbations were occurred in winter season (44%) and following upper respiratory tract infections (80%). Viruses were identified in thirty (60%) children after asthma exacerbations and the most frequent isolated virus was rinovirus (73.3%). Viruses were determined in six (12%) children in control swabs. Rinovirus was detected in five and adenovirus was detected in one of these six children. No significant relationship was found between the isolated viruses and the age of patients, presence of atopy and the systemic steroid requirement in acute treatment.

CONCLUSION: Acute asthma exacerbations were related to viral infections. The most commonly was rhinovirus. In addition, it is considered that rhinovirus stayed in the respiratory tract longer than other viruses.

Key words: Asthma, acute asthma exacerbation, paediatrics, virus.

KAYNAKLAR

- 1- Eliaçık K, Yenigün A, Astım patogenezi üzerine omega-3 yağ asitlerinin olası etkileri. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Derg 2012; 2: 55-61.
- 2- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginaasthma.org>
- 3-Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, Garcia-Marcos L. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Allergol Immunopathol (Madr) 2012; 40: 267-74.
- 4-Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. Turk J Pediatr. 2001;43(1):1-11.
- 5-Guner SN, Gokturk B, Kilic M, Ozkiraz S. The prevalences of allergic diseases in rural and urban areas are similar. Allergol Immunopathol (Madr) 2011; 39: 140-44.
- 6-Demir E, Midyat L. Astım Patogenezi. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009; 5: 6-16.
- 7- Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi. 2014 ; 15: 67-85
- 8- Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun 2006; 7: 95-100.
- 9- Hoffjan S, Ober C. Present status on the genetic studies of asthma. Curr Opin Immunol 2002; 14: 709-17.
- 10- Solak ZA. Astım ve Atopi Gelişiminde Hijyen Hipotezi. Toraks Dergisi, 2003;4(3): 269-78
11. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma. Trends Immunol 2004;25:477-82.
12. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. Med J Aust. 2005;182(6):298-304.
13. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E . Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school age children. N Engl J Med. 2002;347(12):869-77.

14. Martinez FD Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 2):95-9.
15. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K. A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction *Chest* 2010;137:1316-23.
16. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-119.
17. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, and the Multicenter Allergy Study group. Early exposure to house dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma. *Lancet* 2000;356:1392-97.
18. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
19. Schaub B, Von M.E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:185-93.
20. Stempel DA, Spahn JD. Pediatric asthma. *Pediatr Clin N Am*, 2003; 50: 523-731.
21. Uzel A, Capan N, Canbakan S. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:1032-7
22. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R . Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
23. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
24. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall S, Svartengren M, Hedlin G, Wickman M. Heredity, pet ownership, and confounding control in a populationbased birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:800-6.
25. Celik G, Sin B, Keskin S, Ediger D, Bavbek S, Mungan D, Ozer F, Demirel YS, Gürbüz F, Misirligil Z. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;39:383-90.

26. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:325-9.
27. Chalmers GW, Macleod KJ, Litle SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
28. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
29. Dezateux C, Stocks J, Dundas I. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
30. Çımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000;1:87-9.
31. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.
32. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580-7.
- 33 American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of The American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:665-73.
- 34 Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
35. Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F, Kuenzli N, Gilliland F, Peters J et al. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 2005;16(6):737-43.
36. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(2):258-68.
37. Willers SM, W.A., Brunekreef B, Scholtens S. Childhood diet and asthma and atopy at 8 years of age: the PIAMA birth cohort study. *Eur Respir J.* 2011; 37(5):1060-7.).
38. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1238-48.

39. Fogarty A Britton J. The role of diet in the etiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 615-27.
40. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, A W Read, LI Landau, FJ Stanley, GE Kendall, PR Burton. Assosiation between breastfeeding and asthma in 6 year old children: Finding of a prospective birth cohort study. *Br Med J* 1999; 319: 815-9.
41. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 477-83.
42. Kusel MM, Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD. Early life viral respiratory infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistan asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
43. Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ. Rudolph's fundamentals of pediatrics. McGraw-Hill Medical 2002: 85-2
44. Siraganian R. Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity, in *Allergy Principles and Practice* 1993: 105-134.
45. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333 (14): 894-01.
46. Holgate ST, Davies DE, Rorke S, Cakebread J, Murphy G, Powell RM, Holloway JW. ADAM 33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004.;27(1): 23-34.
47. Kaminska M, Foley S, Maghni K, Storness-Bliss C, Coxson H, Ghezze H, Lemi  re C, Olivenstein R, Ernst P, Hamid Q, Martin J. Airway remodelling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 45-51.
48. Kalaycı   . Astımda İmm  nopatolojik Mekanizmalar. *Turkiye Klinikleri J Allergy & Asthma* 2000; 2: 67-72
49. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 489-507.
50. Ammit A J, Panettieri R A. Invited review: the circle of life: cell cycle regulation in airway smooth muscle. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1431-7.
51. Menzies A, Robinson D S. Eosinophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5), and antieosinophilic therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 33-8.

52. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000; 15: 961-8.
53. Holgate S T. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1233-46.
54. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, Bonsignore G. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123: 417-22.
55. Fraenkel DJ, Holgate S. Etiology of asthma: Pathology and mediators, in *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. 1996, WB Saunders Company: Philadelphia: 443-72.
56. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics, National Asthma Education and Prevention Program, National Institutes of Health, *J Allergy Clin Immunol* 2002; 5-72.
57. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
58. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 157-61.
59. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 33: 25-30.
60. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology* 2010; 15: 57-70.
61. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 19-26.
62. Kalyoncu F, Çöplü L, Selçuk ZT. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 50: 451-5.
63. Tanaç R. Astımda Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5: 61-66.
64. Özmen S, Keleş Ş, Duman H. 5 Yaş Altı Astım. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics* 2012; 3: 18-23.

65. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souëf P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-110.
66. Duman H; Doğru M; Bostancı İ. 5 Yaş Üzeri Astım.Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics 2012, 3.3: 24-30.
67. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Repot (EPR-3):Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *Allergy Clin Immunol* 2007;1205: 94-138.
68. Mete E, Değirmencioğlu H. Çocukluk çağı astımının güncel tedavisi ve yeni gelişmeler. *Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2005; 27: 39-46.
69. Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 122-6.
70. Dağlı E. Astım Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5: 67-72.
71. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
72. Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları.Türkiye Milli Pediatri Derneği 2014; 7-35.
73. Türктаş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Türk J Pediatr*. 2000; 43: 1-11.
74. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry crosssectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733-43.
75. Leung TF, Chan PK, Wong GW, Fok TF, Ng PC. Respiratory viruses and atypical bacteria triggering severe asthma exacerbation in children. *Hong Kong Med J* 2013; 19: 11-4.

76. Chapman KR. Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir Med.* 2005; 99: 1350-62.
77. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 515-96.
78. Emerman CL, Cydulka RK, Crain EF, Rowe BH, Radeos MS, Camargo CA. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department. *J Pediatr.* 2001; 138: 318-324.
79. Ferná'ndez JB, Gonza'lez EO, Pitti JA, Zache SC, Miguel A, Ronco V, Raso SM. Factors Associated With Short-Term Clinical Outcomes After Acute Treatment of Asthma in a Pediatric Emergency Department *Pediatric Pulmonology* 2004; 38: 123-28.
80. Demir E, Tanac R, Can D, Gülen F, Yenigün A, Aksakal K. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 410-4.
81. Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yilmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 221-5.
82. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Saçkesen C, Kocabaş C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Nov; 91: 477-84.
83. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-46.
84. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, Tokol N, Tahan F, Civelek E, Soyer OU, Adalioglu G, Tuncer A, Birben E, Oner C, Kalayci O. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005; 60: 1485-92.
85. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262-9.
86. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. Available from: <http://www.ginaasthma.org>

87. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 264-71.
88. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 403-10.
89. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53: 117-23.
90. Marks GB. What should we tell allergic families about pets? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 500-2.
91. B. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 509-15.
92. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to housedust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1392-7.
93. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288: 963-72.
94. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirliligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma exacerbations in Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 437-42.
95. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 321: 1-5.
96. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007; 52: 1013-20.

97. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *JACI* 2002;109:251-6.
98. Edwards MR, Kabadze T, Johnson MW, Ohston SL. New treatment regimes for virus induced exacerbation of asthma. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 19:320-34.
99. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma . *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
100. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 2006;354:1589-600.
101. Tayman C, Özmen S, Badur S. Blood eosinophil counts, ECP levels, ECP/eosinophil ratios in the acute asthma exacerbations triggered by upper respiratory tract infections *Asthma Allergy Immunol* 2010;8:13-22.
101. Tovey ER, Stelzer-Braid S, Toelle BG, Oliver BG, Reddel HK, Willenborg CM, Belessis Y, Garden FL, Jaffe A, Strachan R, Eyles D, Rawlinson WD, Marks GB. Rhinoviruses significantly affect day-to-day respiratory symptoms of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 663-9.
102. Silvaa MJ, Ferraza C, Pissarraa S, Cardosob MJ, Simõesb J, Vítora AB. Role of viruses and atypical bacteria in asthma exacerbations among children in Oport. *Allergol et Immunopathol* 2007; 35: 4-9.
103. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, Teague WG. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 314-21.
104. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 557-62.

105. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, Bonini S, Bont L, Bossios A, Bousquet J, Braido F, Brusselle G, Canonica GW, Carlsen KH, Chanez P, Fokkens WJ, Garcia-Garcia M, Gjomarkaj M, Haahtela T, Holgate ST, Johnston SL, Konstantinou G, Kowalski M, Lewandowska-Polak A, Lødrup-Carlsen K, Mäkelä M, Malkusova I, Mullol J, Nieto A, Eller E, Ozdemir C, Panzner P, Popov T, Psarras S, Roumpedaki E, Rukhadze M, Stipic-Markovic A, Todo Bom A, Toskala E, van Cauwenberge P, van Drunen C, Watelet JB, Xatzipsalti M, Xepapadaki P, Zuberbier T. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011; 66: 458-68.
106. Aktürk H, Sütçü M, Uysalol M, Somer A, Tamay Z, Cıblak M, Erol OB, Törün SH, Yekeler E, Güler N, Salman N. Impact of Respiratory Viruses on Pediatric Asthma Exacerbations, *J Pediatr Inf* 2016; 10: 14-21.
107. Ozcan C, Toyran M, Civelek E Erkoçoğlu M, Altaş AB, Albayrak N, Korukluoğlu G, Kocabaş CN. Evaluation of respiratory viral pathogens in acute asthma exacerbations during childhood. *J Asthma* 2011;48:888-93.
108. Loeffelholz MJ, Trujillo R, Pyles RB, Miller AL, Alvarez-Fernandez P, Pong DL, Chonmaitree T. Duration of rhinovirus shedding in the upper respiratory tract in the first year of life. *Pediatrics*. 2014 Dec;134:1144-50.
109. Van Elden LJ, Sachs AP, van Loon AM, Haarman M, van de Vijver DA, Kimman TG, Zuithoff P, Schipper PJ, Verheij TJ, Nijhuis M. Enhanced severity of virus associated lower respiratory tract disease in asthma patients may not be associated with delayed viral clearance and increased viral load in the upper respiratory tract. *J Clin Virol*. 2008; 41 :116-2.
110. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, Fernández F, Fuse VA, Saia M, Villalba A, Fermepin MR, Teper AM, Mistchenko AS. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 619-25.
111. Kato M, Suzuki K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. *Allergol Int*. 2015; 64: 64-70.
112. Fu LS, Tsai MC. Asthma exacerbation in children: a practical review. *Pediatr Neonatol*. 2014; 55: 83-91.

113. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006; 61: 376-82.
114. Relić T, Ilić N, Kostić G, Jovanović D, Tambur Z, Lazarević I. Respiratory syncytial virus infection and bronchial hyperreactivity in children up to two years of age in correlation with atopy. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73: 59-65.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 56989545/050.04- 37
Konu : Çalışmanız hk.

21.../10/2013
AYDIN

Sayın, Prof.Dr. Ayşe YENİGÜN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Adnan Menderes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.10.2013 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 5 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

Prof.Dr. Nefati KİLYLIOĞLU
Adnan Menderes Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

KARAR 5

Protokol No : 2013/17
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Ayşe YENİGÜN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Yukarıda bilgileri verilen ADÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ayşe YENİGÜN'ün "Çocuklarda akut astım atakta ve atak sonrası nazofarengeal sürüntüde PCR ile viral panel taraması" başlıklı klinik araştırmasının 19.09.2013 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştı. 08.10.2013 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüşüldü. İstenen bilgi ve belgelerin dosyaya konulduğu görülmüştür.

Sonuçta, yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

EK 2. Yönetim Kurulu Kararı

Proje No TPF-14024	Proje Ad Çocuklarda akut astım atakta ve sonrasında nazofarengeal sürüntüde PCR...					
Yapılan İşlem Yönetim kurulu kararı ekle						
İşleme özel detaylar	Genel işlem bilgileri					
Toplantı Tarihi 07-08-2015						
Toplantıya Kararı: Yürütücülüğünü Prof.Dr. Ayşe YENİGÜN' in yapmış olduğu TPF-14024 kod no.lu Uzmanlık Tez Projesi türündeki " <i>Çocuklarda akut astım atakta ve sonrasında nazofarengeal sürüntüde PCR ile viral panel taraması</i> " konulu projesine ilişkin olarak 06/07/2015 tarihli dilekçesine istinaden üniversiteden ayrılması nedeniyle söz konusu projenin yürütücülüğüne Prof.Dr. Münevver KAYNAK TÜRKMEN' in atanması isteğinin kabulüne						
Proje No	Proje Süresi	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Verilen Ödenek	Harcanan	Kalan
TPF-14024	12 AY	24-03-2014	23-12-2015	15.000,00	14.968,80	31,20

EK 3. Yönetim Kurulu Kararı

Proje No TPF-14024
Proje Ad Çocuklarda akut astım atakta ve sonrasında nazofarengeal sürüntüde PCR...
Yapılan işlem Yönetim kurulu kararı ekle

İşleme özel detaylar	Genel işlem bilgileri
-----------------------------	------------------------------

Toplantı Tarihi
10-03-2016

Toplantıya Kararı:

Yürütücülüğünü **Prof.Dr. Münevver Kaynak TÜRKMEN'** in yapmış olduğu **TPF-14024** kod no.lu **Uzmanlık Tez Projesi** türündeki "**Çocuklarda akut astım atakta ve sonrasında nazofarengeal sürüntüde PCR ile viral panel taraması**" konulu projesine ilişkin olarak **07/03/2016** tarihli dilekçesine istinaden söz konusu projenin yürütücülüğüne **Prof.Dr. Duygu ERGE'nin** atanması isteğinin **kabülüne**

Proje No	Proje Süresi	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Verilen Ödenek	Harcanan	Kalan
TPF-14024	12 AY	24-03-2014	23-12-2015	15.000,00	14.968,80	31,20

EK 4. Proje Kabul



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON
BİRİMİ
UZMANLIK TEZ PROJESİ PROJE BİLGİ FİŞİ

Proje Bilgi Fişi

Proje No	TPF-14024	Proje Durumu	Proje sonuç raporu teslimi bekleniyor	
Kurumu	TIP FAKÜLTESİ	Süresi(Ay)	12	
Proje Tutarı	15000	Başlama Tarihi	24-03-2014	
Proje Yürütücüsü	Duygu ERGE	Bitiş Tarihi	24-12-2015	
Yrd.Yürütücüler	Yrd.Doç.Dr. Pınar UYSAL (%0) Doç.Dr. Sevin KIRDAR (%10) Orhan Gürcan ADIGÜZEL (%0)	Proje Konusu Çocuklarda akut astım atakta ve sonrasında nazofarengeal sürüntüde PCR ile viral panel taraması		
Hakemler ve Görüşleri				
Proje Oluşturma Tarihi	21-05-2015 14:50:40			
Verilen Ek Süre(Ay)	9	Verilen Ek Ödenek	0,00 TL	
Ara Rapor Tarihleri	Harcama Kalemi	Toplam Ödenek	Toplam Harcama	Kalan Ödenek
24-03-2014	03.7 Makine Teçhizat	0,00	0,00	0,00
	06.1 Makine Teçhizat	0,00	0,00	0,00
	03.2 Sarf Malzeme	15.000,00	14.968,80	31,20
	03.5 Hizmet	0,00	0,00	0,00
	03.3 Yolculuk Yevmiye	0,00	0,00	0,00
	Diger			
	Toplam	15.000,00 TL	14968.8 TL	31.200000000001 TL

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
Bilimsel Araştırmalar Projeleri
Koordinasyon Birimi

Halit BİLGE
Kordinatör

ÇOCUKLARDA AKUT ASTIM ATAĞI VE SONRASINDA NAZOFARENGEAL SÜRÜNTÜDE PCR İLE VİRAL PANEL TARAMASI

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 8)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada 2-18 yaş arası çocukların geniz/yutak üst kısımlarından alınan sürüntü örneklerinde viral solunum paneli çalışılarak akut astım atağında en sık izole edilen aktif ajanları, atağın uygun tedavisinden sonra 15 ila 30 gün içerisinde geniz/yutak üst kısımlarından alınan sürüntü örneklerinde tekrar viral solunum paneli çalışılarak aynı virüse rastlanıp rastlanmayacağı böylelikle astım atağı sadece saptanan virüsün sebep olup olmadığı ve bölgemizde karşılaşılabileceğimiz virüsleri saptamak amaçlandı.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya Proje kabul tarihi itibari bir yıl içerisinde, ADÜ Tıp Fakültesi Hastanesi genel pediatri polikliniğine, alerji- immünoloji polikliniğine ve çocuk acil servisine akut astım atağı ile başvuran 2-18yaş arasındaki kız ve erkek hastalar alınacaktır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya dahil edilen akut astım ataklı 2-18yaş arasındaki hastaların geniz/yutak üst kısımlarından sürüntü alınarak viral solunum paneli çalışılacaktır. Tedaviyi takip eden 15-30 gün içinde hastalardan tekrar aynı yöntemle alınacak örneklerde viral solunum panel taraması tekrarlanacaktır. Hastaların demografik verileri kaydedilecektir. Örnekler ADÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AnabilimDalı Araştırma laboratuvarında çalışılacaktır. Sonuçlar olgu rapor formuna işlenecektir.

Sorumluluklarım nedir?

Araştırma ile ilgili olarak tıbbi geçmişiniz, tedavi sonrasında poliklinik kontrollerine düzenli devam etmeniz ve hastayla ilgili doğru beyanda bulunmak sizin sorumluluklarınızdır. (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kalındığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, ilaç kutularını getirme, vb.). Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Daha önceden bizim konumuzla ilgili yapılan araştırmalardan baz alınarak yürüttüğümüz çalışmaya en az 39 hasta alınacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 10 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada; akut astım atağında en sık karşılaşılan aktif ajanları ve bölgemizde diğer karşılaşılabileceğimiz virüsler hakkında bilgiler edinebileceğimizi ve bu ajanlara karşı astım ataklarından korunmayı, etkin tedavi stratejileri geliştirebilmek için faydalı bilgiler edinebileceğimizi düşünmekteyiz.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sürüntü örneği alınırken yaş grubuna göre çocuğun hareketine bağlı olarak burunda küçük tahriş meydana gelebilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Araştırma ile ilgili olarak tıbbi geçmişiniz ve hastayla ilgili doğru beyanda bulunmamak, tedavi sonrasında kontrollere düzenli devam etmemeniz nedeniyle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Yok

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK /SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı oluşabilecek zararlanma durumu yoktur.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 5308859996. no.lu telefondan Dr. Orhan Gürçan ADIGÜZEL 'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

ADÜ-BAP

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 6 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		
RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK 6. Anket formu

**ÇOCUKLARDA AKUT ASTIM ATAKTA VE SONRASINDA
NAZOFARENGEAL SÜRÜNTÜDE PCR İLE VİRAL PANEL TARAMASI
ANKETİ**

Tarih:

1. Adı Soyadı:

2. Adres:

3. Doğum Tarihi:

4. Cinsiyet:

5..TC kimlik No:

6.Vücut ağırlığı :..... kg (per) Boy :..... cm (per.....)

7. Annenin yaşı:

8. Annenin mesleği:

9. Annenin eğitim düzeyi:

10. Babanın yaşı:

11. Babanın mesleği:

12. Babanın eğitim düzeyi:

13. Anne baba arasında akrabalık olup olmadığı

1.Var

2.Yok

14. Ailede astım tanısıyla takip edilen bireyin/bireylerin olup olmadığı

1.Var

2.Yok

15. Ailede astım tanısıyla takip edilen birey/bireyler varsa; yakınlık derecesi/dereceleri

.....

16. Ailedeki çocuk sayısı

1.1

2.2

3.3

4.4

5.5 ve üzeri

17. Kliniğe başvurma sebepleri

1.Kuru Öksürük ☐

2. Nefes almada zorlanma ☐

3.Huzursuzluk ☐

4.Göğüste sıkışma hissi ☐

5. Nefes alırken hışıltı ☐

6. Balgamlı öksürük ☐

7.siyanoz/morarma ☐

18. Daha önce astım atağı geçirip geçirmediği

1. ilk kez

2. Yineleyen

19. -İlk astım atağını ne zaman geçirdi?

20-Astım atakları ÜSYYE sonrası mı gelişiyor ?

1)Evet 2)Hayır

21-ÜSYYE dışında atak oluyor mu ?

1)Evet 2)Hayır

22-Atakları arasında tamamen sağlıklı mı?

1)Evet 2)Hayır

23-Atak sıklığı mevsimlerle değişiyor mu?

1)Evet, hangi mevsim..... 2)Hayır

24. Bilinen alerji öyküsü olup olmadığı

1.Var 2.Yok

25. Bilinen alerji öyküsü varsa neye karşı olduğunu yazınız

.....

26. Evde beslenen evcil hayvan olup olmadığı

1.Var 2.Yok

27. Çocuğun sigara dumanı maruziyetinin olup olmadığı

1.Var 2.Yok

28. Evde rutubet varmı?

1.Var 2.Yok

29. Hastanın odasında halı, battaniye, yünlü pelüş vb. örtü, kıyafet oyuncakları var mı ?

1.Var 2.Yok

30.Ev ısınma şekli

1.Sobalı 2.Kaloriferli

31. Sürekli kullandığınız ilaç varmı ? Fayda gördünüzümü?

1.Var 2.Yok

a)LTRA(Singulair,Onceair)

A)Evet fayda gördüm B)Hayır görmedim

b)İnhale steroid (Pulmicort, Flixotide, Alvesco)

A)Evet fayda gördüm B)Hayır görmedim

32. Atak anında tedavi olarak ne kullandınız ?

1)Bronkodilatatör (Ventolin, Bricanyl)

3)Sistemik steroid (Prednol, Dekort)

33. Evde sürekli öksüren, balgam çıkaran ve nefes darlığı olan birey var mı ?

1.Var

2.Yok

34. Varsa,hastalığını belirtiniz

.....

35. Ailenin sosyo-ekonomik düzeyi

1.Kötü

2.Orta

3.İyi

4.Çok iyi