



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

**TEKRARLAYAN HİŞİLTİSİ OLAN
ÇOCUKLARDA ATAK SIRASINDA BAKILAN
VİTAMİN D DÜZEYİNİN VİRÜS ENFEKSİYONU
VE ATAK AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. CEMAL EROĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Duygu ERGE

AYDIN-2016

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

**TEKRARLAYAN HIŞILTISI OLAN
ÇOCUKLARDA ATAK SIRASINDA BAKILAN
VİTAMİN D DÜZEYİNİN VİRÜS ENFEKSİYONU
VE ATAK AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. CEMAL EROĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Duygu ERGE

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-14007 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

AYDIN-2016

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasının her aşamasında desteğini ve yardımını gördüğüm, asistanlık hayatım boyunca varlığını bir dağ gibi arkamda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Duygu Erge'ye, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Ayşe Yenigün, 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. Dilek Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Yasin Bulut, Yrd. Doç. Semiha Terlemez, Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tokgöz, Yrd. Doç. Mediha Akcan, Yrd. Doç. Dr. Barış Akcan, Yrd. Doç. Dr. Pınar Uysal, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Anık, Uzm. Dr. Faruk Demir'e serum örneklerinin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yılmaz'a nazofarengeal sürüntü örneklerinin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sevin Kırdar'a ve istatistiksel verilerin analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. İmran Kurt'a, birlikte çalıştığım süre içinde yardım ve dostluklarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, klinik personeli ve intern doktor arkadaşlarıma, son olarak benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve her zaman yanımda olan, beni yalnız bırakmayan, manevi desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim aileme, varlıklarıyla bana güç ve yaşama sevinci veren eşim Mürüvvet'e ve canım oğlum Mert'e teşekkür etmeyi bir borç biliyorum.

Dr. Cemal EROĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
EKLER LİSTESİ.....	vi
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. Hışılıtlı Çocuk	2
1.1.1. Tanımı.....	2
1.1.2. Prevalans ve Etyoloji	2
1.1.3. Patogenez.....	4
1.1.4. Risk Faktörleri	5
1.1.4.1. Viral Enfeksiyonlar.....	5
1.1.4.2. Atopi	5
1.1.4.3. Anne Sütü	6
1.1.4.4. Pasif Sigara İçiciliği ve İnhalen alerjenler.....	6
1.1.4.5. Diğer Risk Faktörleri	7
1.1.5. Hışılıtlı Fenotipleri.....	7
1.1.6. Astım Prediktif İndeksi.....	10
1.1.7. Tedavi	12
1.1.7.1. Kullanılan İlaçlar	12
1.1.7.2. Atak Tedavisi.....	15
1.2. D Vitamini	16
1.2.1. D vitaminin Sentezi ve Metabolizması.....	16
1.2.2. D vitamini Etki Mekanizması.....	18
1.2.3. D vitamini Düzeyi ve Eksikliği	19
1.2.4. Vitamin D Gereksinimi	20
1.2.5. D vitamin Eksiklik Nedenleri	20

1.2.6. D Vitamini Etkileri	21
1.2.6.1. D Vitamini Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizma Etkileri	21
1.2.6.2. D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	22
1.2.6.3. D Vitamininin İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	24
1.2.6.3.1. Kazanılmış İmmünite Üzerine Etkileri.....	25
1.2.6.3.2. Doğal İmmünite Üzerine Etkileri	25
1.2.6.4. D Vitaminin Enfeksiyonlar Üzerine Etkileri	26
1.2.6.5. D Vitamininin Alerji, Astım ve Hışıltılı Çocuk Üzerine Etkileri.....	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
2.1. Hastaların Seçimi.....	28
2.2. Örneklerin Alınması ve Taşınması	29
2.3. Çalışma Yöntemi	29
2.3.1 Kan Ürünleri Çalışma Yöntemi.....	29
2.3.2. Viral Sürüntü Örnekleri Çalışma Yöntemi.....	30
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA.....	43
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
ÖZET	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR.....	56
EKLER	68

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. Bebek ve küçük çocuklarda hışılı nedenleri	3
Tablo II. Astım prediktif indeksi	11
Tablo III. Modifiye astım prediktif indeksi	11
Tablo IV. Beş yaş altında önerilen inhaler cihazlar.....	13
Tablo V. Tekrarlayan hışılı olan beş yaş altı çocuklar için önerilen basamak tedavisi... 14	
Tablo VI. Atak sınıflaması	15
Tablo VII. Serum 25(OH)D3 vitamin değerlerinin yorumu.....	20
Tablo VIII. D vitamini eksikliği nedenleri	21
Tablo IX. Kalsiyum fosfor dengesindeki hormonlar ve etkileri.....	22
Tablo X. D vitamininin immün sistem üzerine etkileri	24
Tablo XI. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	34
Tablo XII. Hışılı risk faktörleri açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	35
Tablo XIII. Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo XIV. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri	40
Tablo XV. Hışılı atağının ağırlığını etkileyebilecek faktörler ile D vitamini düzeyinin karşılaştırılması.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çocukluk çağında hışıltı prevelansının yaşlara göre seyri	8
Şekil 2. D vitamininin metabolizması	17
Şekil 3. Vitamin D eksikliğinin etkileri ve risk faktörleri	23
Şekil 4. FTD Respiratory pathogens 21 real-time PCR Kit içeriği	32
Şekil 5. Fast-track Diagnostics FTD Respiratory Pathogens 21 kitindeki solunum virüslerinin analizi	33
Şekil 6. Doğum şeklinin hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması.....	36
Şekil 7. Anne sütü alma süresinin hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması	36
Şekil 8. Hasta ve sağlıklı grubunun ailedeki alerji öyküsüne göre karşılaştırılması	37
Şekil 9. Sigara maruziyetinin hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması.....	38
Şekil 10. Evin havasının hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması	38
Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunda D vitamininin eksiklik, yetersizlik, normal olmasına göre karşılaştırılması.....	39
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi karşılaştırılması.....	40
Şekil 13. Nazofarengeal sürüntüde saptanan viral etkenlerin dağılımı	42

KISALTMALAR DİZİNİ

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

LT: Lökotrien

IL: İnterlökkin

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

Ig: İmmünglobulin

TGF- β : Transforming growth faktör beta

API: Astım Prediktif İndeksi

GINA: Global Initiavite for Asthma

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti

D3 vitamini: Kolekalsiferol

D2 vitamini: Ergokalsiferol

VDR: Vitamin D reseptörü

PTH: Parathormon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TNF alfa: Tümör nekroz faktör alfa

IFN gama: İnterferon gama

TLR: Toll-like reseptör

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

ALP: Alkalen fosfataz

EKLER DİZİNİ

Ek1. Proje Kabul Raporu.....	129
Ek 2. Etik Kurul Onam Formu	130
Ek 3. Hasta ve Kontrol Grubu Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	131
Ek 4. Hasta ve Kontrol Grubu Çalışma Formu	137



GİRİŞ ve AMAÇ

Hışiltılı çocuk, astım ve alerjik hastalıkların görülme insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda hışiltının prevalansı %15-32 olarak bulunmuştur. Türkiye’de yapılan bir araştırmada da hışiltı prevalansı %15.1 olarak saptanmıştır. Üç yaşından önce her çocuktan biri en az bir kez hışiltı atağı geçirir, altı yaşında ise bu oran %50’dir. Bu artıştan sorumlu olan faktörler; viral enfeksiyonlar, hava kirliliği, ailede atopi öyküsünün olması, anne sütü alım süresinin az olması, gebelik süresi, pasif sigara maruziyeti, düşük sosyoekonomik düzey ve alerjenlere maruziyet olarak sayılabilir. Üç yaş altında hışiltı atağının en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Viral etkenler respiratuvar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza, adenovirüs, influenza, human metapnömovirus, human bocavirus ve rinovirüslerdir. Tüm yaş gruplarında rinovirus ve RSV enfeksiyonları hışiltının en sık nedenleridir.

D vitamininin astım, hışiltılı çocuk ve alerjiyle olan ilişkisi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Birinci görüşte astım ve alerjik hastalıkların artışından D vitamin yetersizliği sorumlu tutulmuştur. Yapılan bir çalışmada gebelik boyunca düşük doz D vitamini alımının beş yaş civarında hışiltılı çocuk gelişimini arttırdığı ve bronkodilatör ilaçlara yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da gebelik boyunca yüksek doz D vitamini alan annelerin çocuklarında tekrarlayan hışiltılı atak sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. D vitamininin astım ve hışiltılı çocuk ile ilişkisini ortaya koyan ikinci görüşte ise rikets profilaksisi için verilen D vitamininin astım ve alerjik hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı savunulmuştur. İngiltere’de yapılan bir çalışmada hamile annelerin D vitamini düzeyleri ölçülmüş, D vitamini düzeyi >30ng/mL’nin üstünde olan annelerinin çocuklarında egzama ve astım gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde astımlı okul çocukları ve erişkinlerde vitamin D düzeyleri ile ilgili çalışmalar olmasına karşın beş yaş öncesi tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Ayrıca hışiltı ve D vitamini, hışiltı ile viral enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlar ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar vardır ama üçünün beraber değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tekrarlayan hışiltı atağı geçiren çocuklarda atak esnasında bakılan serum vitamin D düzeyinin virüs enfeksiyonu ve atak ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. Hışılıtlı Çocuk

1.1.1. Tanımı

Hışılıtlı alt solunum yollarında obstrüksiyon sonucu gelişen, çoğunlukla ekspiratuar bazen de bifazik duyulan, ekspiryum uzunluğunun eşlik ettiği müzikal bir sestir. Alt solunum yollarının kısmi obstrüksiyonu sonucu gelişir. Her yaşta görülebilmekle birlikte; bronkospazm, mukozal ödem ve aşırı sekresyon birikimi küçük olan hava yollarında rölatif olarak fazla obstrüksiyon etkisi yarattığından, yetişkinlere oranla küçük yaşlarda daha sıktır. Bu sıklık yaş ilerledikçe belirgin şekilde azalmaktadır (1). Hışılıtlı, tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir, uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Dört haftadan daha uzun süren hışılıtlı persistan hışılıtlı; üç veya daha fazla atak şeklinde gelişen hışılıtlı ise yineleyen hışılıtlı olarak tanımlanmaktadır (2). Farklı bir kaynakta ise; iki yaş altı en az bir ay devam eden hışılıtlısı olan ya da iki aylık sürede üç veya daha fazla hışılıtlı solunum atağı geçiren ve yapılan incelemelerle altta yatan bir hastalık bulunamayan çocuk için “hışılıtlı bebek” terimi kullanılmaktadır (3).

1.1.2. Prevalans ve Etyoloji

Hışılıtlı sıklıkla süt çocukluğu döneminde görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda hışılıtlının prevalansı %15-32 olarak bulunmuştur (1). Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması’nda hışılıtlı prevelansı %4-32 arasında tespit edilmiştir (4). Türkiye’de yapılan bir araştırmada da hışılıtlı prevalansı %15.1 olarak saptanmıştır (5). Üç yaşından önce her çocuktan biri en az bir kez hışılıtlı atağı geçirir, altı yaşında bu oran %50’dir (6). Çocukluk çağında persistan veya tekrarlayan hışılıtlı ataklarının çeşitli nedenleri olabilir (Tablo I). Bu nedenler arasındaki başlıca etken viral enfeksiyonlardır. Viral etkenler arasında da en sık görüleni RSV’tür (7).

Tablo I. Bebek ve küçük çocuklarda hışıltı nedenleri

Enfeksiyon	Havayolunda hemanjiom
Viral	Kistik adenomatoid malformasyon
Respiratuvar sinsityal virüs	Bronşial / akciğer kisti
Parainfluenza	Konjenital lobar amfizem
Adenovirüs	Aberran trakeal bronş
İnfluenza	Sekestrasyon
Rinovirüs	Soldan sağa şantı olan konjenital kalp
Diğer	hastalığı (artmış pulmoner ödem)
Chlamydia trachomatis	Kalıtsal
Mycobacterium Tuberculosis	Kistik fibrozis
Histoplazmozis	İmmün yetersizlik durumları
Astım	İmmunglobulin A eksikliği
Anatomik anormallikler	B hücresi eksiklikleri
Santral havayolu anormallikleri	Primer siliyer diskinezi
Larinks, trakea ve/veya bronş malazisi	Yenidoğanda kazanılmış bağışıklık
Trakeoözafageal fistül	yetmezlik sendromu
Laringeal yarık (aspirasyona sebep olan)	Bronşektazi
Havayolu basısına sebep olan ekstrinsik	Bronkopulmoner displazi
havayolu anomalileri	Aspirasyon sendromları
Vasküler halka	Gastroözefageal reflü hastalığı
Enfeksiyon ya da tümöre bağlı	Farengeal / yutkunma disfonksiyonu
mediastinal lenfadenopati	Bronşiyolitisi obliterans ve diğer
Mediastinal kitle / tümör	intersitisyel akciğer hastalıkları
	Yabancı cisim

1.1.3. Patogenez

Astım, duyarlı kişilerde lokal mediyatör üretimi sonucu gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Üretilen bu mediyatörlerin uzun dönemde pulmoner değişikliklere, hava yolu aşırı duyarlılığına, hava yolu remodelingine ve geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda astım gelişimine neden olan mediyatörlerin olduğu tespit edilmiştir (8). Astım patogenezine yönelik veriler erişkinlerin bronşiyal biyopsi ve bronkoalveolar lavaj örneklerinin inceleme sonuçlarına dayanmaktadır. İnfantlarda ve çocuklarda etik nedenlerden dolayı akciğerlere yönelik endoskopik girişimler sınırlı olduğu için bu yaş grubunda astım patofizyolojisine ait veriler oldukça azdır. Erken yaşlarda da akciğerde astım benzeri inflamasyon varlığını artmış inflamatuvar hücrelerin sayısı ve akciğer bazal membranındaki kalınlaşma desteklemesine rağmen, okul öncesi çocuklardaki astım bulgularının daha büyük yaşlardaki çocuklardan farklı olduğu görülmüştür (9,10). Farklı sonuçlara yol açan birçok faktör olmasına rağmen virüslerin konakta yaptığı hasar ile konağın hava yollarının anatomik / fonksiyonel özellikleri, savunma mekanizmaları, sosyo-ekonomik koşullar arasındaki etkileşim, hışıltı sürecinin bulgularını ve ağırlığını ortaya koymaktadır (11). Hışıltı ataklarında en temel bulgu hava yollarındaki inflamasyondur. Bu inflamasyonda hava yolu epitel hücreleri, T lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler gibi pek çok inflamatuvar hücre rol oynamaktadır. Ancak en önemli hücreler hava yolundaki epitel hücreleridir. Virüsler özellikle de RSV, hava yolu epitel hücrelerinde hasara neden olup antijen ve alerjenlerin geçirgenliğini arttırmaktadır. Fiziksel ya da kimyasal uyarılara maruz kalan bronşiyal kolinerjik sinir uçlarından bronkodilatasyon yapan epitelyum derivesi nitrik oksit salınımı azalmaktadır. Epitel hasarı ayrıca substance-P gibi bronkomotor mediyatörlerin metabolizmasında değişikliğe sebep olarak bronkokonstrüksiyona yol açabilir. Substance-P bronkokonstrüksiyon etkisinden bağımsız olarak damar geçirgenliğini artırır, lökositlerin aktivasyonuna ve kemotaksisine sebep olur. Ayrıca nötrofil, eozinofil daha az sıklıkta alveolar makrofaj ve interstisyel monositlerden toksik oksijen molekülleri salınır (8). Yapılan incelemelerde hışıltılı bebeklerin bronkoalveolar lavaj sıvılarında eozinofil hücreleri ve ürünleri normal sınırların üzerinde bulunmuştur. Viral alt solunum yolu enfeksiyonlu deney hayvanlarında eozinofiliye ek olarak mast hücre hiperplazisi ve bronşiyal aşırı duyarlılığa rastlanmıştır (10). Mast hücreleri astımdaki inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar ve histamin, lökotrien (LT) C4 ve LTD4 gibi mediyatörler viral enfeksiyon seyrinde artmaktadır (10).

Nötrofiller bronşiyolitte hava yollarında gelişen inflamasyonda oldukça önemli rol oynarlar ve hava yollarında toplanan inflamatuvar hücrelerin yaklaşık %76'sını oluştururlar. İnterlökin (IL)-8 ve LTB4'ün nötrofillerin taşınmasında ve nötrofilik hava yolu inflamasyonunun meydana gelmesinde en önemli mediyatörler olduğu bildirilmiştir (12). Nötrofillerden salgılanan miyeloperoksidaz ve nötrofil elastaz enzimleri mukus sekresyonunun artmasına ve hava yolu epitel hücrelerinde hasara sebep olur. Hışıltı ataklarında oluşan inflamatuvar süreçte adezyon moleküllerinin de önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) hava yolu epitel hücrelerindeki eozinofil ve nötrofillerin reseptörlerini etkileyerek eozinofil ve nötrofillerin dolaşımdan dokuya geçmesinde kilit rol oynamaktadır (13).

1.1.4. Risk Faktörleri

1.1.4.1. Viral Enfeksiyonlar

Üç yaş altında hışıltı atağının en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Viral etkenler RSV, parainfluenza virüs, adenovirüs, influenza, human metapnömovirus, human bocavirus, rinovirüslerdir. Tüm yaş gruplarında rinovirus ve RSV enfeksiyonları hışıltının en sık nedenleridir (14). Human bocavirus enfeksiyonları özellikle koenfeksiyon yapması durumunda ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına veya hışıltı ataklarına neden olmaktadır (15). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada akut hışıltı nedeniyle hospitalize edilen olguların %88'inde viral etkenler tespit edilmiştir. Aynı çalışmada viral enfeksiyonlar arasında RSV (%54) ve picornavirüs (%42) en sık etken olarak saptanmıştır (16).

1.1.4.2 Atopi

Süt çocukluğu döneminde hışıltısı olanların %80'inin ergenlik dönemine kadar hışıltısı kaybolmaktadır. Fakat bu çocuklarda aynı zamanda atopik yapı ve/veya atopik dermatit varsa %60'ında astım gelişmektedir (17). Bazı araştırmalarda ev tozu, yumurta beyazı ve inek sütüne karşı gelişen spesifik IgE değerleri, tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda yüksek olarak saptanmıştır (18). İnhaler alerjenlere olan duyarlılık, erken persistan hışıltı ve geç başlangıçlı hışıltıda daha fazla olarak tespit edilmiştir (19).

Hışıltılı solunum riski ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda yüksektir. Yapılan bir çalışmada ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hışıltılı solunum sıklığı %58 olarak bildirilmiştir (20). Başka bir çalışmada ise üç yaşına kadar iki veya daha fazla hışıltı atağı geçiren çocuklarda yedi yaşına kadar astım gelişme riskinin ailede atopi öyküsü varsa 12 kat

arttığı saptanmıştır (21).

İmmünolojik açıdan ise, hışıltı ataklarının tekrarlama riskinin viral enfeksiyonlar sırasında spesifik immunoglobulin E (IgE) oluşturan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Yapılan başka bir çalışmada aile bireylerinde atopi öyküsünün hışıltılı solunum gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle beş yaş altı çocuklarda annede astım öyküsü ile hışıltı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (19).

1.1.4.3. Anne sütü

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerde hışıltılı solunum riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Diğer beslenme şekillerinde besin alerjisine bağlı hışıltı gelişebilmektedir. Anne sütünün hem viral enfeksiyonlara karşı pasif bağışıklık oluşturmaması, hem de antijenik uyarıyı engellemesi nedeniyle astıma karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (23,24). Anne sütü, immünmodulator faktörleri ortaya çıkarması ve gastrointestinal florayı geliştirmesi sebebiyle atopiye karşı da koruyuculuk oluşturur (25). Anne sütünün içinde bulunan transforming growth faktör beta (TGF- β), IgA üretimini ve akciğer gelişimini arttırarak hışıltı oluşumunu önlemektedir (26). Wright ve arkadaşlarının (27) yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin ilk dört ayda hışıltılı riskini azalttığı fakat bu etkinin dördüncü aydan sonra devam etmediği gösterilmiştir. Buna benzer başka bir çalışmada ilk dört ayda anne sütüyle beslenen çocuklarda altı yaşına geldiklerinde atopik olmayan tekrarlayan hışıltı sayısının azaldığı saptanmıştır (28).

1.1.4.4. Pasif sigara içiciliği ve inhalen alerjenler

Sigaraya maruziyet hışıltı için önemli bir risk faktörüdür. Ebeveynleri sigara içen çocuklarda alt solunum yolu hastalığı ve hışıltılı çocuk riski artmaktadır (29). Yapılan bir çalışmada hışıltılı çocukların pasif sigara içiciliğine maruziyetinin sağlam çocuklara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (30). Hamilelikte sigara içilmesi; akciğer elastin içeriğinde azalmaya, fetal distrese ve düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (31). Hamilelikte sigara kullanımı olan annelerin çocuklarında ilk iki yaşta tekrarlayan hışıltı riski artmaktadır. Bu etki özellikle ikinci trimesterde sigara kullanan annelerin çocuklarında gözükmemektedir (32). On beş bin yedi yüz on iki çocuğun katılımıyla gerçekleşen bir çalışmada, sigara kullanan annelerin çocuklarında kullanmayanlara göre ilk beş yaşta hışıltının daha sık geliştiği saptanmıştır (33).

Polenler ve ev tozu akarları gibi inhalen alerjenlere süt çocukluğunda yoğun temas astım ve atopik duyarlanma için risk faktörüdür (34). Yapılan başka bir çalışmada hava kirliliğinin, ev tozu akarlarına yoğun maruziyetin, ev ortamında nemlendirme etkisi olan maddelerin kullanılmasının tekrarlayan hışiltı ataklarına yol açabileceği bildirilmiştir (35).

1.1.4.5. Diğer Risk Faktörleri

Maternal hipertansiyon varlığı, anne yaşının küçük olması, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) ve prematürite öyküsü (<33 gestasyonel hafta) hışiltı oluşumunu kolaylaştıran önemli faktörlerdendir (36). Bu bebeklerde hışiltının sık görülmesinin nedeni olarak akciğer gelişim bozukluğu ve bronş hiperreaktivitesi düşünülmektedir (37). Mekanik ventilatör tedavisi alan ve bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda hışiltı riski çok artmıştır (22). Elder ve arkadaşlarının (38) yaptığı bir çalışmada 33. gestasyonel haftadan önce doğan prematüre bebeklerde tekrarlayan hışiltı atak sıklığının term bebeklere göre yaklaşık beş kat fazla olduğu saptanmıştır.

1.1.5. Hışiltı Fenotipleri

Çocuklardaki hışiltının seyri oldukça değişkendir. Okul öncesi dönemde tekrarlayan hışiltı atakları olan çocukların farklı risk faktörleri ve kliniğe sahip olduklarının, ileriki yaşlarda da farklı seyir gösterebildiklerinin anlaşılması üzerine çeşitli hışiltı tipleri öne sürülmüştür. Bu konuda Tuscon'da Martinez ve arkadaşları (6) 1980 yılında en kapsamlı çalışmayı yapmışlardır. Bin iki yüz kırk altı bebek doğumdan itibaren altı yaşına kadar astım gelişimini etkileyen faktörler açısından izleme alınmıştır. Bu çalışmada hışiltı fenotipleri dört gruba ayrılmıştır.

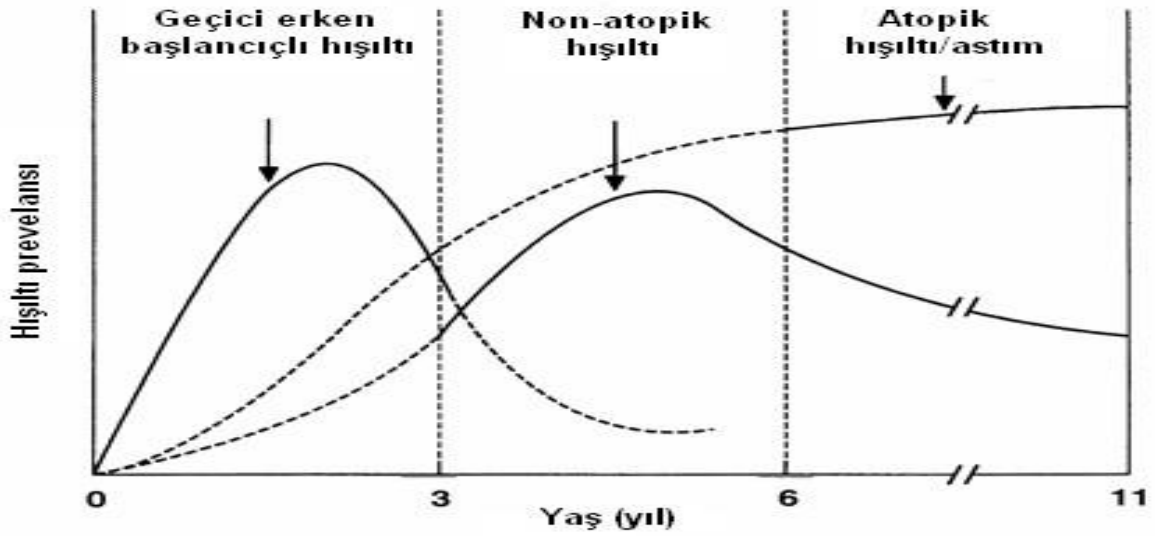
1-Hışiltısız çocuklar: Altı yaşına kadar hiç hışiltı atağı geçirmemiş olan çocuklar (%51,5)

2-Geçici hışiltılı çocuklar: İlk üç yaşta en az bir hışiltı atağı geçiren ancak üç yaşından sonra hışiltı atağı geçirmeyen çocuklar (%19,9)

3-Persistan hışiltılı çocuklar: İlk üç yaşta en az bir hışiltı atağı geçiren ve sonrasında da hışiltı atağı devam eden çocuklar (%13,7)

4-Geç başlangıçlı hışiltılı çocuklar: İlk üç yaşta hiç hışiltı atağı geçirmeyen ancak sonrasında hışiltı atağı geçiren çocuklar (%15)

Bu çalışmada hışıltı ataklarının başlama yaşı tetikleyicilerle ve enfeksiyonlarla karşılaşma yaşı ile doğrudan ilişkilidir. Semptomlar enfeksiyonlarla veya tetikleyicilerle erken karşılaşanlarda erken, geç karşılaşanlarda ise geç ortaya çıkacağından Martinez ve arkadaşları persistan ve geç başlangıçlı grubun ayrı bir grupta toplanmasını ve atopiye göre ikiye ayrılmasını tercih etmeye başlamışlardır. Bu nedenle hışıltı fenotiplerini erken geçici hışıltı, non-atopik hışıltı ve atopik hışıltı olarak üçe ayırmışlardır (Şekil 1) (39).



Şekil 1. Çocukluk çağında hışıltı prevelansının yaşlara göre seyri (39).

1-Erken geçici hışıltı

İlk üç yaşta hışıltı atağı geçiren ancak altı yaşından sonra hışıltı atağı geçirmeyen çocuklardır. Hışıltı fenotiplerinin en sık görülenidir. Bu fenotipin ailelerinde astım hikayesi veya kendilerinde atopi hikayesi olmaması en önemli özelliklerindendir. Bu grubun önemli risk faktörleri; prematür doğum, annenin gebeliği sırasında veya sonrasında sigara içmesi, erkek cinsiyet, okula giden kardeşlerinin olması ve kreşe gitmektir (40). Bu fenotipteki çocukların hiç hışıltı atağı geçirmeden bakılan akciğer fonksiyonlarının, hışıltısız çocuklarinkine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu da bu fenotipteki çocukların doğumda daha dar hava yolları veya daha düşük akciğer kapasitesine sahip olduklarını ve buna bağlı hışıltının geliştiğini düşündürmektedir (6).

2-Non-atopik hışılı

Bu fenotipteki hışılı atakları ilk üç yaşta başlar ve altı yaşta da devam eder. Hışılı atakları genelde solunum yolu viral enfeksiyonları ile tetiklenir. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonla tetiklenen bu hışılı ataklarında atopi ve ailede alerjik hastalık öyküsüne sıklıkla rastlanmamıştır. Geçirilen ilk hışılı atağından en fazla sorumlu tutulan patojen RSV'dir. Çocuklarda hayatın ilk üç yılında RSV enfeksiyonu ile tetiklenen hışılı ataklarının diğer faktörlerden bağımsız olarak ilk 10 yılda artmış hışılı ile ilişkili olduğu, ama bu ilişkinin 10 yaşından sonra giderek azaldığı bildirilmiştir (41). Bu fenotipteki çocukların doğumda solunum fonksiyonları normal bulunmuş ancak sonradan RSV ve rinovirüs gibi etkenlerle oluşan alt solunum yolu enfeksiyonları sonucu akciğer fonksiyonlarının bozulduğu anlaşılmıştır (40). Bu durum hastaların hava yolu tonuslarının kontrolünde viral enfeksiyonların ne denli etkili olduğunu bize göstermektedir (6).

3-Atopik hışılı

Bu fenotipte risk faktörleri; atopi, atopik dermatit, alerjik rinit öyküsü, anne veya babada astım olması, erken alerjik duyarlanma (aeroalerjen veya besin) ve erkek cinsiyettir. Doğumdaki akciğer fonksiyonları hışılı olmayan sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. Ancak altı yaşında akciğer fonksiyonlarının önemli ölçüde azaldığı ve 11 yaşına geldiklerinde de bu düşüklüğün devam ettiği saptanmıştır (42).

Semptomların başlama zamanına göre erken başlangıçlı (<3 yaş) ve geç başlangıçlı (>3 yaş) olarak ayrıldıklarında her iki grubun altı yaşındaki atopik sensitizasyon özelliklerinin benzer olduğu görülmüştür. Fakat semptomların erken başladığı grupta altı ve 11 yaşındaki akciğer fonksiyonlarının daha düşük ve IgE düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Semptomların erken yaşta başlamasının ve muhtemel erken alerjik sensitizasyonun, ağır astım gelişimi ve solunum fonksiyonlarının belirgin azalması için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (43).

Okul öncesi dönemde atopik ve non-atopik hışılı fenotipleri karşılaştırıldığında altı yaşta hışılı prevelansının her iki fenotipte eşit olduğu, fakat 13. yaşta atopik hışılı fenotipindeki çocukların yarısından fazlasında hışılı atağının görülmeye devam ettiği, non-atopik fenotipindeki çocuklarda ise neredeyse hiç hışılı atağına rastlanmadığı saptanmıştır (44).

Geçiçi erken başlangıçlı hışılı, atopik hışılı ve non-atopik hışılı fenotipleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonucunda gruplar arasında yaş sınırlamasının çok sağlıklı olmadığı ve birbirleriyle örtüşebilen durumlar yaratabileceği bildirilmektedir. Brand ve arkadaşları (45) bu bahsedilen hışılı fenotiplerinin ancak geriye dönüp bakıldığında değerlendirilebileceğini, tedavi açısından yönlendirmediğini ve klinik pratikte kullanımının zor olduğunu söyleyerek yeni bir hışılı fenotip sınıflandırması önerisini getirmişlerdir (45). Bu sınıflamaya göre hışılı fenotipleri; epizodik hışılı ve çoklu tetikleyici hışılı olarak ikiye ayrılmıştır.

Epizodik hışılı

Belirli dönemlerde hışılı vardır. Ataklar arasında hışılı görülmez. Hışılı sıklıkla viral solunum yolu enfeksiyonları tarafından tetiklenir. En sık neden olan viral etkenler human rinovirus, RSV, human coronavirus, human metapneumovirus, human parainfluenza virus ve adenovirüslerdir (45).

Atakların şiddeti ve sıklığını; atak öncesi solunum fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesi, yaş, prematürite, atopi ve sigara maruziyeti belirler. Epizodik hışılının altı yaşından sonra görülmediği bildirilmekle beraber okul çağında da devam edebileceği, çoklu tetikleyici hışılı karakterine dönüşebileceği ya da daha büyük yaşlarda kaybolabileceği bildirilmiştir (45).

Çoklu tetikleyici hışılı

Epizodik hışılıdan farkı viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışılı ataklarının yanında ataklar arasında da çeşitli tetikleyiciler ile hışılının görülmesidir. Viral enfeksiyonlar dışında bu tetikleyiciler genellikle sigara dumanı, alerjen maruziyeti, ağır kokulara maruziyet, ağlama, gülme ve efordur (45).

1.1.6. Astım prediktif indeksi

Hışılı olan çocukların hangisinin ileride kesin astım olacağını gösteren bir belirteç yoktur. Tekrarlayan hışılı olan çocuklar ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genetik faktörler, ailede astım öyküsünün olması, erkek cinsiyet, erken dönemde aeroalerjenlere veya besin alerjenlerine maruziyet, hava kirliliği, sigara ve geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonlarının astım riskini arttırabileceği gösterilmiştir (46, 47).

Üç yaş ve altında yineleyen hışılı olan çocuklarda, astım riskini klinik olarak değerlendirmek üzere ilk olarak 2000 yılında “Tuscon Children’s Respiratory Study”

verilerinden yararlanılarak Astım Prediktif İndeksi (APİ) belirlenmiştir (48) (Tablo II).

Tablo II. Astım prediktif indeksi (48)

Major kriter	Minor kriter
1.Ebeveynlerde Astım	1.Alerjik rinit
2.Atopik dermatit	2. Üst solunum yolu enfeksiyonu dışında vizing olması
	3.Eozinofili ($\geq\%4$)

Buna göre çocuklar sınıflandırılırken güçlü ve zayıf indeks olmak üzere iki gruptan söz edilmektedir.

Güçlü indeks: Üç yaşından önce sık tekrarlayan hışıltı atakları ile birlikte iki majör kriterden (parenteral astım öyküsü, doktor tanılı atopik dermatit) biri veya üç minör kriterden (eozinofili, soğuk algınlığı olmadan hışıltı, alerjik rinit) ikisinin olması olarak tanımlanmaktadır.

Zayıf indeks: İlk üç yaşta en az bir hışıltı atağı ile birlikte bir majör veya iki minör kriterin olması olarak tanımlanmaktadır.

Pozitif zayıf indekse sahip üç yaşından küçük çocuklarda altı yaşında astım olma riski negatif zayıf indeksi olanlara göre 2,6 kat, 13 yaşında 5,5 kat artarken; pozitif güçlü indekse sahip üç yaşından küçük çocuklarda altı yaşında astım olma riski negatif güçlü indeksi olanlara göre 4,3 kat, 13 yaşında ise 9,8 kat artmaktadır. Bu indeksin spesifitesi %97’dir yani okul çağında astım olmayanlar, bebekliklerinde negatif APİ’ne sahiptirler. Pozitif prediktif değeri ise %77 olup okul çağında astımı olan çocukların bebekliklerinde pozitif APİ’ye sahip oldukları söylenebilir (48). “Expert Panel Report 3” ile 2007 yılında APİ kriterleri yeniden düzenlenmiştir. Major kriterlere en az bir aeroalerjene duyarlılık eklenmiş, minor kriterlerden alerjik rinit kaldırılmış, besin alerjisi eklenmiştir ve modifiye APİ oluşturulmuştur (Tablo III) (49,50).

Tablo III. Modifiye astım prediktif indeksi (49)

Major kriter	Minor kriter
1.Ebeveynlerde astım	1.Besin alerjen duyarlılığı
2.Atopik dermatit	2. ÜSYE dışında vizing olması
3.Aeroalerjen duyarlılığı	3. Eozinofili ($\geq\%4$)

1.1.7. Tedavi

Tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuran hastalarda tedaviye başlamadan önce diğer hışıltı nedenleri ekarte edilmeli ve sonrasında astım için risk faktörleri olup olmadığı belirlenmelidir. Bununla birlikte astım prediktif indeksi pozitif olan çocuklarda halen ilerlemeyi önleyici bir tedavi seçeneği yoktur (51). Tedavinin amacı semptomları kontrol altına almak, hışıltı ataklarını engellemek, akciğer fonksiyonlarını normale yakın düzeyde devam ettirmek ve çocuğun günlük aktivitelerinin bozulmasını önlemektir. Bu çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarından korunma, pasif sigara maruziyetinin önlenmesi, alerjen duyarlılığı olanlarda alerjenlerden korunma, ilaç kullanımı ve atak tedavisi konusunda hasta ve yakınlarının eğitimi tedavinin ana unsurlarını oluşturmaktadır (45). Hastalarda tedavi seçimi ve süresi; hastanın atak sıklığı, şiddeti, hışıltıyı tetikleyen faktörlerin özelliği, semptomların geçici veya persistan olması gibi çok çeşitli faktörlere göre belirlenir (52).

1.1.7.1. Kullanılan ilaçlar

1-β2 agonistler: Bu ilaçlar β2 resöptörlere etki ederek bronşlarda dilatasyona neden olur. Infantların doğumdan itibaren fonksiyonel β2 resöptörleri vardır ancak inhale kısa etkili β2 agonistlere paradoksal yanıtlar bildirilmiştir. Oral ve inhaler yolla kullanılabilirler. Oral formunun da etkili olabileceği bildirilse de inhale formuna göre etkisinin geç başlaması ve sistemik yan etkilerinin fazla olmasından dolayı kullanımı sınırlı olup akut atak tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Bazı çocuklarda nadiren baş ağrısı, çarpıntı, tremor, ajitasyon ve hipokalemi gibi yan etkiler görülebilir (45).

2-İnhale kortikosteroidler: Bu ilaçlar etkilerini hava yollarındaki inflamasyonu baskılayarak gösterirler. Yapılan randomize kontrollü çalışmalara göre inhale kortikosteroid tedavisi astımın doğal seyrini etkilememektedir bununla birlikte okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltısı olan ve özellikle APİ pozitif olan çocuklara günlük olarak verildiğinde oral steroid gerektiren astım ataklarını azaltmaktadır (53). İnhale kortikosteroidler hem hışıltı semptomlarının tedavisinde hem de semptomların ilerlemesini önlemede etkili ilaçlardır. İnhale kortikosteroidler her hışıltı fenotipinde aynı etkiyi göstermeyebilir. Ayrıca genetik ve bireysel farklılıklar da inhale kortikosteroidlerin farklı etki oluşturmalarına katkıda bulunabilir. Çoklu tetikleyicilerle hışıltısı olan çocuklarda yapılan bir metaanalizde inhale kortikosteroidlerin hışıltı semptomlarını ve atak sıklığını azalttığı, akciğer fonksiyonları üzerine belirgin olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (53).

Global Initiative for Asthma (GINA) rehberi, beş yaş altındaki çocuklarda başlangıç inhale kortikosteroid dozunun düşük doz (budesonid eşdeğeri 200 mcg/gün) olmasını, takipte astım kontrol düzeyine göre inhale kortikosteroid dozunun ayarlanmasını önermektedir. Beş yaş altındaki çocuklar inhale kortikosteroidleri çeşitli aparatlar ile alırlar (Tablo IV) (54).

Tablo IV. Beş yaş altında önerilen inhaler cihazlar

Yaş	Tecih edilen	Alternatif
0-3 yaş	Basınçlı ölçülü doz inhaler + yüz maskeli hazne	Yüz maskeli nebulizatör
4-5yaş	Basınçlı ölçülü doz inhaler + ağız parçalı hazne	Basınçlı ölçülü doz inhaler + yüz maskeli hazne ya da ağız parçalı veya yüz maskeli nebulizatör

3-Sistemik kortikosteroidler: Sistemik kortikosteroidler acil servise başvuruları ve hastaneye yatışı azalttıkları, acil tedavi sonrası erken dönemde nüksü önledikleri için ağır hışıltı alevlenmelerinin tedavisinde kullanılırlar, ancak yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımları önerilmemektedir (52).

4-Lökotrien reseptör antagonistleri: Yapılan bir metaanalizde epizodik hışıltılı çocuklarda lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) plasebo ile karşılaştırıldığında günlük oral steroid ihtiyacını azaltmadığı saptanmıştır (53). GINA 2014 raporunda LTRA'nin inhale kortikosteroid dozu iki katına çıkılmasına rağmen kontrol altına alınamayan tekrarlayan hışıltılı çocuklarda alternatif tedavi olarak düşük doz inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılabileceği ve viral enfeksiyonların tetiklediği hışıltı ataklarının önlenmesinde inhale kortikosteroid tedavisine alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (54).

Tekrarlayan hışıltısı olan beş yaş altındaki çocuklar için önerilen basamak tedavisi Tablo V'te verilmiştir (54).

Tablo V. Tekrarlayan hışılıtı olan beş yaş altı çocuklar için önerilen basamak tedavisi

			Önerilen tedavi	Alternatif tedavi	
Basamak 1	Sık olmayan viral hışılıtı ve aralarda semptom olmaması veya az olması		Gerektiğinde beta 2 agonist		Gerektiğinde beta 2 agonist
Basamak 2	Astımla uyumlu semptom paterni ve iyi kontrol edilmeyen astım semptomları veya yılda ≥ 3 atak Astımla uyumlu olmayan semptomlar ancak sık tekrarlayan hışılıtı atakları (örn. 6-8 haftada bir) 3 aylık tanısal tedavi ver		Günlük düşük doz inhale kortikosteroid	LTRA İntermittan inhale kortikosteroid	
Basamak 3	Düşük doz inhale steroid ile tam kontrol altında olmayan astım	Tanıyı, inhaler kullanım tekniğini, uyumu, maruziyeti gözden geçir.	Düşük doz inhale steroidi çift doza çık	Düşük doz inhale steroid + LTRA	
Basamak 4	Çift kat inhale steroid ile tam kontrol altında değil		Kontrol ediciye devam et, uzmana gönder	LTRA ekle İnhale steroid sıklığını arttır İntermittan inhale steroid ekle	

Yapılan bir çalışmada atopisi olan veya enfeksiyon aralarında semptomları olan tekrarlayan hışılıtı çocuklarda günlük inhale kortikosteroidlerin en iyi tedavi yaklaşımı

olduğu; orta ve ağır ağırlıkta, virüsle tetiklenen hışıltısı olan ve aralarda semptomu olmayanlarda aralıklı yüksek doz inhale kortikosteroidlerin etkili olduğu bildirilmiştir (53).

1.1.7.2. Atak tedavisi

Atak tedavisinden önce hasta muayene edilerek atak anında bilinç durumu, oksijen saturasyonu, kalp hızı, santral siyanoz varlığı, konuşabilme durumu ve hışıltının şiddeti değerlendirilmeli ve atak sınıflaması yapılmalıdır (Tablo VI) (54).

Tablo VI. Atak sınıflaması (54)

Semptom ve Bulgular	Hafif atak	Ciddi atak
Bilinç değişikliği	Yok	Konfüze, ajite
Oksijen saturasyonu	>%95	<%92
Konuşma	Cümle kurabilir	Kelime söyleyebiliyor
Kalp hızı	<100/dk	>200/dk (0-3 yaş) >180/dk (4-5 yaş)
Santral siyanoz	Yok	Genellikle var
Hışıltının şiddeti	Değişken	Solunum sesi duyulmuyor

Evde atak tedavisi

Hışıltı başladığında ilk bir saat içinde 20 dakika arayla üç kez ikişer puf kısa etkili β_2 agonist uygulanmalıdır, sonrasında semptomlar düzelirse ek tedaviye ihtiyaç yoktur. Eğer semptomlarda düzelme var ama üç veya dört saatte on puftan fazla kısa etkili β_2 agonist uygulanma gereksinimi varsa veya ilk tedavi ile semptomlar gerilememişse oral kortikosteroid alınmalı (0,5-2mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) ve acil servise başvurmak için hazırlanılmalıdır (54). Semptomlar başladığında siyanoz, subkostal çekilmeler, sessiz akciğer bulguları varsa; oda havasında oksijen saturasyonu <%92 ve beslenme bozuksa acil servise hemen başvurulmalıdır (54).

Hastanede atak tedavisi

Hasta acile başvurduğunda hızlıca vital bulguları alınmalı, muayene ve monitorize edilmeli, hipoksemisi varsa düzeltilmelidir.

Oksijen tedavisi: Hasta acil servise geldikten sonra en önemli basamak hipoksinin önlenmesidir, bunun için hastanın oksijen saturasyonu düşükse hemen oksijen verilmelidir. Oksijen saturasyonu %94-98 arasında tutulmalıdır. Gerekirse $\beta 2$ agonist tedavisi ile beraber verilmelidir.

Bronkodilatör tedavi: Hastaya $\beta 2$ agonist (salbutamol) aracı tüp ile atak şiddetine göre bir saat içinde 20 dk arayla 2-6 puf verilmelidir. Salbutamol tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa ipratropium bromür 1 saat içinde 20 dk arayla iki puf verilebilir.

Sistemik kortikosteroid tedavisi: Ciddi astım atağında ve bronkodilatör tedaviye cevap alınamadığı durumlarda kullanılır. Prenizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda, iki yaş altında maksimum 20 mg/gün, iki ile beş yaş arasında 30 mg/gün olarak kullanılması önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisi 3-5 gün kullanılıp doz azaltılmadan kesilmelidir (54).

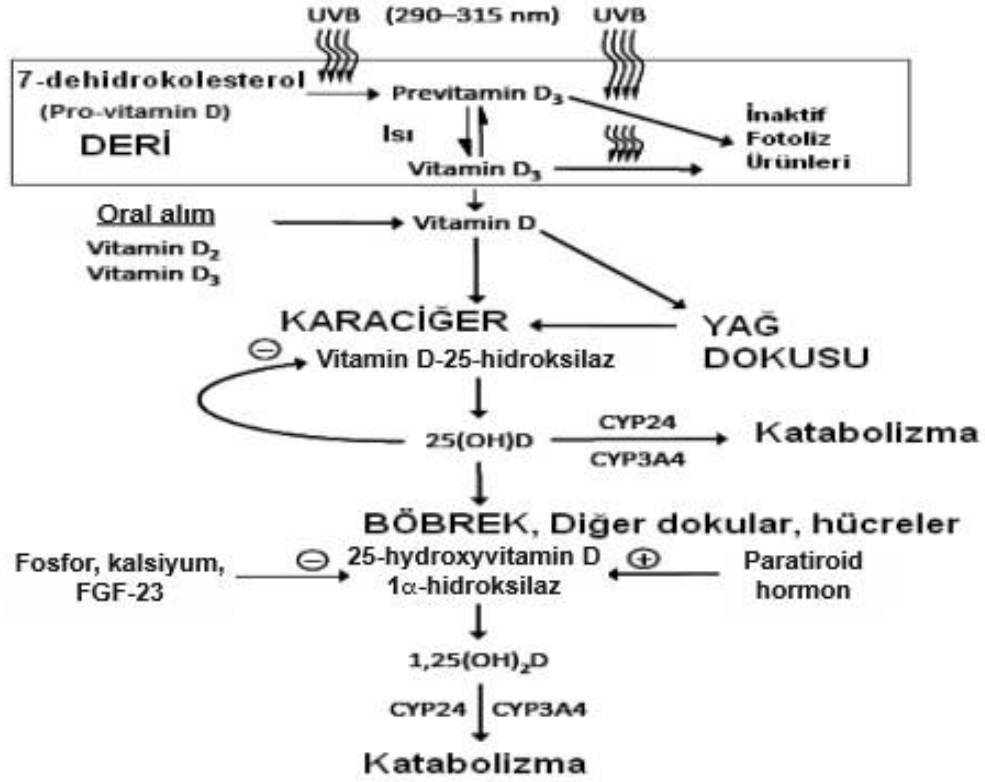
Magnezyum sülfat tedavisi: Nebülize magnezyum sülfat iki yaş ve üzerinde kullanılabilir. Ciddi atak sırasında iki yaş üzerinde ilk bir saat içinde nebülize magnezyum sülfat (150mg) üç doz şeklinde uygulanabilir. İntravenöz magnezyum sülfat ise yavaş infüzyon şeklinde tek doz olarak 40-50 mg/kg'dan uygulanabilir (54).

1.2. D Vitamini

D vitamininin eskiden sadece kemik metabolizması ile ilgili olduğu düşünölmekteydi. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu D vitamininin yalnız kemik metabolizmasında değil bir çok sistem üzerinde etkili olduğunun anlaşılması üzerine bu hormana olan ilgi artmıştır. Bu nedenle D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin etkileri ile ilgili halen bir çok çalışma yapılmaktadır. On üçüncü D vitamini çalışma raporuna göre Avrupa'nın yaklaşık yarısında, dünyasında üçte ikisinde D vitamini eksikliği vardır (55).

1.2.1. D vitaminin sentezi ve metabolizması

D vitamininin iki kaynağı vardır; birincisi deriden sentezlenen kolekalsiferol (D3 vitamini), ikincisi besinlerle alınan ergokalsiferoldür (D2 vitamini). İnsan vücudundaki D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenir. Güneş ışığından yeteri kadar faydalanılırsa dışardan D vitamini almaya ihtiyaç olmaz. Karaciğerde sentezlenen provitamin D3 hematojen yol ile deriye gelir. Güneş ışınlarının (290 - 315 nm dalga boyundaki) etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterolün (provitamin D3) fotolizi sonucu ilk olarak previtamin D3 ve sonra vitamin D3 sentezlenir (Şekil 2) (56).



Şekil 2. D vitamininin metabolizması (56)

Provitamin D3'ün previtamin D3'e dönüşümü 15 dk kadar kısa bir sürede olurken; previtamin D3'ün vitamin D3'e dönüşümü daha yavaş gerçekleşir. Güneş ışığına maruziyet uzun sürerse previtamin D3 inaktif metabolitleri lumisterol ve takisterole dönüşür. Ayrıca vitamin D3 de fazla miktarda üretilirse ultraviyole ışık altında inaktif metabolitlerine dönüşür. Bu da güneş ışığına uzun süre maruz kalındığında D vitaminin aşırı üretilip hiperkalsemi oluşmasını önlemektedir (57).

Dışarıdan besinlerle alınan D2 vitamini ile deride yapılan D3 vitamini dolaşıma geçmekte ve D vitamin bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmaktadır. Karaciğerde sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25(OH)D3'e dönüşmektedir. Sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi yalnız karaciğerde değil adrenal bez, akciğer, duodenum ve makrofajlarda da bulunmaktadır. Bu enzimin toplamının %90'ı karaciğerde, %10'u diğer dokulardadır. Böbrek proksimal tübülünde 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 25(OH)D3 1-25(OH)2D3'e dönüşür. Biyolojik olarak aktif olan ve D vitamininin etkilerinden sorumlu olan form 1-25(OH)2D3'tür. 1-alfa hidroksilaz enziminin (CYP27B1) yalnız böbrek

proksimal tübülünde değil aynı zamanda deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlarda da bulunması D vitamininin diğer sistemler üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir. Vücuttaki D vitamini yağ ve kas dokusunda depolanır. Vücudun D vitamini düzeyi hakkında en iyi bilgi veren parametre 25(OH)D3'tür ve yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 haftadır (56,58).

D vitamininin katabolizması karaciğer ve böbrekte bulunan 24 hidroksilaz enzimi ile gerçekleşir. 24 hidroksilaz enzimi ile 1-25(OH)2D3, D vitamininin inaktif formu olan 24-25(OH)2D3'e dönüşür. Daha polar olan 24-25(OH)2D3 hızlı olarak böbrekten atılır. Ayrıca kalsitroik aside dönüşerek safra yoluyla da atılır (58).

D vitamininin sentezindeki anahtar enzim 1-alfa hidroksilazdır. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), parathormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesinin düzenlenmesinde ana rol oynarlar. Hipokalsemi, hipofosfatemi, PTH artışı 1-alfa hidroksilaz enzimini aktifleştirerek aktif D vitamini oluşumunu artırırken; hiperkalsemi, hiperfosfatemi, PTH azalışı 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederek aktif D vitamini oluşumunu azaltır. Osteoblastlardan salınan FGF-23 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederken, 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek aktif D vitamini sentezini azaltır. Ayrıca 1-25(OH)2D3 kendisi negatif feedback etkiyle 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe eder (58-60).

1.2.2. D vitamini etki mekanizması

Vitamin D'nin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini (1-25(OH)2D3) sayesinde gerçekleşir. D vitamini reseptörü (VDR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini bu etkiyi ya doğrudan gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) ya da hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden gerçekleştirerek (genomik olmayan etki) yapar. Bu genomik olmayan etki de iki şekilde olur; ya geçici olan iyonların (kalsiyum, klorür) transmembran geçişini önleyerek ya da hücre içi sinyal yolak aktivitelerini aktive ederek gerçekleşir. D vitamini ile yapılan gen ekspresyon çalışmalarının tamamına yakını aktif D vitamininin total genomun %0,8-5'ini düzenlediğini göstermektedir. Bu durum aktif D vitamininin DNA onarımı, apoptoz, hücrel metabolizma, membran transportu, hücrel büyümenin düzenlenmesi, adezyon, oksidatif stres gibi olaylarda görev almasını açıklamaktadır (61).

D vitamini reseptörü genindeki muhtemel genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere sebep olur. Bu da Ca metabolizması yanında immün fonksiyonlarda ve hücre çoğalmasında defektler ortaya çıkarabilir. Diğer taraftan aktif D vitamini, plazma membran resöptörüne bağlanarak ve ikinci habercileri aktive ederek vasküler düz kaslar, pankreasın beta hücreleri, monositler ve barsaklar üzerinde de etkili olabilmektedir (62).

1.2.3. D vitamini düzeyi ve eksikliği

D vitamininin serumdaki değerini ölçmek için 1-25(OH)2D3 ve 25(OH)D3 vitamini kullanılmaktadır. Vücudun D vitamini düzeyi hakkında en iyi bilgi veren parametre 25(OH)D3 vitaminidir ve yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Vitaminin aktif formu 1-25(OH)2D3'tür ve yarılanma ömrü 3-6 saattir. Bu iki D vitamininden 1-25(OH)2D3 biyolojik olarak aktif form olmasına rağmen D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal bir parametre değildir. Çünkü 1-25(OH)2D3'e göre hem yarılanma ömrü kısa hem de kan düzeyi bin kat daha düşüktür (56,58,63). Bir bireyde D vitamini eksikliği olursa kanda iyonize Ca düşer buna sekonder de kan PTH düzeyleri artar. Parathormonun artmasıyla birlikte böbrekte 1-25(OH)2D3 yapımı, Ca geri emilimi ve kemikten Ca salınması artar. Böylelikle D vitamini eksikliği olmasına rağmen 1-25(OH)2D3 düzeyleri normal ya da artmış olabilir (63-65). Bu da 1-25(OH)2D3 düzeyinin vücuttaki D vitamini durumu hakkında yanlış sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Normal serum D vitamini düzeyi, PTH yüksekliğine neden olmayacak 25(OH)D3 vitamin düzeyidir ki buna eşik değer denir (66). Günümüzde yapılan çalışmalarda halen D vitamini eksikliği için eşik değer belirlenmesi konusunda görüş birliği oluşmamıştır.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada PTH yükselmesini engelleyecek 25(OH)D3 vitamini düzeyi 30ng/ml olarak tespit edilmiş; 30ng/ml değerinin altı yetersiz, 10 ng/ml değerinin altı eksiklik olarak değerlendirilmiştir (67). Çocuklarda ise D vitamini düzeyi Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre değerlendirilmektedir (Tablo VII) (68).

Tablo VII. Serum 25(OH)D3 vitamin değerlerinin yorumu (68)

Yorum	25(OH)D3 vitamini düzeyi
Şiddetli eksiklik	<5ng/ml
Eksiklik	5-15 ng/ml
Yetersizlik	15-20 ng/ml
Normal	20-100 ng/ml
Fazlalık	100-150 ng/ml
İntoksikasyon	>150 ng/ml

1.2.4. Vitamin D gereksinimi

D vitamini gereksinimi yaşa, özel durumlara (gebelik, emzirme vs.), güneşe maruziyete ve birçok faktöre göre değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre bebekler için günlük D vitamini gereksinimi 400 ünedir (69). Amerikan Pediatri Akademisi de anne sütü ile beslenen tüm bebeklere doğumun ilk gününden itibaren 400 ünite/gün D vitamini önermektedir (68). Kanada Pediatri Topluluğu ise bebeklere bir yaşına kadar yaz aylarında 400 ünite/gün, kış aylarında 800 ünite/gün, hamile ve emziren annelerde 2000 ünite/gün D vitamini önermektedir (70).

Mayıs 2005 yılında ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından D vitamini eksikliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması amacıyla bir program başlanmıştır. Bu programla beraber hayatın ilk günlerinden itibaren tüm bebeklere en az bir yaşına kadar 400 ünite/gün D vitamini verilmesi önerilmiş ve Aile Sağlığı Merkezlerinde D vitamini damlaları ücretsiz olarak verilmeye başlanmıştır. Ayrıca 2011 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından tüm gebelere 12. gebelik haftasından başlayarak doğumdan sonraki altıncı aya kadar 1200 ünite/gün D vitamini önerilmiştir (71).

1.2.5. D vitamin eksiklik nedenleri

D vitamini eksikliğine neden olan bir çok faktör olmasına rağmen, yetersiz D vitamini sentezi ve yetersiz D vitamini alımı D vitamin eksikliğine neden olan başlıca iki faktördür (72). D vitamini eksikliği nedenleri Tablo VIII'de gösterilmiştir (73).

Tablo VIII. D vitamini eksikliği nedenleri

D vitamini sentezinde bozukluklar

Derideki pigmentasyon artışı

UV ışınların deriye ulaşmasını engelleyen durumlar

Güneşten koruyucu kremler (koruma faktörü>8)

Tüm vücudu örten giyim tarzı

Yaşanılan coğrafyanın etkisi

Enlem (> 35 derece kuzey, güney)

Mevsim (kış)

Hava kirliliği, kapalı-bulutlu şehirler, rakım

D vitamininin besinlerden yetersiz alınması

Annedeki D vitamini depolarının yetersiz olması ve sadece anne sütü ile beslenme

Malabsorbsiyon (çölyak hastalığı, pankreas yetersizliği-kistik fibrozis, biliyer atrezi)

25(OH)D3'nin sentezinde azalma veya yıkımında artış

Kronik karaciğer hastalığı, rifampisin, izoniyazid ve antikonvülzan ilaçlar

Genetik nedenler

1.2.6. D vitamini etkileri

1.2.6.1. D vitamini kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizma etkileri

Vücuttaki Ca ve P dengesi D vitamini, PTH ve kalsitonin hormonları tarafından düzenlenir. Bu hormonların barsak, kemik ve böbrek üzerindeki etkileri Tablo IX'da özetlenmiştir (74).

Barsaktan Ca emiliminde; serum D vitamini düzeyi, besinin kaynağı ve alınan Ca tuzunun şekli etkili olur. Aktif D vitamini olmadan barsaktan alınan Ca'un % 10-15'i emilirken, aktif D vitamini varlığında bu oran %30-40'a çıkmaktadır (58,75). Vücudumuzda Ca ve D vitamini düzeyi normal olduğunda D vitamini barsaklar ve böbreklerden Ca, P emilimini uyararak kemik mineralizasyonu üzerinde pozitif etki oluşturur. Ancak hipokalsemi durumunda aktif D vitamini osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını uyarır ve hipokalsemiyi düzeltir (76). Vücuttaki D vitamini eşik değerin altına düştüğünde ve Ca azaldığında PTH düzeyi yükselir. Parathormon 1-alfa hidroksilaz enzimi aktivitesini arttırarak

vücuttaki aktif D vitamini seviyesini yükseltir, aynı zamanda böbrekten Ca geri emilimini ve P atılımını da artırır. Organizma için Ca düzeyini normal aralıkta tutmak daha önemli olduğu için artmış aktif D vitamini ve PTH'un ortak etkisiyle kemiklerden Ca salınımını artırarak hipokalsemiyi önler (58,64). Besinlerle yetersiz Ca alınması veya Ca emiliminde bozukluk nedeniyle oluşan hipokalseminin, normal D vitamini düzeyi olan çocuklarda raşitizme neden olması ve raşitizm bulgularının yalnızca D vitamini verilmesi ile düzelmesi raşitizm gelişmesi için D vitamini eksikliğinin şart olmadığını göstermiştir (77). Parathormon fosfatüriye neden olurken, proosteoklastları osteoklastlara çeviren osteoblastları aktifleştirerek kemikte bir denge sağlamaya çalışır. Osteoklastlar kemikte mineralize matriksi çözündürerek osteopeni ve osteoporoza neden olur. Bu nedenlerle kemik yapının bozulmaması; Ca, P düzeylerinin dengede olması için D vitamini düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması gerekir (72,77).

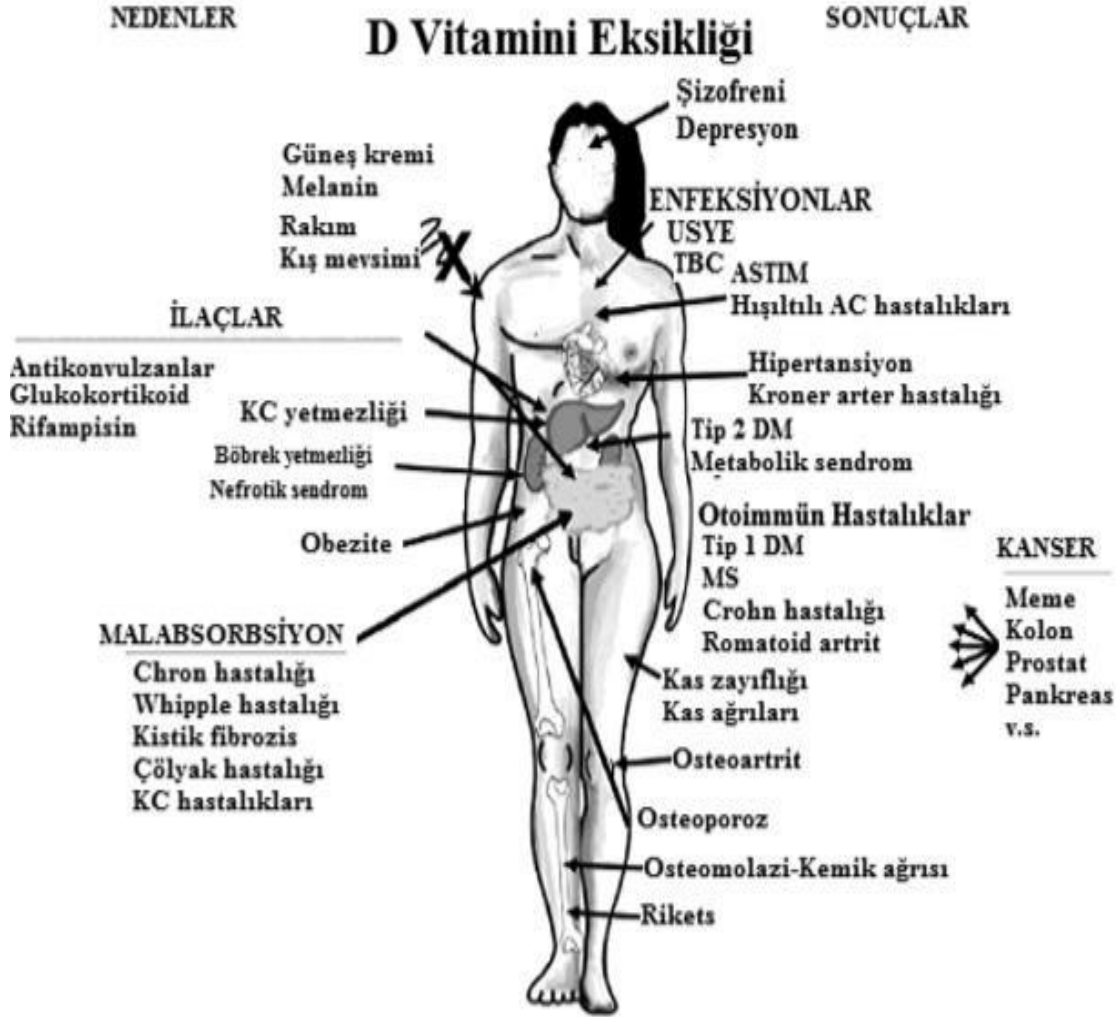
Tablo IX. Kalsiyum fosfor dengesindeki hormonlar ve etkileri

Hormon	Barsak etkisi	Böbrek etkisi	Kemik etkisi
Parathormon	Doğrudan etkisi yok	Kalsiyum geri emilimini uyarır, fosfor geri emilimini engeller	Rezorbsiyonu uyarır
1-25(OH)2D3	Kalsiyum ve fosfor emilimini uyarır	Kalsiyum ve fosfor geri emilimini uyarır	Rezorbsiyonu uyarır
Kalsitonin	Etkisi yok	Kalsiyum ve fosfor geri emilimini engeller	Depozisyonu uyarır

1.2.6.2. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri

1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) yalnız böbrek proksimal tübülünde değil aynı zamanda deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlarda da bulunur (56,58). D vitamini etkilerini VDR üzerinden yapmaktadır. Vücudumuzda birçok hücrede (meme, kolon, beyin, prostat, pankreas, deri, immün hücreler) VDR vardır ve 1-25(OH)2D3'e yanıt vermektedir. Bunlar da D vitamininin diğer sistemler

üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir (62,64). D vitamininin sistemler üzerinde etkileri Şekil 3'te gösterilmiştir (56).



Şekil 3. Vitamin D eksikliğinin etkileri ve risk faktörleri

Yapılan çalışmalar, D vitamini düşük olanlarda otoimmün hastalıkların (diyabet, multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalığı vb) görülme sıklığının arttığını göstermiştir (78-80). Vitamin D antineoplastik aktivitesini; hücre proliferasyonunu, programlanmış hücre ölümünü, anjiyogenez ve invazyonu inhibe ederek göstermektedir (62,81). D vitamininin kolon, meme, prostat kanser gelişme riskini azalttığı tespit edilmiştir (82,83). Aktif D vitamininin keratinosit çoğalmasını baskıladığı, farklılaşmasını aktiflediği gösterilmiştir (84). Ayrıca D vitamini analogları vitiligo, akantozis nigricans, morfea, darier hastalığı, prurigo nodularis, bullöz iktiyozis eritroderma, pitriazis rubra pilaris, liken amiloidozis gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde denenmekle birlikte başarı oranları değişkenlik

göstermektedir (85). Aktif D vitamini renin anjiyotensin sistemini inhibe etmekte, insülin üretimini ve miyokard kasılmasını arttırmaktadır. D vitamini yetersizliğinde hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği gelişme riski yükselmektedir (86). Yine yapılan çalışmalarda D vitamini yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma saptanmıştır (87).

1.2.6.3.D vitamininin immün sistem üzerine etkileri

1-alfa hidroksilaz enziminin (CYP27B1) ve D vitamini reseptörü VDR'nün immün sistem hücrelerinde bulunması D vitamininin immün sistem üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir (56,58,62,64). Tablo X'da D vitamininin immün sistem üzerindeki etkileri özetlenmiştir (56,88).

Tablo X. D vitamininin immün sistem üzerine etkileri

Hedef hücre	Aktif D vitamininin etkisi
Antijen sunan hücreler	• Sınıf II MHC ekspresyonunun down regülasyonu • Dendritik hücre matürasyonun inhibisyonu • CD40, CD80, CD86 ekspresyonunun down regülasyonu • IL-10 ve FOXP3 düzeylerinde artma • IL-12, IL-17, IL-1, IL-23, TNF-alfa düzeylerinde azalma
T hücreler	• IL-4, IL-5'te artma • IL-2, IL-6, IL-17, IFN gamma düzeylerinde azalma
B hücreler	IgE düzeylerinde azalma
Natural Killer (NK) hücreler	IFN gamma düzeylerinde azalma

1.2.6.3.1. Kazanılmış immünite üzerine etkileri

D vitamini reseptörü VDR, T lenfositler ve dendritik hücreler üzerinde çok miktarda bulunurken, B lenfositlerde çok az miktarda bulunur. Aktif D vitamini kazanılmış immün sistem üzerine etkilerini antijen sunan hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek; immunoglobulin üretimini, B lenfositlerinin plazma hücresine dönüşümünü ve T lenfositlerin profilasyonunu baskılayarak gösterir (56,88).

Th1 hücreleri proinflamatuvar etkilerden sorumlu sitokinler olan IL-2, tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), interferon gama'yı (IFN gama) üretirler ve hücreyel immün yanıtta sorumludurlar (otoimmünite). Th2 hücreleri ise antienlamatuvar etkilerden sorumlu sitokinler olan IL-4 ve IL-5'i üretirler ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur (61). Aktif D vitamini hem Th2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır, hem de Th1 hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak antienlamatuvar etki gösterir. D vitamini eksikliğinde Th1 hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır; bunlar da multipl skleroz, enfalamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit ve tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıkların oluşumunda rol almaktadır (56, 61, 88).

Aktif D vitamini dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12, IL-23 salımında azalmaya, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 salımında artmaya neden olmaktadır. Ayrıca MHC sınıf II ve kostimulatör moleküllerin (CD40, CD80, CD86) ekspresyonunu azaltmaktadır. Aktif vitamin D monositlerde de proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF alfa, IL-8, IL-12) salımını inhibe etmektedir (56,89,90). Th17, pleotropik etkisi olan ve otoimmün süreçte yer alan bir sitokindir. Aktif D vitamininin Th17'nin etkilerini inhibe ederek otoimmün hastalıkları önlemede görev aldığı düşünülmektedir (56,78,88).

1.2.6.3.2. Doğal immünite üzerine etkileri

Vücudumuzun çeşitli dokularında Toll-like reseptörler (TLR) vardır. Bu reseptörlerin patojen mikroorganizmalarla uyarılması doğal immüniteyi uyarır, böylece patojen mikroorganizmaları öldürmek için antimikrobiyal peptitler (katelisidin, defensin) ve reaktif oksijen ürünleri salgılanır (56,91). Aktif D vitamini; miyeloid seri hücreleri, nötrofiller, keratonisitler, bronşial epitel hücreleri ve NK hücrelerinden katelisidin sentezini uyarır. Makrofajlarda bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimi sayesinde aktif D vitamini lokal olarak üretilir, üretilen aktif D vitamini T lenfositlerden sitokinler, B lenfositlerden de immünglobulinlerin salgılanmasını baskılayarak enfeksiyonun sınırlanmasına yardımcı olur

(56,88,90).

1.2.6.4. D vitamininin enfeksiyonlar üzerine etkileri

D vitamininin antimikrobiyal etkisi patojen mikroorganizmaların liposakkarit komponentinin TLR'ler tarafından tanınması ile başlar; böylece monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerde VDR'ü ve 1-alfa hidroksilaz enzimi etkin duruma geçer. Aktif D vitamininin VDR'ü ile bağlanması sonucu katelisin ve defensin üretimi artar. Bu antimikrobial peptitleri yalnız immün hücreler değil üst ve alt hava yolundaki epitel ücreleri de salgılar (56,91,92).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi ile tüberküloz hastalığına yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında bir ilişki tespit edilmiştir (56,93,94). Davies ve arkadaşları (95) tarafından yapılan bir çalışmada tüberküloz hastalığı olanlarda 25(OH)D3 vitamin düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada, tüberküloz hastalığı olan olguların bir grubuna tüberküloz tedavisinin yanında aktif D vitamini diğer gruba da plasebo verilmiştir. D vitamini alan grupta diğer gruba göre mikrobiyolojik ve radyolojik düzelme daha yüksek oranda tespit edilmiştir (96).

Yapılan birçok çalışmada D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin solunum yolu enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (97-99). Etiyopya'lı çocuklarla yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olanlarda pnömoni gelişme riski anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (98). Başka bir çalışmada D vitamini eksikliği olan çocuklarda alt solunum yolu hastalığı gelişme riskinin 11 kat fazla olduğu gösterilmiştir (99). Özellikle kış aylarında A grubu streptokok, pnömokok ve meningokok enfeksiyonlarının ve viral enfeksiyonların sıklığı D vitamini eksikliği durumunda artmaktadır (94,97,99). Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği olan olgularda influenza enfeksiyonu sıklığının arttığı gözlenmiştir (97,100). Yine yapılan başka bir çalışmada D vitamin eksikliğinde RSV ve ağır pnömoni riskinin arttığı tespit edilmiştir (101).

1.2.6.5. D vitamininin alerji, astım ve hışıltılı çocuk üzerine etkileri

Astım ve alerjik hastalıkların görülme insidansı gün geçtikçe artmaktadır. D vitamininin astım, hışıltılı çocuk ve alerjiyle olan ilişkisi hakkında iki farklı görüş vardır. Birinci görüşte astım ve alerjik hastalıkların artışından yaygın olan D vitamin yetersizliği sorumlu tutulmuştur (102). Yapılan bir çalışmada gebelik boyunca düşük D vitamin alımının beş yaş civarında hışıltılı çocuk gelişimini arttırdığı ve bronkodilatör ilaçlara yanıtı azalttığı gösterilmiştir (103). Başka bir çalışmada gebelik boyunca yüksek D vitamini alan annelerin

çocuklarında tekrarlayan hışıltılı atak sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (104). Astım atak ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada D vitamin düzeyleri düşük olanlarda, astım atak nedeniyle acile servise başvuru ve hastaneye yatış sıklığının arttığı gösterilmiştir (105). Ayrıca steroide dirençli astımlı olguların CD4 hücrelerine steroid ve D vitamini eklenmiş ve bu hücrelerden IL-10 salınımının arttığı tespit edilmiştir. Böylelikle D vitamini glukokortikoidlere yanıtı iyileştirmiştir (106).

D vitamininin astım ve hışıltılı çocuk ile ilişkisini ortaya koyan ikinci görüşte ise rikets profilaksisi için verilen D vitamininin astım ve alerjik hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı savunulmuştur (107). İngiltere’de yapılan bir çalışmada hamile annelerin D vitamini düzeyleri ölçülmüş, D vitamini düzeyi >30ng/mL’nin üstünde olan annelerinin çocuklarında egzama ve astım gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (108). Finlandiya’da yapılan başka bir çalışmada ilk bir yaşında düzenli günlük 2000 IU D vitamini alan olguların 31 yaşına geldiklerinde D vitamini almayan gruba göre daha fazla alerjik rinit, atopi ve astım gelişme riski olduğu görülmüştür (109). Görüldüğü gibi yapılan farklı çalışmalarda maternal D vitamin alımı ile astım gelişimi arasında çok farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Bu konunun netlik kazanması için daha büyük ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamininin anafilaksideki rolü epipen kullanımı üzerinden açıklanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada epipen kullanımının kuzey bölgelerinde güney bölgelerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Epipen kullanımındaki artış; kuzey enlemlerde güneşe maruziyetin az olmasına, dolayısıyla da D vitamin düzeylerinin düşüklüğüne bağlanmıştır (110).

Besin alerjisinin de D vitamini eksikliğiyle ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. D vitamini eksikliğine bağlı katelisidin salınımının yetersiz olacağı düşünülmektedir. Katelisidin salınımındaki yetersizliğin de gastrointestinal sistemde enfeksiyon gelişimini ve immun sistemin antijenlere ve mikrobiyal ürünlere maruziyetini arttıracak ileri sürülmüştür (111). Yapılan bir çalışmada bir yaşındaki bebeklerde D vitamini yetersizliğinin yumurta alerjisini üç kat, yer fıstığı alerjisini on bir kat arttırdığı tespit edilmiştir (112).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 12-60 ay arası son bir yılda üç veya daha fazla hışıltı atağı geçiren çocuklarda atak esnasında bakılan serum vitamin D düzeyinin virüs enfeksiyonu ve atak ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi ADÜBAP Proje No:TPF-14007 no'lu proje ile desteklendi ve etik kurul onayı alındı (Ek 1,Ek 2).

2.1. Hastaların Seçimi

Literatürde benzer bir çalışma olmaması nedeni ile çalışmanın güç analizi yapılamadı. Projenin kabul edilmesinden itibaren bir yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları ve Genel Çocuk Polikliniklerine hışıltı atağı ile başvuran çocuklardan yaşları 12-60 ay arasında olup, son bir yıl içinde üç ve daha fazla hışıltılı atak geçirme öyküsü olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam 52 hasta vardı.

Hışıltı nedeniyle başvurmasına rağmen muayeneleri sonrasında hışıltı atağı düşünülmeyen hastalar, akciğerlerinde doğuştan yapısal anomalisi bulunanlar, ağır kalp ve diğer sistemik hastalıkları olan çocuklar, primer immün yetmezliği olanlar, gelişim geriliği saptananlar ve koordinasyon bozukluğu yapan nörolojik hastalıkları bulunanlar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan gelişim geriliği, herhangi bir kronik hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonu, prematurite öyküsü, nörometabolik hastalığı, kan hastalığı, kırık öyküsü olmayan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden 54 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm katılımcıların vasilerine yazılı onam formu imzalatıldıktan sonra hasta grubunun sosyodemografik bilgileri, çevresel koşulları, hışıltı atak ağırlığı, hışıltı atağı sırasında verilen tedaviler; kontrol grubunun da sosyodemografik bilgileri ve çevresel koşulları kaydedildi. Tüm olguların fizik muayeneleri yapıldı. Hasta grubunun hışıltı atak ağırlığı GINA 2014 kriterlerine göre yapıldı (Ek 4).

Hasta grubundan 25(OH)D3, Ca, P, alkalen fosfataz (ALP) ve PTH bakılabilmesi için biyokimya tüpüne 2cc kan örneği ve nazofarengeal viral sürüntü örneği alındı.

Kontrol grubundaki çocuklardan 25(OH)D₃, Ca, P, ALP, PTH bakılabilmesi için biyokimya tüpüne 2cc kan örneği kan alındı.

2.2. Örneklerin Alınması ve Taşınması

Çalışma ve kontrol grubundan, rutin biyokimya testlerinde kullanılan jelli tüplere 2cc kan alındı. Örnekler alındıktan en geç 30 dk sonra Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına soğuk zincir kurallarına uyularak getirilerek 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edildikten sonra serum kısmı yaklaşık 1ml’lik iki adet eppendorf tüpüne konuldu ve analiz gününe kadar Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında -80°C’ deki derin dondurucuda saklandı.

Nazofarengeal sürüntü örnekleri Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları ve Genel Çocuk Polikliniklerine hışıltı atağı ile başvuran çocuklardan toplandı. Öncelikli olarak çocuklar muayene masasına yatırıldı, başlarını hareketsiz tutmaları sağlandıktan sonra ekiviyon ile nazofarengeal sürüntü örnekleri alındı. Ekiviyon virüs izolasyonu yapmaya uygun taşıma besiyeri (transport medium) içerisine konularak, uygun koşullarda Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Moleküler Laboratuvarına gönderildi. Örnekler çalışma gününe kadar transport medium içinde -80 °C’de saklandı.

2.3. Çalışma Yöntemi

2.3.1. Kan ürünleri çalışma yöntemi

Alkalen fosfataz, Ca, ve P düzeyleri Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında spektrofotometrik olarak, Abbott firmasına ait rutin biyokimya-hormon entegre Otoanalizör cihazı (C8000 Architect, Abbott, Abbott Park, IL, U.S.A.) ile orjinal üretici firmanın ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. Parathormon ve 25(OH)D₃ düzeyleri ise kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) yöntemiyle ölçüldü. 25(OH)D₃ düzeyleri; ≤5ng/ml ağır eksiklik, ≤15 ng/ml eksiklik, 15–20 ng/ml yetersizlik, 20–100 ng/ml normal olarak kabul edildi (68).

2.3.2. Viral sürüntü örnekleri çalışma yöntemi

Test prensibi

Viral (ribonükleik asid) RNA, spesifik bir primer kullanılarak ters transkripsiyon sonrası polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yardımı ile tek tüpte cDNA'ya dönüştürüldü. Viral cDNA varlığı, ilgili çift işaretli spesifik primer problemlerin floresans şiddetlerindeki artışların real time PCR cihazında belirlenen eşik değeri (Ct;cycle threshold value) üstünde ya da altında kalmasına bakılarak rapor edildi. Çalışma sırasında nükleik asid izolasyon basamağı ve polimeraz zincir reaksiyonu basamaklarının kontrolü için Equine arteritis virus'ü (EAV) internal kontrol olarak kullanıldı.

Kullanılan ekipman ve sarf malzemeler

- Rotor-Gene Q 6000 Real Time PCR Cihazı (Qiagen),
- Vorteks,
- Masaüstü santrifüj,
- Filtreli pipet uçları (10-200-1000ul),
- Steril eldiven,
- Rotor-Gene Q 6000 Real Time PCR Cihazı 0.1 m pcr tüpleri,
- FTD Respiratory pathogens 21 RT-PCR kiti (Luxembourg),
- Viral DNA/RNA izolasyon kiti; Ribospin TMvRD II, Cat. No;322-150 (Gene All Biotechnologyco., ltd, SouthKorea),
- Nazofaringal swap (Copan).

Viral RNA İzolasyonu

“FTD Respiratory pathogens 21 RT-PCR kiti” insan kökenli solunum yolu örneklerinden (boğaz/burun sürüntü örneklerinde, bronkoalveoler lavaj ve balgam) elde edilmiş nükleik asidler için valide edilmiştir. Viral RNA izolasyonu için Ribospin TMvRD II VIRAL RNA PURIFICATION ticari kiti kullanılarak nazofarengeal sürüntü örneklerinden aşağıdaki protokole göre nükleik asid izolasyonu yapıldı.

Ribospin vRD püüfikasyon protokolü

1. Nazofaringeal swap mediumu vortekslenerek karıştırıldı ve 200 ul 1.5 ml lik eppendorf tüpe aktarıldı.
2. Örneklerin üzerine 500 µl. buffer VL eklendi ve vortekslendi.

3. Oda sıcaklığında 10 dk inkübasyon yapıldı.
 4. Tüplere 700 µl. buffer RB1 eklendi ve vortekslendi.
 5. Karışımın 750 µl.'si mini spin kolonlara aktarıldı.
 6. Mini spin kolon tüpleri 13.000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi ve alt tüpler döküldü.
 7. Karışımın kalan kısmı tekrar mini spin kolon tüplerine aktarıldı.
 8. Mini spin kolon tüpleri 13.000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi ve alt tüpler döküldü.
 9. Mini spin kolon tüplerine 500 µl buffer RBW eklendi.
 10. Mini spin kolon tüpleri 13.000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi ve alt tüpler döküldü.
 11. Mini spin kolon tüplerine 500 µl buffer RNW eklendi.
 12. Mini spin kolon tüpleri 13.000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi ve alt tüpler döküldü.
 13. Mini spin kolon tüpleri 13.000 rpm'de bir dakika boş olarak santrifüj edildi.
 14. Mini spin kolonlar 1.5 ml temiz ependorf tüplere aktarıldı.
 15. Mini spin kolon filtrelerinin tam üzerine gelecek şekilde 55 µl. Nükleaz içermeyen distile su eklendi.
 16. Oda sıcaklığında bir dakika inkübasyon yapıldı.
 17. Mini spin kolon tüpleri 13.000 rpm'de bir dakika boş olarak santrifüj edildi.
 18. Mini spin kolonlar atılarak elde edilen RNA/DNA örnekleri – 20⁰C de muhafaza edildi.
- İzole edile Viral RNA örnekleri FTD Respiratory pathogens 21 RT-PCR kiti ile real-time PCR reaksiyonuna alındı.

Real -time PCR reaksiyonu

FTD Respiratory pathogens 21 RT-PCR kit içeriğinde varlığı belirlenecek virüsler; InfA, InfB, AH1N1, RV, CoVH63, CoVO43, CoV229, CoVHKU, HPIV 1-4, HEV, HMPV, HBoV, HRSV, HAdV, HPeV.

	Contents	FTD-2-32	FTD-2-64
FluRhino PP	Primer/probe mix for FLUA, FLUB, H1N1 & RV	1 x 48 µl	2 x 48 µl
Cor PP	Primer/probe mix for Cor63, Cor43, Cor229 & HKU	1 x 48 µl	2 x 48 µl
ParaEAV PP	Primer/probe mix for HPIV2-4 & IC	1 x 48 µl	2 x 48 µl
BoMpPf1 PP	Primer/probe mix for HPIV1, HMPV A & B, HBoV & Mpneu	1 x 48 µl	2 x 48 µl
RsEPA PP	Primer/probe mix for HRSVA & B, HAdV, EV & HPeV	1 x 48 µl	2 x 48 µl
PC	Positive control: plasmid pool for FLUA, FLUB, H1N1swl, RV, Cor63, Cor229, Cor43, HKU, HPIV1-4, HMPV, HBoV, Mpneu, HRSV, HAdV, EV & HPeV	1 x 750 µl	2 x 750 µl
NC	Negative control	1 x 2000 µl	1 x 4000 µl
IC	Internal control	1 x 64 µl	2 x 64 µl
Enzyme	25x RT-PCR Enzyme mix (Fast-track mastermix)	1 x 160 µl	2 x 160 µl
Buffer	2x RT-PCR Buffer (Fast-track mastermix)	1 x 2000 µl	2 x 2000 µl

Şekil 4. FTD Respiratory pathogens 21 real-time PCR Kit içeriği

FTD Respiratory pathogens 21 RT-PCR Kit PCR Protokolü

Her bir örnek için aşağıda belirtilen protokole göre reaksiyon karışımı hazırlandı;

Primer/probe mix (FluRhino, Cor, ParaEAV, BoMpPf1, RsEPA primer-probe miksleri için ayrı ayrı hazırlandı)	1.5 µl
2x RT-PCR Buffer (Fast-track master mix)	12.5 µl
25x RT-PCR Enzyme Mix (Fast-track master mix)	1 µl
Toplam	15 µl

Hazırlanan reaksiyon miksleri üzerine 10 µl izole edilmiş RNA örneklerinden pipetlendi ve aşağıdaki RT-PCR protokolüne göre Rotor-Gene Q 6000 Real Time PCR (Qiagen) cihazına konuldu;

42°C de	15 dakika	1 döngü
94°C de	3 dakika	1 döngü
94°C de	8 saniye	} 40 döngü
60°C de	34 saniye	

60°C de 34 saniye adımında 520, 550, 610 ve 670 nm dalga boylarında floresans ışıma verileri toplanacak şekilde ayarlandı.

Data analizi

Data analizinde;

1. Tüm negatif kontroller eşik değerin altında olmalıdır.
2. Tüm pozitif kontroller, pozitif bir amplifikasyon göstermelidir. Pozitif kontroller eşik değerin üstünde olmalıdır.
3. Tüm internal kontroller pozitif bir amplifikasyon göstermelidir.

PP mix	Patojen	Raporlayıcı	yeşil kanal içindeki sinyal	sarı kanal içindeki sinyal	Portakal renği kanal içindeki sinyal	Kırmızı kanal içindeki sinyal
FluRhino	FluA	FAM	POS			
	Rhino	VIC		POS		
	FluB	ROX			POS	
	H1N1	Cy5				POS
	Eğer Flu A VE FluA(H1N1)swl pozitif ise, hasta FluA(H1N1) pozitifdir. Eğer sadece FluA pozitif ise hasta FluA pozitifdir. Eğer Rhino VE EV (RsEPA PPMix) pozitif iseler hasta EV pozitifdir. Eğer sadece Rhino is pozitif ise hasta Rhino pozitifdir.					
Cor	Cor 229	FAM	POS			
	Cor 63	YAK		POS		
	HKU	ROX			POS	
	Cor 43	Cy5				POS
Para.EAV	Para3	FAM	POS			
	Para2	VIC		POS		
	Para4	ROX			POS	
	IC (EAV)	Cy5				POS
	Ekstrakte edilen her bir materyal için (hastalar ve NC) IC'nin pozitif olmak zorundadır.					
BoMpPf1	Para1	FAM	POS			
	HMPV A&B	VIC		POS		
	HboV	ROX			POS	
	Mpneu	Cy5				POS
RsEPA	RSVA&B	FAM	POS			
	PV	VIC		POS		
	EV	ROX			POS	
	AV	Cy5				POS
	Eğer sadece EV (Rhino; FluRhino PPMix yok) pozitif ise hasta EV pozitifdir.					

Şekil 5. Fast-track Diagnostics FTD Respiratory Pathogens 21 Kitiindeki Solunum Virüslerinin Analizi

2.4.İstatistiksel Değerlendirme

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25.-75. persantil) şeklinde gösterildi. Normal dağılım göstermeyen iki nicel değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler n (%) şeklinde verildi. $p < 0,05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları ve Genel Çocuk Polikliniklerine hışıltı atağı ile başvuran hastalardan yaşları 12-60 ay arasında olup, son bir yıl içinde üç ve daha fazla hışıltılı atak geçirme öyküsü olan 52 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan gelişim geriliği, herhangi bir kronik hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonu, prematurite öyküsü, nörometabolik hastalığı, kan hastalığı, kırık öyküsü olmayan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden 54 sağlıklı çocuk alındı. Hasta grubunda bir hastanın D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi için alınan kan örneğinin yetersiz olması nedeniyle D vitamini düzeyi çalışılamadı ve bu nedenle D vitamini ile ilgili olan değerlendirmelerden çıkarıldı.

Hasta grubunun 35'i (%67,3) erkek, K/E oranı 1/2 idi. Kontrol grubunun 27'si (%50) erkek, K/E oranı 1/1 idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $29,52 \pm 11,27$ ay, kontrol grubunun da $33,79 \pm 13,41$ ay idi. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri Tablo XI'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, doğum ağırlığı, akrabalık, ailenin gelir durumu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo XI).

Tablo XI. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	Hasta grubu n:51	Kontrol grubu n: 52	p
Cinsiyet*			
Kız	17 (32,7)	27 (50)	0,107
Erkek	35 (67,3)	27 (50)	
Yaş (ay)**	$29,52 \pm 11,27$	$33,79 \pm 13,41$	0,080
Boy (cm)**	$89,98 \pm 9,57$	$91,5 \pm 9,82$	0,422
Ağırlık (gr)***	12300 (10925 - 14375)	14000 (11850 - 15125)	0,073
Doğum ağırlığı*			
<2500gr	6 (11,5)	5 (9,3)	0,947
≥2500gr	46 (88,5)	49 (90,7)	
Akrabalık*	9 (17,3)	9 (16,7)	1,000
Ailenin gelir durumu*			
<Açlık sınırı	31 (59,6)	27 (50,0)	0,459
<Yoksulluk sınırı	17 (32,7)	24 (44,4)	
>Yoksulluk sınırı	4 (7,7)	3 (5,6)	

Tanımlayıcı istatistikler; *: n (%), **: Ortalama $\pm$ SS, ***: medyan (25.-75. persantil) olarak verilmiştir.

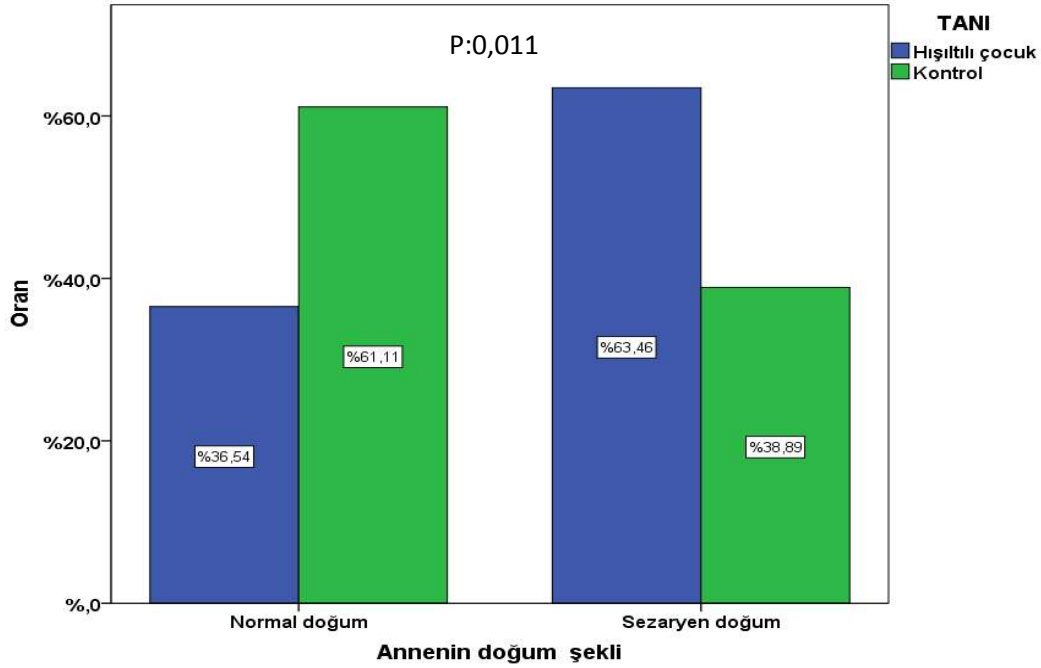
Hışıltı risk faktörleri açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo XII’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında, kreşe gitme, kreşe veya okula giden kardeşin olması ve evde tüylü hayvan varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Hışıltı risk faktörleri açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Doğum şekli			
NSVY	19 (36,54)	33 (61,11)	0,011
C/S	33 (63,46)	21 (38,89)	
Anne sütü alımı			
≤6 ay	15 (28,85)	5 (9,26)	0,020
>6 ay	37 (71,15)	49 (90,74)	
Ailede alerji öyküsü	11 (21,15)	2 (3,7)	0,015
Sigara maruziyeti	32 (61,54)	20 (37,04)	0,012
Ev havası			
Nemli	20 (38,46)	8 (14,81)	0,007
Kuru	32 (61,54)	46 (85,19)	
Kreşe gitme	5 (9,6)	1 (1,9)	0,109
Kreşe/okula giden kardeş	23 (44,2)	22 (40,7)	0,867
Evde tüylü hayvan	8 (15,4)	3 (5,6)	0,180

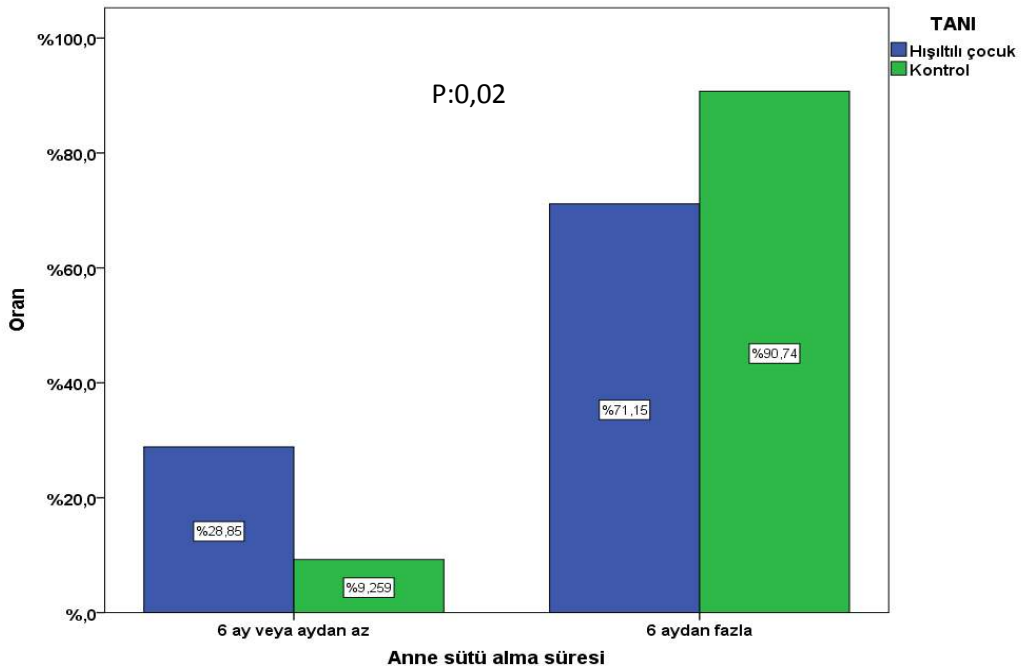
.NSVY: normal spontan vajinal yol C/S: sezaryen

Hasta grubunun 19’u (%36,54) normal spontan vajinal yol ile, 33’ü (%63,46) sezaryen ile doğmuş iken; kontrol grubunun 33’ü (%61,11) normal spontan vajinal yol ile, 21’i (%38,89) sezaryen ile doğmuştu. Hasta grubunda sezaryen ile doğum oranı kontrol grubundakine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,011$) (Tablo XII, Şekil 6).



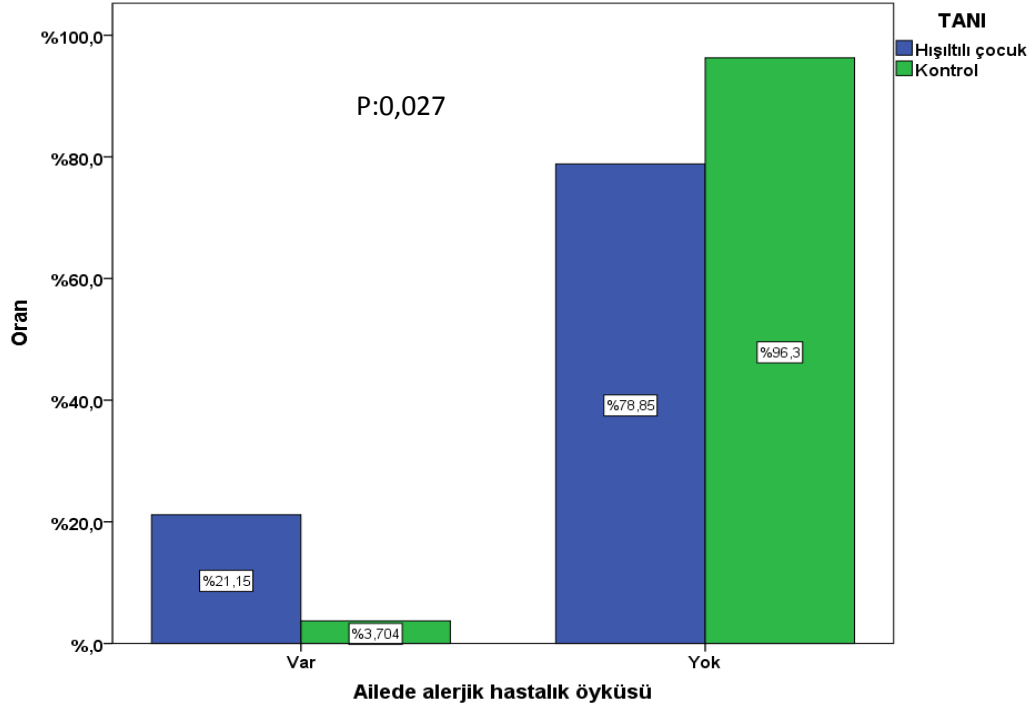
Şekil 6. Doğum şeklinin hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması

Hasta grubunun 15'i (%28,85) altı ay veya daha az anne sütü, 37'si (%71,15) altı aydan fazla anne sütü almıştı. Kontrol grubunda ise beş çocuk (%9,26) altı ay veya daha az anne sütü, 49'u (%90,74) altı aydan fazla anne sütü almıştı (Tablo XII, Şekil 7). Hasta grubunda altı ay ve daha az anne sütü alma oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (OR: 8,81; %95 CI: 2,24-34,6, p=0,02).



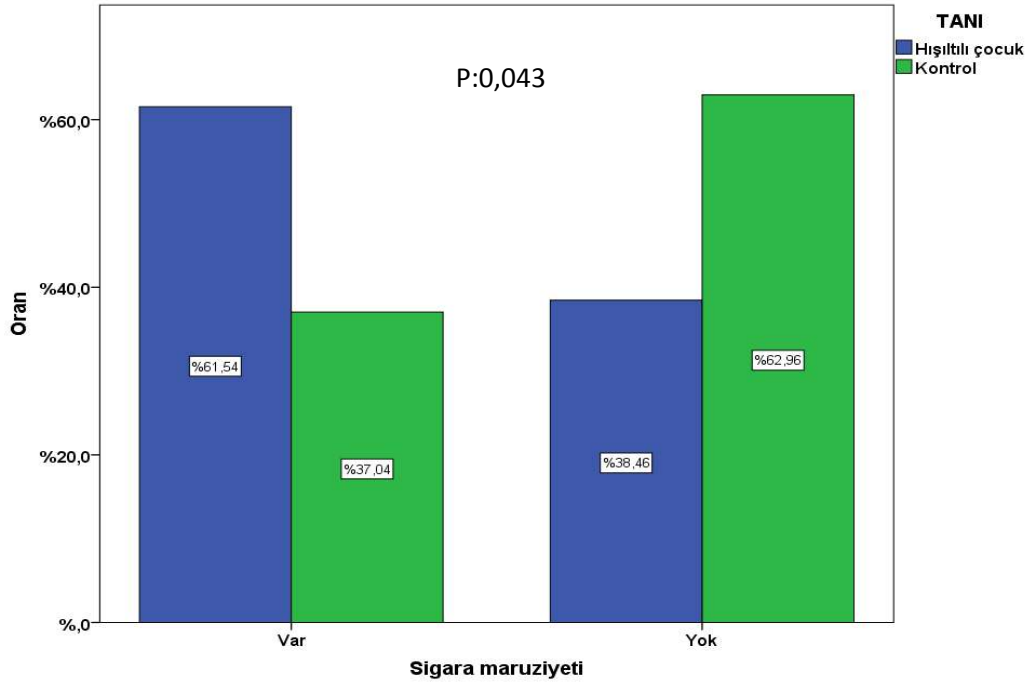
Şekil 7. Anne sütü alma süresinin hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması

Ailede alerjik hastalık öyküsü hasta grubunun 11'inde (%21,15), kontrol grubunun ikisinde (%3,7) var idi (Tablo XII, Şekil 9). Hasta grubunda ailede alerjik hastalık öyküsü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (OR:7,55; %95 Cl: 1,26-45,04, p=0,027).



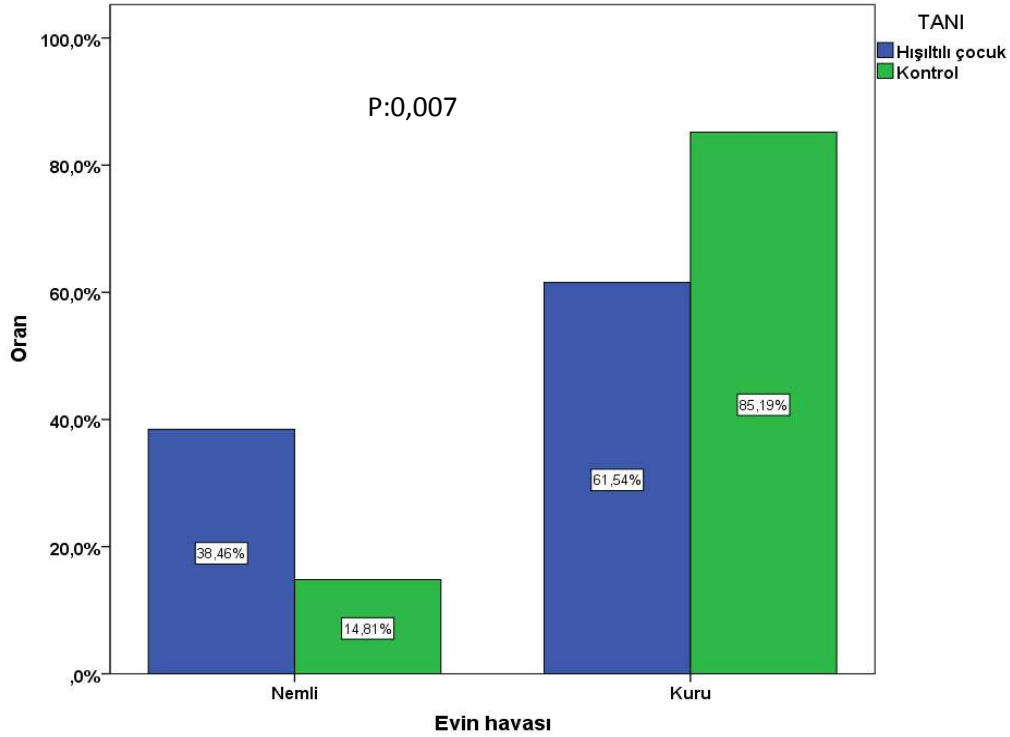
Şekil 8. Hasta ve sağlıklı grubunun ailedeki alerjik hastalık öyküsüne göre karşılaştırılması

Sigara maruziyeti hasta grubunun 32'sinde (%61,54), kontrol grubunun ise 20'sinde (%37,04) vardı (Tablo XII, Şekil 10). Hasta grubunda sigara maruziyeti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (OR:2,81; %95 Cl: 1,03-7,67, p=0,043).



Şekil 9. Sigara maruziyetinin hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması

Hasta grubunun 20'sinde (%38,46) evin havası nemli, 32'sinde (61,54) kuruydu. Kontrol grubunun 8'inde (%14,81) evin havası nemliydi, 46'sında (85,19) kuruydu (Tablo XII, Şekil 11). Hasta grubunda evin havasının nemli olması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (OR:4,82; %95 CI:1,53-15,19, p=0,007).

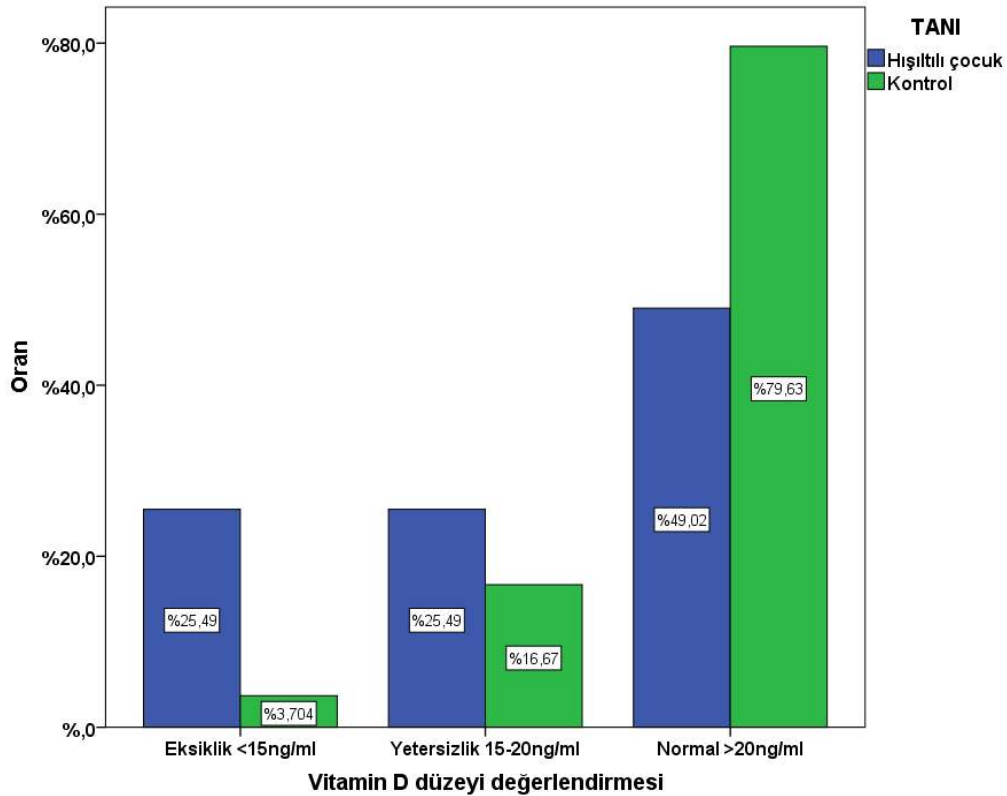


Şekil 10. Evin havasının hasta ve sağlıklı grup ile karşılaştırılması

Tablo XIII. Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

D vitamini düzeyi	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Eksiklik <15ng/ml	13 (25,49)	2 (3,7)	<0,001
Yetersizlik 15-20ng/ml	13 (25,49)	9 (16,67)	0,023
Normal >20ng/ml	25 (49,02)	43 (79,63)	0,001

Hasta grubunun 13'ünde (%25,49) D vitamini düzeyi eksik, 13'ünde (%25,49) D vitamini düzeyi yetersiz, 26'sında (%49,02) D vitamini düzeyi normaldi. Kontrol grubunun ikisinde (%3,7) D vitamini düzeyi eksik, dokuzunda (%16,67) D vitamini düzeyi yetersiz, 43'ünde (%79,63) D vitamini düzeyi normaldi. Hasta grubunda D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo XII, Şekil 8). D vitamini yetersizliği tekrarlayan hışıltı riskini 4,037 kat (%95 Cl: 1,21-13,44 , p:0,023), D vitamini eksikliği 23,57 kat (%95 Cl: 4,23-131,28 p<0,001) arttırmaktadır.

**Şekil 11.** Hasta ve kontrol grubunun D vitamininin eksiklik, yetersizlik, normal olmasına göre karşılaştırılması

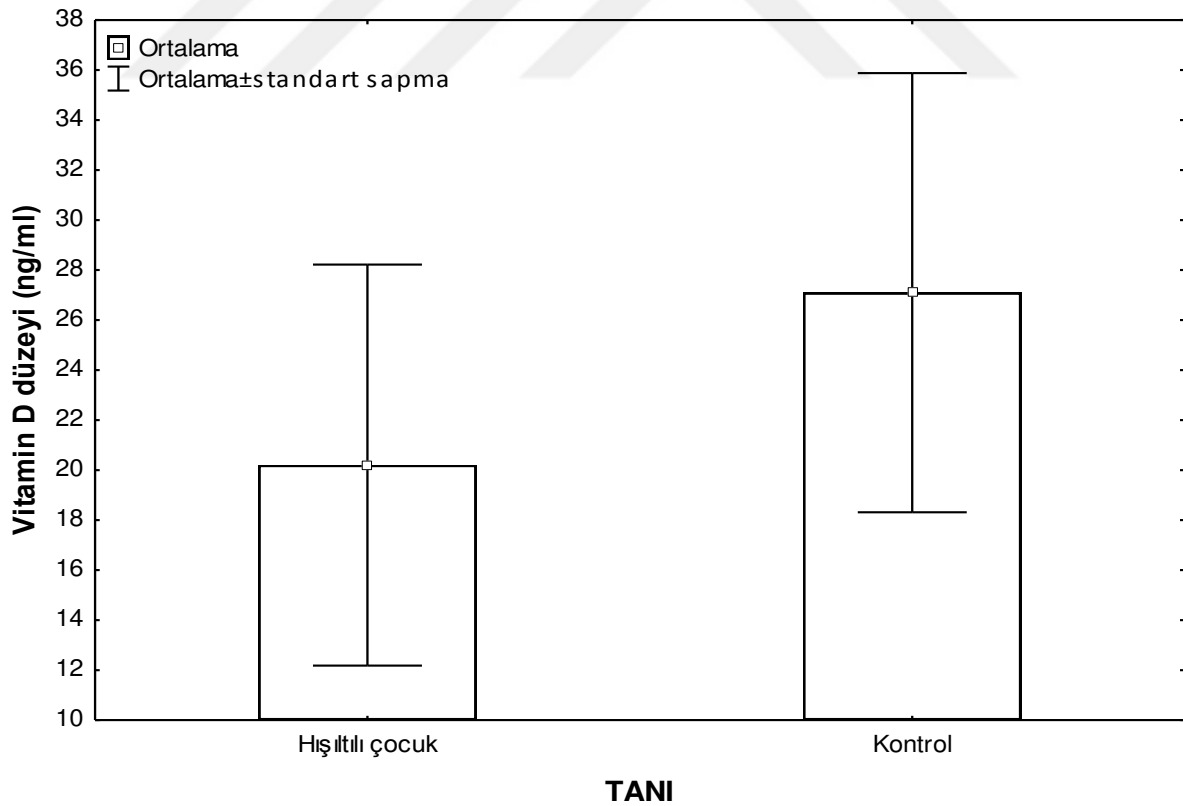
Hasta ve kontrol grubunun D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri karşılaştırılması Tablo XIII'te verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo XIII).

Tablo XIV. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	Hasta grubu (n:51)	Kontrol grubu (n:54)	p
D vitamini (ng/ml)*	20,20±8,01	27,09±8,78	<0,001
Parathormon (pg/ml)*	35,62±14,68	40,53±17,31	0,119
Kalsiyum (mg/dl)**	9,25(9,0-9,67)	9,30(9,10-9,70)	0,482
Alkalen fosfataz (mg/dl)**	213,5(177,5-244,0)	213(172-237,2)	0,788
Fosfor (mg/dl)**	5,30(5,0-5,87)	5,30(4,70-5,90)	0,531

*Tanımlayıcı istatistikler; *: Ortalama±SS **: medyan (25.-75. persantil) olarak verilmiştir.

Hasta grubunda D vitamin düzeyi ortalaması 20,20±8,01 ng/ml, kontrol grubunda 27,09±8,78 ng/ml olarak tespit edildi. Hasta grubunda D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$) (Tablo XIII).



Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi karşılaştırılması

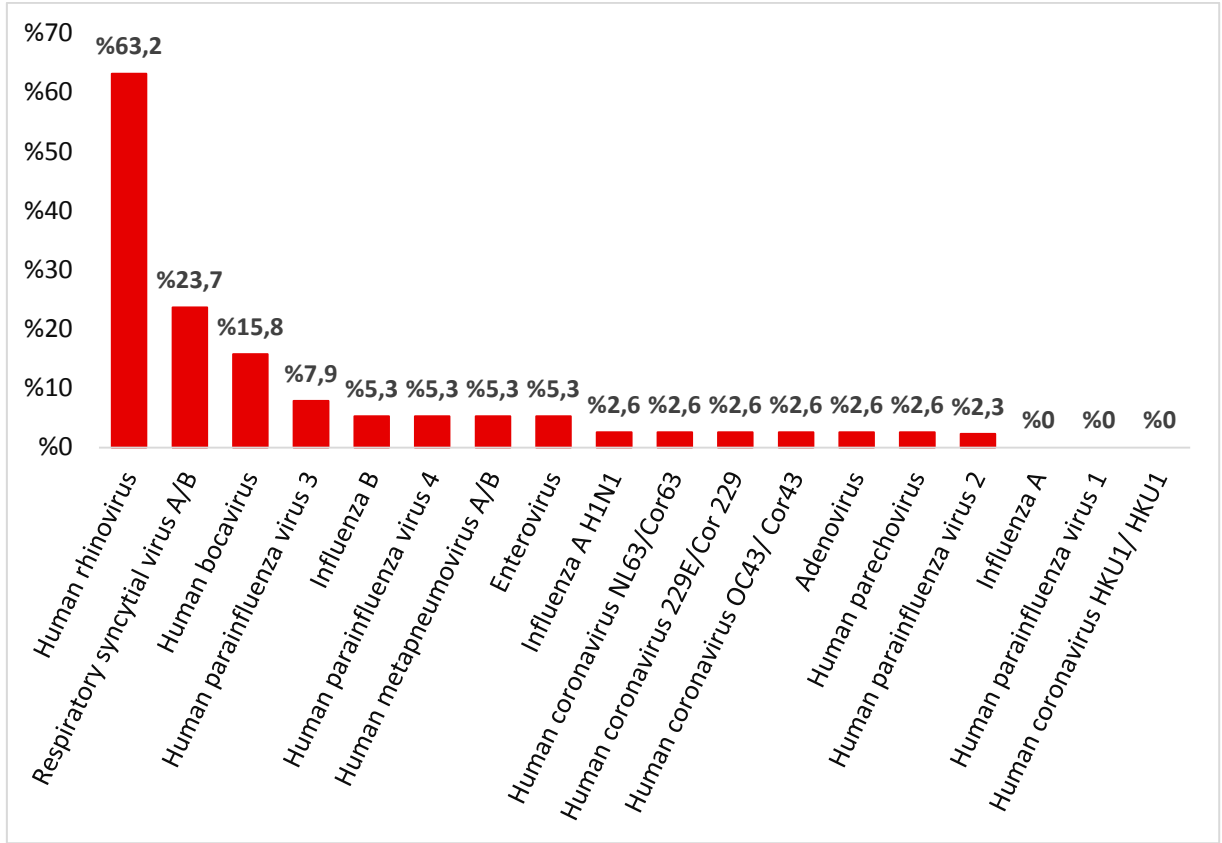
Hasta grubu atak ağırlığı açısından değerlendirildiğinde iki hastada (%3,8) ağır atak, 50 hastada (%96,2) hafif atak tespit edildi. Ağır atak geçiren hasta sayısının düşük olmasından dolayı atak ağırlığı ile D vitamini arasında istatistiksel bir veri çalışılamadı. Hışıltı atağının ağırlığını gösterebilecek faktörler ile D vitamini düzeyinin karşılaştırılması Tablo XIV’te gösterilmiştir. Hışıltı atağı sırasında hastaneye yatan ve yatmayan, oksijen ve steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo XIV). Hışıltı atağındaki oksijen saturasyonu ile D vitamini düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,062$; $p=0,665$).

Tablo XV. Hışıltı atağının ağırlığını gösterebilecek faktörler ile D vitamini düzeyinin karşılaştırılması

	n (%)	Vitamin D düzeyi ng/ml	p
Atak sırasında yatan hastalar	13 (25)	21,76±8,20	0,420
Atak sırasında steroid tedavisi alanlar	13 (25)	21,86±7,96	0,393
Atak sırasında oksijen tedavisi alanlar	26 (50)	20,25±8,80	0,963

*Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±SS olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların 38’inde (%73) virüs saptandı. Çocukların 24’ünde (%63,2) Human rhinovirus, dokuzunda (%23,7) Respiratory syncytial virus A/B, altısında (%15,8) Human bocavirus saptandı. Influenza A, Human parainfluenza virus 1, Human coronavirus HKU1/ HKU1 hiçbir hastada saptanmadı (Şekil 13).



Şekil 13. Nazofarengeal sürüntüde saptanan virüslerin dağılımı

Solunum yolu viral panelde virüs saptanıp saptanmamasının D vitamini düzeyi ile olan ilişkisine bakıldığında, D vitamini düzeyinde eksiklik saptanan 13 hastanın 10'unda, yetersizlik saptanan 13 hastanın sekizinde ve D vitamini normal olan 25 hastanın 19'unda en az bir virüs saptandı. Solunum yolu viral panelde virüs saptanıp saptanmaması ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) .

4.TARTIŞMA

Astım ve alerjik hastalıkların görülme insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda hışıltının prevalansı %15-32 olarak bulunmuştur (1). Türkiye’de yapılan bir araştırmada da hışıltı prevalansı %15.1 olarak saptanmıştır (5). Üç yaşından önce her çocuktan biri en az bir kez hışıltı atağı geçirir, altı yaşında ise bu oran %50’dir (6). Bu artıştan sorumlu olan faktörler; viral enfeksiyonlar, hava kirliliği, ailede atopi öyküsünün olması, anne sütü alım süresinin az olması, gebelik süresi, pasif sigara maruziyeti, düşük sosyoekonomik düzey ve alerjenlere maruziyet olarak sayılabilir (7). Üç yaş altında hışıltı atağının en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Tüm yaş gruplarında rinovirus ve RSV enfeksiyonları hışıltının en sık nedenleridir (14).

D vitamininin astım, hışıltılı çocuk ve alerjiyle olan ilişkisi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Birinci görüşte astım ve alerjik hastalıkların artışından D vitamin yetersizliği sorumlu tutulmuştur (102). Yapılan bir çalışmada gebelik boyunca düşük doz D vitamini alımının beş yaş civarında hışıltılı çocuk gelişimini arttırdığı ve bronkodilatör ilaçlara yanıtı azalttığı gösterilmiştir (103). Başka bir çalışmada da gebelik boyunca yüksek doz D vitamini alan annelerin çocuklarında tekrarlayan hışıltılı atak sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (104). D vitamininin astım ve hışıltılı çocuk ile ilişkisini ortaya koyan ikinci görüşte ise rikets profilaksisi için verilen D vitamininin astım ve alerjik hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı savunulmuştur (107). İngiltere’de yapılan bir çalışmada hamile annelerin D vitamini düzeyleri ölçülmüş, D vitamini düzeyi >30ng/mL’nin üstünde olan annelerinin çocuklarında egzama ve astım gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (108).

Literatürde hışıltı ve D vitamini, hışıltı ile viral enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlar ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar vardır ama üçünün beraber değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tekrarlayan hışıltı atağı geçiren çocuklarda atak esnasında bakılan serum vitamin D düzeyinin virüs enfeksiyonu ve atak ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza hasta grubu olarak son bir yıl içinde üç ve daha fazla hışıltılı atak geçirme öyküsü olan 52 çocuk ve kontrol grubu olarak da 54 sağlıklı çocuk alındı. Hasta grubunun 17’si (%32,7) kız, 35’i (%67,3) erkek, K/E oranı 1/2’ydi. Kontrol grubunun 27’si (%50) kız, 27’si (%50) erkek, K/E oranı 1/1’di. Cinsiyetin risk faktörü olarak araştırıldığı

çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda hışıltı ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunmamıştır (113). Birçok çalışmada ise erkek cinsiyet, hışıltı açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (6,45,114,115). Bizim çalışmamızda erkek sayısı fazla olmasına rağmen hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Erkek çocuklarda hışıltının fazla görülmesinin nedeni kızlara göre hava yollarının dar, akciğer hacminin düşük ve hava yolu direncinin yüksek olmasına bağlanmaktadır (115).

Kolokotroni ve ark. (116) 2216 çocuğun katıldığı bir çalışmada sezaryen ile doğumun hışıltılı solunum ve astım için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Yine bu konuda yapılan bir metaanalizde sezaryen ile doğumun astım riskini arttırdığı görülmüştür (117). Bizim çalışmamızda da sezaryen doğum oranı tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Sezaryen doğumun hışıltılı ve astımlı çocuklarda fazla görülmesi hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (118).

Anne sütü ile tekrarlayan hışıltı ve astım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. Taveras ve ark. (114) yaptığı bir çalışmada dokuz aydan fazla anne sütü almanın tekrarlayan hışıltı ataklarını azaltmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte yapılan birçok araştırmada ise emzirme süresinin artmasıyla tekrarlayan hışıltı ataklarının azaldığı belirtilmiştir (119-122). Amerikan Pediatri Akademisinin 2008 yılında yayınladığı derlemede sadece anne sütü ile beslenmenin ilk dört yaşta tekrarlayan hışıltı ataklarını azalttığı, ancak altı yaşından sonra astım gelişimine karşı koruyuculuğunun net olmadığı bildirilmiştir (123). Yapılan başka bir çalışmada işlenmemiş inek sütü ve soya proteini içeren besin alan infantlarda hışıltılı insidansının, anne sütü alan çocuklara oranla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (124). Bizim çalışmamızda da altı aydan az anne sütü ile beslenme tekrarlayan hışıltı grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu durum bize altı aydan az anne sütü kullanımının tekrarlayan hışıltı için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Ailede alerjik hastalık öyküsünün olması tekrarlayan hışıltı için önemli bir etkidir. Literatürdeki birçok çalışmada birinci derecede akrabalarda atopi ve astım hikâyesinin olmasının erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı ve ilerleyen dönemlerde astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (114,122,125,126). Yapılan bir çalışmada özellikle beş yaş altı çocuklarda annede astım öyküsü ile hışıltı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (127). Çalışmamızda tekrarlayan hışıltı grubunda kontrol grubuna göre birinci derece akrabalarda alerjik hastalık öyküsü anlamlı olarak yüksek saptandı. Tekrarlayan

hışiltısı olan hastaların ailesinde alerjik hastalık öyküsünün yüksek olması bize tekrarlayan hışiltıda genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sigaraya maruziyet hışiltı için önemli risk faktörlerinden biridir. Küçük çocuklardaki tekrarlayan hışiltılarda gerek başlangıçta gerekse de atakların alevlenme döneminde pasif sigara maruziyetinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (45). Yapılan bir çalışmada 1456 çocuk 10 yıl takip edilmiş ve 0-4 yaş arasında sigara dumanı maruziyeti olmasının tekrarlayan hışiltı atakları için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (128). Annenin prenatal dönemde sigaraya maruz kalmasının ve postnatal dönemde sigara içmesinin çocukta hışiltı ve astım gelişim riskini arttırdığı 2012 yılında yayınlanan bir metaanalizde gösterilmiştir (129). Şahiner ve ark. (130) yaptığı çalışmada hamilelik sırasında içilen sigaranın tekrarlayan hışiltı atakları için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda prenatal sigara maruziyeti incelenmemekle birlikte tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda doğum sonrası dönemde sigara maruziyetinin daha fazla olduğu saptandı. Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında sigara maruziyetinin astım ve hışiltı atakları için önemli bir risk faktörü olduğunu ve çocuklarda sigara maruziyetinin önlenmesi ile hışiltı ataklarının da azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Karaman ve ark. (131) yaptığı bir çalışmada yaşları 6-24 ay arasında değişen infantlarda yaşadıkları ortamın nemli olmasının tekrarlayan hışiltı atakları için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Evde rutubetli ortamın tekrarlayan hışiltı atakları için önemli bir risk faktörü olduğu 2010 yılında 1105 infant ile yapılan bir çalışmada da tespit edilmiştir (132). Garcia-Marcos ve ark. (119) 28687 infant ile yaptıkları büyük bir çalışmada nemli evde yaşamanın tekrarlayan hışiltı için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan hışiltı atakları olan çocuklarda ev havasının daha nemli olduğu belirtildi. Nemli havada ev akarlarının, mantar sporlarının artması ve hışiltıya neden olan virüslerin yaşaması için uygun bir ortam oluşmasından dolayı tekrarlayan hışiltı için nemli ev ortamının bir risk faktörü olabilir.

D vitamininin immün sistem üzerinde birçok etkisi vardır. Özellikle enfeksiyonlar sırasında doğal ve kazanılmış immün sistemi uyararak konak yanıtını etkiler, doğal immün sistem hücrelerinin inflamatuvar sitokinlerini inhibe eder, antimikrobiyal peptit sentezini uyarır ve böylece enfeksiyonun önlenmesine yardımcı olur (133). Bangladeş'te 2010 yılında alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 1-18 aylık bebeklerle yapılan bir çalışmada D vitamini

düzeyleri düşük tespit edilmiş ve D vitamini eksikliğinin erken çocukluk çağında alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olduğu kararına varılmıştır (134). Yapılan başka bir çalışmada da viral enfeksiyonun tetiklediği hışıltılı çocuklarda D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (135). Durmaz ve ark. (136) yaptığı bir çalışmada 6-36 aylık tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda D vitamini düzeyi düşük saptanmış ve tekrarlayan hışıltı gelişiminde D vitamini düzeyinin etkili olduğu gösterilmiştir. Demirel ve ark. (137) 2014 yılında tekrarlayan hışıltısı olan 70 çocukla yaptıkları bir çalışmada da tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Benzer şekilde tekrarlayan hışıltılı hastalarla yapılan birçok çalışmada D vitamini düzeyleri düşük saptanmış ve D vitamini düşüklüğünün tekrarlayan hışıltı açısından bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (138,139). Bizim çalışmamızda da 12 ile 60 ay arasında tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. D vitaminin akciğer gelişimi üzerinde olumlu etkilerinin olması ve immun sistemi destekleyerek alt solunum yolu enfeksiyonlarını azaltmasından dolayı D vitamini eksikliğinde tekrarlayan hışıltı riskinin artabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda D vitamini eksikliği % 25,5, D vitamini yetersizliği %25,5; kontrol grubundaki çocuklarda ise D vitamini eksikliği % 3,7 ve D vitamin yetersizliği % 16,7 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da D vitamini düzeyleri çalışmamızla benzer şekilde yetersiz düzeyde bulunmuştur. Bu sonuçlar D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin ülkemizde yaygın olarak görüldüğünü göstermektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliğinin bebekler ve çocuklar üzerinde birçok olumsuz etkisi vardır. Ülkemizde bu olumsuz etkilerin ortaya çıkmasını engellemek için Mayıs 2005 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından D vitamini eksikliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması amacıyla bir program başlanmıştır. Bu programla beraber hayatın ilk günlerinden itibaren tüm bebeklere en az bir yaşına kadar 400 ünite/gün D vitamini verilmesi önerilmiş ve İl Sağlığı Merkezlerinde D vitamini damlaları ücretsiz olarak vermeye başlanmıştır (71). Verilen bu doz riketsi önlemek için gerekli dozdur ancak yapılan araştırmalarda D vitamininin kemik metabolizması dışında da birçok sistem üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır. Standart doz olarak verilen 400 ünitenin, D vitamini düşüklüğünü engellemediği ileri sürülmüştür (62,64). D vitamininin diğer sistemler üzerindeki etkileri de göz önüne alındığında yeterli D vitamini düzeyinin yeniden tespit edilip, profilakside verilmesi gereken dozu saptamaya yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Türkeli ve ark. (140) 2016 yılında yaptığı bir çalışmada 1-4 yaş arası 102 astımlı ve 102 sağlıklı kontrol grubu; astım atak kontrolü, astım şiddeti ve D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. D vitamini düzeyi düşük olan astımlı hastalarda astım şiddetinin daha yüksek olduğu ve astım kontrolünün daha zor olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan D vitamini ve astım ilişkisini inceleyen bir derlemede yüksek D vitamini seviyesinin astım alevlenme riskini azaltması ile ilgili güçlü kanıtlar bulunurken; astım insidansı, prevalansı ve astım şiddeti ile ilgili daha zayıf kanıtların olduğu belirtilmiştir (141). Yapılan başka bir çalışmada ise astım şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (142).

Bizim çalışmamızda da tekrarlayan hışıltısı olan hastalar GINA 2014 astım atak sınıflamasına göre değerlendirildi. Hastaların ikisi (%3,8) ağır atak, 50'si (%96,2) hafif atak olarak tespit edildi. Ağır atak geçiren hasta sayısının düşük olmasından dolayı atak ağırlığı ile D vitamini arasında istatistiksel bir veri çalışılmadı. Atak ağırlığı ile D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için atak ağırlığını gösterebilecek olan atak anında hastaneye yatış olup olmaması, atak anında steroid veya oksijen tedavisi alıp almaması ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldı. Atak anında hastaneye yatış, oksijen veya steroid tedavisi alıp almama ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine atak anında bakılan oksijen saturasyonu ile D vitamini düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bütün bu veriler neticesinde, tekrarlayan hışıltısı olan grupta D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen D vitamini düzeyinin atak ağırlığını etkilemediğini saptadık. Ancak hasta sayısının az olmasından dolayı bu konu ile ilgili bir fikir birliğine ulaşabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Üç yaş altında hışıltı atağının en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Tüm yaş gruplarında rinovirüs ve RSV enfeksiyonları hışıltının en sık nedenleridir. Çocuklarda hışıltı ataklarını parainfluenza virüs, adenovirüs, metapnömovirüs, bocavirüs gibi diğer solunum yolu virüsleri de tetikleyebilmektedir (14). Human bocavirüs enfeksiyonları özellikle koenfeksiyon yapması durumunda ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına veya hışıltı ataklarına neden olmaktadır (15). Yapılan bir çalışmada RSV nedeniyle hışıltı atağı geçiren çocukların üç yıllık takipleri sonrasında RSV enfeksiyonunun tekrarlayan hışıltı için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (143). Midulla ve arkadaşlarının (144) 2012 yılında 313 çocukla yaptıkları bir çalışmada, hışıltı atağı sırasında alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde

rinovirüs saptanmasının, 12 aylık izlemleri sonrasında tekrarlayan hışıltı açısından bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise RSV bronşiolit atağı ile yatırılan hastalar ile RSV dışı viral enfeksiyonun tetiklediği bronşiolit atağı ile yatırılan hastalar üç yıl takip edilmiştir. RSV dışındaki virüslerin neden olduğu bronşiolit nedeniyle yatırılan hastaların takiplerinde daha yüksek oranda tekrarlayan hışıltı atağı geçirdikleri tespit edilmiştir (145). Jarti ve arkadaşlarının (16) hışıltı atağı ile acil servise başvuran 293 çocukla yaptıkları çalışmada, atak anında alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde RSV ve rinovirüs en sık etken olarak tespit edilmiştir. Aktürk ve arkadaşlarının (146) astım atak ile acil servise başvuran 125 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da hışıltı atağı ile başvuran hastaların %84,8'inde solunum yolu virüsleri saptanmıştır. En sık etken olarak da %30,4 ile rinovirüs tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan hışıltı atağı ile başvuran 52 çocukta 38'inde (%73) viral enfeksiyon tespit edildi. En sık görülen viral etkenlerin 24 olguda (%63,2) rinovirüs ve dokuzunda (%23,7) RSV olduğu gözlemlendi. Elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumluydu. Bu durum bize hışıltı ataklarını tetikleyen en sık viral etkenlerin rinovirüs ve RSV olduğunu göstermektedir. Bu iki virüse karşı önleyici tedbirler alınırsa tekrarlayan hışıltı ve astım ataklarının azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Astım atağı ile acil servise başvuran 125 hasta ile yapılan bir çalışmada 33 hasta yatırılarak tedavi edilmiştir. Hastaneye yatırılan 33 hastanın 32'sinde de viral ajan tespit edilmiştir (146). Bizim çalışmamızda da hışıltı atağı ile başvuran olguların 14'ü hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatırılan 14 hastanın 13'ünde viral ajan tespit edildi. Yatan hastalarda yüksek oranda viral ajan saptanmakla birlikte hastaneye yatan ve yatmayan hastalar arasında viral ajan saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu durum hasta sayısındaki azlığa bağlı olabilir.

Yapılan birçok çalışmada D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin solunum yolu enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (97-99). Durmaz ve ark. (136) yaptığı çalışmada 6-36 ay arasında, üç veya daha fazla viral enfeksiyonla tetiklenen hışıltısı olan 60 çocuk hasta grubu olarak, aynı yaş grubundan 40 sağlam çocuk da kontrol grubu olarak alınmıştır. Viral enfeksiyonun tetiklediği hasta grubunda D vitamini düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yine yapılan başka bir çalışmada ise D vitamini eksikliğinde RSV ve ağır pnömoni riskinin arttığı tespit edilmiştir (101). Bizim çalışmamızda hışıltı grubunda D vitamini düzeyi ile virüsler arasındaki ilişki incelendiğinde; eksiklik saptanan 13 hastanın 10'unda, yetersizlik saptanan 13 hastanın sekizinde viral etken bulunmasına rağmen; D vitamini düzeyi ile virüs

varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durumun olgu sayısındaki azlığa bağlı olduğunu ve bu konuyla ilgili daha fazla hastayla yapılacak çalışmaların daha net sonuçlar ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda sigara maruziyetinin olmasının, anne sütünün altı aydan az alımının, yaşanılan evin nemli olmasının, sezaryen ile doğum öyküsünün, ailede alerjik hastalık öyküsünün, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin tekrarlayan hışıltı için risk faktörleri olabileceğini saptadık. Tekrarlayan hışıltı atağı sırasında alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde en sık rinovirüs ve RSV tespit ettik. Hasta sayısının az olmasından dolayı atak ağırlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirememekle birlikte hastaneye yatış, oksijen veya steroid tedavisi alıp almama ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Yine D vitamini düzeyi ile virüs varlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulamadık.

D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda sıklıkla saptanması nedeniyle bu çocuklarda D vitamini düzeyinin bakılması ve düşüklük saptanması halinde D vitamini takviyesinin verilmesi ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sezaryen ile doğum tekrarlayan hışıltısı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,011$).
2. Anne sütünün altı aydan az alımı tekrarlayan hışıltısı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Altı ay ve daha az anne sütü alma tekrarlayan hışıltı riskini arttırmaktadır OR: 8,81; %95 Cl: 2,24-34,6, $p=0,02$).
3. Ailesinde alerjik hastalık öyküsü olanların tekrarlayan hışıltısı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ailesinde alerjik hastalık öyküsünün olması tekrarlayan hışıltı riskinin arttırmaktadır (OR:7,55; %95 Cl: 1,26-45,04, $p=0,027$).
4. Sigara maruziyeti tekrarlayan hışıltısı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Sigara maruziyeti tekrarlayan hışıltı riskini arttırmaktadır (OR:2,81; %95 Cl: 1,03-7,67, $p=0,043$).
5. Ev havasının nemli olması tekrarlayan hışıltısı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ev havasının nemli olması tekrarlayan hışıltı riskini arttırmaktadır (OR:4,82; %95 Cl:1,53-15,19, $p=0,007$).
6. D vitamini düzeyi tekrarlayan hışıltısı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. D vitamini düzeyinin eksik ve yetersiz olması tekrarl原因an hışıltı riskinin arttırmaktadır (OR: 23,57; %95 Cl: 4,23-131,28 $p<0,001$), (OR: 4,037; %95 Cl: 1,21-13,44 , $p:0,023$).
7. Tekrarlayan hışıltısı olan çocukların ikisi (%3,8) ağır atak, 50'si (%96,2) hafif atak olarak tespit edildi. Ağır ataklı hasta sayısının az olmasından dolayı atak ağırlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek istatistiksel bir analiz yapılamadı. Hastaneye yatış, oksijen veya steroid tedavisi alıp almama ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
8. Tekrarlayan hışıltı atağı ile başvuran 52 çocuktan 38'inde (%73) viral enfeksiyon tespit edildi. En sık viral etkenler olarak 24 olguda (% 63,2) rinovirüs ve dokuzunda (% 23,7) RSV saptandı.
9. Tekrarlayan hışıltı atağı ile başvuran olguların 14'ü hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatırılan 14 hastanın 13'ünde viral etken tespit edildi. Yatan hastalarda yüksek oranda viral etken saptanmakla birlikte hastaneye yatan ve yatmayan hastalar arasında viral etken varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

10. Tekrarlayan hışılıtı sı olan ocuklarda D vitamin düzeyi ile viral etken varlığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; eksiklik saptanan 13 hastanın 10'unda, yetersizlik saptanan 13 hastanın sekizinde viral etken tespit edildi. Bununla birlikte D vitamin düzeyi ile viral etken varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



ÖZET

TEKRARLAYAN HIŞILTISI OLAN ÇOCUKLARDA ATAK SIRASINDA BAKILAN VİTAMİN D DÜZEYİNİN VİRÜS ENFEKSİYONU VE ATAK AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda atak sırasında bakılan vitamin D düzeyinin virüs enfeksiyonu ve atak ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmaya 12-60 ay arası son bir yılda üç veya daha fazla hışiltı atağı geçiren 52 hasta çocuk ve hasta grubuna benzer yaş ve cinsiyet dağılımı olan 54 sağlıklı çocuk alındı. Çalışmaya alınan hışiltılı çocukların, sosyodemografik bilgileri, çevresel koşulları, hışiltı atak ağırlığı, hışiltı atağı sırasında verilen tedaviler; kontrol grubunun da sosyodemografik bilgileri ve çevresel koşulları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan 25(OH)D3, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon bakılabilmesi için biyokimya tüpüne 2cc kan örneği alındı ve biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Hasta grubundan nazofarengeal viral sürüntü örneği alındı ve PCR yöntemi ile çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmede ki-kare, t testi, Mann Whitney U, Kolmogorov-Smirnov testi; değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p<0,005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta grubunun 17'si (%32,7) kız, 35'i (%67,3) erkek, K/E oranı 1/2 idi. Kontrol grubunun 27'si (%50) kız, 27'si (%50) erkek, K/E oranı 1/1 idi. Hasta grubunda altı ay ve daha az anne sütü alma, sezeryan ile doğum, sigara maruziyeti, nemli ev ortamı, ailede alerjik hastalık öyküsü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Hasta grubunda D vitamin düzeyi ortalaması $20,20\pm8,01$ ng/ml, kontrol grubunda $27,09\pm8,78$ ng/ml olarak tespit edildi. Hasta grubunda D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Hışiltı atağı sırasında hastaneye yatan ve yatmayan, oksijen ve steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların 38'inde (%73) virüs saptanırken, 14'ünde (%27) saptanmadı. Human rinovirus %63,2 ve RSV %23,7 ile en sık saptanan iki virüstü. Solunum yolu viral panelde virüs saptanıp saptanmaması ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Tekrarlayan hışıltısı olan olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında; sigara maruziyetinin olması, anne sütünün altı aydan az alımı, yaşanılan evin nemli olması, sezaryen ile doğum öyküsü, ailede alerjik hastalık öyküsü, D vitamini eksikliği ve yetersizliği tekrarlayan hışıltı için risk faktörleri olabilir. D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda yüksek seviyede saptanması nedeniyle bu çocuklarda D vitamini düzeyinin bakılması ve düşük bulunması halinde D vitamini takviyesinin yapılması hışıltı ataklarını azaltmada etkili olabilir. Bu konuda yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan hışıltı, D vitamini, virüs



SUMMARY

EVALUATING THE RELATION BETWEEN SERUM VITAMIN D LEVEL, VIRAL INFECTION AND SEVERITY OF EXACERBATIONS IN CHILDREN WITH RECURRENT WHEEZING ATTACKS

Purpose: The aim of this study was to evaluate the relation between vitamin D level and virus infection and severity of exacerbation in children with recurrent wheezing attacks.

Materials and methods: 52 patients between 12-60 months age, with recurrent three or more wheezing attacks per year and 54 healthy children with similar age and gender distribution involved in this study. For children with wheezing attacks, sociodemographic data, environmental conditions, severity of wheezing exacerbations, the treatments performed during attacks and for the control group sociodemographic information and environmental conditions were recorded. In both patient and control groups for 25(OH)D3, Calcium, Phosphor, Alkaline phosphatase and parathormone levels, 2cc blood samples in biochemistry blood tubes were acquired and analyzed in biochemistry laboratory. Nasopharyngeal virus swab samples also were acquired and analyzed with PCR technique. For statistical analysis chi-squared, t test, Mann Whitney U and Kolmogorov-Smirnov tests and for evaluation of the correlation between variables Spearman correlation test were utilized. The values of $p < 0,005$ were accepted as statistically significant.

Results: In the patient group 17 (%32,7) were female, 35 (%67,3) were male and M/F rate was 1/2. In control group 27 (%50) were female, 27 (%50) were male and M/F rate was 1/1. For the patient group, being breastfed for 6 months or less, history of cesarean section, tobacco exposure, humid home environment, family history of allergic disease were statistically significantly higher comparing with the control group. In the patient group mean D vitamin level was $20,20 \pm 8,01$ ng/ml, whereas $27,09 \pm 8,78$ ng/ml in the control group. There was no statistically significant difference regarding vitamin D levels during the wheezing attacks, between the patients evaluated inpatient or outpatient or treated with oxygen and steroid or not. Serum vitamin D levels in the patient group were lower comparing to the control group and it was statistically significant. Among the patients, in 38 (%73) virus detected. Rhinovirus (%63,2) and respiratory syncytial virus (%23,7) were the most

frequently detected two viruses. There was no statistically significant difference between virus detection in viral panel and vitamin D levels.

Conclusion: In comparison of wheezing patients and control group, it was detected that cigarette exposure, being breastfed for less than 6 months, humid home environment, history of cesarean section, family history of allergic disease and vitamin D deficiency might be risk factors for recurrent wheezing. Having detected low vitamin D serum levels and deficiency in children with recurrent wheezing, vitamin supplementation in case of detection of vitamin D deficiency or low serum levels in these patients might be efficient in decreasing wheezing exacerbations. We believe that further prospective randomized controlled studies are required.

Keywords: Recurrent wheezing, D vitamin, Virus

KAYNAKLAR

1. Wilson NH. The significance of early wheezing. Clin Exp Allergy 1994; 24: 522-529.
2. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P, Sheffer A. GINA guidelines on asthma and beyond. Allergy 2007; 62(2): 102-112.
3. Chong Neto HJ, Nelson Augusto Rosário. Wheezing in infancy: epidemiology, investigation, and treatment. Pediatr (Rio J) 2010; 86: 171-178.
4. Asher MI, Anderson HR, Stewart AW. World wide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998; 12: 315-335.
5. Türктаş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma and wheezing in Turkish children. Turk J Pediatr 2001; 43(1): 1-11.
6. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
7. Krawiec M, Lemanske RF. Wheezing in Infants. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, Robert M, Richard E. Nelson Textbook of Pediatrics. Seventeenth Edition Philadelphia: Saunders, 2004: 1417-1419
8. Kay AB. Asthma and inflammation. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 893-910.
9. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 169-174.
10. Balfour-Lynn IM. Why do viruses make infants wheeze? Arch Dis Child 1996; 74: 251-259.
11. Silvestri M, Sabatini F, Defilippi AC, Rossi GA. The wheezy infant – immunological and molecular considerations. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 81-87.
12. Basyigit I, Yildiz F, Ozkara SK. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: Ann Pharmacother 2004; 38: 1400-1405.
13. Warner JO, Pohunek P, Marguet C, Roche WR, Clough JB. Issues in understanding childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 473-476.
14. Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M. New respiratory viral infections. Curr Opin Pulm Med 2012; 18: 271-278.
15. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. Rev Med Virol 2012; 22: 46-64.

16. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10(6): 1095-1101.
17. Cochran D. Diagnosing and treating chesty infants. A short trial of inhaled corticosteroid is probably the best approach. *BMJ* 1998; 316: 1546-1547.
18. Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 640-645.
19. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(6): 839-44.
20. Van A, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 790-795.
21. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics* 2006; 117: 1132-1138.
22. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(6): 1185-203.
23. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139(2): 261-266.
24. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Host A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58(9): 833-843.
25. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breastfed infant. *Vaccine* 2003; 21(24): 3382-3388.
26. Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, Guerra S, Wright AL. TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(4): 723-8.
27. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 758-763.

- 28.** Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breastfeeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ* 1989; 299: 945-949.
- 29.** Duff A, Pomeranz E, Gelber L, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TA, Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergen. *Pediatrics* 1993; 92: 535-534.
- 30.** Chang MY, Hogan AD, Rakes CP. Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. *Ped Pulmonol* 2000; 29: 257-263.
- 31.** Tager I, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, Speizer FE. Lung function, prenatal and postnatal smoke exposure and wheezing in the first year of life. *Am Rev Res Dis* 1993; 147: 811-817.
- 32.** Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7(1): 3.
- 33.** Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1999; 348: 1060-4.
- 34.** Peat JK, Tovey E, Toelle B, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens: a major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-146.
- 35.** Tang EA, Matsui E, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In Adkinson NF, Busse WW, Bochner B, Burks W, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. Eighth Edition China: Elsevier, 2013: 754-790.
- 36.** Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258-68.
- 37.** Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in children. *BMJ* 1993; 306: 817-820.
- 38.** Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR, French NP. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74: 165-71.
- 39.** Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-675.
- 40.** Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir

RE. Middleton's allergy: principles and practice. Eighth Edition England: Elsevier Health Sciences, 2013:1764

41. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *The Lancet* 2008; 372: 1058-1064

42. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367

43. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol* 2008; 36: 280-90.

44. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368(9537): 763-70.

45. 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: 1096-1110.

46. Wright AL, Stern DA, Kauffman F, Martinez FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tuscon Children's Respiratory Study. *Pediatric Pulmonology* 2006; 41: 318-325

47. Matricardi P, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, Lau S. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *European Respiratory Journal* 2008; 32: 585-592.

48. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Fernando D, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162: 1403-1406.

49. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-87.

50. Prevention P. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and

- Manegement of Asthma Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 94-138.
- 51.** Gappa M, Bush AA. Pre-school wheeze: more questions than answers. *Pediatr pulmonol* 2006; 41: 910-911
- 52.** Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, Kuehni CE, Merkus PJ, Pedersen S. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172-1177.
- 53.** Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet* 2014; 383: 1593-1604.
- 54.** From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- 55.** Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 13. Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 103(3-5): 204-205.
- 56.** Cesur Y, Özkan B, Orbak Z, Döneray H. Kalsiyum-fosfor metabolizması ve vitamin D ile ilişkili hastalıklar. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T. *Temel Çocuk Endokrinolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2013: 541-629.
- 57.** Holick M, McLaughlin JA, Doppelt SH. The cutaneous photosynthesis of previtamin D₃: a unique photoendocrine system. *Science* 1981; 211: 590-593.
- 58.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
- 59.** BouillonR, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Rev* 2008; 29: 726-776.
- 60.** Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1706–1709.
- 61.** Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 62-64.
- 62.** Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
- 63.** Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ (eds). *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2002; 157-174.
- 64.** Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116 (8): 2062-2072.

65. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6(1): 23-31.
66. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 777-783.
67. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 287-301.
68. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-41.
69. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003.
70. First Nations, Inuit and Métis Health Committee, Canadian Paediatric Society (CPS): Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12(7): 583 -598.
71. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı. <http://www.saglik.gov.tr> 09.05.2011
72. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4(5): 38-44.
73. Özkan B, Karaagüzel G. Kemik Sağlığı ve D vitamin Eksikliği. Saka N, Akçay T (eds). Çocuk endokrinolojisinde uzlaş. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014: 183-189
74. Regulation of calcium and phosphate, Balance. In: Stuart Ira Fox (ed.), *Human physiology*, New York: McGraw-Hill Co, 2011: 683-686.
75. Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: A reevaluation of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 736–743.
76. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2003; 88: 259-266.
77. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioğlu F, Toprak D. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr* 2005; 135: 279-282.
78. Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Osman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-132.

- 79.** Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A systemic review and meta- analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 2017-2029.
- 80.** Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 82-92.
- 81.** Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1730-1737.
- 82.** Holick MF. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 49-59.
- 83.** Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr* 2004; 134: 3463-3471.
- 84.** Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004; 92(3): 436-444.
- 85.** Aktaş A, Özyiğit H.: Vitamin D: Deri dokusu ve dermatolojik hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2); 138-142.
- 86.** Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
- 87.** McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002; 54(3): 199-212.
- 88.** Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, Szegedi G, Brun JG, Gesztelyi R, Zeher M, Bodolay E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; (68): 261-269.
- 89.** Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JC, Hupperts R, Damoiseaux J. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: A review. *Autoimmun Rev* 2011; 10(12): 733-743.
- 90.** Tezcan Fİ. D vitamini ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2): 66-68.
- 91.** Bikle D. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(6): 375-384
- 92.** Karaaslan A, Bakır M. Vitamin ve enfeksiyonlar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2): 97-99.
- 93.** Wejse C, Olesen R, Rabna P, Kaestel P, Gustafson P, Aaby P, Andersen PL, Glerup H, and Sodemann M. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis

patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376-1383.

94. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; (65): 106-113.

95. Davies PD, Brown RC, Woodhead JD. Serum concentrations vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985; 40: 187-190.

96. Nursyam E, Rumende C. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006; 38: 3–5.

97. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S. Epidemic influenza and Vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134(6): 1129-1130.

98. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.

99. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinic vitamin D deficiency with severe acute lower respiratuar tract infections in Indian children under 5 year. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567.

100. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25 dihydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2009; 169: 384-390.

101. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012; 67(1): 10-7.

102. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 202-207.

103. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheeze. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853–859.

104. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and reports of recurrent wheezing in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788-795.

105. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Litonjua AA. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 52-58.

106. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, Adikibi

- T, Pridgeon C, Dallman M, Loke TK, Robinson DS, Barrat FJ, O'Garra A, Lavender P, Lee TH, Corrigan C, Hawrylowicz CM. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116: 146-155.
- 107.** Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2009; 5: 8-9.
- 108.** Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid HK, Jiang B, Martin CN, Godfrey KM, Cooper C. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68–77.
- 109.** Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelinb MR. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1037: 84–95.
- 110.** Taback SP, Simons FER. Anaphylaxis and Vitamin D: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 128-130.
- 111.** Vassallo MF, Camargo C. Potential mechanisms or the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 217-222.
- 112.** Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby A-L, Gurrin LC, Wake M, Vuillermine P, Martin P, Matheson M, Lowe A, Robinson M, Tey D, Osborne NJ, Dang T, Tina Tan HT, Thiele L, Anderson D, Czech H, Sanjeevan J, Zurzolo G, Dwyer T, Tang ML, Hill D, Dharmage SC. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(4): 1109-1116.
- 113.** Sherriff A, Peters TJ, Henderseon J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3,5 years. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473-1484.
- 114.** Taveras EM, Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, Gillman MW. Association of birth weight with asthma related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(7): 643-648.
- 115.** Çevik D, Ecevit Ç, Altınöz S, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. Hışılıtlı Çocuklarda Risk Faktörleri ve Etiyoloji. *Toraks Dergisi* 2007; 8: 149-155.
- 116.** Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis K, Yiallourous P. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of

allergies – a population based cross-sectional study. *BMC Pediatrics* 2012; 12: 179-188.

117. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between caesarean section, and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629-633.

118. Aytemur Solak Z. Astım ve Atopi gelişiminde Hijyen Hipotezi. *Toraks Dergisi* 2003; 4(3): 269-278.

119. Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole D, Brand PL. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(5): 878-888.

120. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(2): 149-156.

121. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics* 2006; 117(2): 425-432.

122. Bozaykut A, Paketci A, Sezer RG, Paketci C. Evaluation of risk factors for recurrent wheezing episodes. *J Clin Med Res* 2013; 5(5): 395-400.

123. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.

124. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-1117.

125. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 212-216.

126. Han YY, Lee YL, Guo YL. Indoor environmental risk factors and seasonal variation of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20(8): 748-56.

127. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(6): 839-44.

128. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127(2): 502-508.

- 129.** Burke H, Leonardi-Bee j, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, Mckeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma an wheeze: systematic review an meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-744.
- 130.** Sahine UM, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yılmaz EA, Soyer O, Saçkesen C, Tuncer A, Sekererl BE. Recurrent wheezing in the first three years of life: short-term prognosis and risk factors. *J Asthma* 2013; 50(4): 370-375.
- 131.** Karaman O, Uguz A, Uzuner N. Risk factors in wheezing infants. *Pediatr Int* 1999; 41(2): 147-150.
- 132.** Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(2): 149-156.
- 133.** Mete E, Akelma Z. Vitamin D: Respiratuary diseases and asthma. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2): 128-133.
- 134.** Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AE. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010; 99: 389-393.
- 135.** Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA jr. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5): 1074-1076.
- 136.** Durmaz C, Asilsoy S, Usta Güç B. Serum vitamin D levels among recurrently wheezy Infants. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013; 33(6): 1337-1343.
- 137.** Demirel S, Guner SN, Çeliksoy MH, Sancak R. Is vitamin D insufficiency to blame for recurrent wheezing? *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4(12): 980-985.
- 138.** Uysalol M, Uysalol EP, Yılmaz Y, Parlakgul G, Ozden TA, Ertem HV, Omer B, Uzel N. Serum level of vitamin D and trace elements in children with recurrent wheezing: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics* 2014; 14: 270-278.
- 139.** Prasad S, Rana RK, Sheth R, Mauskar AV. A hospital based study to establish the correlation between recurrent wheeze and vitamin D deficiency among children of age group less than 3 years in Indian scenario. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(2): 18-21.
- 140.** Türkeli A, Ayaz O, Uncu A, Ozhan B, Baş VN, Tufan AK, Yılmaz O, Yüksel H. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(1): 26-36.
- 141.** Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy* 2015; 70(4): 339-

354.

142. Menon J, Maranda L, Nwosu BU. Serum 25-hydroxyvitamin D levels do not correlate with asthma severity in a case-controlled study of children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(7-8): 673-679.

143. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, Schechtman KB, Strunk RC, Castro M. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 91-100.

144. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, Moretti C, Antonelli G, Ferro V, Papoff P. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J* 2012; 39(2): 396-402.

145. Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruskanen O, Heikkinen T. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy* 2009; 64(9): 1359-1365.

146. Aktürk H, Sütçü M, Uysalol M, Somer A, Tamay Z, Impact of Respiratory Viruses on Pediatric Asthma Exacerbations, *J Pediatr Inf* 2016; 10: 14-21.

EK 2. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Sayı : 56989545/050.04- 170
Konu : Çalışmanız hk.

15.1.8./20.1.16
AYDIN

Sayın, Doç.Dr. Duygu ERGE
Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.08.2014 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 3 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

Yrd.Doç.Dr. Aykut SOYDER
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı Yrd.

KARAR 3

Protokol No : 2014/405
Sorumlu Yürütücü : Doç.Dr. Duygu ERGE
Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Duygu ERGE'nin "Tekrarlayan hisiltısı olan çocuklarda atak sırasında bakılan vitamin D düzeyinin virus enfeksiyonu ve atak ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvurusu bütçe onayının (hizmet sözleşmesinin) dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 11.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] lerin gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Adres: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü – Kepez Mevkii- AYDIN
Tel: 256- 225 31 66
Faks : 256-212 31 69
Web : <http://www.site.adu.edu.tr/etikkurulu/goek/> e-posta: goetik@adu.edu.tr

Ek 3. Hasta ve Kontrol grubu bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU HASTA GRUBU

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

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

D vitamini eksikliğinin kemik erimesine, kemik kırıklarına, boy kısalığına neden olabildiği; enfeksiyon hastalıklarına, kansere, bağışıklık sistemi eksikliğine ve alerjik hastalıklara yatkınlık sağladığı; sinir sistemi ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeylerinin kanda tespit edilebilmesini sağlayan teknik gelişmeler ile sağlıklı bireylerde bile D vitamini eksikliğinin tahmin edilen düzeylerin çok üzerinde olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada 12-60 ay arası son bir yılda 3 veya daha fazla hışıltı atağı geçiren çocuklarda atak esnasında bakılan serum vitamin D düzeyinin virüs enfeksiyonu ve atak ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Projenin kabul edilmesinden itibaren 1 yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine hışıltı atağı ile başvuran yaşları 12 ay-60 ay arasında değişen çocuklardan, son bir yıl içinde 3 ve daha fazla hışıltılı atak geçirme öyküsü olan ve katılmayı kabul eden tüm kız ve erkek çocuklar çalışmaya alınacaktır. Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden ‘‘hasta grubuna yakın sayıda’’ sağlıklı çocuk alınacaktır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Tüm katılımcıların varislerine yazılı onam formu imzalatıldıktan sonra hastaların demografik bilgileri, ailelerin çevresel koşulları, ekonomik durumları, öz ve soy geçmiş bilgileri, hışıltı semptomlarının süre ve özellikleri, eşlik eden alerjik hastalık semptomları, hışıltı tedavisi için almakta oldukları ilaçlar, süt çocukluğu döneminde D vitamini profilaksisi alıp almadıkları, son 1 yılda geçirdiği hışıltı atak sayısı, şiddeti, doktor tarafından konulmuş ek hastalık bilgilerini de içeren ayrıntılı anket uygulanacak ve hepsinin sistemik fizik muayeneleri

yapılacaktır. Bu olgu rapor formunun doldurulması ortalama on dakikalık bir sürede tamamlanacaktır.

Çalışmaya katılmayı isteyen hasta ve sağlıklı kontrollerin tümünden biyokimya tüpüne 2cc kan örneği ile hasta çocuklardan viral etkenlerin bakılabilmesi için burundan sürüntü örneği alınacaktır. Hastaların demografik verileri, atak süresince aldıkları tedaviler, yatış süresi ve ağırlık skorlamaları kendilerini takip eden doktorları tarafından hasta kayıt formuna yazılacaktır. Çalışmaya katılan veya katılmayan hastalar arasında tedavi yaklaşımında bir farklılık olmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Hastayla ilgili doğru beyanda bulunmak, çalışmanın yapılması esnasında kan tetkikleri ve burundan sürüntü örneklerinin alınması gibi koşulların tam olarak uygulanması gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Projenin kabul edilmesinden itibaren 1 yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine hışıltı atağı ile başvuran yaşları 12 ay-60 ay arasında değişen çocuklardan, son bir yıl içinde 3 ve daha fazla hışıltılı atak geçirme öyküsü olan ve katılmayı kabul eden tüm kız ve erkek çocuklar çalışmaya alınacaktır. Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden ‘hasta grubuna yakın sayıda’ sağlıklı çocuklar alınacaktır.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırma için öngörülen süre bir yıldır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık 30 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışma ile tekrarlayan hışıltısı olan hastalarda vitamin D düzeyleri ile hışıltı atağının ağırlığı ve virüs varlığı arasındaki ilişki araştırılacaktır. Vitamin D düzeyinin eksik bulunması durumunda çocuklar tedavilerinin düzenlenmesi için çocuk polikliğine yönlendirileceklerdir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çocuk hastalardan kan alınması işlemi polikliniklerde tecrübeli hemşireler tarafından kan merkezinde yapılmaktadır ve bu merkez çocuk polikliniklerinin içindedir. Bu durum, kan alma esnasında gelişebilecek sorunlar açısından hızlı müdahale imkanı sağlamaktadır. Tedavisi için Çocuk Servisine yatışı gereken hastaların kan alma işlemleri deneyimli çocuk doktorları veya hemşireler tarafından yapılmaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Çalışmadaki burun sürüntü örnekleri daha önceden bunun eğitimi almış, çocuk doktorları tarafından alınacaktır.

ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Alınan kan örnekleri uygun koşullarda hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında saklanacaktır. Biyokimyasal analiz tüm kan örnekleri toplandıktan sonra yapılacaktır. Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Burun sürüntü örnekleri de Mikrobiyoloji Laboratuvarında uygun koşullarda saklanacak ve çalışma sonunda çalışılacaktır.

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

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Çalışmaya uyum göstermeyenler ve çalışmayı kabul edip tetkik (nazofarengeal sürüntü örneği, D vitamini kan düzeyi) yaptırmak istenilmemesi durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Yok

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

Çalışmadan kaynaklı herhangi bir kötü durum söz konusu değildir. Yapılacak olan işlemler hayati öneme haiz girişimler değildir.

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 05555513237 no.lu telefondan Dr. Cemal EROĞLU 'na 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 ?

Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi ile desteklenecektir.

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 bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 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 ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU KONTROL GRUBU

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

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

D vitamini eksikliğinin kemik erimesine, kemik kırıklarına, boy kısalığına neden olabildiği; enfeksiyon hastalıklarına, kansere, bağışıklık sistemi eksikliğine ve alerjik hastalıklara yatkınlık sağladığı; sinir sistemi ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeylerinin kanda tespit edilebilmesini sağlayan teknik gelişmeler ile sağlıklı bireylerde bile D vitamini eksikliğinin tahmin edilen düzeylerin çok üzerinde olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada 12-60 ay arası son bir yılda 3 veya daha fazla hışıltı atağı geçiren çocuklarda atak esnasında bakılan serum vitamin D düzeyinin virüs enfeksiyonu ve atak ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Projenin kabul edilmesinden itibaren 1 yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine hışıltı atağı ile başvuran yaşları 12 ay-60 ay arasında değişen çocuklardan, son bir yıl içinde 3 ve daha fazla hışıltılı atak geçirme öyküsü olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kız ve erkek çocuklar çalışmaya alınacaktır. Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan gelişim geriliği, herhangi bir kronik hastalığı, tekrarlayan hışıltısı, prematurite öyküsü, nörometabolik hastalığı, kırık öyküsü, kan hastalığı olmayan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden "hasta grubuna yakın sayıda" sağlıklı çocuklar alınacaktır. Sizin çocuğunuz da çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunda yer alacaktır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı ve hasta çocuklardan serum vitamin D, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon bakılabilmesi için biyokimya tüpüne 2cc kan örneği alınacaktır. Çalışmaya katılan veya katılmayan olgular arasında tedavi yaklaşımında bir farklılık olmayacaktır. Hasta çocuklardan virüs saptanması açısından burun sürüntü örneği alınacaktır, sağlıklı çocuklara bu işlem yapılmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Çocukla ilgili doğru beyanda bulunmak, çalışmanın yapılması esnasında kan tetkikleri alınması ve olgu formunun doldurulmasının tam olarak uygulanması gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Projenin kabul edilmesinden itibaren 1 yıl boyunca Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine hışiltı atağı ile başvuran yaşları 12 ay-60 ay arasında değişen çocuklardan, son bir yıl içinde 3 ve daha fazla hışiltılı atak geçirme öyküsü olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kız ve erkek çocuklar çalışmaya alınacaktır. Kontrol grubu olarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklardan aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden “hasta grubuna yakın sayıda” sağlıklı çocuklar alınacaktır.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırma için öngörülen süre bir yıldır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 30 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışma ile tekrarlayan hışiltısı olan hastalarda vitamin D düzeyleri ile hışiltı atağının ağırlığı ve virüs varlığı arasındaki ilişki araştırılacaktır. Sağlıklı ve hasta çocuklardan vitamin D düzeyi eksik bulunanlar tedavilerinin düzenlenmesi için çocuk polikliğine yönlendirileceklerdir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çocuk hastalardan kan alınması işlemi polikliniklerde tecrübeli hemşireler tarafından kan merkezinde yapılmaktadır ve bu merkez çocuk polikliniklerinin içindedir. Bu durum, kan alma esnasında gelişebilecek komplikasyonlar açısından hızlı müdahale imkanı sağlamaktadır. Tedavisi için Çocuk Servisine yatışı gereken hastaların kan alma işlemleri deneyimli çocuk doktorları veya hemşireler tarafından yapılmaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Alınan kan örnekleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında uygun koşullarda saklanacaktır. Biyokimyasal analiz tüm kan örnekleri toplandıktan sonra yapılacaktır. Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır.

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

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Çalışmaya uyum göstermeyenler ve çalışmayı kabul edip tetkik (D vitamini kan düzeyi) yaptırmak istenilmemesi durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Yok

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

Çalışmadan kaynaklı herhangi bir kötü durum söz konusu değildir. Yapılacak olan işlemler hayati öneme haiz girişimler değildir.

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 05555513237 no.lu telefonda Dr. Cemal EROĞLU 'na 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 ?

Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi ile desteklenecektir.

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 bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 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 ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 4. Hasta ve Kontrol grubu Çalışma Formu

HİŞİLTİ ÇOCUK ANKET FORMU (12-60 AY)

Ad Soyad:.....**Başvuru tarihi:**/...../.....

Doğum tarihi:...../...../.....**Dosya No:**

Yaş:..... **AYTanı:**.....

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

-
- 1-Hırıltı/hışiltılı tarzında nefes alıp veriyor mu? A)Evet B)Hayır
- 2-Hırıltı sesi nereden geliyor A)Burun B)Boğaz C) Göğüs E)Bilmiyorum
- 3-Hırıltı en fazla ne zaman A)Yatınca B)Uykuda C)Sabaha karşı D)Uyanınca E)Gün boyu
- 4-Kaç kez bronşiolit geçirdi? A)Toplamda kaç defa..... B)Son bir yılda kaç defa....
- 5-Bu nedenle hastaneye yattı mı? A)Evet ise kaç kere? B)Hayır
- 6-Bronşiolit nedeni ile yoğun bakımda yattı mı? A)Evet ise kaç kere? B)Hayır
- 7-İlk hırıltı atağını kaç aylıkken geçirdi? AY
- 8-Hırıltı ÜSYE sonrası mı geliyor ? A)Evet B)Hayır
- 9-ÜSYE dışında hırıltısı oluyor mu ? A)Evet B)Hayır
- 10-Hırıltı atakları arasında tamamen sağlıklı mı? A)Evet B)Hayır
- 11-Atak sıklığı mevsimlerle değişiyor mu? A)Evet, hangi mevsim..... B)Hayır
- 12-Ağlama, emme ve efor sonrası hırıltı oluyor mu ? A)Evet B)Hayır
- 13-Sigara, parfüm, hava kirliliği vb. karşılaşınca hırıltı oluyor mu ? A)Evet B)Hayır
- 14-Beslenmeden sonra nefes alıp vermesi değişiyor mu veya hırıltısı oluyor mu ?

A)Evet B)Hayır

EK HASTALIKLAR:

- 15-Burunda kaşıntı oluyor mu? A)Evet B)Hayır
- 16-Burun akıntısı oluyor mu? A)Evet B)Hayır
- 17- Aksırık/Hapşırık oluyor mu? A)Evet B)Hayır

ÜSYE OLMAKSIZIN

18-Burun tıkanıklığı oluyor mu? A)Evet B)Hayır

19-Sürekli burun akıntısı, ağız açık uyuma ve horlama şikayetleri var mı ? A)Evet B)Hayır

20-Gözde kaşıntı/kızarıklık/yaşarma var mı ?A)Evet B)Hayır

21-Sık kusması olur mu? A)Evet B)Hayır

22-Kronik ishal ve büyüme gelişme geriliği var mı ?A)Evet B)Hayır

23- Çocuğunuza daha önce aşağıdaki hastalıklardan birisinin tanısı kondu mu?

A)GÖR B)Astım C)Bronşiyolit D) Kistik FibrozisE)İlaç Allerjisi
F)Besin Allerjisi G)Egzema H)Pnömoni I)RinosinüzitH)Adenoid vejetasyon
J)Bronkopulmoner displazi K)Tüberküloz L)LaringomalaziM)Diğer,.....

24-Akciğerlerine bir şey kaçmış olabilme ihtimali sizce var mı?A)Evet B)Hayır

25-Düzenli kullandığı ilaç var mı? (özellikle ACE İnhibitörü, NSAİİ) Var ise isimleri.....

DOĞUM ÖYKÜSÜ:

26-Kaç kardeşi var?..... Kaçınıcı çocuğunuz?.....

27-Annenin doğum yaşı ve şekli ?..... Normal doğum..... S/C.....

28-Bebeğiniz erken doğum muydu? (37 haftadan önce)A)Evet, doğum haftası.....B)Hayır

29-Erken doğdu ise hastanede ne kadar süre yattı ?..... gün

30-Doğum kilosı ne kadardı? A)2500 g'dan azB)2500 g'dan fazla

31-Ventilatörde izlendi mi ?A)Evet ise kaç gün..... B)Hayır

32-Ne kadar süre anne sütü aldı?A)6 aydan azB)6 ay C)6 aydan fazla

33-Doğumsal bir hastalığı var mı? A)Evet, hangi hastalık ?..... B)Hayır

34-Ailenizde astım ya da alerjik bir hastalığı olan var mı?

A) Evet ise kimde ve hastalık nedir..... B)Hayır

ÇEVRE KOŞULLARI:

35-Anne yaşı:.....Annenin eğitim durumu:..... Çalışıyor / Çalışmıyor

36-Baba yaşı:.....Babanın eğitim durumu:..... Çalışıyor / Çalışmıyor

37-Anne- baba arasında akrabalık Var..... Var olabilir Uzaktan..... Yok

38-Aile bireylerinden sigara içenler var mı? A)Evet B)Hayır

39-Anne hamileyken sigara kullanıyor muydu? A)Evet B)Hayır

40-Evinizde kaç kişi yaşıyorsunuz?.....

41-Evin havası nasıl? A)Nemli B)Kuru

42-Evin ısınması nasıl? A)SobaB)Merkezi ısıtma

43-Çocuğunuz okula veya kreşe gidiyor mu? A)Evet B)Hayır

44-Okula veya kreşe giden kardeşleri var mı? A)Evet B)Hayır

45-Evde hayvan var mı? A)Evet ,..... B) Hayır

46-Evde sürekli öksüren, balgam çıkaran ve nefes darlığı olan birey var mı ? A)Evet B)Hayır

47-Eviniz şehir merkezinde mi? Kırsalda mı ?

48-Hastanın odasında halı, battaniye, yünlü pelüş vb. örtü, kıyafet oyuncakları var mı ?A)Evet B)Hayır

49-Evinizde haşarat ile sık sık karşılaşılıyor musunuz? A)Evet , B)Hayır

50- Ailenin gelir durumu : 1-Alt (Aylık gelir 1329 TL ve altı)

2-Orta (Aylık gelir1329– 4329 TL)

3-Üst (Aylık gelir4329 TL ve üzeri)

51-Sizce sık enfeksiyon geçiriyor mu? 1- Evet 2- Hayır

52-Ev güneş görüyor mu? 1- Evet 2- Hayır

53-Annenin giyim tarzı: 1) Açık 2) Örtülü 3) Eller ve baş kapalı

54- Çocuğunuzun kol,yüz,bacak açık şekilde güneş ışığına çıkma süresi günde (saat 10:00-17:00) ne kadardır ?dk/gün..... haftada kaç gün.....

55- Vitamin desteginin türü Kullanım düzeni Miktarı Süresi

Devit 3 damla a)Düzensiz b) Günde 3 damla c) bir yıldan az

a)Düzenli b) Günde 3 damladan fazla c) bir yıl ve üzeri

56- Son 6 ay içinde Kalsiyum alımı oldu mu? 1- Evet 2- Hayır

57-Son 6 ay içinde D vitamini alımı oldu mu? 1- Evet 2- Hayır

58-Çocuğunuza güneş kremi kullanır mısınız? 1- Evet 2- Hayır

59-Çocuğunuza güneş kremi kullandıysanız faktör sayısı

60-Çocuğunuz ayda kaç gün balık tüketiyor.....gün /ay

TEDAVİ

65-Tedavi olarak ne kullandınız ve fayda gördünüz mü ?

A)Bronkodilatatör (Ventolin, Bricanyl) A)Evet B)Hayır Fayda gördüm-görmedim

B)İnhale steroid (Pulmicort, Flixotide, Alvesco) A)Evet B)Hayır Fayda gördüm-görmedim

C)Sistemik steroid (Prednol, Dekort) A)Evet B)Hayır Fayda gördüm-görmedim

D)Antibiyotik A)Evet B)Hayır Fayda gördüm-görmedim

E)Alternatif tedaviler:..... A)Evet B)Hayır Fayda gördüm-görmedim

LABORATUVAR:

WBC:...../mm³ IgA:.....gr/dl

Hgb:.....gr/dl IgM:.....gr/dl

Htc:.....% IgG:.....gr/dl

Hgb:.....gr/dl IgE:.....gr/dl

MCV:...../fl Spesifik IgE:.....

MPV:...../fl Deri testi:.....

ANS:...../mm³

AES:...../mm³

ALS:...../mm³

ALT:.....AST:..... Üre :..... Kreatinin :.....

Total protein:..... Albümin:.....

Sedimentasyon:.....mm/saatCRP:..... TİT:.....

Kalsiyum:..... P:..... ALP:..... Parathormon:.....

Vitamin D düzeyi:..... Hangi ayda bakıldığı:.....

Nazofarengeal sürüntü (Viral PCR):.....

Balgam KAB(Spesifik/nonspesifik):.....

Nazofarengeal sürüntü (Bakteri PCR):.....

Akciğer grafisi:.....

HRCT:.....

MR Anjiyografi:.....

Ter testi:.....

EKO:.....

Kan gazı:

Lenfosit alt grupları:.....

FM bulguları: Kumral / Sarışın/ Esmer

Kraniotabes Var..... Yok..... Raşitizm bulguları Var..... Yok.....

Oksijen satürasyonu:..... Solunum sayısı:...../dkNabız:...../dk. Ateş:.....°C

Göğüste Çekilme: -Yok-İnterkostal -Trakeosternal-Subkostal

-Supraklaviküler -Burun kanadı solunumu

Wheezing: -Yok -Ekspiryum sonu -Ekspiryum boyunca

-İnspiryum ve Ekspiryumda -Sessiz Akciğer

Dispne:

12-48 ay arası çocuklar için birini işaretleyin:

- A) Normal beslenme, konuşma, aktivite
- B) Şunlardan biri: İştahta azalma, oyun sonrası öksürükte artma
- C) Üsttekilerin ikisi birden
- D) Yemeden veya içmeden, oynamadan kesilme veya uykuya eğilim veya konfüzyon

49 ay ve 60 ay arası çocuklar için birini işaretleyin:

- A) Bir nefeste 10'a kadar sayma
- B) Bir nefeste 7-9'a kadar sayabilme
- C) Bir nefeste 4-6'a kadar sayabilme
- D) Bir nefeste 3'e kadar sayabilme

TEDAVİ ŞEMASI

İlaç	DOZ	SIKLIK	SÜRE(Gün)	ORAL	IV	NEBÜLİZE
İnhale Salbutamol						
İnhale İpratropium Bromür						
İnhale Budezonid						
İnhale Flutikazon						
Sistemik Steroid						
Antibiyotik						
Oksijen						

ASTIM YÖNETİMİ (İNGİLİZ KILAVUZU)

EK TEDAVİLER:

Yaşamı tehdit eden astım	Astımlı çocukta aşağıdakilerden herhangi biri	
	KLİNİK BULGULAR	ÖLÇÜMLER
	Sessiz akciğer	SpO2 < %92
	Siyanoz	PEF <%33 Tahmin edilen en iyi değerin
	Düşük solunum eforu	
	Hipotansiyon	
	Yorulma	
	Konfüzyon	
	Bir solukta cümleleri tamamlayamamak yada konuşurken solunum sıkıntısı çekmek SpO2 < %92 PEF %33-50 Tahmin edilen en iyi değerin Nabız>140/dk. 2-5 yaş arası çocuklarda >125/dk. >5 yaşından büyük çocuklarda Solunum >40/dk. 2-5 Yaş arası çocuklarda >30/dk. >5 Yaşından büyük çocuklarda	

İlımlı astım alevlenmesi	Cümle kurabilir $SpO_2 \geq \%92$ $PEF \geq 50$ Tahmin edilen en iyi değerin Nabız ≤ 140/dk. 2-5 yaş arası çocuklarda ≤ 125/dk. >5 yaşından büyük çocuklarda Solunum ≤ 40/dk. 2-5 yaş arası çocuklarda ≤ 30/dk. >5 yaşından büyük çocuklarda
---------------------------------	---

ASTIM ATAK (GINA 2014)		
	HAFİF	AĞIR
Bilinç değişikliği	Yok	Ajite, konfüze, uykulu
O₂ saturasyonu	> 95	< 92
Konuşma	Cümleler	Kelimeler
Nabız hızı	<100/dk	>200 /dk. (0-3 yaş) >180 /dk. (4-5 yaş)
Santral siyanoz	Yok	Muhtemelen olabilir
Hışıltı	Değişken	Tüm göğüste

MODİFİYE ASTIM PREDİKTİF İNDEKSİ (mAPI)

Major Kriter

- 1.Ebeveynlerde astım ()
- 2.Hastada atopik dermatit ()
- 3.Aeroallerjen duyarlılığı ()

Minor Kriter

- 1.Allerjik rinit ()
- 2.Eozinofili ($\geq 4\%$) ()
- 3.ÜSYE dışında hışıltı olması ()
- 4.Besin allerjen duyarlılığı ()

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

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

SAĞLIKLI ÇOCUK ANKET FORMU (12-60 AY)

Ad Soyadı:.....Başvuru tarihi:...../...../.....

Doğum tarihi:...../...../.....Dosya No:

Yaş:.....AYTanı:.....

Vücut ağırlığı:.....kg (per.....)

Boy:.....cm (per.....)

DOĞUM ÖYKÜSÜ

1-Kaçıncı çocuğunuz?.....

2-Annenin doğum yaşı ve şekli ? Normal doğum.....S/C.....Gestasyon haftası:.....

3- doğum kilosunu ne kadar dı ? A) 2500gramdan az B) 2500 gramdan fazla

4-Ne kadar süre anne sütünü aldı? A)6 aydan azB)6 ay C)6 aydan fazla

5-Vitamin D ilk bir yıl (12 ay) aldı mı? A)Evet B)Hayır

6-Doğumsal bir hastalığı var mı?A)Evet, hangi hastalık ? B)Hayır

7-Ailenizde astım ya da alerjik bir hastalığı olan var mı?A) Evet ise kimde ve hastalık nedir.....B)Hayır

ÇEVRE KOŞULLARI:

Anne yaşı:.....Anne eğitim durumu:..... Çalışıyor/çalışmıyor

Baba yaşı:.....Baba eğitim durumu:.....Çalışıyor/çalışmıyor

1-Anne- baba arasında akrabalık varmı A) evet B)Hayır

2-Yaşadığınız evde sigara içiliyor mu?A)Evet B)Hayır

3-Anne hamileyken sigara kullanıyor muydu?A)Evet B)Hayır

4-Evinizde kaç kişi yaşıyorsunuz?.....

5-Evin havası nasıl? A)Nemli B)Kuru

6-Evin ısınması nasıl? A)SobaB)Merkezi ısıtma

7-Hasta okula veya çocuk yuvasına gidiyor mu?A)Evet B)Hayır

8-Okula veya çocuk yuvasına giden kardeşleri var mı?A)Evet B)Hayır

9-Evde hayvan var mı?A)Evet B) Hayır

10-Evde sürekli öksüren, balgam çıkaran ve nefes darlığı olan birey var mı ?A)Evet B)Hayır

11-Eviniz şehir merkezinde mi, kırsalda mı ?.....

12-Hastanın odasında halı, battaniye, yünlü pelüş vb. örtü, kıyafet oyuncakları var mı ?A)Evet
B)Hayır

13-Evinizde haşarat ile sık sık karşılaşıyor musunuz?A)Evet , hangisi? B)Hayır

14- Ailenin gelir durumu : 1-Alt (Aylık gelir 1329 TL ve altı)
2-Orta (Aylık gelir 1329– 4329 TL)
3-Üst (Aylık gelir 4329 TL ve üzeri)

15- Son 6 ay içinde Kalsiyum alımı oldu mu? 1- Evet 2- Hayır

16- Çocuğunuzun kol,yüz,bacak açık şekilde güneş ışığına çıkma süresi günde (saat 10:00-
17:00) ne kadardır ?dk/gün..... haftada kaç gün.....

17-Çocuğunuza güneş kremi kullanır mısınız? 1- Evet 2- Hayır