



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT BRONŞİOLİTİ OLAN HASTALARDA
BİOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ VE N-TERMİNAL
PRO - B TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut Can ŞERBETÇİ

KAYSERİ-2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT BRONŞİOLİTİ OLAN HASTALARDA
BİOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ VE N-TERMİNAL
PRO - B TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut Can ŞERBETÇİ

Danışman

Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince engin bilgi ve tecrübesi, disiplinli ve özverili yoğun çalışma temposu ile her zaman örnek aldığım ve örnek almaya devam edeceğim; yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen mentorum, değerli hocam Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi, destek ve tecrübelerini esirgemeyen; bana pediatriyi sevdiren, karşısındakine nezaket ve hoşgörü göstermek konusunda her zaman örnek alacağım Doç. Dr. Mustafa Ali AKIN, Doç. Dr. Funda BAŞTUĞ, Uzm. Dr. Binnaz ÇELİK, Uzm. Dr. Ümit ALTUĞ ve Uzm. Dr. Hasan SAMSA'ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum, kliniğimizde olan ve aramızdan ayrılan tüm uzmanlarımıza, yandal uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarımdaki destek ve yardımlarından dolayı Biyokimya Uzmanı Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKÇÜ'ye

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan anneme, babama ve kardeşlerime,

Bu yolda beraber yürüdüğüm, manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, varlığıyla destek bulduğum değerli eşim Pelin GÜNGÖR ŞERBETÇİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut Can ŞERBETÇİ

Kayseri-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Bronşiolit	3
2.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Klinik Belirti ve Tanı	5
2.1.3. Bronşiolitli Hastanın İzleminde Genel İlkeler:	8
2.1.3.1. Hastalığın Şiddetinin Derecelendirilmesi	8
2.1.3.2. Hastaneye Sevk Ölçütleri	8
2.1.3.3. Hastaneye Yatış Ölçütleri	8
2.1.3.4. Beslenme.....	9
2.1.3.5. Akut Bronşiolitte Tedavi.....	10
2.1.3.5.1. Akut Bronşiolitte Oksijen Tedavisi	10
2.1.3.5.2. Akut Bronşiolitte Sıvı Tedavisi	11
2.1.3.5.3. Akut Bronşiolitte Bronkodilatör Tedavi.....	11
2.1.3.5.4. Akut Bronşiolitte İn hale Adrenalin Tedavisi	12
2.1.3.5.5. Akut Bronşiolitte Kortikosteroid Tedavisi	12
2.1.3.5.6. Akut Bronşiolitte Ribavirin Tedavisi	12
2.1.3.5.7. Akut Bronşiolitte Antibiyotik Tedavisi	13
2.2. Biyoimpedans Analiz Uygulamaları	13

2.2.1. Biyoimpedans Analizi Genel Prensipleri	14
2.2.2. Biyoelektriksel İmpedans Spektroskopisi	18
2.2.3. Vücut Kompozisyon Monitörü(BCM)	18
2.3. Natri Üretik Peptidler	21
2.3.1.ANP	21
2.3.2. BNP.....	21
2.3.3. CNP.....	22
2.3.4.DNP	22
2.3.5. Ürodilantin.....	22
2.3.6. BNP ve NT-pro BNP	22
2.3.7. BNP Fizyolojik Etkileri.....	24
3. HASTALAR VE METOD.....	25
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	26
4.BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇLAR.....	35
KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

ADH	: Atriyal Diüretik Hormon
ANP	: Atriyal Natri Üretik Peptid
BCM	: Vücut Kompozisyon Monitörü
BHR	: Bronş hiperaktivitesi
BIA	: Biyoelektrik İmpedans Analizi
BNP	: B Tipi Natri Üretik Peptid
CNP	: C Tipi Natri Üretik Peptid
CRP	: C reaktif protein
DEXA	: Dual Enerjili X-ray Absorpsiyometrisi
DNP	: D Tipi Natri Üretik Peptid
ECW	: Ekstaselüler Sıvı Hacmi
FIO2	: Oksijen Yüzdesi
IgE	: Immunglobulin E
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IL-1	: Interlökin 1
IL-8	: Interlökin 8
IV	: Intravenöz
NP	: Natriüretik Peptid
NT-pro BNP	: N terminal B Tipi Natri Üretik Peptid
PEEP	: Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SaO2	: Oksijen satürasyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hasta grubunun NT-pro BNP ve ECW değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	viii
Tablo 2.	Akut Bronşiyolitte Sınıflandırma.....	8
Tablo 3.	Bioelektrik İmpedans Analizinde Bakılabilen Parametreler.....	21
Tablo 4.	Çalışmaya Alınan Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	27
Tablo 5.	Hasta grubunun NT-pro BNP ve ECW değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	29



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	İmpedans ve geometri arasındaki ilişkiyi tanımlayan silindir modeli	14
Şekil 2.	Fricke Devresi (Hücrenin elektrik devresi olarak şematize edilmesi)	15
Şekil 3.	Elektrik Akımının Vücutta Seyri	16
Şekil 4.	BCM - Vücut Kompozisyon Monitörü ölçüm sonucunu göstermek üzere 3 aşama gerçekleştirir: Aşırı hidrasyon, yağsız doku ve adipoz doku kütleleri	19
Şekil 5.	Bioelektrik İmpedans Analizinin Hasta Üzerinde Kullanımı	20

**AKUT BRONŞİOLİTİ OLAN HASTALARDA BİOELEKTRİK İMPEDANS
ANALİZİ ve N-TERMINAL PRO B TİPİ NATRİ ÜRETİK PEPTİK
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ÖZET

Amaç: Akut bronşiolit, özellikle iki yaş altı çocuklarda küçük hava yollarının enflamatuvar obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan alt solunum yollarının en sık görülen hastalığıdır. Hastalık seyirinde takipne, ateş ve oral alımın azalmasına bağlı olarak dehidratasyon geliştiği belirtilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, akut bronşioliti olan çocuklarda ekstraselüler sıvı hacmi (ECW), N terminal pro B tipi natri üretik peptid (NT-pro BNP) düzeyi ölçülerek, akut bronşiolitli hasta grubunda sıvı dengesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Metod: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi genel pediatri servisinde yatan ve genel pediatri polikliniğine başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Genel pediatri servisinde yatan ve polikliniğine başvuran çocuklardan belirlenen kriterlere göre kontrol ve hasta grubu seçildi. On altı hafif akut bronşiolit (8 erkek,8 kız), 16 orta akut bronşiolit (8 erkek,8 kız), 16 ağır akut bronşiolit (8 erkek,8 kız) olmak üzere 48 çocuktan hasta grubu, genel pediatri polikliniğine başvuran 16 sağlıklı erkek ve 16 sağlıklı kız çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hastaların başvuru anında ve tedavi sonrasında ECW ve NT-pro BNP ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Akut bronşiolitli hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla ECW anlamlı olarak düşük iken NT-pro BNP anlamlı olarak yüksek saptandı. ECW ve NT-pro BNP arasında negatif korelasyon mevcuttu. Tedavi sonrasında ECW'nin tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede arttığı, NT-pro BNP'nin ise anlamlı derece azaldığı saptandı.

Hasta alt grupları kendi arasında kıyaslandığında tedavi öncesi değerlendirme de orta ve ağır akut bronşiolit, hafif ve ağır bronşiolit grupları arasında tedavi sonrasında NT-pro BNP değerleri açısından anlamlı fark mevcut iken, hafif ve orta akut bronşiolit grupları arasında NT-pro BNP değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası ECW açısından incelendiğinde hafif ve orta akut bronşiolit, hafif ve ağır

bronşiolit grupları arasında anlamlı fark mevcut iken orta ve ağır akut bronşiolit grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi sonrası değerlendirmede hafif ve orta akut bronşiolit, orta ve ağır akut bronşiolit grupları arasında tedavi sonrası NT-pro BNP ve ECW açısından fark yok iken, hafif ve ağır akut bronşiolit grupları arasında NT-pro BNP ve ECW arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta grubunun NT-pro BNP ve ECW değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Hasta Grubu						Kontrol *	p
	Tedavi Öncesi * +			Tedavi Sonrası +				
	Hafif Bronşiolit	Orta Bronşiolit	Ağır Bronşiolit	Hafif Bronşiolit	Orta Bronşiolit	Ağır Bronşiolit		
NT-pro BNP	116.5 (29-482) ^a	199 (101-486) ^{a,b}	503 (252-810) ^c	65 (28-131) ¹	90 (84-145) ^{1,2}	125 (90-222) ^{2,3}	82.5 (19-214) ^{1,4}	<0.001
ECW	-13.1 -20- (-9.9) ^a	-20.45 -27-(-17.2) ^b	-25.0 -29.1-(18.9) ^{b,c}	0.8 -4.2-(2.2) ¹	-3.0 -2.9-(-3.9) ^{1,2}	-5.7 -4.1-(-8.4) ^{2,3}	1.8 -0.85-(3.57) ^{1,4}	<0.001

* Tedavi öncesi grup ile kontrol grubu arasında NT-pro BNP ve ECW açısından anlamlı fark mevcut (p<0,05)

+ Tedavi öncesi grup ve tedavi sonrası grup arasında NT-pro BNP ve ECW açısından anlamlı fark mevcut (p<0,05)

Sonuç: Akut bronşiolitli hastalarda, hastalık şiddeti arttıkça dehidratasyon derecesinin arttığını görülmektedir. Literatürde akut bronşiolit tedavisinde hidrasyonun öneminden bahsedilsede, sıvı tedavisi hakkında net bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada akut bronşiolit hastalarında, tedavi planlamasında sıvı tedavisinin gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Bronşiolit, Bioelektrik İmpedans Analizi, Dehidratasyon, NT-pro BNP

RELATIONSHIP BETWEEN BIOELECTRIC IMPEDANS ANALYSIS AND N- TERMINAL PRO B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN ACUTE BRONCHIOLITIS

ABSTRACT

Aim: Acute bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection as a result of inflammatory blocks of the small airways in children younger than two years old. Dehydration may develop due to tachypnea, fever and difficulty oral intake during the course of the disease. The aim of this study is to evaluate degrees of liquid balance in infants with acute bronchiolitis by measuring N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels (NT-pro BNP) and extracellular water (ECW).

Patient and Methods: This study was performed on out-patients and in-patients who were admitted to Department of General Pediatrics at Kayseri Training and Research Hospital of University of Health Sciences. The patient and control groups were selected according to the inclusion criteria. There were admitted to the general pediatrics clinic 16 healthy men and 16 healthy girls were taken as the control group and 48 patient children including 16 mild bronchiolitis (8 male,8 female),16 moderate bronchiolitis(8 male,8 female),16 severe bronchiolitis (8 male,8 female). NT-pro BNP and ECW of all children were measured on admission and posttreatment.

Results: ECW was significantly lower in the acute bronchiolitis group than in the control group, whereas NT-pro BNP was significantly higher. There was a negative correlation between ECW and NT-pro BNP. After the treatment, ECW was significantly increased compared to the pre-treatment, while NT-pro BNP noticeably decreased. When comparing the patient subgroups, there was a significant difference in the NT-pro BNP values between the groups of moderate and severe acute bronchiolitis in the pretreatment evaluation and between the groups of mild and severe bronchiolitis after the treatment, while not a difference detected forthe NT-pro BNP values between the mild and moderate acute bronchiolitis groups. In terms of ECW evaluation after the treatment, there was a considerable difference between the groups of mild and moderate

acute bronchiolitis, mild and severe bronchiolitis, but no significant difference was found between the moderate and severe acute bronchiolitis groups.

There was no difference in post-treatment NT-pro BNP and ECW between the groups of mild and moderate acute bronchiolitis, moderate and severe acute bronchiolitis, and there was a significant difference in NT-pro BNP and ECW between mild and severe acute bronchiolitis groups.

Conclusion: Acute bronchiolitis may result in dehydration and as the severity of the disease increases, the degree of dehydration increases.

Although the importance of hydration in the treatment of acute bronchiolitis is mentioned in the literature, with acute bronchiolitis are received restricted fluid to avoid heart failure in clinical practice. However, our study recommends that fluid therapy is essential for treatment planning in acute bronchiolitis patients.

Keywords: Acute Bronchiolitis, Bioelectrical Impedance Analysis, Dehydration, NT-pro BNP

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşiolit erken çocukluk döneminde en önemli belirtileri öksürük, hırıltı ve kötü beslenme olan, farklı virüslerin neden olduğu bir akut solunum yolu enfeksiyonudur (1). Çocukların önemli bir kısmı bronşiolite yakalanmaktadır ve yaklaşık olarak %2-3 kadarı hastaneye yatmaktadır (2). Çoğu ülkede pediatrik yaş grubunda meydana gelen hastaneye yatışların büyük bölümünü bronşiolit hastaları oluşturmaktadır. Bu hastaneye yatışlar ülkenin ekonomisini ve pediatri servisinde ki çalışanlar için bir yük oluşturmaktadır (3).

Bronşiolit viral enfeksiyonlar ile birlikte görülür ve genellikle mevsimseldir. Bu tür virüsler toplumda yaygın olarak bulunduğu kış aylarında pik yapmaktadır. Virüse bağlı enfeksiyonlar bir kış sezonunda kendini tekrarlayabilmektedir (4).En sık etiyolojik ajanlar; Respiratuar sinsityal virüs (RSV), Parainfluenza, İnfluenza, Adenovirüs iken sonbahar ve kış aylarında akut bronşiyolitın sorumlusu % 60-80 oranında RSV'dir (5). Son birkaç yıldır, infant ve çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında Rinovirüs, Enterovirüs, Metapnömovirüs, Koronavirüs, Bokavirüs gibi yeni viral etkenler tespit edilmektedir (6).Değerlendirmeler bir yaşından küçük çocuklarda RSV enfeksiyonuna bağlı yıllık 50.000-80.000 arası hastane yatışının olduğunu ve geçen on yılda bu rakamda artış olduğunu göstermiştir. Bu artış, günlük bakım ünitelerinde bebek tedavilerinde artışı, hastane kabulünde kriterlerin değişmesini ve/veya şiddetli RSV ilişkili hastalık riski altındaki prematüre bebekler ve diğer bebeklerde artmış yaşam süresini yansıtır olabilir (7).

Takipne nedeniyle artan sıvı kaybını ve takipne nedeniyle oral beslenmenin bozulması nedeniyle normal hidrasyonu sağlamak üzere oral ya da parenteral yolla sıvı verilir (8). Orta ve ağır bronşiyolitli hastalarda beslenmeyle solunum sıkıntısının artması ve aspirasyon riski nedeniyle intravenöz sıvı tercih edilmelidir. Bu bebekler kalp yetmezliği, dehidratasyon ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu açısından takip edilmelidir (9).

B tipi natri üretik peptid (BNP), 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen pre pro BNP, 134 aminoasitten oluşur. Pro BNP oluşturmak üzere 26 amino asitlik bir sinyal peptidi

ayrılır. BNP, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (10).

Biyoelektrik impedans analizi vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme "impedans" olarak tespit edilir. İmpedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir, iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar (11). 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su yüzdesi, vücut su miktarı, vücut kitle indeksi gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (12).

Bu çalışmada akut bronşiolit tanısı almış hastalarda, biyoelektrik impedans analizi ve NT-pro BNP ile değerlendirilerek, sıvı hacminde meydana gelen değişiklikler araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Bronşiolit

Akut bronşiolit, özellikle iki yaş altı çocuklarda ve sıklıkla altı ay civarında görülür. Küçük hava yollarının enflamatuvar obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan alt solunum yollarının en sık görülen hastalığıdır. Mevsimlere göre görülme sıklığı değişen bronşiolit, özellikle kış aylarında ve ilkbahar başlarında pik yapar (8, 13). Akut bronşiolit için astmatik bronşiolit, hışıltılı bronşiolit, paraenfeksiyöz bronşial hiperreaktivite, virüse bağlı hışıltı, reversible solunum yolları hastalığı gibi diğer terimler de kullanılmıştır (14).

Akut bronşiolit sıklıkla viral patojenlerin yol açtığı bir hastalıktır. RSV olguların %50'sinde sorumlu olan etkidir. Diğer sorumlu ajanlar; parainfluenza virüsleri, adenovirüs, mikoplazma olarak sayılabilir. Hastalık erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (13).

Akut bronşiolit ödem, mukus ve hücre kalıntılarıyla bronşiolerin obstrüksiyonu ile karakterizedir. Erişkinlerle kıyaslanıldığında çocuklarda solunum sorunlarının gelişimini kolaylaştırıcı bazı etmenler vardır. Bu etmenler arasında; çocuklarda erişkinlere göre üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşioler ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması, çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketimlerinin daha yüksek olması sayılabilir (13).

2.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Akut bronşiolit ağırlıklı olarak bir virüs hastalığıdır. Vakaların % 50'sinden fazlasında RSV sorumludur (15). Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuk ölümlerinin %20'si akut alt solunum yolu enfeksiyonlarına (pnömoni, bronşit, bronşiolit) bağlıdır. Bu ölümlerin %90'ından pnömoni sorumludur. Pnömoniye bağlı mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak için izlenecek en akılcı yol tanının erken konulması ve uygun tedavinin başlanmasıdır (16).

Ülkemizde 1987 yılından itibaren “Akut Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Kontrolü Programı” yürütülmektedir. Aralık 2004 tarihinde yayımlanmış olan “Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi”ne göre Türkiye’de 0-14 yaş çocuk ölümlerine baktığımızda alt solunum yolu enfeksiyonları ikinci sırada yer alan mortalite nedeniyken, üst solunum yolu enfeksiyonları dokuzuncu sırada yer almaktadır (17). 1980 ve 1996 yılları arasında Amerika’da iki yaş altı 1.6 milyon çocuk bronşiolit nedeni ile hospitalize edilmiştir ve bu çocukların %81’i bir yaş altındadır (15). Parainfluenza virüsleri, Mycoplasma, bazı Adenovirüsler ve ara sıra diğer virüslerde hastalığa neden olurlar. Bakterilerin bronşiolite neden olduğu konusunda kesin bir delil yoktur. Ancak Streptokokkus pneumoniae, Pneumocystis carini gibi bakterilerin de sorumlu olabileceğı belirtilmektedir (14).

2001 yılında Madrid’de 24 aylıktan küçük alt solunum yolları enfeksiyonu nedeni ile hastanede yatan 617 çocuk ile yapılan bir çalışmada, %64 bronşiolit, %24.6 hışıltılı bronşit, %4.4 larenjit ve %6.8 pnömoni olgusu saptanmıştır. Bunların %55.6’sında en az bir viral ajan izole edilmiş ve bunlarında %83.6 sında RSV, %7’sinde Parainfluenza, %4.3 ünde Adenovirüs ve %4’ünde Influenza virüsü saptanmıştır (18). Ülkemizde 2 yaş altı infantlarda yapılmış olan bir çalışmada RSV’nin neden olduğu akut bronşiolit sıklığı % 55, viral pnömoni %33 olarak bildirilmiştir (19).

Ara sıra bakteriyel bronkopnomonide klinik olarak bronşiolit ile karıştırılabilir. Bronşiolit sıklıkla anne sütü almamış, kalabalık şartlarda yaşayan, 3-6 ay arası erkek çocuklarda görülür. Kaynak genellikle minör solunum yolu hastalığı olan diğer aile bireyleridir. Daha büyük çocuklar ve erişkinler süt çocuklarına göre bronşioler ödemi daha iyi tolere ederler. Virüs tarafından küçük hava yolları enfekte edilmiş dahi olsa bronşiolitin klinik tablosunu göstermezler. RSV enfeksiyonlarında mevsimsel özellik önemlidir. Kış ve erken ilkbaharda sıktır, tropikal bölgelerde yağmur mevsiminde sık görülür. Parainfluenza ise sonbahar ve ilkbahar epidemisi yapar. RSV den önce ve sonra görülür. Epidemiler sıcak ülkelerde genellikle kış ayları boyunca, tropikal bölgelerde ise yağmur mevsiminde görülür. Anneleri sigara içen infantlarda bronşiolitin görülme insidansı daha yüksektir (20). Önceden var olan kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, immun yetmezlik, prematürite, evde sigara içimi ve çok erken süt çocukluğu

döneminde enfeksiyon geçirmiş olma ciddi hastalık ve nadiren ölümle sonuçlanan hastalık için risk faktörüdür (21).

Enfeksiyonun tek kaynağı insanlardır. Genellikle kontamine salgılarla doğrudan ya da yakın temas yoluyla (damlacıkla ya da kişisel eşyalarla) bulaşır. RSV çevresel yüzeylerde saatler boyunca ve ellerde yarım saatten biraz uzunca bir süre canlı kalabilir. Hastane görevlileri ve bebekler arasında hastaneden bulaşan enfeksiyonlar sıktır ve bu enfeksiyonlar morbidite, mortalite ve hastanede yatış süresini önemli ölçüde etkiler. RSV enfeksiyonu genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. Yaşam boyu re-enfeksiyon sıktır. Yaşamın ilk 3 yılında hemen bütün çocukları enfekte eder. Virüs saçma dönemi genellikle 3-8 gün arası olmakla birlikte, bu süre 3-4 haftaya kadar çıkabilmektedir (22).

2.1.2. Klinik Belirti ve Tanı

Birçok infantta anemnezde; hastalığın başlangıcından önceki hafta içinde minör solunum yolu hastalığı olan bir yetişkin veya daha büyük hasta çocuk ile temas öyküsü vardır (23). Akut başlangıçlı wheezingle karakterize olup, çoğunlukla öksürük, burun akıntısı, taşipne ve solunum sıkıntısı ile karakterizedir. Genelde üst solunum yoluna ait bulgular ve ateşten 2-3 gün sonra öksürük, solunum hızında artış görülür. Anoreksi, huzursuzluk, letarji eşlik edebilir. Hastalığın ilerlemesiyle taşipne, taşikardi belirgin hale gelir. Göğüs duvarında çekilmeler, burun kanatlarının solunuma katılması, görülür. Siyanoz daha nadirdir, bu dönemde ateş olmayabilir. Olgularda genellikle hafif ateş görülür 38,5 °C nin altındadır. Ancak orta kulak enfeksiyonu varsa ateş 40°C ye çıkabilir. Dinleme bulguları saatler içinde değişebilir. Wheezing, beraberinde raller duyulabilir. Dispnenin artışıyla akciğer seslerinde azalma olur ve ilerleyici bir obstrüksiyon göstergesidir. Dehidratasyon sıklıkla eşlik eder. Otitis media, konjunktivit ve bazen diyare eşlik eden semptomlar olabilir. Akut dönem 3-7 gün içinde sona erer. İyileşmeden sonra ilk iki yılda tekrarlamalar olabilir, gitgide şiddeti azalır (24).

Hastalığın en kritik dönemi öksürük ve dispnenin başlamasından sonraki 48- 72 saattir. Bu dönemde bebek oldukça ağır görünümde olabilir. Çok küçüklerde apneik nöbetler görülebilir. Respiratuar asidoz gelişebilir. Bu kritik dönemden sonra iyileşme hızlı olur.

Birkaç gün içinde tamamen düzelir. Son yıllarda mortalite oranı % 1'den az olarak bildirilmiştir. Mortalite uzun süren apneik nöbetlere ciddi kompanse olmayan respiratuar asidoza, taşipneye ve sıvı alımının azalmasıyla ortaya çıkan dehidratasyona bağlı gelişebilir. Fizik muayenede hasta taşipneik ve sıkıntılıdır. Solunum sayısı dakikada 50-60'dan yukarı olmak üzere artmıştır. Ciddi hava açlığı ve siyanoz görülebilir. Burun kanadı solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı interkostal ve subkostal çekilmelere neden olur. Aşırı havalanan akciğerler muayenede karaciğerin ve dalağın kostal sınırın altında palpe edilmesine yol açabilir. İnspirasyon sonu ve erken ekspirasyon döneminde yaygın ince raller duyulur. Solunumun ekspiratuvar fazı uzamıştır ve hışıltı duyulabilir. Özellikle uykuda olmak üzere kısa süreli (<15 sn) apne olabilir. Apnenin sebebi bilinmemektedir. RSV'ye bağlı 10 apne insidansı küçük infantlarda %16- %20 olarak belirtilmiştir. Risk faktörleri ise prematürite ve düşük yaştır. Fakat apneye sebep olan en önemli faktörün, beyin sapmadaki solunum kontrol sisteminin tam olarak gelişmemesi olduğu düşünülmektedir (25).

Radyolojik bulgular bronşiolitte nonspesifiktir. Akciğerlerde havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşma görülebilir. Lateral grafide anteroposterior çap artışı görülebilir. Hastaların %30'unda atelektaziye bağlı dağınık konsolidasyon alanları görülmüştür. Atelektazi varlığı hastalığın klinik seyrinin daha ciddi olabileceğini gösterebilir. Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı (kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, retrosternal aralıkta artış), peribronşiyal infiltrasyonlar görülebilir. "Pulse oksimetri" ile yapılan ölçümlerde klinik olarak siyanoz olmasa bile oksijen saturasyonu hipoksemiye gösterebilir. Eğer infant aşırı taşipneik ise veya orta derecede solunum sıkıntısı varsa kapiller kan gazı alınarak karbondioksit retansiyonu olup olmadığına bakılmalıdır. Çünkü karbondioksit retansiyonu solunum yetmezliğinin bir göstergesidir (13).

Bronşiolit klinik bir tanı olduğu halde tanıda laboratuardan da yararlanılabilir. Nazofarengeal kültürlerde normal bakteriyel flora görülür. Nazofarengeal sekresyonlarda enzim immunoassay yöntemleri ile antijen taramasıyla virüs gösterilebilir. Son zamanlarda tanıda immunfloresans tekniği altın standarttır (8). Bu yöntem için nazal lavaj, nazal aspirasyon, nazal küretaj gibi yöntemlerle alınan materyalde direkt immunfloresan tekniği ile dökülen solunum epitel hücrelerinde RSV antijeni belirlenmektedir. Hücre kültürlerinde nazofarengeal salgılardan virüs

izolasyonu için 3-5 gün gerekmele birlikte, sonuçlar ve duyarlılık, laboratuvarlar arasında değişmektedir. Bunun nedeni RSV'nin enfektivitesinin oda sıcaklığında ve dondurulup çözündüğünde hemen azalan görece labil bir virüs olması ve izolasyon yöntemlerinde çok dakik olmayı gerektirmesidir. Örnek alma ve nakletme konularında deneyimli bir virüs laboratuvarına danışılmalıdır. Akut dönem ve nekahat dönemindeki serum örneklerinde serolojik testler yapılarak enfeksiyon kanıtlanabilir; ancak küçük bebeklerde enfeksiyona serolojik tam koymanın duyarlılığı düşüktür. RSV'nin saptanmasında polimeraz zincir reaksiyonu teknolojisi kullanılmış olmakla birlikte, piyasada bulunmamaktadır (22).

Çift serum örneğinde RSV IgG'nin artışının (2-4 kat) gösterilmesi veya tek serum örneğinde RSV IgM gösterilmesi önemlidir (14). Bronşiolite bağlı komplikasyonlar arasında hipoksemi, solunum yetmezliği, apne ve bakteriyel süperenfeksiyon sayılabilir. Prematürite hikayesi olanlarda, kronik akciğer hastalığı olanlarda (özellikle bronkopulmoner displazisi olanlarda) ve konjenital kalp hastalığı olanlarda ve infantlarda yaş küçüldükçe hastalığın seyri daha ağır olmaktadır. Solunum yetmezliği dışında görülebilecek diğer komplikasyonların arasında; miyokardit, uygunsuz atriyal diüretik hormon (ADH) salınımı, bronşiyollerin rejenerasyonu sırasında granülasyon dokusunun fazla miktarda oluşması sonucu obstrüksiyonların görüldüğü bronşiolitis obliterans sayılabilir. Ölüm oranı %1 olarak bildirilmektedir ve ölüm nedenleri olarak apne, dekompanse solunumsal asidoz ve ciddi dehidratasyon sayılabilir. Bu kritik dönemden sonra belirtiler sürer ve 9-12 güne kadar uzayabilir. Kalp yetersizliği, bronkopulmoner displazi, immün yetmezlik ve kistik fibroz gibi zeminde yatan hastalıkların varlığında, bronşiolite bağlı morbidite ve Mortalite oranları artmaktadır (13).

Akut bronşiolit sonrası bronş hiperreaktivitesinin (BHR) %60'lara varan oranda olduğu bildirilmiştir. Bronşiolit sonrası BHR gelişmesinde risk etmenleri; ailede astım ve alerji öyküsü, bronşiolitin ilk epizodunun uzun ve şiddetli olması, yüksek titrede RSV spesifik IgE olması, ev ortamında sigara içiliyor olması sayılabilir. Özellikle sigara içimi yineleyen bronşiolitte en önemli risk etmenleri arasında yer almaktadır (23).

2.1.3. Bronşiolitli Hastanın İzleminde Genel İlkeler:

2.1.3.1. Hastalığın Şiddetinin Derecelendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılan parametreler hastanın genel durumu, dakikadaki solunum sayısı, göğüste çekilmelerin varlığı ve wheezing nasıl duyulduğudur (Tablo 2). Bronşiolit şiddeti en ağır bulguya göre belirlenir (26).

Tablo 2. Akut Bronşiyolitte Sınıflandırma (27)

	1 puan	2 puan	3 puan
Solunum Sayısı/dk	31-45	46-60	>60
Wheezing	Steteskop ile ekspiryumda	İnspiryumda veya ekspiryum sırasında steteskopsuz duyulan	İnspiryum ve ekspiryumda steteskopsuz duyulan
Retraksiyon	İnterkostal	Suprasternal	Burun kanadı solunu ve ciddi retraksiyon
Genel Durum	Normal	Stabil	Letarjik

2.1.3.2. Hastaneye Sevk Ölçütleri

Akut bronşiolit’li hastalarda hastane sevk gerektiren durumlar; (28).

- Üç aydan daha küçük olan bebekler,
- Doğum haftası 34 haftadan küçük olup halen 1 yaşını doldurmamayan hastalar,
- Orta ya da ağır dereceli olarak değerlendirilen hasta grubu

2.1.3.3. Hastaneye Yatış Ölçütleri

AB’li hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye yatışını gerektirir (28).

- Ağır bronşiolitler (apne, siyanoz, solunum sıkıntısı, bradikardi, taşikardi, toksik genel görünüm, ağızdan beslenememe),
- Toksik görünümlü bebekler,
- Takipnesi olan, beslenemeyen bebekler,

- Oral alımı yetersiz olanlar (Olağan günlük oral alımının en az %50 azalması),
- Altta yatan kardiyopulmoner hastalık, kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, immünyetmezliği olan bebekler,
- Akciğer grafisinde atelektazi / konsolidasyon varlığı,
- Sosyal endikasyon.

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

2.1.3.4. Beslenme

Bebeğin hidrasyonunun sağlanması ve beslenmesinin devamı çok önemlidir. Hastanede izlenen hastalarda aşağıdaki durumların birinin varlığında geçici olarak ağızdan beslenmeye ara verilmelidir (28).

1. Solunum sayısı 60/dk'nın üzerinde direniyorsa,
 2. Persistan kusmalarda,
 3. Oksijen tedavisine rağmen, beslenme sırasında oksijen saturasyonu %90'nın altına düşüyorsa,
 4. Emme, yutma ve nefes alma eşgüdümlü yapılamıyor, solunum sıkıntısı artıyorsa.
- Bu bulgular düzelince en kısa sürede yeniden ağızdan beslenmeye başlanmalıdır.
- Bronşiolitin rutin tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur.
 - Kortikostreoidlerin (inhale formları dahil) tedavide yeri tartışmalıdır.
 - Soğuk veya buhar tedavisi önerilmez.
 - Öksürük şurubu önerilmez.
 - Hastalık semptomları 2-3 günde doruğa çıkar, 7-10 gün içerisinde giderek azalır, öksürük haftalarca devam edebilir.

Rutin laboratuvar yöntemleri tanıda spesifik değildir. Kan akyuvar sayısı genellikle normal olup, lenfosit hâkimiyeti dikkat çeker. Bazı olgularda lineer atelektazik alanlar izlenebilir (13).

2.1.3.5. Akut Bronşiolitte Tedavi

Akut bronşiolitte meydana gelen semptomlar astım hastalığı ile karıştığı için tedavide ilk olarak kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur, ancak inhale salbutamolün hafif ve orta ağırlıktaki bronşiolitlilerde kliniği düzeltmedeki etkisinin kısa süreli orta derecede olduğu, ancak oksijen satürasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı azaltmada ve taburculuğu kolaylaştırıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çünkü mukozal ödem, sekresyonların artışı, intralüminal inflamatuvar hücreler ve bronkospazm gibi faktörlerin tümünün akut bronşiolitte bronş obstrüksiyonuna neden olduğu bilinmektedir (29). İn hale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını arttırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, eğer hasta inhalesalbutamol tedavisinden fayda görmüyorsa doz tekrarlanmamalıdır (30).İpratropium bromidin de akut bronşiolitte yararlı etkilerinin olmadığı bilinmektedir (31).

2.1.3.5.1. Akut Bronşiolitte Oksijen Tedavisi

Hastalığın şiddetinin tayin edilmesinde ve takibinde oksijen satürasyonunun izlenmesi gerekmektedir. Takibinde, ülkemizde de pek çok yerde yaygın olarak kullanılan nabız oksimetresi ile yapılabilir. Oksijen satürasyonunun %93'ün üzerinde tutulması tavsiye edilmektedir. Bu sayede doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısının artması engellenmiş olur. Bu sebeple nemlendirilmiş oksijen nazal kanülle (maksimum akım hızı 2 L/dakika) ya da maske ile (minimum akım hızı 4 L/dakika) verilebilir. Beslenmesi iyi olan ve oksijen satürasyonu oda havasında %93'ün üzerinde seyreden hastanın taburcu olmasında her hangi bir engel yoktur (32).

2.1.3.5.2. Akut Bronşiolitte Sıvı Tedavisi

Bebekler klinik durumunda bozulmaya sebep olmadığı müddetçe sürece beslenmeye devam edilir. Özellikle anne sütünün devamı çok önemlidir, fakat orta ve ağır bronşiyolit grubunda olan hastalarda oral alıma bağlı olarak solunum sıkıntısının artması ve aspirasyon riski sebebiyle intravenöz (IV) sıvı tedavisi ön planda tercih edilmelidir. Solunum sayısı dakikada 60'ın üzerindeyse, oksijen tedavisi verilmesine rağmen beslenme anına oksijen saturasyonu %90 altına düşüyorsa, ısrarlı kusmalarda, emme, yutma ve nefes almada zorlanıyor ise, yani beslenme anında solunum sıkıntısının arttığı durumlarda aspirasyon tehlikesi nedeniyle intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Bu bebekler kalp yetmezliği, dehidratasyon ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu açısından takip edilmelidir (9).

2.1.3.5.3. Akut Bronşiolitte Bronkodilatör Tedavi

Akut bronşiyolitte meydana gelen semptomlar astım hastalığı ile karıştığı için tedavide ilk olarak kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur, ancak inhale salbutamolün hafif ve orta ağırlıktaki bronşiyolitlilerde kliniği düzeltmedeki etkisinin kısa süreli orta derecede olduğu, ancak oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı azaltmada ve taburculuğu kolaylaştırıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çünkü mukozal ödem, sekresyonların artışı, intralüminal inflamatuvar hücreler ve bronkospazm gibi faktörlerin tümünün akut bronşiyolitte bronş obstrüksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. İn hale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını arttırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, eğer hasta inhale salbutamol tedavisinden fayda görmüyorsa doz tekrarlanmamalıdır(30). İpratropium bromidin de akut bronşiyolitte yararlı etkilerinin olmadığı bilinmektedir (31). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; orta-ağır şiddetli akut bronşiyoliti olan 64 hastaya oral albuterol tedavisi 7 gün boyunca verilmiş ve 14 gün boyunca hastalar telefonla takip edilmiştir. 65 olgudan oluşan plasebo grubu ile karşılaştırıldığında hastalık süresi, beslenme ve uykunun normale dönmesi, öksürüğün düzelme süresi açısından fark saptanmamıştır (33).

2.1.3.5.4. Akut Bronşiolitte İn hale Adrenalin Tedavisi

Rasemik epinefrin (D ve L formu 1:1 karışımı) alfa adrenerjik reseptörler üzerine etki göstererek bronş duvarında vazokonstriksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır ayrıca beta 2 adrenerjik reseptörlere agonistik etki göstererek bronkodilatör etki sağlar. Bu çift etkisinden dolayı akut bronşiyolit tedavisinde inhale olarak denenmeye başlanmış, ilk çalışmalarda etkisi olumlu bulunmuştur. Ancak sonraki daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Ancak hastalığın seyrindeki klinik skor, oksijen durumu, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, rölaps oranı üzerine plasebo ya da albuterol tedavisinden daha etkili olmadığı gösterilmiştir (34).

Bu yapılan çalışmalara bağlı olarak, akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır şiddetli bronşiyoliti olan hasta grubunda inhale salbutamol tedavisine alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir (35).

2.1.3.5.5. Akut Bronşiolitte Kortikosteroid Tedavisi

Akut bronşiyolitin temelinde enflamasyonun önemli yer tutması sebebiyle kortikosteroid tedavisi uygulaması akla gelmiştir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen kortikosteroid tedavisi kullanımı konusunda halen net bir kaniya varılmamıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, akut bronşiyolit tedavisinde sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli klinik tabloyu düzeltmeye yönelik etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Tedavide rutin olarak kullanımı önerilmese de ağır bronşiyolit vakalarında sistemik olarak 1 mg/kg/gün dozunda tek doz olarak birkaç gün kullanılabilir (30).

2.1.3.5.6. Akut Bronşiolitte Ribavirin Tedavisi

Ribavirin, RSV virüsüne karşı geliştirilmiş bir antiviral ajandır. Virüsün mRNA ekspresyonunu etkileyerek viral protein sentezini engellemektedir. İnhalasyon yolu ile kullanılır, tüm bronşiyol sistemine ulaşabilmesi için 1 µm çaplı partiküllere kadar ayrılması gerektiğinden özel nebulizatör sistemine gerek duyulmaktadır. Tedavi 6

g/gün, üç-yedi gün boyunca günde 12-18 saat süreyle yapılır. Dikkat edilmesi gereken en önemli konu ise hamile kadınları için teratojeniktir. Bu nedenle hamile kadın sağlık personellerinin dikkat etmesi gerekmektedir (36). Uygulamada yaşanan problemler ve pahalı olması nedeni ile kullanımı kısıtlanmıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, RSV bronşiolitli nedeniyle entübe olarak takip edilen bebeklerde ventilatörde kalış süresini kısalttığı, ancak mortalite üzerinde etkisi olmadığını görülmüştür (37).

2.1.3.5.7. Akut Bronşiolitte Antibiyotik Tedavisi

Akut bronşiolitte bakteriyel pnömoni veya bakteriyeminin nadir olması nedeniyle antibiyotik kullanımı endike değildir. Ancak ikincil bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa antibiyotik verilebilir. Antibiyotik tedavisi toksik tabloda bir hastada, yüksek ateş, akciğer grafisinde konsolidasyon, lökositoz ve periferik yaymada sola kayma gibi bakteriyel enfeksiyonu kuvvetle düşündüren bulgular varsa tüm kültürler alındıktan sonra başlanabilir (35). 2-3 gündür devam eden yüksek ateş ($> 39^{\circ}\text{C}$) ve artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyi, antibiyotik kullanımı için destekleyici bulgulardır (36).

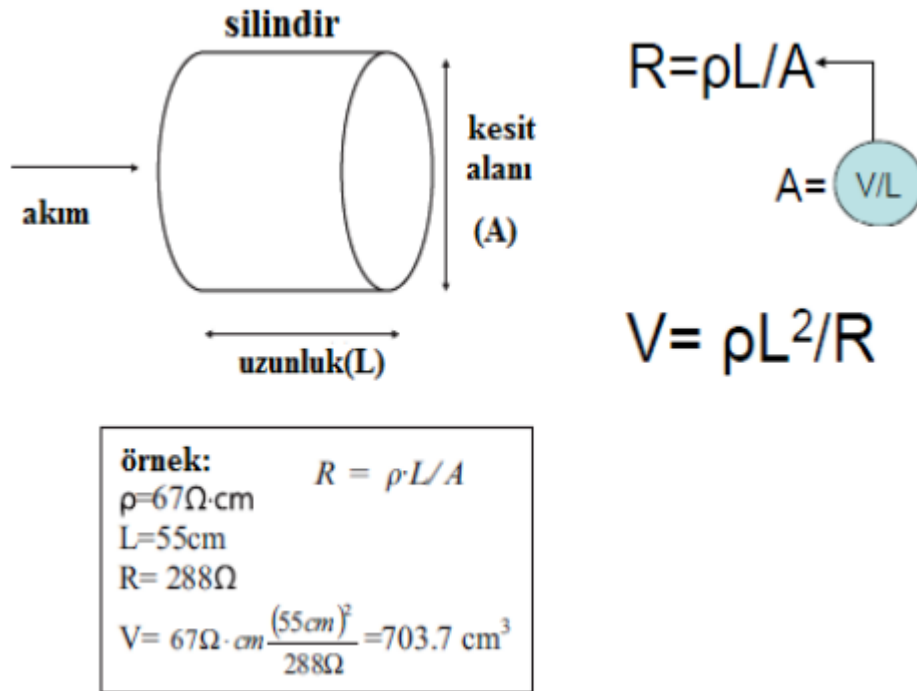
2.2. Biyoimpedans Analiz Uygulamaları

Biyoelektrik İmpedans Analiz (BİA) son 10 yılda klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok araştırma, BİA'nın vücut bileşim değişiklikleri ve özellikle de vücut sıvı dağılımının saptanmasında fizyolojik ve klinik durumların geniş bir aralığında kullanılabilirliğini göstermiştir. Çok düşük seviyeli uyarıcı bir elektrik akımının ($500\ \mu\text{A}$ – $800\ \mu\text{A}$) 50 kHz'lik bir frekansla vücuda ekstremitelerden verilip daha sonra bu elektrik akımına karşı gösterilen direncin (biyoimpedans) ölçüldüğü BİA, vücut bileşenlerini belirlemede invaziv olmayan, kolay, ucuz, portatif ve etkin bir metottur (38). BİA tekniği ile vücut bileşenleri belirlenirken farklı özellikte dokular için farklı direnç değerleri gözlemlenmektedir. Elektrolit bakımından zengin sıvılar elektrik akımı

25 için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha az direnç oluşturmaktadır. 50 kHz gibi yüksek frekansa sahip akımlar hücre zarlarını geçerek tüm vücut suyu miktarı hakkında bilgi verirken, 1 kHz gibi düşük frekansa sahip akımlar hücre membranını geçemez ve yalnızca hücre dışı sıvı miktarı ile ilgili bilgi vermektedir (39).

2.2.1. Biyoimpedans Analizi Genel Prensipleri

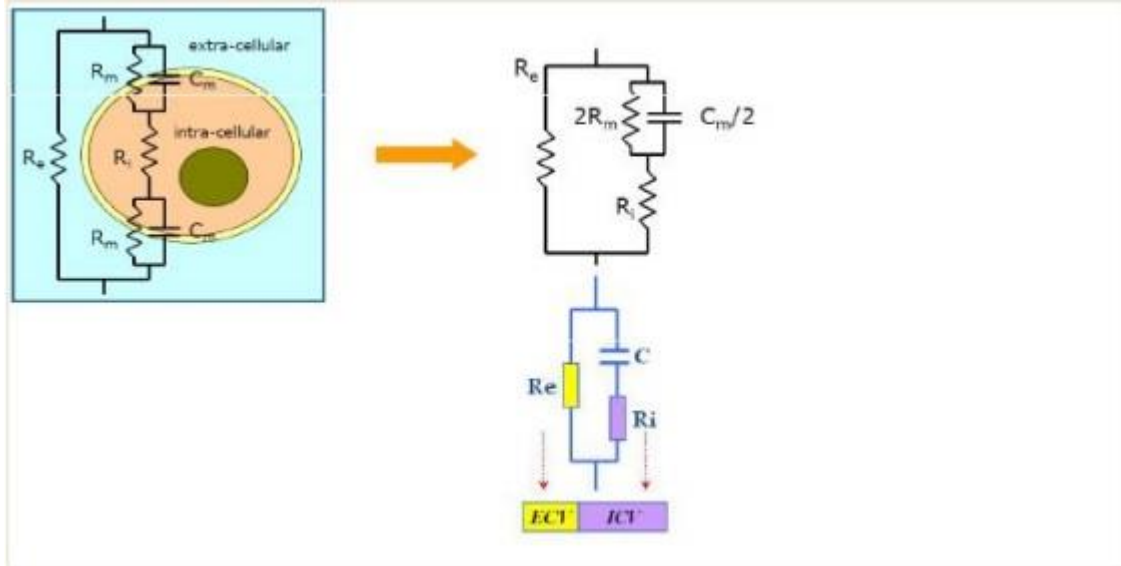
BİA, insan vücuduna çok düşük düzeyde ve farklı frekanslarda elektrik akımı verilerek vücut suyu ve bileşenlerini saptama prensibine dayanmaktadır. Bu yöntem, insan vücudundaki akım iletimi esasına dayanmaktadır ve iki bileşen ile ifade edilir. Bu bileşenler su ve iyonlara bağlı oluşan 27 direnç ve hücre membranlarının kapasitör özelliğine bağlı oluşan reaktans değerleridir. Direnç, homojen iletken bir maddenin uzunluğu ile doğru orantılı, kesit alanı ile ters orantılıdır (şekil 1). İçi sıvı dolu bir silindiri düşünecek olursak, hacim silindirin alanı ve uzunluğunun çarpımına eşittir. Fizik kanunlarına göre, bu silindirden elektrik akımı geçirdiğimizde içindeki sıvının direncini (rezistans) bilirse hacmini hesaplayabiliriz. Ancak insan vücudu bir silindir değildir, geçirgenliği sabit değildir ve homojen bir içeriği yoktur. Buna rağmen impedans değerleri ve total vücut suyu arasında deneysel bir ilişki kurulabilir (40).



Şekil 1. İmpedans ve geometri arasındaki ilişkiyi tanımlayan silindir modeli

İnsan vücudunda birçok karmaşık heterojen elektrik devreleri yer almaktadır. Bunların birçoğu hücrelerde ve hücrelerin etrafında bulunmaktadır. Bu hücreler elektriksel karakterde kapasitör formunda bulunmaktadır ve belli bir rezistans değerine sahiptirler. Reaktans elektrik yükünü belli bir süre için depolama özelliğidir. Rezistans ise elektrik akımının iletilmesine karşı koyma özelliğidir. Reaktans hücre membranından; özdirenç (rezistans) ise hücre içi ve hücre dışı sıvıdan kaynaklanır. İmpedans, rezistans ve reaktans değerlerinin vektöriyel toplamıdır (40).

Biyolojik dokuların davranışını belirlemek için pek çok elektriksel sistem in vivo olarak çalışılmıştır (41). Reaktans ve özdirenç temsil eden, seri ve paralel direnç düzenekleri şekil 2’de görülmektedir. Bu devrede hücre içi ve hücre dışı sıvıların oluşturduğu direnç paralel, hücre içi sıvı ile hücre membranının oluşturduğu direnç ise seri bağlanmıştır.



Şekil 2. Fricke Devresi (Hücresinin elektrik devresi olarak şematize edilmesi)

Biyoelektrik impedansın kimyası, elden ayağa kadar tüm vücutta alternatif akım kullanarak, rezistans ve reaktans hesaplamaları ile toplam vücut değerlerinin belirlenmesidir. Vücuda bağlanan elektrotlar, 50 kHz lik alternatif akımı el ve ayak parmaklarına iletmektedir. İletilen akım ayak ve el bileklerinde voltaj değişimine neden olmaktadır ve bu değerler ölçülmektedir (40).

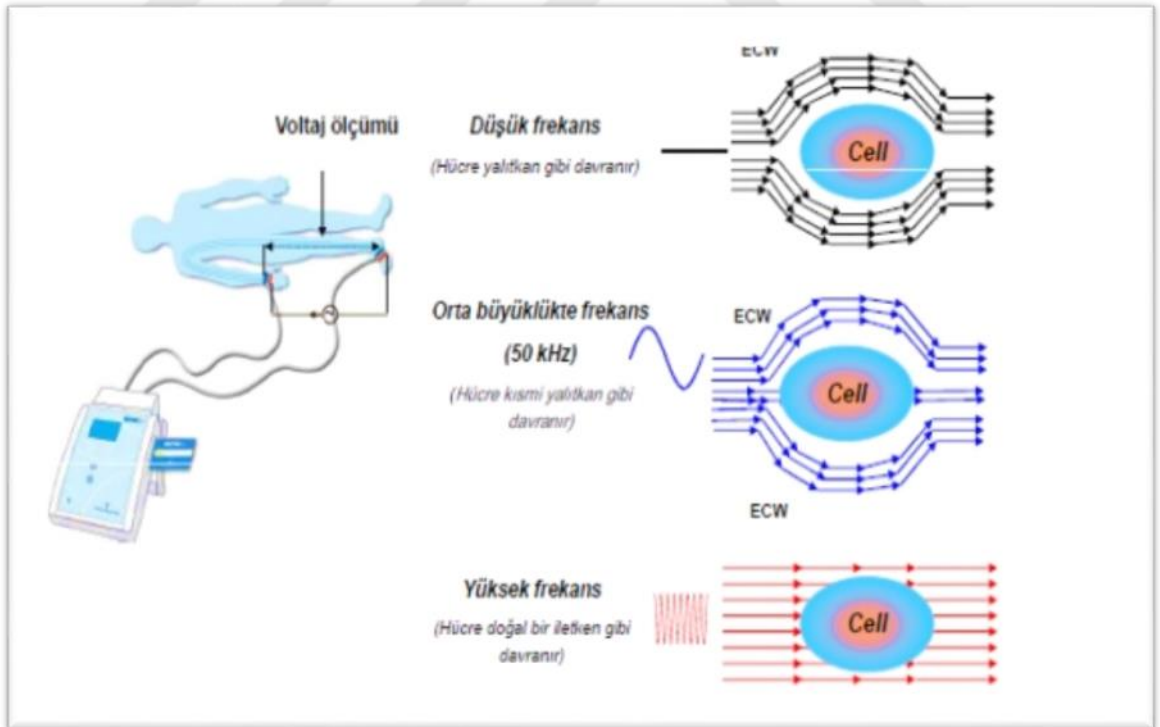
Temel prensipleri (42);

1) Vücudun elektrik iletkenliğini, yağsız vücut kitlesi ile orantılı olarak, vücut suyu ve içinde çözünen elektrolitler sağlar. Hücre dışı sıvının temel iyonu olan sodyum ve hücre içi sıvının temel iyonu olan potasyum bu iletkenlikte önemlidir. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir.

2) Akıma karşı esas direnci hücre duvarı sağlar. İmpedans total hücre kitlesiyle doğru orantılıdır.

3) Tüm elektrik akımları hücre duvarından geçemez. 1-5kHz arası akımlar sadece ekstrasellüler alandan geçebilir. 50kHz'den büyük akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verebilir (şekil 3).

4) Bu nedenlerle impedans ölçümleriyle ekstrasellüler ile tüm vücut su miktarı; endirekt olarak da intrasellüler su miktarı tahmin edilebilir.



Şekil 3. Elektrik Akımının Vücutta Seyri

Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su yüzdesi, vücut su miktarı, beden kitle indeksi gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (38). Denklemler, DEXA gibi referans yöntemler kullanılarak BİA sistemindeki yağsız kütle veya toplam vücut suyuna göre ayarlanmaktadır. İmpedans, direnç, reaktans ve diğer potansiyel gösterge değişkenleri sonrasında çoklu lineer regresyon analizine katılarak ve uygun modeller geliştirilerek son halini almaktadır. Bir sonraki aşamada geliştirilen eşitlikler, ticari sistemler ve araştırma ortamlarına uygulanmadan önce çapraz yöntemlerle, yüzlerce kişi için doğrulanmaktadır (43).

BİA ölçümleri birçok durumdan etkilenmektedir. BİA yönteminin doğruluğu, ölçüm hatalarına yol açan etmenlerin kontrol edilmesine bağlıdır. Ölçüm yapılırken kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir. Ayrıca ölçüm öncesinde yapılan ılımlı veya aşırı aktiviteler, fazla terleme değerleri etkileyebilmektedir (44).

BİA ölçümünde dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Normal oda sıcaklığı (serin ortam deri ısısında bir düşmeye bu da toplam vücut direncinde önemli bir artışa ve yağsız vücut kitlesinde bir azalmaya neden olabilir)
- En az dört saatlik açlık
- 24-48 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması
- 24 saat öncesi alkol kullanılmaması
- Test öncesi çok su içilmemesi
- Testin 30 dakikası içinde idrar yapılması
- Testten dört saat öncesi çay, kahve, kola gibi kafein içeren içeceklerin içilmemesi
- Menstruasyon döneminde ölçüm alınmaması

BİA yönteminde elektrotların farklı konumda ve sayıda kullanılması vücudun bir yarısı (koldan bacağa), bütün vücut (her iki koldan her iki bacağa) ve bölgesel (ekstremiteler)

veya ekstremitenin bir bölümü gibi) empedans, direnç ve reaktans analizleri yapılabilmektedir (44).

Kullanılan frekans değerlerine göre iki tip BİA sistemi vardır. Tek frekanslı BİA genellikle 50 kHz'de el ve ayağa yerleştirilen yüzeyel elektrotlar arasında gerçekleştirilmektedir. Tek Frekans BİA uygulamaları yağsız vücut kitlesi ve total vücut sıvısı miktarının hesaplanabilmesini sağlarken hücre içi sıvı değişimlerini algılayamamaktadır. Günümüzde tek-frekanslı BİA cihazlarının yerini çoklu-frekans BİA'lar almaktadır. Akım, düşük frekansta, esas olarak ekstrasellüler sıvıdan geçerken yüksek frekansta bütün vücut hücrelerinden geçmektedir. Coğul frekans BİA uygulamalarında Tek Frekans BEA uygulamalarında yapıldığı gibi ampirik lineer regresyon modelleri kullanılmaktadır ancak farklı frekans sahalarını kullanarak (0, 1, 5, 50, 100, 200, 500) yağsız vücut kitlesi, total vücut sıvısının, hücre içi sıvısının, hücre dışı sıvısının direnç değerlerini belirlemektedir (45).

2.2.2. Biyoelektriksel İmpedans Spektroskopi

Biyoelektriksel İmpedans Spektroskopi; multiple frekans taraması kullanarak (50 dolayında frekansta 1kHz - 1 MHz'e kadar), daha yararlı ve güvenilir değerlendirme yapılacağı kanısıyla ortaya çıkmıştır. Rezistans ve vücut suyu kompartmanları arasındaki bağıntıları oluşturmak için matematik modeller ve karışık denklemler (örn. Cole–Cole plot ve Hanai formülü) içermektedir. Biyoelektrik impedans spektroskopi modelleri denklemlerinin, genel sağlıklı populasyonda doğruluğu gösterilmiştir (43).

2.2.3. Vücut Kompozisyon Monitörü(BCM)

BCM - Vücut Kompozisyon Monitörü, kişisel sıvı durumunu ve vücut kompozisyonunu kolay ve objektif bir şekilde belirleyen ilk cihazdır. Vücut Kompozisyon Monitörü, ilgili klinik parametrelerin uygun bir şekilde değerlendirilmesi konusunda hekime yardım eder;

- Sıvı durumunun ölçülmesi -Aşırı hidrasyon -Total sıvı hacmi
- Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi -Yağsız doku kütlesi -Adipoz doku kütlesi

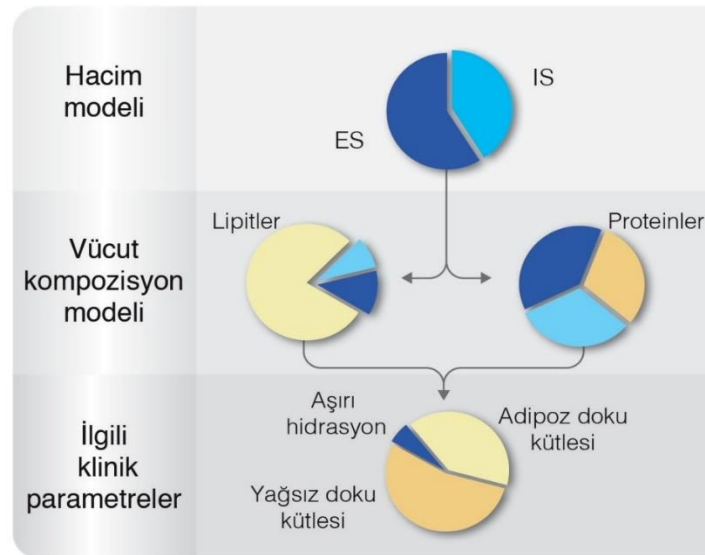
Bununla birlikte BCM, sıvı dengesi ve kan basıncı arasındaki bağlantıyı araştırmaya

yardımcı olur, bu sayede ultrafiltrasyon ve antihipertensif ajanların daha uygun reçetelenmesine olanak sağlar. Ölçüm, non-invaziv olarak hassas ve uygulaması kolay bir metodla yapılır ve sonuçlar 2 dakikada alınır.

BCM renal replasman tedavisi uygulanan ya da uygulanmayan kronik böbrek rahatsızlığı olan hastaların büyük çoğunluğuna uygulanabilir, biyoempedans spektroskopisi tekniklerini kullanır. Total vücut sıvısı ve ekstraselüler sıvının elektriksel direncini saptamak amacıyla 5 ile 1000 kHz aralığında 50 farklı frekansta ölçüm yapar.

Klinik olarak ilgili çıkış parametrelerini elde etmek için, BCM'de iki fizyolojik model kullanılır;

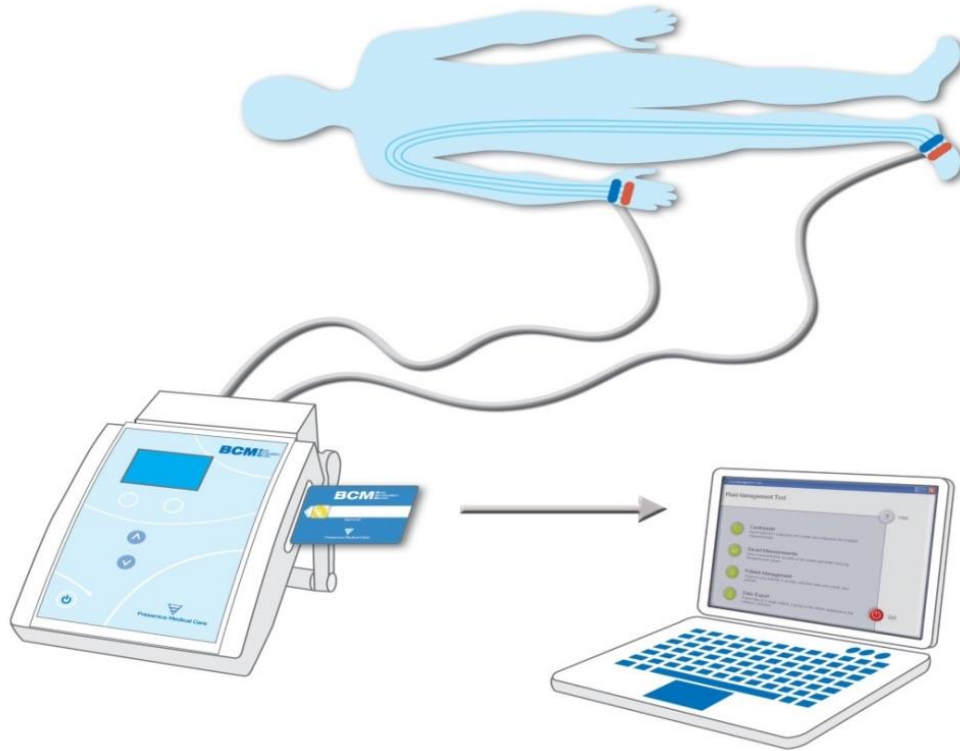
- Hücre süspansiyonundaki elektriksel iletkenliği tanımlayan hacim modeli, total vücut sıvısı ve ekstraselüler sıvı ile birlikte intraselüler sıvının da hesaplanabilmesini sağlar (46).
- Vücut kompozisyon modeli, ekstraselüler sıvı ve total vücut sıvısından yola çıkarak 3 temel vücut bölümü olan aşırı hidrasyon, yağsız doku ve adipoz dokuyu hesaplar (47) (Şekil 4).



Şekil 4. BCM - Vücut Kompozisyon Monitörü ölçüm sonucunu göstermek üzere 3 aşama gerçekleştirir: Aşırı hidrasyon, yağsız doku ve adipoz doku kütleleri

Kullanım

- Elektrotlar, hasta sırt üstü uzanmış halde iken bir eline ve bir ayağına bağlanır.
- Hasta kablosu bağlanır.
- Ölçüm başlatılır ve sonuçlar 2 dk içinde görüntülenir.
- Sonuçlar hasta kartına kaydedilir.
- Veriler, sıvı yönetim aracı ile yapılacak ileri analizler için hasta kartı üzerinden bilgisayara aktarılır.
- Kişiyi özel aşırı hidrasyon ölçen ilk cihazdır. Hipertansiyon ve sıvı durumu yönetimini geliştirir.
- Beslenme durumunun değerlendirmesi için temel oluşturur.
- Diyaliz dozu reçetelenmesi için hacimi belirler. Non –invaziv, hızlı ve kolay ölçüm sağlar (46).



Şekil 5. Bioelektrik İmpedans Analizinin Hasta Üzerinde Kullanımı

Tablo 3.Bioelektrik İmpedans Analizinde Bakılabilen Parametreler

Parametreler	Birim
Aşırı Hidrasyon	Litre
Yağsız Doku İndeksi	Kg/m ²
Yağ Doku İndeksi	Kg/m ²
Total Vücut Sıvısı	Litre
Ekstraselüler Sıvı	Litre
İntraselüler Sıvı	Litre
ES/IS	-
Yağsız Doku Kütlesi	Kg ve %
Yağ Kütlesi	Kg
Adipoz Doku Kütlesi	Kg ve %
Vücut Hücre Kütlesi	Kg

2.3. Natri Üretik Peptidler

Natriüretik peptid ailesi (NP), yapısal olarak benzer aminoasit halkasını taşıyan bir polipeptid hormon grubudur. Bu peptid ailesi hücre dışı sıvı hacminin, elektrolit dengesinin ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu ailenin üyeleri Atriyal natriüretik peptid (ANP), BNP, C tipi natriüretik peptid (CNP), D tipi natriüretik peptid (DNP) ve Ürodilantin'den oluşmaktadır (48).

2.3.1. ANP

ANP, artmış hacim yükünün yol açtığı atriyal basınçların artışına ikincil olarak çoğunluğu atriyalardan salgılanmakla birlikte az miktarda ventriküllerden salgılanmaktadır. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemini etkileyerek vazopressin salınımını azaltmak, natriürez ve diürez gibi etkileri vardır (48).

2.3.2. BNP

İlk kez Sudoh ve ark. (49) tarafından beyin dokularından izole edildiğinden dolayı "Brain Natriuretic Peptide" olarak adlandırılan BNP, daha sonraları yapılan araştırmalarda ventrikül hücrelerinden daha az oranda da atriyal kardiyak

miyositlerinden salgılandığı gösterilmiştir. Vazodilatasyon, natriürez, diürez sağlamakta ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemini antagonize etmektedir (48).

2.3.3. CNP

CNP ise santral sinir sisteminin nöronları ve vasküler endotelial hücrelerden salgılanır ve damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazodilatatör etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda CNP'nin kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin minimal olduğu ve konjestif kalp yetersizliği hastalarında yükselmediği gösterilmiştir (48).

2.3.4. DNP

Son keşfedilen natriüretik peptid olan D Tipi Natriüretik Peptid, ilk olarak Dendroaspis Angusticeps adlı yeşil mamba venomundan ve daha sonra ventrikül miyokardından da izole edilmiştir. Fizyolojik etkileri ANP ve BNP'ye benzer olup vazodilatatör etkiye sahiptir (49).

2.3.5. Ürodilantin

Renal hücreler tarafından üretilir. İdrarda tespit edilir ama plazmada bulunmaz Vazodilatör etkiye sahiptir (49).

2.3.6. BNP ve NT-pro BNP

BNP, kalpte artan duvar gerilimine yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salınan, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir (50). Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup; BNP kalp yetmezliğinde artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınmaktadır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı salınım için uyaran oluşturur (51). Ancak artmış duvar gerilimi pek çok hastalığın ortak paydasıdır. Bu nedenle diğer natriüretik peptitlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir (52). Ayrıca beyin ve amniyonda da sentezlenmektedir. ANP'nin aksine salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz. BNP, kalpte öncü pro-BNP olarak ani salınımlar şeklinde üretilir. BNP regülasyonu gen ekspresyonu düzeyinde düzenlenir. Uygun uyaran ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve parakrin etki ile miyositlerden ardışık olarak salgılanır (53).

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla birlikte kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Atriyum miyositindeki BNP düzeyi ventrikül miyositindekinden daha fazladır ancak ventrikül kitlesi daha fazla olduğu için ventriküllerden salgılanan miktarın toplamda daha fazla olduğu gösterilmiştir (54). Prekürsör polipeptit olan, 134 amino asitten oluşan preproBNP miyositler içinde sentezlenir. Ventrikül duvar geriliminin artması ile preproBNP'nin N-terminal kısmından 26 amino asit ayrılarak proBNP oluşur. ProBNP'nin aksine ProBNP sekretuar granüller içinde paketlenmez ve az miktarda depolanır. Bu nedenle akut olarak BNP'nin sentezinin ve salgılanmasının düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Salgılanan proBNP membran bağımlı serin proteaz etkisiyle aktif hormon olan BNP (32 amino asit) ve inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye (76 amino asit) parçalanır (54).

BNP yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile pulmoner kapiller basınçtaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. BNP'nin sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir, dolaşımdaki düzeyi hızlı dalgalanmalar göstermez. İnaktif form olan NT-proBNP'nin kararlı bir serum düzeyine sahip olması, yarı ömrünün daha uzun olması, gece ve gündüz varyasyon göstermemesi, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmesi NTproBNP düzeyinin ölçümünü BNP'nin ölçümünden üstün kılmaktadır (55).

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır. Ancak NTproBNP daha çok renal yolla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP'ye göre daha az kullanışlı olmaktadır (56).

BNP ve NT-pro BNP arasındaki farklar (48);

- NT-proBNP kan konsantrasyonu BNP'ye göre 20-50 kat daha yüksektir
- NT-proBNP değerleri pozisyonla değişmez
- NT-proBNP yarı ömrü daha uzundur
- NT-proBNP için daha az kan örneği gerekir ve oda sıcaklığında 3 gün stabil kalabilir
- Ventriküler fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP salınımı daha fazladır

- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP > BNP (2-10 kat)
- NT-proBNP, BNP'ye göre GFR'den daha fazla etkilenir
- BNP, EDTA'lı plazmada -20oC'de bir ay stabil kalır
- NT-proBNP, oda sıcaklığında EDTA'lı tam kanda 3 gün, plazmada 24 saat stabil kalır.

2.3.7. BNP Fizyolojik Etkileri

Fizyolojik etkilerini 17 amino asit içeren yüzük yapısı ile gösterir. Natriüretik peptitler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyon yaparlar. Kan basıncını ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Ayrıca renin anjiyotensin aldosteronsisteminiinhibe ettikleri, merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri olduğu ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azalttıkları da gösterilmiştir (57). Özellikle BNP primer olarak glomerüllerde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstrüksiyonu yaparak glomerüler filtrasyon hızını arttırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırlar. Aynı zamanda renin, anjiyotensin II ve aldesteron düzeylerini baskırlar. Potent diüretik, natriüretik, vazorelaksan peptit olan BNP hipotansiyon yapar. BNP'nin kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu da gösterilmiştir. BNP'nin kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu da gösterilmiştir (58). BNP'nin fizyolojik etkileri kısa;

- Glomerüler filtrasyon hızını artırır
- Natriüretik diürez(GFR'yi azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz)
- Hipotansiyon
- Düz kas relaksasyonu
- RAAS inhibisyonu
- Otonom sinir sistemi regülasyonu
- Düz kas proliferasyonu ve miyokartda fibrozisi engeller.
- PAI 1 ekspresyonunu engeller ve trombozu azaltır.
- “Kor Pulmonale” vakalarında pulmoner vazodilatasyon yapar.

3. HASTALAR VE METOD

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Eğitim ve Planlama Kurulunun 09.02.2016 tarih, karar no: 50 ve Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurul 12.08.2016 – 2016/487 onay alınarak başlandı.

Çalışmaya Aralık 2016 ile Şubat 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Emel Mehmet Tarman Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi servisinde yatan ve polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm vakaların ebeveynlerine çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyip, istemedikleri soruldu. Çalışmaya alınan bebeklerin yasal velilerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onay alındı.

Süt çocuğu servisinde yatan ve genel pediatri polikliniğine başvuran hastalar belirlenen kriterlere göre hasta grubu akut bronşiolit tanılı 23 kız, 23 erkek olmak üzere 46 çocuk hasta grubu olarak alındı. Genel pediatri polikliniğine kontrol muayenesi, rutin aşılama için gelen ateşi, öksürüğü ve fizik muayenede özelliği olmayan sağlıklı 16 kız, 16 erkek kontrol grubu olarak alındı. Akut bronşiolit tanısı alan hastalar Wang ve ark. (27) çalışmasında yapmış oldukları klinik skorlama sistemine göre gruplandırıldı. 1 puan alan hastalar hafif akut bronşiolit, 2 puan alan hastalar orta akut bronşiolit ve 3 puan alan hastalar ağır akut bronşiolit olarak adlandırıldı.

Hastaların ilk ölçümleri poliklinikten takip edilen hastalar için ilk tanı anında, ölçümleri yapıldı ve kan tetkiki alındı. Kontrole çağırılan hastaların tedavilerinin sonlandırılması esnasında kontrol ölçümler yapıldı ve tetkikleri alındı. Serviste yatırılarak takip edilen hastaları için servise ilk yattıkları esnada tedavi uygulanmadan önce ölçümleri yapıldı ve kan tetkikleri alındı. Taburcu edildikten sonra kontrole çağırılan hastaların tedavilerinin sonlandırılması esnasında kontrol ölçümleri yapıldı ve kan tetkikleri alındı.

Hastalardan alınan NT-pro BNP değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında, gruplar arasında kıyaslanırken sadece nicel olarak karşılaştırıldı. Bundan dolayı NT-pro BNP değeri değerlendirirken NT-pro BNP yüksekliği tanısı için bir değer belirlenmedi.

Hasta grubuna alınma kriterleri; 6 ay- 2 yaş arasında olması, kongenital her hangi bir hastalığı olmaması, akut bronşiolit dışında dehidratasyona neden olabilecek her hangi bir hastalığı olmaması, akut bronşiolit tanısı almış olması idi.

Kontrol grubuna alınma kriterleri; 6 ay-2 yaş arası olması, kronik bir hastalığının olmaması, düzenli olarak ilaç kullanmaması, kongenital her hangi bir hastalığının olmaması, dehidratasyona neden olabilecek bir hastalığının olmaması idi.

Çalışmaya alınmama kriterleri;

- 6 ay-2 yaş arasında olmama
- Fizik muayenede ral duyulması
- Akciğer grafisinde pnömoni düşündürecek infiltrasyonlarının olması
- Prematüre doğum öyküsü olan hastalar
- Nörolojik hastalığı olan hastalar
- İmmün yetmezlik tanısı olan veya düşünülen hastalar
- Bioelektrik impedans ölçümü öncesi ve çalışma için kan alınmadan önce intravenöz sıvı desteği ya da inhale tedavi alması
- Çocuk alerji polikliniğinde wheezing infant nedeni ile takip edilen hastalar
- Fizik muayenede kalp yetmezliği düşündüren bulguları olan hastalar
- Diüretik ilaç kullanan hastalar
- Hemogramda yaşa göre anemisi olan hastalar
- Onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, min-maks, medyan, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde Bağımsız Örneklem t test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson, Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Nonparametrik dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hasta grubunda (n=48) hastaların 24'ü (%50) kız ve 24'ü (%50) erkekti. Kontrol grubunda (n=32) hastaların 16'sı (%50) kız ve 16'sı (%50) erkekti. Çalışmaya alınan hasta grubu ve kontrol grubunun yaşları 6 ile 24 ay arası, ortalama 13.5 aydı. Hasta grubu kendi içerisinde hafif akut bronşiolit (n=16), orta akut bronşiolit (n=16) ve ağır akut bronşiolit (n=16) olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Her grubun 8'i (%50) kız ve 8'i (%50) erkekti. Her grubun yaşları 6 ile 24 ay arası, ortalama 13.5 aydı (Tablo 3).

Tablo 4. Çalışmaya Alınan Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta Grubu(n=48)			Kontrol Grubu (n=32)
	Hafif Bronşiolit (n=16)	Orta Bronşiolit (n=16)	Ağır Bronşiolit (n=16)	
Yaş(ay)	13.5(6-24)	13.5(6-24)	13.5(6-24)	13.5(6-24)
Cinsiyet(Erkek/Kız)	8/8	8/8	8/8	16/16

Hastalar ve kontrol grubu arasında yapılan BİA incelemesinde, ECW parametresi dışındaki diğer parametrelerde anlamlı bir saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunun tedavi öncesi NT-pro BNP değerleri 29-810 arası, ortalama 257.5'di. Kontrol grubunun NT-pro BNP değerleri 19-214 arası, ortalama 82.5'di. Hasta grubunun tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında bakılan NT-pro BNP değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Hasta grubunun tedavi öncesi ECW değerleri (-23.8) - (-15.8) arası, ortalama -19.9'du. Kontrol grubunun ECW değerleri (-0.85) - (3.57) arası, ortalama 1.8'di. Hasta grubunun tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında bakılan ECW değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Hasta grubunun tedavi sonrasında bakılan NT- pro BNP değerleri 28-222 arasında, ortalama 94'dü. Tedavi öncesi ve sonrasında bakılan NT-pro BNP değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Hasta grubunun tedavi sonrasında bakılan ECW değerleri (-3.07) - (0.05) arasında, ortalama -1.6'dı. Tedavi öncesi ve sonrasında bakılan ECW değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Hasta grubunun alt gruplarını oluşturan hafif akut bronşiolit grubunda tedavi öncesi NT pro BNP değerleri 29-482 arasında ortalama 116.5, ECW değerleri (-20.0)-(-9.9) arasında ortalama -13.1'di. Orta akut bronşiolit grubunun tedavi öncesi NT-pro BNP değerleri 101-486 arasında, ortalama 199, ECW değerleri (-23.4)-(-18.7) arasında, ortalama -20.4'dü. Ağır akut bronşiolit grubunun tedavi öncesi NT-pro BNP değerleri 252-810 arasında, ortalama 503, ECW değerleri (-29.1) - (-18.9) arasında, ortalama (-25.0)'dı. Sonuçların gruplar arasında incelendiğinde, orta ve ağır akut bronşiolit, hafif ve ağır bronşiolit grupları arasında tedavi sonrasında NT-pro BNP değerleri açısından anlamlı fark mevcut iken, hafif ve orta akut bronşiolit grupları arasında NT-pro BNP değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ECW değerleri açısından incelendiğinde hafif ve orta akut bronşiolit, hafif ve ağır bronşiolit grupları arasında anlamlı fark mevcut iken orta ve ağır akut bronşiolit grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunun alt gruplarını oluşturan hafif akut bronşiolit grubunda tedavi sonrası NT pro BNP değerleri 28 - 131 arasındaki ortalama 65, ECW değerleri (-4.2)-2.2 arasında ortalama 0.8'di. Orta akut bronşiolit grubunun tedavi sonrası NT-pro BNP değerleri 84-145 arasında, ortalama 90, ECW değerleri (-2.9) - (-3.9) arasında, ortalama -3.0'dü. Ağır akut bronşiolit grubunun tedavi öncesi NT-pro BNP değerleri 90-222 arasında, ortalama 125, ECW değerleri (-4.1)-(-8.4) arasında, ortalama -5.7'idi. Sonuçlar gruplar arasında incelendiğinde, hafif ve orta akut bronşiolit, orta ve ağır akut bronşiolit grupları arasında tedavi sonrası NT-pro BNP ve ECW açısından fark yok iken, hafif ve ağır akut bronşiolit grupları arasında NT-pro BNP ve ECW arasında anlamlı fark mevcuttu. Tedavi sonrası hasta alt grupları ile kontrol grubu incelendiğinde hafif akut bronşiolit grubu ve kontrol grubu arasında NT-pro BNP ve ECW açısından anlamlı bir fark saptanmazken, orta ve ağır akut bronşiolit ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 5. Hasta grubunun NT-pro BNP ve ECW değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Hasta Grubu						Kontrol *	p
	Tedavi Öncesi * +			Tedavi Sonrası +				
	Hafif Bronşiolit	Orta Bronşiolit	Ağır Bronşiolit	Hafif Bronşiolit	Orta Bronşiolit	Ağır Bronşiolit		
NT-pro BNP	116.5 (29-482) ^a	199 (101-486) ^{a,b}	503 (252-810) ^c	65 (28-131) ¹	90 (84-145) ^{1,2}	125 (90-222) ^{2,3}	82.5 (19-214) ^{1,4}	<0.001
ECW	-13.1 -20-(-9.9) ^a	-20.45 -27-(-17.2) ^b	-25.0 -29.1-(-18.9) ^{b,c}	0.8 -4.2-(2.2) ¹	-3.0 -2.9-(-3.9) ^{1,2}	-5.7 -4.1-(-8.4) ^{2,3}	1.8 -0.85-(3.57) ^{1,4}	<0.001

* Tedavi öncesi grup ile kontrol grubu arasında NT-pro BNP ve ECW açısından anlamlı fark mevcut (p<0,001)

+ Tedavi öncesi grup ve tedavi sonrası grup arasında NT-pro BNP ve ECW açısından anlamlı fark mevcut (p<0,001)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada akut bronşiolit hastalığında artmış olarak saptanan NT-pro BNP ve azalmış ECW, hastalarda dehidratasyonun kalp yetmezliği bulgularından önce geliştiği ve hastalık şiddeti arttıkça dehidratasyon derecesinin arttığını göstermiştir.

Akut bronşiolit olgularına takipne, oral alımın azalması ve insensible sıvı kaybına bağlı olarak sıklıkla dehidratasyon eşlik etmektedir (24). Literatürde akut bronşiolitte hastalık şiddetine göre dehidratasyon derecesinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Moissl ve ark. (59) 2006 yılında 162 sağlıklı birey ve 32 hemodiyaliz hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada hücre dışı sıvı volümü, hücre içi sıvı volümü ve total vücut sıvısı ölçümünde altın standart yöntemler ile kıyaslandığında BİA'nın geçerliliğini göstermişlerdir. McDonald ve ark. (60) 1992 yılında 35 kolera hastasında BİA ile ekstraselüler sıvı hacimlerini incelemişlerdir. Çalışmada, kolera hastalarında iv sıvı tedavisi uygulanmadan önce ekstraselüler sıvı hacminin daha düşük, iv sıvı tedavisi sonrasında yapılan ölçümlerde ise ekstraselüler sıvı hacminin anlamlı derecede yükseldiği saptamışlardır. Meyer ve ark. (61) 1998 yılında 3 ay ile 47 ay arasında diyareye bağlı dehidratasyon gelişen 20 olguyu, BİA ile ekstraselüler sıvı hacimlerini incelemişlerdir. Dokuz olgu normal hidrasyon ve 11 olgu hipovolemik şok olmak üzere 2 grup halinde incelemişlerdir. Hipovolemik şok olgularının ekstraselüler sıvı hacimlerinin anlamlı derecede düşük olduklarını bulmuşlardır. İntravenöz sıvı tedavisi sonrasında her iki grupta, ekstraselüler sıvı hacminde anlamlı derecede artış saptamışlardır. Lupica ve ark. (62) 2008 yılında 1-12 ay arasındaki 28 sağlıklı ve 28 gastroenteritli olguda BİA ölçümü yapmışlardır. Gastroenteritli olan grupta ekstraselüler sıvı hacmini, sağlıklı grupla karşılaştırdıklarında anlamlı derecede düşük saptamışlardır. Bu çalışmada akut bronşiolit grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımız zaman, BİA ölçümlerinde ekstraselüler sıvı hacimlerinin anlamlı derece azalmış olduğunu saptadık. Bu veriler, akut bronşiolitte kalp yetmezliği gelişmeden önce ateş, takipne, oral alımın azalması ve insensible sıvı kaybına bağlı gelişen dehidratasyon tablosunu göstermektedir. BİA kullanarak dehidratasyonlu olgular üzerinde yapılmış çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Akut bronşiolit şiddeti arttıkça hastalarımızda ekstraselüler sıvı hacminde meydana gelen azalmanın daha fazla olduğunu saptadık. Bu durum, hastalık şiddetinin arttıkça klinik izlemde solunum sayısının artması, hastanın klinik olarak daha kötü olması ve oral alımın daha fazla azalmasına bağlanabilir. Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu NT-pro BNP ve ECW değerlerini açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttur. Ancak hasta alt grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında hafif akut bronşiolit grubunun kontrol grubu ile arasında fark saptanmazken, orta ve ağır akut bronşiolit gruplarının kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum bize orta ve ağır akut bronşiolit olgularının intravenöz sıvı desteğine daha fazla ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Hasta grubunun tedavi sonrasında biyoelektrik BİA ile ölçülen ekstraselüler sıvı hacminin, tedavi öncesine kıyaslandığında anlamlı derece fark saptanmıştır. Literatürde kolera hastalarında (60), akut gastroenterite bağlı dehidratasyon olgularında (62) yapılmış olan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

BNP, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve şiddetli pulmoner emboli gibi patofizyolojik koşullar haricinde, ventriküllerden düşük miktarda sentezlenir ve yapısal olarak salgılanır (48). NT-pro BNP kalp yetmezliği ve diyaliz olguları üzerinde çalışılmış olup, dehidratasyonun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar çok nadirdir. Yetkin ve ark (63) 2007 yılında 22 pnömoni hastası ve 21 kontrol grubu hastasında plazma NT-pro BNP değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda, NT-pro BNP değerinin pnömoni olgularında anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır. NT-pro BNP değerinin tedavi sonrasında, anlamlı derecede düşük saptamışlardır. NT-pro BNP yüksekliğini, pro inflamatuvar sitokinlerin NT-pro BNP salgılamasını artırmasına bağlamışlardır. Özellikle, akciğer enfeksiyonlarında ilk savunma mekanizması olan alveolar makrofajlardan salgılanan interlökin 1(IL-1)'e bağlamışlardır.

IL-1 ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda, pulmoner arter basıncını artırdığı ve akciğer dokularında proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğerden CRP ve ventrikül duvarında bulunan kalp hücrelerinden NT-pro BNP salınımını artırmaktadır (64). Noah ve ark. (65) 2002 yılında 98 akut bronşiolitli hasta üzerinde burun yıkama sıvılarında ki sitokinlerin seviyelerini ölçmüşlerdir. Doksan

sekiz hastanın 51'inde RSV negatif saptanırken, 47 hasta RSV pozitif olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda RSV pozitif hasta grubunda nazal yıkama sıvısında anlamlı derece de yüksek IL-8 seviyesi saptanmışlardır. Abu-Harb ve ark. (66) 1999 yılında 27 akut bronşiolitli yeni doğanda ve 20 kontrol grubu arasında IL-8 ve nötrofil elastaz düzeyini karşılaştırmışlardır. Hasta ve kontrol grubundan nazal yıkama sıvısı olarak ölçümler yapılmış ve sonucunda hasta grubunda daha yüksek IL-8 seviyesi saptanmıştır. Literatüre bakıldığında akut bronşiolitte IL-8 seviyesinin yüksekliğine ait çalışmalar mevcut iken akut bronşiolit ve IL-1 arasındaki ilişki hakkında bir çalışma bulunmamaktadır. Bronşiolit hastalığında, savunma mekanizması olarak alveolar makrofajlarda IL-1 üretiminde artış olabilir. Bu artışa bağlı olarak NT-pro BNP seviyelerinde artış olabilir. Ancak bu ilişkiyi kuvvetlendirmek amacıyla daha ileri klinik araştırmalar gerekmektedir.

Roberts ve ark. (67) 1986 yılında yapmış oldukları çalışmada, RSV ve İnfluenza virüsler ile aktive olan makrofajlar tarafından üretilen IL-1 ve IL-1 inhibitör üretimini araştırmışlardır. RSV ve İnfluenza virüslerinin IL-1 üretimini artırdığı saptanmışlar ancak aralarında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Çalışmamıza alınan hasta grubunda, etiyolojiye yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Ancak bilindiği üzere akut bronşiolit etiyolojisinde ki en sık sebep RSV'dir (15). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda RSV'nin IL-1 seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Hasta grubunda saptanan NT-pro BNP yüksekliğini, proinflamatuvar stokinlerin artışına ve hastalığın muhtemel nedeninin RSV olmasına bağlı olduğunu akla getirmektedir. Hastalık şiddeti arttığında, proinflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı olarak IL-1 seviyesinde ki artışa paralel olarak NT-pro BNP seviyesinde artış olduğu düşünüldü. Ancak bu ilişkiyi kuvvetlendirmek amacıyla daha ileri klinik araştırmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda, ekstrasvasküler sıvı hacminde meydana gelen azalmaya paralel olarak NT-pro BNP seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu durum dehidratasyon durumunda NT-pro BNP seviyesinin artış gösterdiğini düşündürmektedir. Nevo ve ark. (68) 2011 yılında çocuklarda akut kalp hastalığı dışındaki hastalıklarda NT-pro BNP seviyelerini karşılaştırmışlardır. Toplam 138 çocuk (15 gastroenterit, 22 dehidratasyon, 23 solunum yolu enfeksiyonu, 32 viral ateş, 24 bakteriyel ateş, 22 diğer hastalıklar) ve 59 kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmıştır. Çalışma sonucunda hastalık grubunda NT- pro

BNP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde, hasta grubuna dahil olan dehidratasyonlu hastalarda da kontrol grubuna göre NT-pro BNP seviyeleri anlamlı derece yüksek saptanmıştır.

Adem ve ark. (69) 2012 yılında 18 erkek tek hörgüçlü develer üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Denekler dehidratasyon, losartan ile oluşturulan dehidratasyon ve kontrol grubu olarak 3 eşit gruba ayrılmıştır. Denekler 20 gün boyunca susuz bırakılmış ve bir gruba 20 gün boyunca losartan verilerek dehidratasyon oluşturulmuştur. Yirmi gün sonunda dehidratasyon ve losartan ile dehidratasyon oluşturulan deneklerde NT-pro BNP seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derece azaldığı saptanmıştır. Ancak dehidratasyon ve losartan ile dehidratasyon oluşturulan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış. Çalışmamızda NT- pro BNP seviyeleri farklılık göstermektedir. Bu durum deneklerde enflamasyon meydana gelmeden, dehidratasyon tablosunun oluşturulmasına bağlanabilir.

Akut bronşiolit patojenler tarafından etkilenen küçük hava yollarında meydana gelen ödem, sekresyon birikimi ve hücre hasarına bağlı bronşiyollerin tıkanmasıyla karakterizedir. Bronşiolerde hava akımına karşı oluşan direnç yarıçapın dördüncü kuvvetiyle ters orantılıdır. Küçük hava yollarında hem inspirasyon hem de ekspirasyon sırasında direnç artacaktır. Ancak hava yollarının çapı ekspiryum sırasında daha fazla küçüleceğinden, oluşan solunum obstrüksiyonu erken hava tutulumuna ve sonuçta fazla havalanmaya yol açmaktadır. Bu sebepten dolayı akciğerde bulunan ekspiryum sonu basınç artmaktadır (70). Ekspiryum sonucu oluşan bu basınca, ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) denilmektedir. Ancak astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda, ventilatörde kısa ekspiryum süresi ayarlandığında ve ventilatörde dakika tidal volüm yüksek ayarlandığında hava dışarı çıkamadığında oto- PEEP oluşturulmaktadır. Oto-PEEP arttığı durumlarda akciğer genelinde ki PEEP basıncı artmaktadır. Artan toplam PEEP basıncı intratorasik basıncı artırmaktadır (71). Luecke ve ark. (72) 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada artmış olan PEEP basıncının sol ventrikül volümünü azalttığı, venöz dönüşü azalttığı ve sol ventrikül duvarına olan basıncın arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, hasta grubunda oto-PEEP ölçümü yapılmadı. Ancak akut bronşiolit patafizyolojisine bakıldığında bronş duvarlarında meydana gelen ödeme bağlı olarak ekspiryumda hava akışında direnç

artmaktadır. Bu olay astım hastalığına benzer şekilde, alveollerde hava hapsine ve dolaylı olarak oto-PEEP'te artışa neden olmaktadır. Oto-PEEP artışı ile birlikte sol ventrikül duvarı üzerine uygulanan basınç artmaktadır. NT- pro BNP'nin salgılanması incelendiğinde, sol ventrikül duvarında bulunan kalp kası hücrelerinin geriliminin arttığı durumda salgılanmaktadır. Akut bronşiolitte artmış olan oto-PEEP artışına bağlı olarak, sol ventriküler duvarına uygulanan basınç artmış olabilir. NT- pro BNP seviyelerinde meydana gelen yükselmeleri, oluşan Oto-PEEP'e bağlı olabilir. Hastalık şiddeti arttıkça, hastalarda meydana gelen hava hapsi artmakta ve buna bağlı olarak Oto-PEEP'i arttırmaktadır. Çalışmamızda hastalık şiddeti ile yükselme gösteren NT-pro BNP seviyelerinin, bu mekanizmaya bağlı olabilir. Ancak bu ilişkiyi kuvvetlendirmek amacıyla daha ileri klinik araştırmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak, akut bronşiolitli hastalarda, hastalık şiddeti arttıkça dehidratasyon derecesinin arttığını gösterilmiştir. Bronşiolitli hasta yönetiminde sıvı desteğinin özellikle orta ve ağır şiddetli olgularda sağlanması hasta tedavisine katkıda bulunacaktır.

6.SONUÇLAR

1. Hasta grubunda tedavi öncesi NT-pro BNP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
2. Hasta grubunda tedavi öncesi ECW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı.
3. BİA ölçümlerinde ECW parametresi dışındaki diğer parametrelerde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.
4. NT-pro BNP ve ECW değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.
5. Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen NT-pro BNP değerleri, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptandı.
6. Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen ECW değerleri, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük saptandı.
7. Hasta alt gruplarının tedavi öncesi NT-pro BNP değerleri incelendiğinde, orta ve ağır akut bronşiolit, hafif ve ağır akut bronşiolit grupları arasında anlamlı fark saptandı. Hafif ve orta akut bronşiolit grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.
8. Hasta alt gruplarının tedavi öncesi ECW değerleri incelendiğinde, hafif ve orta akut bronşiolit, hafif ve ağır akut bronşiolit grupları arasında anlamlı fark saptandı. Orta ve ağır akut bronşiolit grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Hasta alt gruplarının tedavi sonrası NT-pro BNP ve ECW değerleri açısından incelendiğinde, hafif ve ağır akut bronşiolit grupları arasında anlamlı fark saptandı. Hafif ve orta akut bronşiolit, orta ve ağır akut bronşiolit grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.
10. Hasta alt gruplarının tedavi sonrası NT-pro BNP ve ECW açısından, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif akut bronşiolit grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmazken, orta ve ağır akut bronşiolit ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Nagakumar P, Doull I Current therapy for bronchiolitis Arch Dis Child. 2012 Sep; 97(9):827-30.
2. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. Pediatr Infect Dis J. 2012 Jan; 31(1):5-9.
3. Zorc JJ, Hall CB Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. Pediatrics 2010; 125
4. Intercollegiate S, Network G: Bronchiolitis in Children A national clinical guideline. 2006;
5. Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, et al. Rhinovirus and acute bronchiolitis in young infants. J Pediatr 2005; Sep-Oct;81(5):417-20.
6. Calvo C, Pozo F, Garcia-Garcia ML, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. Acta Paediatr 2010;Jun 99(6):883-7.
7. Watts K, Goodman D Wheezing in infants: bronchiolitis. Nelson Textbook of Pediatrics 18 th Edition. 2007. p. 1773–1777.
8. Neyzi O: Akut Bronşiolit. Pediyatri. 2009. 557-621-900.
9. Steiner RW Treating acute bronchiolitis associated with RSV. Am fam Physician 2004; Jan 15;69(2):325-30.
10. Friedl W, Mair J, Thomas S, et al. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. Heart 1996; Aug 76(2):129-36.
11. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr. 1988 Jul;48(1):16-23.
12. Sifil A, Çavdar C, Çelik A, et al. The comparison of dual- energy x-ray absorbtometry and bioelectric impedance analysis in determination of body composition in hemodialysis patients. Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2001; 10:244–248

13. Okutan Ö: Akut Bronşiolit. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2005; 14:5–7
14. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği. Respiratuvar Sinsiyal Virus Enfeksiyonları ve Akut Bronşiolit; Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2001; 33–43
15. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. JAMA. 1999 Oct 20;282(15):1440-6.
16. Integrated management of childhood illness: conclusions. WHO Division of Child Health and Development. Bull World Health Organ. 1997;75 Suppl 1:119-28
17. Sağlık Bakanlığı, RSHMB HMM: Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Hastalık Yüğü Final Raporu,. 2004; Aralık
18. García García ML, Ordobás Gabin M, Calvo Reya C, et al. Viral infection of the lower respiratory tract in hospitalized infants: etiology, clinical features and risk factors. An Esp Pediatr. 2001 Aug;55(2):101-7.
19. E.A. A: bronşiolitli olguların nasofarengial sekresyonlarında RSV aranması ve maternal RSV antikorlarının bebeklikteki seyri. Pediatri uzmanlık tezi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2001
20. Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997 Jul;151(7):648-53
21. Web MSC RR: Management of acute bronchiolitis. Current Pediatrics 1996; 52–62
22. Pediatrics AA of: Respiratory syncytial virus Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book 2002; 7–438
23. Baker RC: Bronchiolitis. Pediatric Primary Care III- Child Care. 2001. p. 73.
24. Shwartz MW: Pediatric Pratik Yaklaşımlar. Nobel Tıp Kitapevleri; 2000
25. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. Eur J Pediatr. 1998 Apr;157(4): 331-5.
26. Wang EE, Milner R, Allen U, et al. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. Arch Dis Child. 1992 Mar;67(3):289-93.

27. Wang EE, Milner RA, Navas L, et al. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jan;145(1):106-9.
28. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics.* American Academy of Pediatrics 2006; 93–1774
29. Bialy L, Smith M, Bourke T, et al. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review . *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 2006; 1:939–947
30. Chernick V, Kendig EL. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* Saunders/Elsevier; 2006
31. Karadag B, Ceran O, Guven G, et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis a clinical trial. *Respiration.* 2008;76(3):283-7
32. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust.* 2004 Apr 19;180(8):399-404
33. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* 2003 May;142(5):509-14.
34. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006 Jul 22;368(9532):312-22. Review.
35. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, et al. Turk toraks derneği akut bronşiyolit tedavi ve uzlaşı raporu. *Turk Toraks Dergisi* 2009; Cilt:10 Ek:1
36. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: Management of the acute episode. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000; 1:215–220
37. Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2)
38. Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: why, when and for who? *Clin Nutr.* 2012 Aug;31(4):435-47.
39. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):566-72.

40. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1226-43.
41. Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF, et al. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Sep;87(3):1087-96.
42. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, et al. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol* (1985). 1997 May;82(5):1542-58.
43. Cole KS, Cole RH. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *The Journal of Chemical Physics* 1941; 9:341–351
44. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987 Oct;46(4):537-56.
45. Donadio C, Consani C, Ardini M, et al. Estimate of body water compartments and of body composition in maintenance hemodialysis patients: comparison of single and multifrequency bioimpedance analysis. *J Ren Nutr.* 2005 Jul;15(3):332-44.
46. Fresenius Medical Care: Body Composition Monitor. Available from: http://www.fmc-my.com/pdf/body_composition_monitor/BodyCompositionMonitor.pdf
47. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):80-9.
48. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):321-8.
49. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988 Mar 3;332(6159):78-81.
50. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, et al. B-type natriuretic peptide in pediatrics . *Clinical Biochemistry* 2006; 39:600–605
51. Myung K. Left to right shunt lesions. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners.* 2002. p. 129–155.

52. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):195-203.
53. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):341-56.
54. Melzi d'Eril G, Tagnonchetti T, Nauti A, et al. Biological Variation of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Healthy Individuals. *Clinical Chemistry* 2003; 49
55. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):896-9.
56. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *European Heart Journal* 2006; 27:861–866
57. Akalska MB, Ourdjeva MM, Ussinova AR, et al. Localization of Atrial Natriuretic Factor in Rat Testis After Leydig Cell Destruction: Evidence for a Potential Role in Regulating Gonadal Function. *Endocrine Regulations* 1999; 33:183–191
58. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, et al. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *International Heart Journal* 2008; 49:577–586
59. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006 Sep;27(9):921-33.
60. McDonald JJ, Chanduvi B, Velarde G, et al. Bioimpedance monitoring of rehydration in cholera. *Lancet*. 1993 Apr 24;341(8852):1049-51.
61. Meyer A, Mazariegos M, Solomons NW, et al. The use of bioimpedance spectroscopy to monitor water changes induced by rehydration in young children with abnormal water disturbances associated with diarrheal disease. *Applied Radiation and Isotopes* 1998; 49:607–610

62. Lupica MM, Maccario S, Calabrese R, et al. Bioelectric impedance measurements to assess dehydration in infants affected by acute gastroenteritis. *Digestive and Liver Disease* 2008; 40:A117
63. Yetkin O, Hacievliyagil SS, Gunen H. Assessment of B-type natriuretic peptide in patients with pneumonia. *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62:488–491
64. He Q, LaPointe MC. Interleukin-1 β regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension*. 1999 Jan;33(1 Pt 2):283-9.
65. Noah TL, Ivins SS, Murphy P, et al. Chemokines and Inflammation in the Nasal Passages of Infants with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis . *Clinical Immunology* 2002; 104:86–95
66. Abu-Harb M, Bell F, Finn A, et al. IL-8 and neutrophil elastase levels in the respiratory tract of infants with RSV bronchiolitis. *European Respiratory Journal* 1999; 14:139
67. Roberts NJ Jr, Prill AH, Mann TN. Interleukin 1 and interleukin 1 inhibitor production by human macrophages exposed to influenza virus or respiratory syncytial virus. Respiratory syncytial virus is a potent inducer of inhibitor activity. *J Exp Med*. 1986 Mar 1;163(3):511-9.
68. Nevo I, Erlichman M, Algur N, et al. N-terminal Pro B-type natriuretic peptide levels in infants and children with acute non-cardiac diseases. *Israel Medical Association Journal* 2011; 13:420–424
69. Adem A, Al Haj M, Benedict S, et al. ANP and BNP responses to dehydration in the one-humped camel and effects of blocking the renin-angiotensin system. *PLoS One*. 2013;8(3):e57806.
70. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, et al. Detection of α -interferon in nasopharyngeal secretions and sera in children infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Nov;12(11):925-9.
71. Mughal MM, Culver DA, Minai OA, et al. Auto-positive end-expiratory pressure: mechanisms and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2005; 72:801–809

72. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. Crit Care. 2005;9(6):607-21. Epub 2005 Oct 18.

