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

KRUP TANISI ALAN HASTALARDA HASTALIĞIN AĞIRLIĞINI BELİRLEYEN ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özlem ÜZÜM

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

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

KRUP TANISI ALAN HASTALARDA HASTALIĞIN AĞIRLIĞINI BELİRLEYEN ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem ÜZÜM

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Murat DUMAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER…….....I
TABLOLAR DİZİNİ……III
ŞEKİLLER DİZİNİ…….....III
KISALTMALAR……..IV
1.ÖZET…….1
2.SUMMARY……...3
3.GİRİŞ VE AMAÇ 5
4.GENEL BİLGİLER 7
4.1. Krup Hastalığı Tanımı.....7
4.2. Krup Hastalığı Tipleri.....7
4.2.1. Akut Laringotrakeit.....7
4.2.2. Laringotrakeobronşit/ Laringotrakeobronkopnömoni.....8
4.2.3. Spazmodik Krup.....8
4.2.4. Laringeal Difteri.....9
4.3. Krup Hastalığı Epidemiyolojisi.....10
4.4. Krup Hastalığı Patogenezi.....10
4.4.1. İnflamasyon Mediatörleri.....12
4.5. Krup Hastalığı Etiyolojisi.....13
4.5.1. Viral Etkenler.....14
4.6. Krup Hastalığında Tanı.....16
4.7. Krup Hastalığında Laboratuvar ve Radyolojik İncelemler.....17
4.8. Krup Hastalığında Ayırıcı Tanı.....19
4.9. Krup Hastalığında Klinik Değerlendirme.....21
4.10. Krup Hastalığında Tedavi.....22
4.10.1. Oksijen Tedavisi.....23
4.10.2. Buhar Tedavisi.....23
4.10.3. Kortikosteroid Tedavisi.....24
4.10.4. Adrenalin Tedavisi.....25
4.10.5. Heliox Tedavisi.....26
4.10.6. Diğer Tedavi Yöntemleri.....27
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....28
5.1. Hasta Gruplarının Oluşturulması.....28

5.2. Klinik Ağırlık Derecelendirilmesi.....29
5.3. Hastalardan Örnek Toplanması ve Saklanması.....29
5.4. Parametrelerin Çalışılması.....29
5.4.1. Biyokimyasal Analizler.....29
5.4.2. Enfeksiyon Etkenlerinin Değerlendirilmesi.....30
5.5. Sonuçları Değerlendirme.....31
5.6. İstatistiksel Değerlendirme.....31
5.7. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri.....31
6. BULGULAR…….32
6.1. Demografik özellikler……...32
6.1.1. Cinsiyet …….....32
6.1.2. Yaş…….....32
6.2. Hasta Öykü Değerlendirmesi……....32
6.3. Hastaların Başvuru Semptomları ve Fizik Muayene Değerlendirmesi ……34
6.4. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi ……...35
6.5. Solunum Yolu Patojen Etkenlerinin Değerlendirilmesi……....38
7. TARTIŞMA……..42
8.SONUÇLAR……..47
9. KAYNAKLAR.....49

Ek-1 Hasta onam formu.....55
Ek-2 Gönüllü onam formu.....57
Ek-3 Veri kayıt formu 59
Ek-4 Etik kurul karar belgesi.....61

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Viral krup ve spazmodik krup farkları…….…..9
Tablo 2. Krup hastalığı etkenleri…….....14
Tablo 3. Westley Krup Skorlama Sistemi……..17
Tablo 4: Krup hastalığında ayırıcı tanı……...21
Tablo 5: Klinik ağırlık ve yaş ilişkisinin değerlendirmesi…….33
Tablo 6: Atopi öyküsü ve klinik ağırlık değerlendirmesi…….....34
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması……...36
Tablo 8: Atopi öyküsü ile inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması……...37
Tablo 9: SYP ile inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması..39
Tablo 10: SYP saptanan hastalar ile kontrol grubunda inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması…….…40
Tablo 11: SYP saptanan hastalar ile kontrol grubunda inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması…….…41
Tablo 12: Rhinovirüs saptanan grup ile diğer hasta grubunun inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması……41

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Krup tanısı alan olgunun arka-ön hava yolu grafisi……...18
Şekil 2: Krup tanısı alan hastaların başvuru saatleri……34
Şekil 3: Krup tanısı alan hastaların başvuru mevsimleri…….35
Şekil 4: Başvuru saatleri ve kortizol düzeyleri……38
Şekil 5: Hastalardan izole edilen solunum yolu patojenleri……39

KISALTMALAR

RSV : Respiratuar sinsityal virüs

TNF : Tümör nekrozis faktör

IL- : İnterlökin

PAF : Platelet aktive edici faktör (Platelet activating factor)

TGF : Transforming growth factor

NK : Naturel killer

IFN : İnterferon

IgE : Immunglobulin E

ELİSA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

PCR : Polymerase Chain Reaction

EKP : Eozinofilik katyonik protein

ÇAA : Çeyrekler arası aralık (IQR)

SYP : Solunum yolu patojeni

1. ÖZET

KRUP TANISI OLAN HASTALARDA, HASTALIĞIN AĞIRLIĞINI BELİRLEYEN ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı krup patogenezinde, sitokinlerin (TNF, IL-6, IL-10, PAF), kortizol ve IgE'nin rolünün saptanması ve krup hastalığının klinik ağırlığını belirleyen etkenlerin araştırılmasıdır

Materyal ve Metot: Hasta grubu olarak Eylül 2013-Eylül 2014 tarihleri arasında Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran krup tanısı konulan hastalar ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Tüm hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayeti, klinik bulguları, tekrarlayan krup, hastada ve ailede atopi öyküsü kaydedildi. Westley krup skorlama sistemine göre hastalar hafif ve orta/ağır olmak üzere gruplandırıldı. Hastalardan tedavi öncesi ve kontrol grubundan tam kan sayımı ve sitokin düzeyleri için kan örneği alındı. Solunum yolu patojenleri nazofarengeal sürüntü örneğinde PCR yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Toplam 69 krup tanısı alan hasta çalışmaya alındı. Hastaların 34 (%49)'ü hafif, 31 (%45)'i orta, 4 (%6)'ü ağır krup olarak sınıflandırıldı. Krup olgularının 52 (%75,4)'si erkek ve ortanca yaşı 32,0 (16,5-52,0) ay, kontrol grubunun 17 (%56,7)'si erkek ve ortanca yaşı ise 27,5 (15,5-72,0) ay idi (p= 0,064; p=0,486). Hafif ve orta/ağır grup arasında yaş açısından farklılık saptanmadı (p=0,107). Hafif grupta hastaların 18 (%52,9)'inde, orta/ağır grubun 15,0 (%42,8)'inde olmak üzere toplam 33,0 (%47.8) hastada tekrarlayan krup tespit edildi (p=0,405). Hastaların %32'sinin 12.00-18.00 saat aralığında başvurduğu saptandı. Hastaların 45 (%65.2)'inde viral etken izole edildi. Rhinovirüs PCR 22 hastada pozitif saptandı. Hasta grup ve kontrol grup karşılaştırıldığında TNF alfa, IL-6, IL-10, PAF ve IgE düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak tüm krup hastalarının ortalama lökosit sayısı ve kortizol düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla p=0.005; p=<0,01). Hafif ve orta/ağır grup arasında ise TNF alfa, IL-6, PAF, IgE ve lökosit sayısı arasında fark saptanmazken orta/ağır grupta IL-10 ve kortizol düzeyi

hafif gruptan yüksek saptandı (sırasıyla, p=0.044; p=0.012). Kortizol değerleri 12.00-18.00 saatleri arasında orta/ağır grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p= <0.05). PAF ve TNF alfa değeri, atopi öyküsü olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (sırayla p=0,032, p=0,035).

Tartışma: Bu çalışmada, krup etkeni olarak en sık rhinovirüsün rol oynadığı, orta/ağır kliniğe sahip olan hastalarda ise IL-10, kortizol gibi antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Sistemik inflamatuar sitokin düzeylerinde anlamlı artış saptanmamıştır. Ayrıca atopi öyküsü olan hastalarda PAF ve TNF alfa düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular krup patogenezinde lokal ve sistemik inflamatuar yanıtların rol oynayabileceğini ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: çocuk, krup, sitokin, kortizol

1. SUMMARY

INVESTIGATION OF DISEASE SEVERITY PREDICTORS IN PATENTS WITH CROUP

Introduction and Objective: The aim of this study is investigating role of cytokines (TNF, IL-6, IL-10, PAF), cortisol, and IgE in croup pathogenesis and factors that determine clinical severity of the croup disease.

Materials and Methods: Patients diagnosed with croup at Pediatric Emergency Clinic between October 2013-October 2014 were included in the study. Also 30 healthy children were included as a control group. Patients demographic characteristics, presenting symptoms, clinical findings, recurrent croup history, and patients and families atopy history were recorded. All patients were grouped according to the Westley croup scoring system as a mild and moderate/severe group. Blood samples were taken for complete blood count and cytokine levels from control group and the patients before the treatment. Respiratory pathogens were studied with PCR from nasopharyngeal swabs

Results: A total of 69 croup patients were admitted to the study; 34 (49%) patients were were classified as mild, 31 (45%) were moderate and 4 (6%) were severe croup. From 52 croup patients (75.4%) were boys and the median age was 32.0 (IQR: 16.5 to 52.0) months, in the control group 17 (56.7%) were male and the median age was 27.5 (IQR: 15.5 to 72.0) months ($p = 0.064$; $p = 0.486$). There wasn't any significant difference between mild and moderate/severe group in terms of age ($p = 0.107$). In mild group 18 (52.9%) of patients and in the moderate/severe group 15 (42.8%) of patients, totally 33 (47.8%) patients was diagnosed with recurrent croup ($p = 0.405$). Totally 32% of patients was admitted in the clinic between 12:00 am 06:00 pm. Viral agents were isolated in 45 of patients (%65.2). Rhinovirus PCR tests were positive in 22 of patients. When the patients and control groups compared, there was no statistically significant difference between levels of TNF-alpha, IL-6, IL-10, PAF and IgE. However, mean white blood cell count and plasma cortisol levels of

all croup patients were found higher than the control group ($p = 0.005$; $p = <0.01$). There was no significant difference between the mild and moderate / severe group in terms of TNF-alpha, IL-6, PAF, IgE levels and the white blood cell count. In the moderate / severe group IL-10 and cortisol levels were higher than mild group ($p=0.044$, $p=0.012$). Cortisol levels between 12:00 am and 06:00 pm ($p <0.05$) were found significantly higher in moderate/severe group. PAF and TNF alpha levels were detected significantly higher in patients with a history of atopy ($p = 0.032$, $p = 0.035$).

Conclusions: In this study, rhinovirus was the most common etiology for croup. Increased levels of IL-10 and cortisol (antiinflammatory cytokine / hormone) were found in the moderate / severe group. There was no significant increase in systemic inflammatory cytokine levels. In addition, high levels of PAF and TNF-alpha was found in patients with history of atopy. These findings showed that the local and systemic inflammatory response could play a role in the pathogenesis of croup. There is need for further studies on this subject.

Key words: children, croup, cytokines, cortisol

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Krup hastalığı üst solunum yolu tıkanıklığı nedenleri arasında yer alan inspiratuvar stridor ve solunum sıkıntısı ile karakterize bir hastalıktır. Bu grup içerisinde akut laringotrakeit, akut laringotrakeobronşit ve akut laringotrakeobronkopnömoni, spazmodik krup ve laringeal difteri yer almaktadır. Genellikle 6 ile 36 ay arası çocuklarda saptanırken, 5 yaşına kadar görülebilmektedir [1,2]. Erkek çocuklarda kız çocuklarına göre 1,5/1 oranında daha sık görülmektedir. Krup hastalığı etiyolojisinde genel olarak viral etkenler tespit edilmiştir. Viral etkenler arasında parainfluenza virüs ilk sırada yer almaktadır [3]. Diğer etkenler arasında respiratuvar sinsityal virüs, adenovirüs, human coronavirüs, influenza virüs, rhinovirüs, enterovirüs, herpes simpleks virüs, metapnömovirüs bulunmaktadır. Bakteriyal etkenler son derece nadirdir, bakteriyal nedenler arasında en sık *Mycoplasma pneumoniae* bildirilmektedir [3].

Hastaların çoğunda, üst hava yolu tıkanıklığı bulgu ve belirtilerinin ortaya çıkışından 1 ile 3 gün önce burun akıntısı, farenjit, hafif öksürük ve düşük dereceli ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ortaya çıkar. Takibinde karakteristik havlar tarzda öksürük, ses kalınlaşması ve stridor gelişir. Belirtiler tipik olarak gece kötüleşir, bir kaç gün boyunca gittikçe azalan şiddette tekrarlar ve bir hafta içerisinde kaybolur. Spazmodik krup ise sıklıkla aile öyküsü olan çocuklarda ani ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği krup tablosudur [3,4].

Krup hastalığı nedeni olan viral etkenler, nazal ve farengeal mukozal epitele yerleşerek solunum yolu epiteli, larinks ve trakea epitelinde inflamasyona neden olurlar. Laringoskopik bakıda laringotrakeitte trakea yan duvarlarında hiperemi ve ödem saptanır. Laringotrakeit tanısı alan çocuk hastalarda yapılan otopsilerde; larinks ve trakeanın lamina propria, submukoza ve adventisya tabakalarında histiyosit, plazma hücresi ve nötrofil infiltrasyonu görülmüştür. Spazmodik krupta ise laringeal direk bakıda inflamasyon olmadan ödem saptanır [4,5]. İnflamasyon sürecinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve platelet aktivating faktör (PAF) proinflamatuar; interlökin 4 (IL-4), interlökin 10 (IL-10), interlökin 13 (IL-13), transforming growth factor beta (TGF β) ve kortizol ise antiinflamatuar etkinlik göstermektedir. Viral etkenle

karşılaşma sonrasında makrofaj (histiyosit) ve lenfosit (plazma hücresi) hücrelerinden salınan inflamatuar sitokinler, naturel killer (NK) hücreleri ve interferon gamma (IFN γ) ile birlikte immun yanıtı oluşturmaktadır. İmmun yanıt kontrolü ve sınırlamasında ise antiinflamatuar sitokinler ve hormonlar görev almaktadır. Semptomların gece saatlerinde daha sık görülmesi ile kortizol salınımının bağlantısı henüz bilinmemektedir [6]. İnflamasyon sürecinde eozinofil granül proteinlerinin epitel hücrelerini hasarlayarak hava yolu düz kasında kasılmaya ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olduğu görülmüştür. Immunglobulin E (IgE) etkisi ile salınan mediatörler sonucunda bronkokonstrüksiyon oluşmaktadır [7,8].

Krupta hastalık patogenezi ile ilgili yapılmış olan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Literatür taramasında, klinik ağırlığı belirleyen faktörlerle ilgili çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmanın amacı, sitokinlerin (TNF-α, IL-6, IL-10, PAF), kortizol ve IgE'nin krup patogenezindeki rolünün saptanması ve klinik ağırlığı belirleyen etkenlerin araştırılmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Krup Hastalığı Tanımı

Krup hastalığı üst solunum yolu tıkanıklığı nedenleri arasında yer alan inspiratuvar stridor ve solunum sıkıntısı ile karakterize bir hastalıktır. Esas olarak havlar tarzda öksürük, seste kabalaşma ile giden, akut ve enfeksiyöz süreçlerden oluşan heterojen bir grubu ifade etmektedir (2).

4.2. Krup Hastalığı Tipleri

Krup hastalığı başlığı altında akut laringotrakeit, akut laringotrakeobronşit ve akut laringotrakeobronkopnomoni, spazmodik krup ve laringeal difteri yer almaktadır (2).

4.2.1. Akut Laringotrakeit

Larinks ve trakea inflamasyonu ve ödemi ile karakterizedir. 3 ay ile 3 yaş arasında sık görülür. İlk 24 saatte burun akıntısı, öksürük, ateş yüksekliği eşlik eder (Bu bulgular 12-48 saat arasında değişebilir). Krup genel semptomlarından havlar tarzda öksürük ve stridor bulunur. Ateş yüksekliği 37,8-40,5°C arasındadır. Hafiften ciddiye kadar değişik derecede stridor kliniği görülebilir. Hastalar hafif toksik görünümdedir. Hızlı kötüleşme ve alt solunum yolu bulgularının eklenmesi hastalığın şiddetinin ciddi olduğunu gösterir. Yutma güçlüğü görülmez. Hafif farenjit bulguları eşlik edebilir. Epiglottit yapısı normaldir. Arka-ön akciğer grafisinde subglottik ödem görülür. Sıklıkla parainfluenza virüsü tip 1 etiyolojik etkendir. Diğer nedenler parainfluenzanın diğer tipleri, influenza, respiratuvar sinsityal virüs, kızamık virüsü, adenovirüs ve rhinovirüstür. Kliniğin düzelmesi 3 ile 7 gün arasında değişir (2).

4.2.2. Laringotrakeobronşit/ Laringotrakeobronkopnömoni

Larinks, trakea, bronş ve akciğer inflamasyonunun görüldüğü krup tipidir. En sık 6 ay 4 yaş arasında görülür. Laringotrakeite göre daha ağır klinik tablo görülmektedir. Rinit semptomlarının (burun akıntısı, tıkanıklık, hapşırma) ardından havlar tarzda öksürük, ateş yüksekliği eklenir. Ateş yüksekliği 37,8-40,5°C arasındadır. Genellikle ciddi stridor görülür. Hasta toksik görünümdedir. Yutma güçlüğü yoktur. Epiglottit yapısı normaldir. Nötrofil sayısı artmıştır, bandemi görülebilir. Arka-ön akciğer grafisinde subglottik ödem görülür, ayrıca yan boyun grafisinde trakeal yumuşak doku alanında dansite değişiklikleri ve akciğer grafisinde pnömoni görülebilir. Bu nedenle spazmodik krup ve laringotrakeitten farklı olarak, fizik muayenede ral ve hışıltı duyulabilir. En sık viral nedenlerle görülmektedir (parainfluenza virüsü tip 1,2,3, influenza virüsü). Ayrıca sekonder bakteriyal enfeksiyonlar da görülebilmektedir (*Staphylococcus aureus;* grup A dışı streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*). Sekonder enfeksiyon, viral laringotrakeit sonrası artan pürülan sekresyona bağlı gelişen trakeal tıkanıklık ile meydana gelmektedir. Klinik bulgular 12 saat ile 7 gün arasında sürebilir [(2,4)].

4.2.3. Spazmodik krup

Nedeni tam olarak bilinmeyen, 3 ay-3 yaş arasında ortaya çıkan, sıklıkla enfeksiyon bulgularının olmadığı, tekrarlama özelliği olan larinjit bulgularıdır. Ailede benzer semptomları olan bireyler bulunabilir. Öyküde geçirilmiş krup atakları sıktır. Genellikle geceleri olur, 2-4 gece sürebilir [(2)]. Havlar tarzda öksürük mevcut olup diğer krup tiplerinden farkı ateş bulgularının olmamasıdır (Tablo 1) [(3)]. Hafif-orta inspiratuvar stridor görülür. Epiglottis yapısı normaldir. Disfaji göülmez. Hastalar toksik görünümde değildir. Bakılan tam kan sayımında lökosit sayısı normaldir. Arka-ön akciğer grafisinde subglottik ödem görülür. Spazmodik krupta viral etkenler nadir görülmektedir. Viral etkenler laringotrakeit etkenleri ile benzerdir [(2)].

Rekürren/Tekrarlayan krup: Primer tanı olmamakla birlikte, en az 2 krup atağı sonrası kabul edilen klinik bir tanıdır ve viral olmayan nedenlerin araştırılmasının gerekliliğini gösterir [9]. Gastroözofajiyal reflü, astım, alerji, eozinofilik özofajit gibi hastalıklarda sık görülür [10,11]. Çalışmalarda atopik hastalıklar için aile öyküsü olması risk faktörü olarak bulunmuştur, ayrıca bu hastaların daha erken yaşta ve tekrarlayan krup atağı geçirdiği belirlenmiştir [12].

Tablo 1. Viral krup ve spazmodik krup farkları [3]

Karakteristik	Viral Krup	Spasmodik Krup
Yaş	6 ay-6 yaş	6 ay-6 yaş
Prodromal dönem	Sıklıkla mevcut	Nadir
Stridor	Sık	Sık
Ateş	Sık	Nadir
Hışıltı	Sık	Sık
Aile hikayesi	Yok	Var
Astıma geçiş	Nadir	Sık

4.2.4. Laringeal Difteri

Corynebacterium diphtheriae enfeksiyonu sonrası, larinks ve diğer solunum yolu bölümlerinin ilerleyici tıkanıklığıdır. Her yaşta görülebilir. Aşılama eksiklikleri riski arttırmaktadır. Farenjit bulguları görülebilir ve membranözdür. Epiglottis genellikle normaldir ancak membran görülebilir. İki-üç gün içerisinde yavaş ancak ilerleyici bir klinik tablo mevcuttur. Havlar tarzda öksürük, stridor (hafif-orta-ağır), yutma güçlüğü görülür. Ateş yüksekliği 37,8-38,5°C arasında seyreder. Direk grafide özellikli bulgusu yoktur. Membrandan alınan sürüntü kültürü tanıda kullanılmaktadır [2].

4.3. Krup Hastalığı Epidemiyolojisi

Krup özellikle 6 - 36 ay arası çocuklarda saptanmakla birlikte, 5 yaşına kadar da görülebilir [1,2]. Erkek çocuklarda kız çocuklara göre 1,5/1 oranında daha sık görülmektedir [3].

Yapılan çalışmalarda çocukların %15'inin, hayatının bir döneminde, krup hastalığı ile karşılaştığı görülmüştür [13]. Yıllık insidans 6 yaş altındaki çocuklar için 100 çocukta altı olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarının %15'ini, ayaktan izlem gerektiren hastaların ise %1-5'ini kruplu hastalar oluşturmaktadır [4].

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl muayene edilen 1000 çocuktan 30'unun krup hastalığı tanısı aldığı, bunun yaklaşık %2'inin hastaneye yatırıldığı ve bunlar arasından da % 0,5-1,5'inde entübasyon gerektiği bildirilmektedir [14]. 1999-2005 yılları arasında yapılan çalışmada hastaların %5,6'sında hastaneye yatış ihtiyacı görülmüş, sadece % 4,4 hastada tekrar sağlık merkezine başvuru tespit edilmiştir [6]. Yatan hastaların ise %1'inde entubasyon ihtiyacı olmuştur. Mortalite oranı 1/30000 değerinin altında görülmektedir [15].

Ailede krup öyküsü olan hastalarda krup hastalığı riski 3,2 oranında; ailede tekrarlayan krup öyküsü olanlarda tekrarlayan krup hastalığı riski ise 4,1 oranında artmaktadır. Ailede sigara içimi ve krup ilişkisi hakkında yapılan çalışmalarda anlamlı fark bulunmamıştır. Özellikle sonbahar aylarında sık görülmektedir [4]. Yapılan çalışmalarda gün içinde sık görüldüğü zaman aralığı 22.00-04.00 arası saatlerdir [6].

4.4. Krup Hastalığı Patogenezi

Krup hastalığı nedeni olan viral etkenler, nazal ve farengeal mukozal epitele yerleşerek solunum yolu epiteli, larinks ve trakea epitelinde inflamasyona neden olmaktadır. Tam bir halka ile çevrili olan ve çocuklardaki en dar kısmı oluşturan krikoid kıkırdaktaki inflamasyon mukozal ödeme neden olmaktadır. Mukozal ödem nedeni ile kesit alanında meydana gelen çok az daralma veya diğer inflamatuar

süreçler havayolu direncinde anlamlı bir artışa neden olup solunum işinde ciddi oranlarda artışa sebep olmaktadır. Gelişen tıkanıklık sonucunda solunum havasının dar bir bölgeden geçerken oluşturduğu girdaplanmaya bağlı olarak stridor ortaya çıkar. Stridorla beraber öksürük, ses kısıklığı, beslenmede zorluk da görülebilir. Solunum yolu tıkanıklığının şiddetine bağlı olarak yardımcı solunum kaslarının devreye girmesiyle burun kanadı solunumu, suprasternal ve interkostal çekilmeler, boyunda hiperekstansiyon ve oturarak solunum alma zorunluluğu gibi durumlar, siyanoz, takipne, taşikardi ve giderek uyku hali ortaya çıkabilir (16).

Laringoskopik bakılarda laringotrakeitte trakea yan duvarlarında hiperemi ve ödem görülmüştür. Ağır krup hastalarında; subglottik hava yolu çapında, 1-2 mm azalma olduğu bulunmuştur. Solunum yolundaki daralmaya, mukozal ödem ve eksudanın yanında, trakea duvarında gelişen psödomembranöz yapı da neden olmaktadır. Vokal kord ve laringeal dokudaki ödem nedeni ile vokal kord hareketliliği de zarar görebilmektedir. Laringotrakeit tanısı alan çocuk hastalarda yapılan otopsi sonucunda; larinks ve trakeanın lamina propria, submukoza ve adventisya tabakalarında histiyosit, plazma hücresi ve nötrofil infiltrasyonu saptanmıştır. Spazmodik krupta ise laringeal direk bakıda inflamasyon olmadan ödem görülmüştür. Bu da direk viral infiltrasyonun olmadığını göstermektedir (4,5).

İnflamasyon sürecinde TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 ve PAF inflamatuar; IL4, IL-10, IL-13, TGF β ve kortizol ise antiinflamatuar etkinlik göstermektedir. Viral etkenle karşılaşma sonrasında makrofaj (histiyosit) ve lenfosit (plazma hücresi) hücrelerinden salınan inflamatuar sitokinler NK hücreleri ve IFN-γ ile birlikte immun yanıtı oluşturmaktadır. İnflamasyon sürecinde eozinofil granül proteinlerinin epitel hücrelerini hasarlayarak hava yolu düz kasında kasılmaya ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olduğu görülmüştür. IgE, uyarı sonrası bir hücre içi sinyal kaskatını başlatır ve bu etki ile salınan mediatörler sonucunda bronkokonstriksiyon oluşmaktadır (7,8). İmmun yanıt kontrolü ve sınırlamasında ise antiinflamatuar sitokinler ve hormonlar görev almaktadır. Semptomların gece saatlerinde daha sık görülmesi ile kortizol salınımının sirkadian ritmi arasındaki bağlantı henüz bilinmemektedir (6,1)

4.4.1. İnflamasyon Mediatörleri

IL-6 **"**B hücre farklılaşma faktörü" ve "hepatosit uyarı faktörü" olarak da adlandırılır. Proinflamatuvar ve antiinflamatuar özellikleri mevcuttur. Inflamatuar görevleri baskındır ve mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak salınır. Hem humoral hem hücresel immunitenin düzenlenmesinde görev alır [18,19].

IL-10 primer olarak aktive T lenfositler (özellikle regulatuvar T hücreleri), B lenfositler, monositler, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Etkisini IL-1β, TNF-α, IL-8, IFN, IL-6 ve prostoglandin metabolitleri gibi inflamasyon metabolitlerini inhibe ederek gösterir. Bu durumda daha fazla sitokin üretilmesi engellemiş olmakta ve inflamasyon baskılanmaktadır [20].

TNF-α makrofajlar başta olmak üzere CD4 lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilir. TNF-α'nın görevleri arasında vücudun sirkadiyen ritminin devamı, doku iyileşmesi, enfeksiyonlarda immun yanıtın oluşturulması ve tümör nekrozunun sağlanması yer almaktadır.

PAF akut inflamasyonda nötrofiller, trombositler, mast hücreleri ve monositlerden salınır. Baskın bir proinflamatuardır. PAF anaflaksi mekanizmalarında da baskın rol oynamaktadır. Fatal anaflaksi geçiren hastalarda PAF asetilhidrolaz düzeylerinin düşük olduğu, buna bağlı PAF seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [19,21].

Eozinofiller alerjik reaksiyonlarda inflamasyon alanında yer alır ve alerjenle başlayan patolojik süreçte efektör hücre olarak görev yapar [22]. Eozinofillerin uyarılması katyonik proteinler (major bazik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin, peroksidaz, katyonik protein), lökotrienler, immünregülatuar sitokinler ve inflamatuar mediatörlerin üretimine ve salınımına neden olur. Eozinofil granül proteinlerinin epitel hücrelerini hasarladığı, hava yolunda aşırı cevaplılığı indüklediği ve bazofil mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle hava yolu düz kasında kasılmaya ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır [23].

Kortizol/glukokortikoidler, immun regülasyonda önemli rol oynarlar. Histamin ve proinflamatuar sitokinlerin (TNF α, IL-1, IL-6) sekresyonlarını ve

etkilerini inhibe eder. Serum kortizol konsantrasyonu sabah erken saatlerde yüksektir (06:00), yaklaşık 10-20 mcg/dL (275-555 nmol/L) ölçülür. Serum kortizol düzeyi 16.00 itibari ile yaklaşık 3- 10 mcg/dL (85- 275 nmol/L) arasında ölçülür. Uykunun ilk saati ise en düşük düzeye iner; 5 mcg/dL (140 nmol/L) den azdır [24].

IgE uyarı sonrası, bir intraselüler sinyal kaskatı başlatır. Ardından mast hücresi veya bazofil degranülasyonu ve allerjik inflamasyonun çeşitli aracılarının salınımı gerçekleşir (histamin, prostoglandin). Ig E bronşial inflamasyonda lL5 tarafından tetiklenerek eozinofil salınımı ve EKP (eozinofil katyonik protein) üretiminde de rol oynamaktadır. Salınan mediatörler sonucunda bronkokonstriksiyon oluşmaktadır [7,8].

Literatürde krup tanısı alan hastalarda patogeneze yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Krup patogenezinde inflamatuar, antiinflamatuar, anaflaksi süreçlerinden hangisinin baskın olduğuna dair bir çalışma saptanamamıştır.

Parainfluenza ile enfekte olan çocuk hastaların az bir kısmında krup hastalığı geliştiği görülmüştür. Bu nedenle krup hastalığında hastaya ait faktörlerin de etiyolojide önemli olduğu düşünülmektedir. Hasta faktörleri olarak anatomik yapı (subglottik stenoz, laringeal web), hiperaktif solunum yolu (atopi veya gastroösefajial reflü nedeni ile spazmodik ve rekürren krup), immun cevaptaki değişiklikler (parainfluenza spesifik IgE, lenfoproliferatif yanıttaki artış), solunum yolu papillomaları, entübasyon sonrası gelişen skar sayılabilir [6,25,26].

4.5. Krup Hastalığı Etiyolojisi

Krup hastalığı etiyolojisinde genel olarak viral etkenler tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, 5 yaş altı ateş yüksekliği ve solunum yolu semptomları ile başvuran krup tanısı alan hastalarda toplam % 75-90 oranında parainfluenza virüs tip 1 ve 2 saptanmıştır [27,28]. Uzayan kruplarda Herpes simpleks virüsü düşünülmelidir. Kızamık virüsüne bağlı olarak gelişen kruplu olgularda ise entübasyon oranı yüksektir [4,28].

Diğer etkenler arasında RSV, adenovirüs, human coronavirüs, influenza virüs, rhinovirüs, enterovirüs, herpes sipmlex virüs, metapnomovirüs bulunmaktadır (Tablo 2). Krup etkenleri arasında nadir olarak bakteriyal nedenler (*Mycoplasma*

pneumoniae) de görülmektedir [3]. Ayrıca sekonder bakteriyal enfeksiyon gelişimi de çok nadir olarak görülebilmektedir (S*taphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae*). Human coronavirus ilk olarak 2004 yılında krup etkeni olarak saptanmıştır [29]. Rhinovirus, enterovirus ve herpes simpleks virus genel olarak hafif krupta görülmektedir [14].

Tablo 2. Krup hastalığı etkenleri [13]

Etyolojik nedenler	**Sıklık**	**Hastalığın ciddiyet**
Parainfluenza virüsü	En sık	Hafif-orta-ağır
İnfluenza A ve B	Sık değil	Değişken, influenza A ile genellikle ağır
Adenovirüs	Sık değil	Hafif-orta
Kızamık	Sık değil	Orta-ağır
RSV	Sık değil	Hafif-orta
Rhinovirus	Sık değil	Hafif-orta

4.5.1. Viral Etkenler

Parainfluenza virüsü burun ve orofarinks epitelyum hücrelerine yerleşmekte ve bulaş, nazofarengeal sekresyonlarla insandan insana olmaktadır. Yapılan çalışmalarda çocukların ilk bir yaşta %50' sinin Parainfluenza virüs tip 1 ile karşılaştıkları; 3 ve 5 yaş arası çocukların ise % 50 sinin Parainfluenza virüs tip 2 ve 3 ile karşılaştıkları tespit edilmiştir. Parainfluenza virüs tip 1 ve 2 genellikle krup ile ilişkili, Parainfluenza virüs tip 3 ise bronşiolit ve pnömoni ile ilişkili bulunmuştur. Parainfluenza virüs tip 4 ise genellikle kronik kardiyopulmoner hastalığı veya immunsupresyonu olan çoçuk hastalarda bronşiolit, pnömoni ve krup etkeni olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda Parainfluenza virüs tip 1 %48,1, Parainfluenza virüs tip 2 %8,6, parainfluenza virüs tip 3 %17,5 olarak saptanmıştır [30].

Adenovirüs çocuk ateşli enfeksiyonlarında % 5-10 arasında görülen önemli nedenler arasındadır. Özellikle üst solunum yollarında farenjit, krup, otit etkeni olmakla birlikte; alt solunum yolu (pnömoni), gastrointestinal sistem, oftalmolojik, genitoüriner ve nörolojik sistem tutulumu da görülebilmektedir (11).

Coronavirüs HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 tipleri bulunmaktadır. Coronavirüs ailesinden özellikle HcoV-NL63 tipi krup ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmalarda hastaların %5,2'sinde HcoV-NL63 pozitif olarak saptanmıştır (29).

Enterovirüs grubunda rhinovirüs, hepatit A virüs, poliovirüs, coxsakie virüs, echovirusler yer almaktadır. Enterovirus enfeksiyonlarının büyük bir yüzdesi asemptomatiktir. Solunumsal bulgular olarak pnömoni, bronşiolit, krup, faringotonsillit ve parotit etkeni olarak görülmektedir (11).

Rhinovirüs çocuklar için major rezervuardır. Semptomları arasında nasal irritasyon, nazal konjesyon, baş ağrısı, öksürük, tat alma ve kokuda azalma, ateş yer almaktadır. Genellikle rinit, farenjit benzeri klinik tablolar görülmekle birlikte; bronşiolit, pnömoni, astım atakları ve krupta etken olarak izole edilmektedir (11).

Metapnömovirüs çocuklarda bronşiolit, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları ve krup etkeni olarak saptanmıştır (11).

İnfluenza virüsleri mevsimsel, akut, kendini sınırlayan, genel olarak komplikasyona neden olmayan solunum yolu hastalıkları etkenleri arasındadır. Ateş, baş ağrısı, miyalji sık görülen semptomlardır. Pnömoni, krup, broşiolit, konjonktivit nedenleri arasındadır (11). Yapılan çalışmalarda İnfluenza A virüsü %3,6, İnfluenza B virüsü %3,3 hastada görülmüştür (31).

RSV üst solunum yolu enfeksiyonu, krup, bronşiolit, pnömoni nedenleri arasındadır. Yapılan çalışmalarda krup hastalarının %10'unda etken olarak saptanmıştır (31).

4.6. Krup Hastalığında Tanı

Genellikle 3 ay 5 yaş arasında görülmekle birlikte, 6 ay 3 yaş arasında daha sıktır. Hastaların çoğunda üst hava yolu tıkanıklığı bulgu ve belirtilerinin ortaya çıkışından 1 ile 3 gün önce burun akıntısı, farenjit, hafif öksürük ve düşük dereceli ateşten oluşan üst solunum yolu enfeksiyon bulguları bulunmaktadır. Takibinde karakteristik havlar tarzda öksürük, ses kalınlaşması ve stridor gelişir. Belirtiler karakteristik olarak gece kötüleşir, bir kaç gün boyunca gittikçe azalan şiddette tekrarlar. Semptomlar çoğu hastada (%60) genellikle 48 saatte azalarak kaybolmaktadır. Bazı hastalarda ise (%2) semptomlar 5 gece sürebilmektedir [(1)]. Solunum yolundaki tıkanıklık derecesine bağlı olarak suprasternal, subkostal, interkostal çeilmeler görülebilmektedir. Solunum sıkıntısı ve ajitasyon ile semptomlar artmakta hipoksi ve siyanoz gelişebilmektedir [(2,4)].

Spazmodik krupta ateş olmaksızın, krup aile öyküsü olan hastalarda daha sık görülmektedir [(3)].

Hastalığın ağırlığını belirlemede Westley krup skoru kullanılmaktadır (Tablo 3) [(6,32)]. Acil servise başvuran ve krup tanısı alan çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların 2/ 3 ü ile %85' inin hafif krup tanısı aldığı görülmüştür[(13,15)].

Ayrıca krup hastalarında klinik skorlama sistemide kullanılabilmektedir;

Hafif krup: Ara ara havlar tarzda öksürük, istirahatte stridor yok, ajite iken stridor, hafif retraksiyon.

Orta krup: Sık havlar tarzda öksürük, istirahatte stridor, istirahatte hafif-orta retraksiyon.

Ağır krup: Sık havlar tarzda öksürük, belirgin stridor, istirahatte ve ajite iken belirgin retraksiyon.

Solunum yetmezliği 12-17: Havlar tarzda öksürük ± belirgin stridor, belirgin retraksiyon, bilinç değişikliği, siyanoz

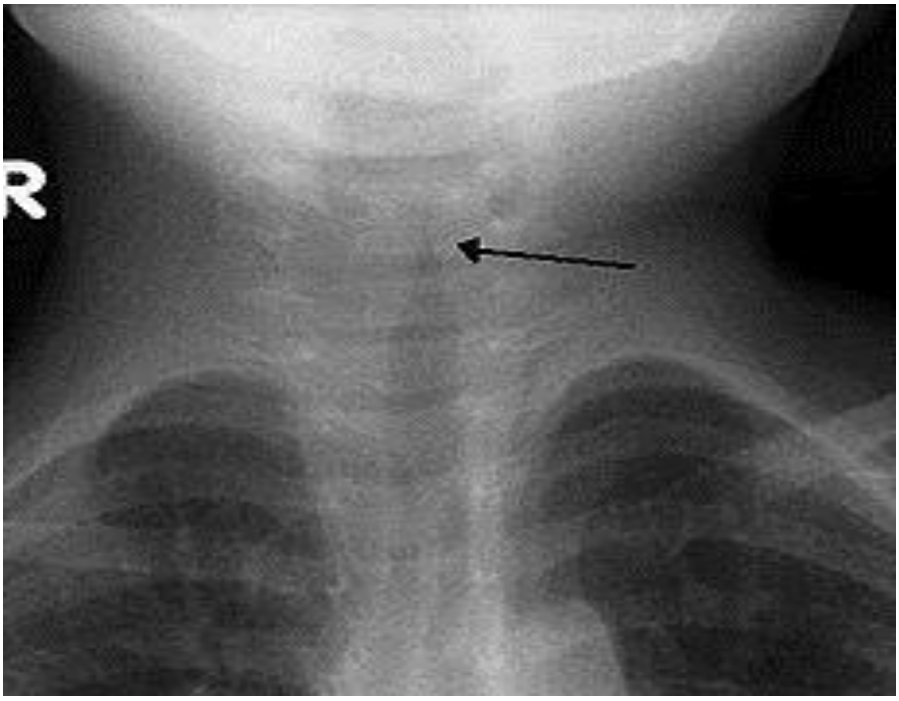
Tablo 3. Westley Krup Skorlama Sistemi (32)

PARAMETRE	TANIMLAMA	SKOR
Stridor	Yok	0
	Ajite iken	1
	İstirahatte	2
Retraksiyonlar	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Ağır	3
Hava Girişi	Normal	0
	Azalmış	1
	Belirgin azalmış	2
Siyanoz	Yok	0
	Ajite iken	4
	İstirahatta	5
Bilinç Düzeyi	Normal	0
	Dezoryante	5
0-2: Hafif krup, 3-8: Orta krup, >8: Ağır krup		

4.7. Krup Hastalığında Laboratuvar ve Radyolojik İncelemeler

Krup klinik bir tanı olması nedeni ile radyografilerin çekilmesi ilk aşamada gerekli değildir. Arka-ön boyun grafilerinde subglottik daralma, çan kulesi/kalem ucu görünümü olabilir; ancak her kruplu hastada görülmemekle birlikte, grafide bulgu olan her hastada krup tanısı almayabilir (Şekil 1) (3,33).

Krup tanısı alan çocuk hastaların yaklaşık %50'sinde radyografik bulgular mevcuttur (5). Tanıdan emin olunmadığı durumda, klinik atipik ise, yabancı cisim aspirasyonu ihtimali varsa, tekrarlayan krup tanısı almış ise veya tedaviye beklenen cevap alınamadıysa radyografik görüntüleme yapılabilir (4). Ayrıca 4 ay altında ve uzamış krup tanısı alanlarda anatomik açıdan değerlendirme amaçlı görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (3).



Şekil 1: Krup tanısı alan olgunun arka-ön hava yolu grafisi [3]

Laboratuvar tetkiklerinde, lökosit sayısı düşük, normal veya artmış olabilir. Nötrofil veya lenfosit hakimiyeti olabilir [2,32].

Viral etkenleri belirlemede viral kültür, sitolojik değerlendirme, immunolojik testler ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Viral kültürler etkenin varlığını ve türünü kesin olarak ortaya koyar. Ancak kültür sonucunun değerlendirilmesi günler, haftalar boyu sürebilir. Kültür pozitifliği viral enfeksiyon için tanısal olsa da duyarlılığı düşüktür. Sitolojik ve histopatolojik değerlendirmede; solunum yolu sekresyonları, bronkoalveolar lavaj sıvısı, akciğer doku örnekleri kullanılır. Örneklerde inklüzyon cisimcikleri aranır. İnklüzyon cisimcikleri viral enfeksiyonlar için tanısal olsa da duyarlılığı düşüktür. İmmunolojik testler (immunfloresans/IFA, immunoassay/EIA, immuno kromotografik), antijen ve antikor saptamak için geliştirilmiştir. ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. İmmobilize edilmiş antijen ile indirek boyama yöntemi kullanılmaktadır. Genel olarak antijen saptama testlerinin duyarlılığı viral kültürlerden düşüktür. Antikor yanıtının oluşması ve antikor titresinin artışının saptanma gerekliliği hızlı tanı koymayı güçleştirmektedir. Moleküler yöntemler

arasında görülen PCR (Polymerase Chain Reaction) bir gen amplifikasyon yöntemidir, tanı koymada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. PCR ortamda polimeraz enzimi ve sentez için uygun molleküler bulunması durumunda, özel bir DNA veya RNA dizisinin seçilip tanınması ve sayısal olarak artırılması esasına dayanan bir yöntemdir. PCR tekniğinin duyarlılığını artırmak için geliştirilen yöntemlerden biri Nested PCR'dır. Bu yöntem, birçok amplifikasyon ürünü içerisinden çoğaltılmak istenilen DNA dizisinin bulunup çıkarılmasını sağlayan oldukça spesifik bir yöntemdir. Nested PCR reaksiyonlarında birbirini takip eden iki polimeraz zincir reaksiyonu mevcuttur. Uygulanan ilk amplifikasyonda, hedef DNA dizisinin dış bölgesine özgü iki dış primer kullanılarak uzun bir bölgenin çoğaltılması gerçekleşmektedir. İkinci amplifikasyon mekanizmasında, ilk amplifikasyondan gelen bölgenin iç bölgesine bağlanan iki iç primer kullanılarak küçük alanın çoğaltılması sağlanmaktadır. Başlangıç ve ikinci PCR reaksiyonlarının her ikisi de herhangi bir kontaminasyon probleminden sakınmak ve manuplasyonları azaltmak için tek bir tüp içerisinde gerçekleştirilebilmektedir [(34)].

4.8. Krup Hastalığında Ayırıcı Tanı

Üst solunum yolu tıkanıklığının etiyolojik nedenlere ve tıkanıklığın lokalizasyonuna bağlı olarak bir çok nedeni vardır (Tablo 4). Ayırıcı tanı öykü ve klinik belirtilere dayanılarak yapılır. Hastanın yaşı ve genel durumu ayırıcı tanıda çok önemlidir. Çocuklarda krup dışında akut üst solunum yolu tıkanıklığına sıklıkla yabancı cisim aspirasyonu, retrofarengeal abse, bakteriyel trakeit ve epiglottit neden olur. Yabancı cisim dışında çocuklar ateşli ve toksik görünürler [(2,16)]. Küçük yaşlarda öncelikli olarak konjenital anomaliler; büyük çocuklarda ise epiglottit ön planda düşünülmelidir. Tekrarlayan krupta ise alerji, laringomalazi, vokal kord paralizisi, vasküler anomaliler, laringotrakeal stenoz, laringeal papilloma, psikojenik stridor, spazmodik krup düşünülmelidir. Ani boğulma öyküsü (yabancı cisim), öncesinde viral enfeksiyon belirtileri (viral krup) veya nörolojik hastalık, aşılanma durumu (difteri) öyküde mutlaka aranmalıdır [(16,25,35)].

Epiglottit toraks dışı havayolunun ciddi, hayatı tehdit eden enfeksiyonudur ve bir havayolu acilidir [36]. *Hemofilus influenzae B* aşısı kullanılmaya başlandığı dönemden itibaren epiglottit tanısında azalma olmuştur [37,38]. Hastalar ani başlayan, yüksek ateş, irritabilite, boğaz ağrısı, havayolu tıkanıklığı, solunum sıkıntısı bulguları ile gelirler. Disfaji (yutma güçlüğü), dispne, disfoni (boğuk ses) ve salya akması dört D-belirtisi olarak tanımlanır [4].

Trakeit **(**Bakteriyel trakeit**)** nadir görülen fakat tehlikeli subglottik bir enfeksiyondur. Daha çok sonbahar ve kış aylarında, 6 ay-8 yaş arasındaki çocuklarda rastlanır. Bu hastalık belirgin subglottik ödem ve koyu mukopürülan sekresyonlarla karakterizedir. En sık patojen *Staphylococcus aureus*'tur. Hastada birkaç günlük düşük ateş, öksürük ve stridor gibi viral üst solunum yolu semptomları öyküsü vardır[39,40].

Peritonsiller abse derin boyun enfeksiyonları arasında en sık görülenidir. Özellikli klinik bulgusu tek taraflı boyun ağrısı, ateş yüksekliği ve trismustur [41,42].

Retrofarengeal abse genellikle 2-4 yaş arasında görülmektedir. Retrofarengeal abse tanısı alan çocuklar genellikle toksik görünümlü, ateş yüksekliği olan çocuklardır [43].

Yabancı cisim aspirasyonu 2 yaş altındaki çocuklarda mortalite ve morbidite nedenidir [44]. Yabancı cisim aspirasyonunda tanıda gecikme atelektazi, pnömoni ve bronşiektaziye neden olabilmektedir [44,45].

Alerjik reaksiyon veya anjiyonörotik ödemde; öncesinde ateş ve diğer enfeksiyon bulguları yoktur ve ani olarak gelişir [4].

Üst solunum yolu hasarında ateş ve viral prodrom dönemi olmayan çocukta, solunum, termal veya kimyasal yanık öyküsü araştırılmalıdır.

Üst solunum yolu anomalisi ve diğer hastalıklarında laringeal web, laringomalazi, vokal kord paralizi, konjenital subglottik stenoz, subglottik hemanjiyom, laringeal papillom, bronkojenik kist ayırıcı tanıda düşünümelidir [4,46].

Tablo 4: Krup hastalığında ayırıcı tanı (13)

	Krup	Epiglottit	Bakteriyal trakeit	Retrofarengeal Apse
Başlangıç	Viral prodrom 1-7 gün	Ani başlangıç 6-12 saat	Viral prodrom sonrası ani bozulma	Viral prodrom sonrası ani bozulma
Yaş	6 ay-4 yaş	2-8 yaş	6 ay-8 yaş	< 5 yaş
Mevsim	Geç sonbahar-kış	Tüm yıl	Sonbahar-kış	Tüm yıl
Etken	Parainfluenza RSV, influenza A	Hib, *S.pneumoniae* GABHS	*S.aureus*, GABHS, *S. pneumoniae*	Anaerobik bakteri, GABHS, *S.aureus*
Patoloji	Subglottik ödem	Supraglottik inflamatuvar ödem	Koyu, yapışkan, membranöz trakeal sekresyon	Derin servikal fasyalarda apse
Ateş	Hafif yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Öksürük	Havlar tarzda	Yok	Yok	Yok
Boğaz ağrısı	Yok	Ciddi	Yok	Ciddi
Salya akışı	Yok	Sık	Yok	Sık
Postür	Özellik yok	Tripod	Özellik yok	Tripod
Görünüm	Toksik değil	Toksik	Toksik	Toksik

4.9. Krup Hastalığında Klinik Değerlendirme

Üst havayolu tıkanıklığı olan bir çocuğun muayenesi görünüm, solunum ve dolaşım (birincil değerlendirme/pediatrik değerlendirme üçgeni) açısından değerlendirme ile başlar. Görünümde tonus, etkileşim, avutulabilirlik, görünüm (bakış), konuşma (ağlama), letarji değerlendirilmelidir. Solunumda takipne, anormal hava yolu sesleri (stridor, hışıltı), anormal duruş, çekilme/yardımcı solunum kas kullanımı, burun kanadı solunumu, baş sallama değerlendirilmelidir. Dolaşımda

solgunluk, alacalanma, siyanoz bakılır. Görünüm, solunum ve dolaşım değerlendirmesinin ardından hızla hastanın vital bulguları, havayolu stabilizasyonu, nabız oksimetre ve hastanın bilinç durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Çoğu vakada sadece öykü ve yakınma odaklı fizik muayene (ikincil değerlendirme) ile doğru teşhis yapılabilir veya en azından şüphelenilebilir. Fizik muayene sonrası yaşam kurtarıcı manevra ve tedaviler yapıldıktan sonra etiyolojiye yönelik değerlendirme yapılmalıdır [47].

Kruplu çocuklarda ağırlık derecelendirmesi genellikle klinik bulgulara dayanılarak yapılır. Aşırı huzursuz veya bitkin ve hipotonik olan veya bilinci giderek kapanan çocuklarda tablo ağırdır. Acil tedavi edilmeleri gerekir. Sakinken stridor, trakeal çekilme ve interkostal çekilme; solunum ve nabız sayısında artış ve pulsus paradoksus genellikle orta-ağır krupta görülür [48]. Solunum sıkıntısına karşın çocuğun ağlayamaması kliniğin oldukça ciddi olduğunu gösterir. Siyanoz ve aşırı solukluk, solunum yetersizliğinin geç belirtisidir ve acil tedavi gerektirir. Oksijen saturasyonu krup hastalığının ağırlığı ile orantılı sonuç vermemekle beraber %90'dan düşük olması geç bir bulgudur ve solunum yetersizliğini gösterir. Şikayetlerin ani başlaması, semptomların hızlı ilerlemesi (12 saat içinde belirgin üst solunum yolu tıkanıklığı), tekrarlayan krup öyküsü, solunum yolu anomalisi, solunum sıkıntısına neden olacak medikal sebepler (nöromuskuler hastalık) hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verir [47,48]. Halsizlik, retraksiyon varlığı, solunum seslerinin azalması veya kaybolması, bilinçte azalma, ateşten bağımsız taşikardi, siyanoz, solgun görünüm solunum yetmezliğine geçiş açısından yakın takip edilmelidir [6]. Krup komplikasyonları nadir görülmektedir. Orta ve ağır krup tanılı hastalarda hipoksemi ve solunum yetmezliği riski bulunmaktadır. Diğer komplikasyonlar pulmoner ödem, pnömotoraks ve pnömomediastinumdur [49].

4.10. Krup Hastalığında Tedavi

Çoğunlukla solunum yolu tıkanıklığı hafiftir ve 3-5 günde kendiliğinden kaybolur. Bazen ciddi olabilir ve solunum yetersizliği belirtileri klinik tabloya eklenir. Kruplu çocuklarda tedavide ilk adım, havayolu tıkanıklığının ağırlık derecesini belirlemek, rahatlamasını sağlamak ve acil tedavi gerektirenleri zaman kaybetmeden tedaviye almak olmalıdır [4].

Kruplu çocukların hastanede veya ayaktan izlenmesine klinik olarak belirlenen ağırlık durumuna göre karar verilir. Hafif solunum yolu tıkanıklığı olanlarda, klinik belirtilere rağmen çocukların genel durumları iyidir; yeme-içme ve oyun alışkanlığında bir değişme yoktur ve en önemlisi çocuklar sakinken stridor gözlenmez. Hafif interkostal çekilme, taşikardi olabilir. Çocuklar gündüzleri rahattırlar, fakat gece kötüleşebilirler. Bu çocukların tedavisinde önerilen tek doz kortikosteroidin kullanılıp kullanılmaması tartışmalıdır. Tek doz oral kortikosteroid verilerek ayaktan izlenen çocuklarda, aileler hem kortikosteroidin gereksiz kullanılmaması hem de hastanın kliniğinde olabilecek değişiklikler açısından uyarılmalıdır (50).

Orta derecede solunum yolu tıkanıklığı olanlarda klinik bulgulara rağmen genel durumları iyi ve etrafla ilgilidirler. En önemli bulgu sakinken stridorun varlığıdır. Buna interkostal çekilmeler, yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve taşikardi eşlik eder. Bu olgulara tek doz oral kortikosteroid verilmeli ve bu olgular hastanede izlenmelidir (50).

Ağır derecede solunum yolu tıkanıklığı olanlarda, çocuklar korku, endişe içinde ve huzursuzdurlar. Bilinç değişikliği olabilir. Çocukların aşırı soluk veya siyanotik olması acil tedavi gerektirir. Bu çocukları rahatsız etmekten kaçınmalı ve mutlaka kortikosteroid, adrenalin ve oksijen verilmeli, yanıt alınamaz ise deneyimli biri tarafından entübe edilmelidir (50).

4.10.1. Oksijen Tedavisi

Ağır kruplu, belirgin havayolu tıkanıklığı ve satürasyon düşüklüğü olan olgularda ilk başlanacak tedavidir. Oksijen uygularken hasta ajitasyonunun artırılmamasına dikkat edilmeli, mümkünse hasta anne kucağında iken verilmelidir(33).

4.10.2. Soğuk Buhar Tedavisi

Krup tedavisinde klasik olarak uzun yıllar boyunca soğuk buhar tedavisi, öksürük ataklarının ve laringeal ödemin azaltılması için önerilmiş ve kullanılmıştır.

Teorik olarak vücut ısısından daha düşük ve daha az su buharı ile satüre soğuk buharın solunması, mukozada soğumaya, vazokonstrüksiyona ve ödemde azalmaya yol açar. Ayrıca soğuk buhar sekresyonları sulandırarak, mukusun viskozitesini azaltır. Çocukların soğuk havaya çıkarılması semptomlarında azalmaya yol açar. Bununla beraber soğuk buharın rutin olarak kullanılması için bilimsel veriler yeterli değildir. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda soğuk buharın etkinliği gösterilememiştir. Ayrıca, stridorla birlikte hışıltısı olan çocuklarda bronkospazmda artışa neden olabilir (3).

4.10.3. Kortikosteroid Tedavisi

Krupta kortikosteroidlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hızlı anti-enflamatuvar etki ile veya vazokonstrüksiyon yaparak laringeal ödemi azalttığı ileri sürülmektedir. Kortikosteroidlerin tedaviye girmesiyle kruplu hastaların hastaneye yatırılmaları ve orta-ağır olguların entübasyonu ve entübe edilen olguların entübasyon süresi azaltmıştır. On klinik çalışmayı içeren meta analizde kortikosteroid tedavisi ile ağır krup tanısı alan olgularda entubasyonun azaldığı görülmüştür (3,51).

Farklı kortikosteroid formları krup tedavisinde kullanılmıştır. Özellikle deksametazon ve budesonid kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Prednizolon ile deksametazonu karşılaştıran çalışmalar yeterli değildir. Deksametazon ve prednizolonu karşılaştıran iki randomize çalışmada, ilk değerlendirmede tek doz oral deksametazonun prednizolon tedavisine göre, hastaneye tekrar başvuru sıklığını daha çok azalttığı görülmüştür. Deksametazonun yarılanma ömrü prednizolonun iki katı ve etkisi daha hızlı başladığı için çoğunlukla önerilen deksametazon kullanılmasıdır (52).

Deksametazon standart dozu 0,6 mg/kg'dır (maksimum: 8 mg). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda 0,3 mg/kg ve 0,15 mg/kg dozlarının da en az standart doz kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı dozların oral veya intramuskuler kullanılmasında etkinlik farkı yoktur. Prednizon/prednizolon için önerilen doz 1 mg/kg (maksimum: 50 mg)'dır (3,53).

Nebülize budesonid için önerilen doz 2 mg'dır. Sistemik kortikosteroidlere göre (1 saat) etki başlama süresi daha kısadır (30 dakika). Bazı çalışmalarda sistemik steroid tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiş olsa da, altıncı saat değerlendirmesinde krup semptom skorlaması açısında aralarında fark bulunmamıştır. Tercihde rol oynayan temel faktör maliyet, ulaşılabilirlik ve uygulanabilme kolaylığıdır [33].

Hafif kruplu olgularda tek doz oral kortikosteroid kullanılması konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Hafif kruplu 720 olguyu içeren çift kör plesebo kontrollü bir çalışmada, tek doz 0,6 mg/kg oral deksametazon kullanılması ile semptomların daha hızla düzeldiği, çocukların takip eden üç gün boyunca uyku düzenlerinin daha iyi, ailelerde stresin daha az olduğu ve hastaneye dönüşlerin %50 oranında azaldığı saptanmıştır. Steroidlerin uzun dönem etkileri bilinmemekle birlikte hafif kruplu seçilmiş olgularda, steroid kullanılması klinik yarar sağlamaktadır [33].

4.10.4. Adrenalin Tedavisi

Uzun yıllardır nebülize rasemik adrenalin orta ve ağır kruplu olguların standart tedavisinde kullanılmaktadır. Rasemik adrenalin, adrenalinin *l*- ve *d*-izomerlerinin 1:1 karışımını içerir, alfa ve beta adrenerjik reseptör uyarıcı etkilere sahiptir. Asıl etkiden sorumlu olan *l*- izomeridir, *d*- izomer taşikardi, hipertansiyon gibi kardiyovasküler yan etkileri azaltır. Rasemik adrenalin kuzey Amerika ülkeleri dışında pek çok ülkede bulunmamaktadır. Bu nedenle, *l*-adrenalin tek başına daha kolay bulunabilir olduğu için krup tedavisinde nebülizasyonla kullanılması önerilmektedir. Nebülize *l*-adrenalin kulanılması ile az sayıda olguda gelişen geçici taşikardi dışında yan etki bildirmemiştir. Ancak adrenalin preperatları sol ventrikül çıkım yolu darlığı olan kardiyak hastalarda (Fallot tetralojisi gibi) kullanılmamalıdır[33].

Adrenalinin krupta etki mekanizması kesin değildir. Trakeal ve bronşial epitelyal vasküler geçirgenliği azalttığı, alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden prekapiller arteriollerde vazokonstrüksiyon yaparak intertisyel sıvının reabsorbsiyonu artırdığı, bu şekilde laringeal mukozal ödemi azaltarak, hava yolu

çapını artırıp, hava akımını artırdığı ileri sürülmektedir. Etkisi ilk 30 dakika içinde başlar ve etki süresi yaklaşık 2 saattir. Nebulize adrenalin kullanılan hastaların yaklaşık % 35'inde 2 saat içinde rebound oluşmakta ve semptomlar bazen daha ağır olarak tekrarlayabilmektedir. Bu nedenle nebülize adrenalin kullanılan hastalarda reboundun önlenmesi için birlikte steroid kullanılması ve hastaların en az 2-3 saat gözlenmesi önerilmektedir. Ağır olgularda doz 20 dakika aralarla tekrarlanabilir.

Nebülize rasemik adrenalin (%2,25 rasemik adrenalin) için önerilen doz 0,05-0,1 ml/kg, aynı miktarda serum fizyolojikle karıştırılarak verilmesidir. *L*-adrenalin (1:1000) için önerilen standart doz 0,5 ml/kg (maksimum: 5 ml), 2-3 ml serum fizyolojikle karıştırılarak verilmesidir. Ancak bu doz kullanıldığında 10 kg'lık çocuk hastada bile doz 5 ml olmaktadır. Bu nedenle *l*-adrenalinin rasemik adrenalin ile eşdeğerliğinden yararlanılarak kullanılması önerilen doz 0-20 kg arası 2,5 ml 1:1000 adrenalin, 20-40 kg için 5 ml 1:1000 adrenalin şeklindedir. Bu dozlar kullanılarak yapılan çalışmada, *l*-adrenalin verilen 50 hastadan, sadece 3'ünde geçici taşikardi dışında yan etki saptamamıştır [3,53].

Yapılan çalışmalarda nebulize epinefrin ile tedavi edilen çocuk hastalarda krup skorunda 30.dk'da belirgin düzelme gösterilmiştir [54]. Plaseboyla karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi anlamlı derecede kısalmıştır. Ağır olgularda kortikosteroid ve nebulize adrenalinin birlikte kullanılması entübasyon riskini oldukça azaltmaktadır [53].

4.10.5. Heliox Tedavisi

Helium oksijen karışımı (Heliox) seçilmiş ağır kruplu olgularda yararlıdır. Helium oldukça hafif, renksiz, kokusuz, fizyolojik olarak inert bir gazdır. Dansitesi havanın yedide biridir. Bu nedenle helium oksijen karışımı (heliox 80:20, 70:30) türbülan akımın olduğu, havayolu direncinin yüksek olan alanlarda gaz akımını kolaylaştırır. Buna bağlı olarak solunum işi azalır ve oksijenizasyon düzelir. Yapılan küçük vaka çalışmalarında helioxun etkili olduğu gösterilmişse de bulunma ve uygulama zorluğu, maliyeti nedeniyle tercih edilmemektedir [33].

4.10.6. Diğer Tedavi Yöntemleri

Krup tedavisinde antibiyotiğin yeri yoktur, çünkü en sık görülen etkenler viral etkenlerdir [(1)]. Tedavi yöntemi olarak kullanılan spesifik antiviral ajan bulunmamaktadır. Ancak immunsuprese hastalarda ribavirin tedavisi diğer bir tedavi yöntemidir .

Acil serviste görülen krup tanılı vakalarda 1/100'den az olarak entubasyon gerekmektedir. Hastanın solunum yetmezliğinin gelişme ihtimali nedeni ile entubasyon mümkün olduğunca kontrollü bir şekilde yapılmalıdır. Entubasyon tüpü hasta için uygun olan boyuttan 0,5-1 mm küçük olmalıdır. Entubasyon endikasyonları, belirgin retraksiyon, solunum seslerinde anlamlı azalma veya kaybolma, ateşten bağımsız taşikardi ve siyanozun bulunmasıdır. Ciddi laringeal ödem nedeniyle endotrakeal entübasyon başarısız olan hastalarda trakeostomi planlanmalıdır [(4,6)].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Gruplarının Oluşturulması

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya Ekim 2013 - Ekim 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran, krup tanısı alan çocuk hastalar alındı. Kontrol grubu olarak da hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 30 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm hastaların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet) kaydedildi.

Hastaların başvuru zamanı kaydedildi, başvuru saatleri altışar saatlik dilimler olarak değerlendirildi. Hastaların şikayeti, öksürük ve ateş yüksekliği not edildi. Öyküde krup varlığı değerlendirildi. İki ve üzerinde krup geçirme öyküsü olan hastalar rekürren krup olarak kabul edildi. Hastanın ve ailenin atopi (atopik dermatit, astım, allerjik rinit, besin alerjisi) öyküsü alındı.

Hastaların fizik muayenesinde solunum sayısı, solunum sıkıntısı, akciğer dinleme bulguları kaydedildi. Krup hastaları Westley krup skorlama sistemine göre sınıflandırıldı (Tablo 3)

Hasta grubunda, doğumsal veya sonradan kazanılmış yapısal havayolu bozukluğu (subglottik stenoz, laringeal web, laringomalazi, solunum yolu hemajiyomu) olanlar ve entubasyon öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu olarak hastanemiz polikliniklerinde muayene edilen ve herhangi bir tarama için (kan sayımı, tiroid testleri, kan şekeri, hepatit, hiperlipidemi vb.) kan alınması planlanan sağlıklı çocuklar alındı. Kontrol grubunda solunum sistemi ile ilgili bulguları ve atopi öyküsü olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Krup tanısı konulan ve kontrol grubundaki hasta ebeveynlerine, sözlü ve yazılı bilgi verildi; onamları alındı.

5.2. Klinik Ağırlık Derecelendirilmesi

Krubu olan çocuklarda klinik değerlendirme Westley krup skorlama sitemi kullanılarak yapıldı. Bu skorlama sisteminde stridor, çekilme, hava girişi, siyanoz ve bilinç düzeyi puanlanmaktadır. Değerlendirme sonrası, puanlar toplanarak, klinik ağırlık belirlenmektedir. Bu puanlama sistemine göre 0-2 puan: hafif, 3-8 puan: orta, 8 puan'ın üzeri ise ağır krup hastalığı olarak kabul edilmektedir (Tablo 3).

5.3. Hastalardan Örnek Toplanması ve Saklanması

Hasta ve kontrol grubundaki hastalardan damar yolu açma işlemi ve tedavi planı sırasında tam kan sayımı için K_2-EDTA'lı tüpe 2 mL ve inflamatuar-antiinflamatuar sitokin düzeyleri için düz tüpe 4 mL kan örneği alındı. Ayrıca nazofarengeal sürüntü alma yöntemi ile solunum yolu patojeni için örnek alındı.

Venöz kan örnekleri, brakial venden düz kan tüplerine alındı. Düz kan tüplerinin 1200 g'de 10 dk santrifügasyonu sonrası üstte kalan serum kısmı, biyokimyasal ölçümler için Eppandorf tüplerine konularak -80 °C'de analize kadar dondurularak saklandı.

5.4. Parametrelerin Çalışılması

5.4.1. Biyokimyasal Analizler

Serum TNF-α, IL-10 ve IL-6 (katalog no: EK0525, EK0416 ve EK0410, Boster Biological Technology Co Ltd, Wuhan, Çin) düzeyleri yarışmalı ELISA yöntemine dayanan ticari kitle üretici önerilerine göre ölçüldü. Bu prosedürde ELISA plak çukurlarına solid faz sekonder analit antikorlarıyla kaplandıktan sonra, biyotinlenmiş analit peptiti ile standart ve örneklerdeki analit antikora bağlanmak için yarıştırıldı. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırıldı. Bağlanan biyotinlenmiş analit peptiti, streptavidin-peroksidazla etkileşti ve eklenen kromojenik substratın katalizlenmesiyle oluşan renk değişimi plak okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Oluşan rengin optik dansitesi örneklerdeki analit konsantrasyonu ile ters orantılı idi. Örneklerdeki analit konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı. TNFα, IL-10 ve IL-6 ELISA kitinin sırasıyla, sensitivitesi <1 pg/mL, <0,5 pg/mL ve

<0,3 pg/mL; ölçüm aralığı 7,8-500 pg/mL, 3,4-250 pg/mL ve 4,69-300 pg/mL; çalışma içi CV'si (değişim katsayısı) <%8, çalışmalararası CV'si <%10 idi [55].

Serum PAF düzeyleri de yarışmalı ELISA yönteme dayanan ticari kitle üretici önerilerine göre ölçüldü (katalog no: 201-12-1157, SunRed Biocompany, Şangay, Çin). Bu prosedürde ELISA plak çukurlarına sırasıyla standart ve örnekler, sekonder antikor ve streptavidin-peroksidaz eklenerek sandviç kompleks oluşturulmak için yarıştırıldı. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırıldı. Eklenen kromojenik substratın katalizlenmesiyle oluşan renk değişimi plak okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Oluşan rengin optik dansitesi örneklerdeki analit konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Örneklerdeki analit konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı. Kitin sensitivitesi 5,4 ng/mL; ölçüm aralığı 6-300 pg/mL; çalışma içi CV'si <%8, çalışmalararası CV'si <%10 idi [56].

Serum kortizol ve total IgE seviyeleri immunokemiluminisans yöntemiyle orijinal kitler kullanılarak sırasıyla Immulite 2000 Xpi sistem (Siemens Health care Diagnostics, GmbH, Eschborn, Almanya) ve Unicel DxI 800 sistem (Beckman Coulter Inc, CA, Amerika) otoanalizörlerinde ölçüldü.

5.4.2. Enfeksiyon Etkenlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada krup tanısı alan hastalardan, nazofarengeal sürüntü yöntemi ile örnek alındı. Alınan örnekler -80 °C'de analize kadar dondurularak saklandı. Bu yöntemler arasında hızlı sonuç vermesi, 21 solunum yolu patojeni çalışabilmesi ve FDA (U.S. Food and Drug Administration) onayı olması nedeni ile Film Array multipleks nested PCR solunum yolu paneli kullanıldı. Hidrasyon solusyonu ve krup tanılı hastalardan alınan 0,3 mL örnek tamponu film array cihazında farklı bloklara koyuldu ve 1 saat sonra nested multipleks PCR yöntemi ile solunum yolu patojeni sonucu öğrenildi. Yirmibir solunum yolu patojeni çalışıldı: Adenovirus, bocavirüs, coronavirüs (229E, HKU1, OC43, NL63), human metapneumovirüs, human rhinovirüs/enterovirüs, influenza A (subtip H1, 2009 H1, 2009 H3) ve B, parainfluenza 1-2-3-4, respiratuvar sinsityal virüs, *Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.* Film array yöntemi ile bu etkenleri araştırmada %80-%99 sensitivite ve %89-99% spesifite mevcuttur [57].

5.5. Sonuçları değerlendirme

Hasta-kontrol ve hafif-orta/ağır-kontrol grupları arasında inflamatuar, antiinflamatuar sitokin ve hormon düzeyleri karşılaştırılması hedeflendi (TNF α, IL-6, IL-10, PAF, kortizol, IgE). Hastaların başvuru saati ve kortizol ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Rekürren krup ve ilk krup atağı ile hastada ve ailesinde atopi öyküsü olan ve olmayan grupların inflamatuar, antiinflamatuar sitokin ve hormon düzeyleri karşılaştırılması hedeflendi. Krup hastalarında etiyolojik nedenlerin tespit edilmesi ve bu nedenlerin klinik ağırlık ve hormon sitokin düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

5.6. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS Software 16.0'da yapıldı. Sayısal veriler, eğer normal dağılıma uyuyor ise ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymuyor ise ortanca ve çeyrekler arası aralık 25-50 persentil (ÇAA) (interquality range-IQR) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney *U*-testi ve numerik değişkenler için kesin ki – kare testi kullanılırken; normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için student – *t* testi kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

5.7. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 2013/18-09 karar numarası ve 16.05.2013 tarihi ile onay verildi. (Ek 4). Çalışma için Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden 2013140 talep numarası ile finansman destek sağlandı

6. BULGULAR

Çalışmaya Eylül 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran 72 çocuk hasta alındı. Üç hasta, solunum yolu patojen örneği ve kan alma işlemini kabul etmemesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Toplam 69 krup tanısı alan hasta çalışmaya alındı. Hastaların 34 (%49)'ü hafif krup, 31 (%45)'i orta krup, 4 (%6)'ü ağır krup hastalığı olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu olarak 30 çocuk çalışmaya alındı.

6.1. Demografik özellikler

6.1.1. Cinsiyet

Hasta grubunun 52 (%75,4)'si erkek, 17 (%24,6)'si kız; kontrol grubunun ise 17 (%56,7)'si erkek, 13 (%43,3)'ü kız hasta olarak saptandı (p=0.064).

Hafif grubun 24 (%70,6)'ü erkek, 10 (%24,4)'u kız; orta/ağır grubun ise 28 (%80)'i erkek, 7 (%20)'si kız hasta olarak saptandı. Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.373).

6.1.2. Yaş

Hasta grubunda bulunan çocukların ortanca yaşı 32,0 (ÇAA: 16,5-52,0) ay, kontrol grubunun ortanca yaşı ise 27,5 (ÇAA: 15,5-72,0) ay idi (p=0.486).

Hafif krup tanısı alan çocuk hastaların ortanca yaşı 35,5 (ÇAA: 22,5-58,2) ay, orta/ağır krup tanısı alan çocuk hastaların ortanca yaşı 26,0 (ÇAA: 11,0-49,0) ay olarak saptandı ve yaş açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.107). Başvuran hastaların % 55,1'i 36 aydan küçük yaşta saptandı. Hastalar yaş ve klinik ağırlık olarak değerlendirildi. Altı ayın altındaki hastaların çoğunluğunun orta-ağır grupta olduğu görüldü (p=0.049) (Tablo 5).

6.2. Hasta Öykü Değerlendirmesi

Krup tanısı alan hastaların ateş yükseklikleri değerlendirildiğinde hafif grupta 9 (%26,5) hastada; orta/ağır grupta 8 (%22,8) hastada olmak üzere toplam olguların

17 (%24.6)'sinde ateş yüksekliği olduğu tespit edildi. Hastaların hepsinde havlar tarzda öksürük şikayeti mevcuttu. Hastaların 8 (%11)'inde istirahatte stridor yoktu.

Tablo 5: Klinik ağırlık ve yaş ilişkisinin değerlendirmesi

	Yaş				
Klinik Ağırlık	**≤6 ay n:9 (%)**	**6-36ay n:29 (%)**	**>36 ay n:31(%)**	**Toplam**	**P**
Hafif Grup	1 (11)	16 (55)	17 (54)	34	
Orta/Ağır Grup	8 (89)	13 (45)	14 (46)	35	**0.049**

Hafif grupta hastaların 18 (%52,9)'inde, orta/ağır grubun 15 (%42,8)'inde olmak üzere toplam 33 (%47.8) hastada rekürren krup tespit edildi. Klinik ağırlığa göre iki grup arasında rekürrens açısından fark saptanmadı (p=0.405).

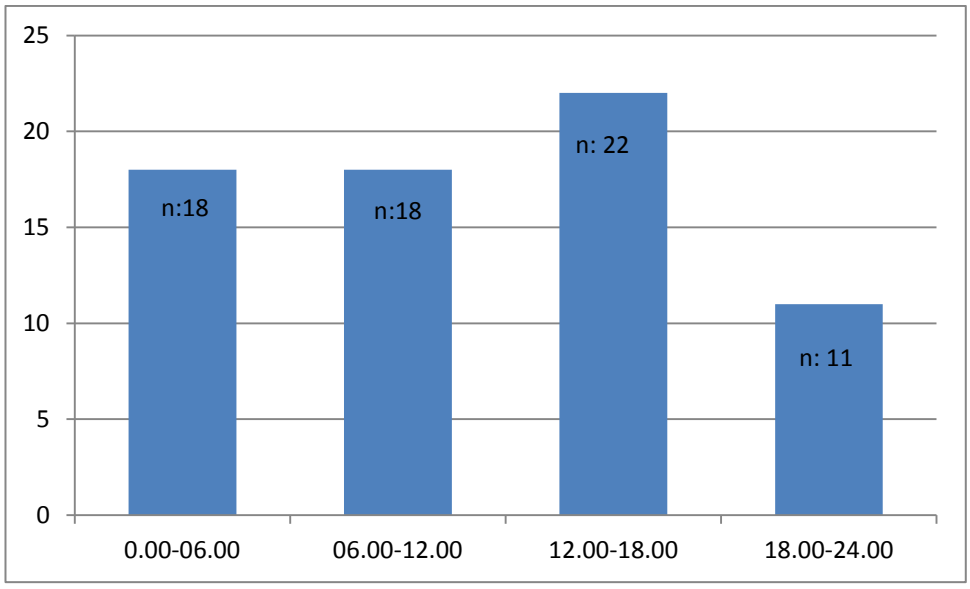
Hastaların 8'inde kendisinde; 21'inde ise ailelerinde atopi öyküsü mevcuttu. Hafif grupta hastaların birinde atopik dermatit, ikisinde allerjik rinit, ikisinde astım mevcuttu. Orta/ağır grupta hastaların birinde atopik dermatit, ikisinde astım mevcuttu. Sekiz atopi öyküsü olan hastanın 5'inde; 21 ailede atopi öyküsü bulunan hastanın ise 11'inde tekrarlayan krup öyküsü olduğu öğrenildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0.510, p=0.808). Hafif grupta hasta ebeveynlerinin birinde atopik dermatit, yedisinde alerjik rinit, üçünde astım saptandı. Orta/ağır grupta hasta ebeveynlerinin birinde atopik dermatit, dördünde alerjik rinit, beşinde astım mevcuttu. Klinik ağırlık ve hasta/aile atopi öyküsü yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Atopi öyküsü ve klinik ağırlık değerlendirmesi

	Hafif Grup	**Orta/Ağır Grup**	
	n= 34 (%)	**n=35 (%)**	**P**
Atopi öyküsü			
Yok	29 (85,3)	32 (91,4)	0.545
Var	5 (14,7)	3 (8,6)	
Aile atopi öyküsü			
Yok	23 (67,7)	25 (71,4)	0.709
Var	11 (32,3)	10 (28,6)	

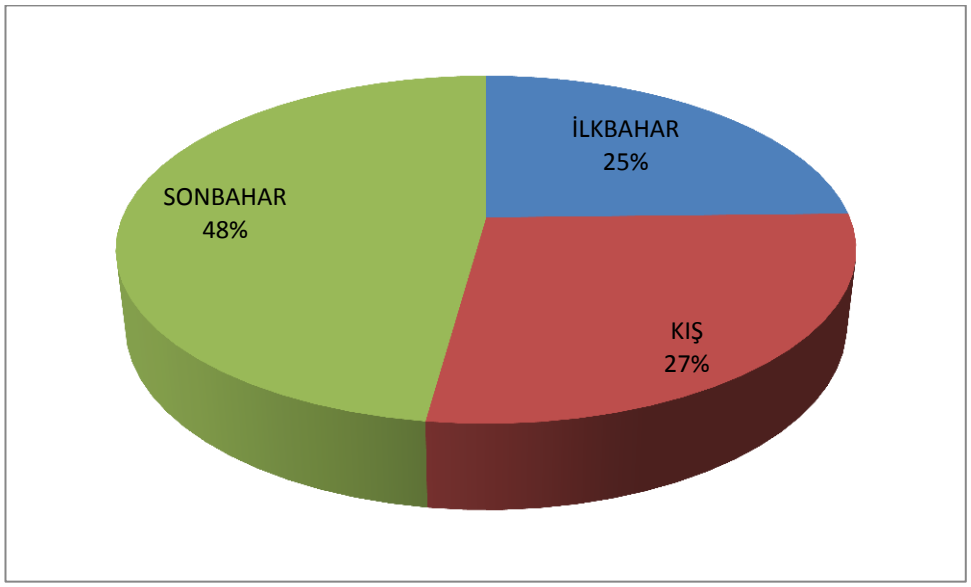
6.3. Hastaların Başvuru Semptomları ve Fizik Muayene Değerlendirmesi

Hastaların gün içinde başvuru saatine göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Hasta başvurularının %32'sinin 12.00-18.00 zaman aralığında, en az başvurununsa (%16) 18.00-24.00 zaman aralığında olduğu saptanmıştır (Şekil 2). Klinik ağırlığa göre hastaların başvuru saati zaman dilimi açısından fark saptanmadı (p=0.718)



Şekil 2: Krup tanısı alan hastaların başvuru saatleri

Hastaların çoğunluğunun sonbahar mevsiminde başvurduğu ancak mevsim ile klinik ağırlık arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0.150) (hafif grup: %41,1, orta/ağır krup: %51,5) (Şekil 3). Ayrıca hastaların büyük bir kısmının kasım ayında başvurduğu görüldü (hafif grup %22,8, orta/ağır grup %23,5). Rhinovirüs pozitif saptanan hastaların en sık %23,5 ile eylül ayında başvurduğu tespit edildi.



Şekil 3: Krup tanısı alan hastaların başvuru mevsimleri

6.4. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunun inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 7' de verilmiştir.

Kontrol grubu, hafif grup ve orta/ağır grup karşılaştırıldığında kortizol, IL-10 düzeyi ve lökosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla p=<0.01; p=0.026; p=0.026). Lökosit sayısı ve kortizol düzeyi hasta grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, p=0.005; p=<0.01). IL-10 ve kortizol düzeyi ise orta/ağır grupta hafif gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.019; p=0.012) (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol n=30 ortanca (ÇAA)	**Hasta Grup n=69 ortanca (ÇAA)**	**Hafif Grup n=34 ortanca (ÇAA)**	**Orta/Ağır Grup n=35 ortanca (ÇAA)**	**p**
Lökosit Sayısı ($X10^3$/ml)	9400 (7000-11925)	11900 (9800-14700)	11300 (10400-14125)	12800 (9100-16300)	[1]**0.005** [2]0.440
Eozinofil Sayısı ($X10^3$/ml)	218 (176-474)	244 (182-403)	237 (202-388)	312 (172-428)	[1]0,785 [2]0.265
IL-6 (pg/mL)	10,8 (9,6-13,2)	10,7 (8,8-12,8)	11,1 (9,4-13,3)	10,1 (8,4-12,6)	[1]0.208 [2]0.253
IL10 (pg/mL)	18,6 (10,0-39,2)	22,5 (14,4-50,1)	21,3 (9,9-29,9)	23,0 (17,0-22,7)	[1]0.204 [2]**0.019**
PAF (ng/mL)	43,2 (27,2-70,5)	35,1 (22,9-63,8)	31,3 (18,1-53,6)	37,8 (26,0-107,6)	[1]0.592 [2]0.195
IgE (mg/dL)	53,1 (10,4-192,2)	30,3 (11,2-93,0)	33,2 (11,8-150,0)	27,2 (8,0-39,9)	[1]0.178 [2]0.086
TNFalfa (pg/mL)	15,7 (11,7-24,3)	17,6 (12,1-23,7)	18,5 (12,0-24,2)	14,8 (12,1-22,7)	[1]0.555 [2]0.920
Kortizol (µg/dL)	6,2 (4,7-8,6)	16,4 (9,9-22,7)	11,0 (4,2-19,1)	20,0 (15,0-26,9)	[1]**<0.01** [2]**0.012**

[1]: Hasta ve kontrol grup karşılaştırma

[2]: Hafif ve orta/ağır grup karşılaştırma

Hastalar ateşi olan ve olmayan olarak değerlendirildiğinde karşılaştırılan parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Öyküde rekürren krup ve ilk atak krup karşılaştırıldığında sitokin ve hormon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı. PAF ve TNF alfa değeri, atopi öyküsü olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (sırayla p=0.032, p=0.035) (Tablo 8).

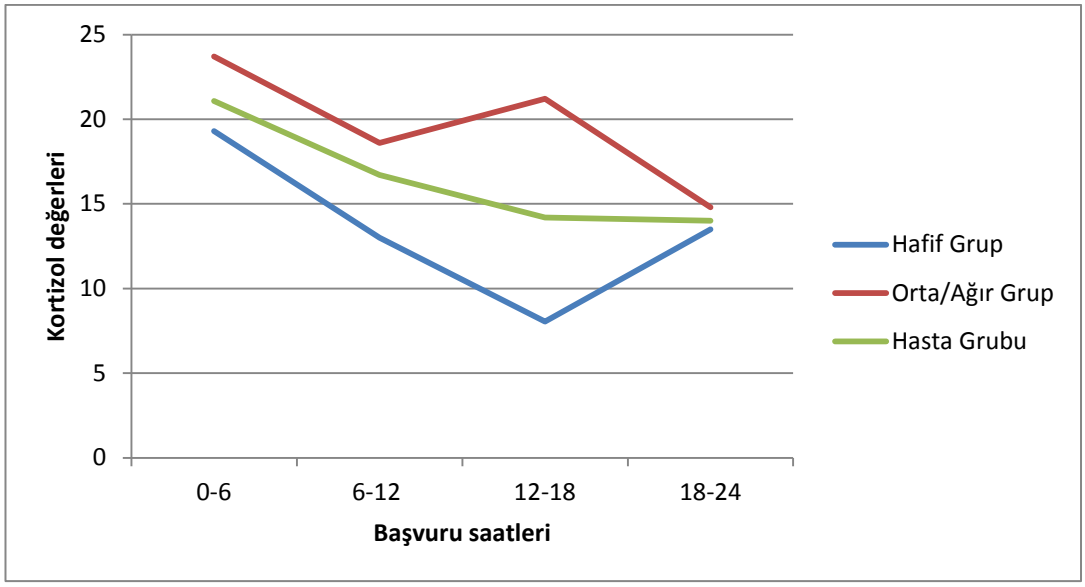
Tablo 8: Atopi öyküsü ile inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Atopi öyküsü var n=8 ortanca (ÇAA)	**Atopi öyküsü yok n=61 ortanca (ÇAA)**	**P**
Lökosit sayısı ($X10^3$/ml)	13700 (10950-17875)	11800 (9150-14490)	0.209
Eozinofil sayısı ($X10^3$/ml)	318 (223-405)	240 (171-408)	0.476
IL-6 (pg/mL)	11,1 (8,6-13,8)	10,7 (8,8-12,7)	0.910
IL-10 (pg/mL)	16,3 (9,6-28,3)	23,0 (15,3-50,1)	0.202
PAF (ng/mL)	61,1 (49,1-109,2)	31,4 (21,2-61,0)	**0.032**
Kortizol (µg/dL)	23,0 (13,6-30,5)	15,6 (8,8-21,4)	0.121
Ig E (mg/dL)	27,2 (16,2-131,0)	31,5 (8,6-93,0)	0.814
TNF alfa (pg/mL)	23,8 (19,6-55,7)	16,4 (12,1-23,2)	**0.035**

Ailede atopi öyküsü değerlendirildiğinde atopi öyküsü olan ve olmayan gruplarda bakılan parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Hasta ve aile atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar rekürrens açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Kortizol düzeyleri iki grupta da en yüksek 00.00-06.00 saatleri arasında saptandı. Ayrıca 12.00-18.00 saatleri arasında orta/ağır grupta hafif gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). (Şekil 4).



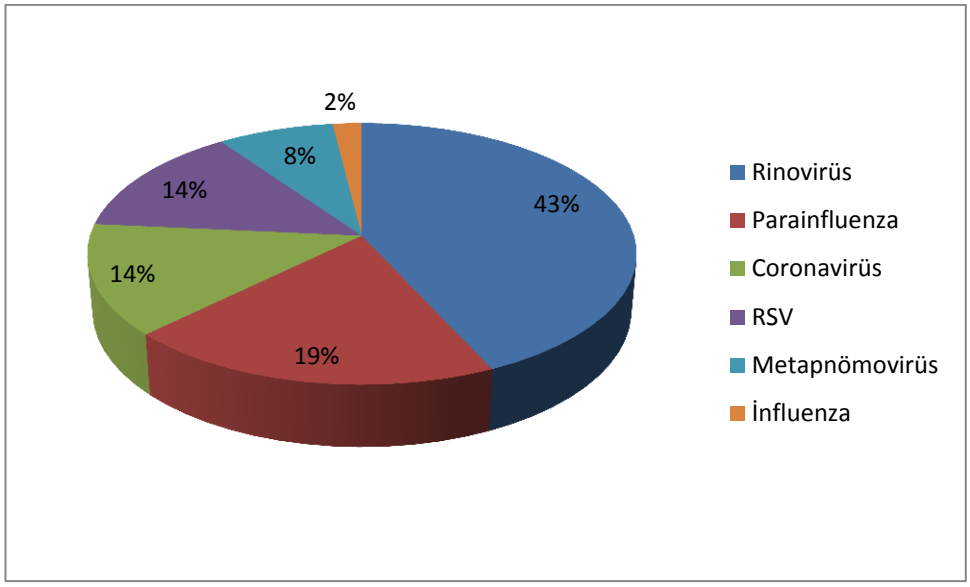
Şekil 4: Hastaların başvuru saatleri ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişki

6.5. Solunum Yolu Patojen Etkenlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların 45 (%65)'inde viral etken izole edildi. Hastaların 22'sinde rhinovirüs, 10'unda parainfluenza (8 hasta parainfluenza virüs tip 1, 1 hasta parainfluenza virüs tip 3, 1 hasta parainfluenza virüs tip 4), 7'sinde coronavirüs (NL63), 7'sinde RSV, 4'ünde metapnömovirüs, 1'inde İnfluenza tip B pozitif olarak saptandı. Dört hastada rhinovirüs+coronavirüs, 1 hastada RSV+coronavirüs, 1 hastada parainfluenza virüs tip 1+rhinovirüs birlikteliği mevcuttu (Şekil 5).

Solunum yolu patojenleri ile klinik ağırlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Solunum yolu patojeni pozitif saptanan ve negatif saptanan hastalar karşılaştırıldğında, hasta ve aile atopi öyküsü varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 5: Hastalardan izole edilen solunum yolu patojenlerinin dağılımı

Solunum yolu patojeni saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında inflamatuar, antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: SYP ile inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	SYP pozitif n=45 ortanca (ÇAA)	**SYP negatif n=24 ortanca (ÇAA)**	**p**
Lökosit sayısı ($X10^3$/ml)	12000 (9300-15200)	11250 (10400-14550)	0.637
Eozinofil sayısı ($X10^3$/ml)	272 (175-440)	239 (209-349)	0.801
IL-6 (pg/mL)	10,3 (8,5-12,5)	11,1 (9,5-13,9)	0.215
IL-10 (pg/mL)	21,9 (15,7-50,4)	24,4 (9,8-49,3)	0.623
PAF (ng/mL)	30,9 (21,0-64,0)	43,4 (29,8-64,4)	0.269
Kortizol (µg/dL)	15,6 (8,4-23,4)	17,6 (10,6-22,7)	0.476
Ig E (mg/dL)	27,2 (8,0-43,0)	33,2 (16,6-13,5)	0.143
TNF alfa (pg/mL)	16,4 (11,9-23,2)	18,2 (13,0-28,3)	0.296

Solunum yolu patojeni saptanan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında lökosit sayısı ve kortizol düzeyi SYP saptanan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: SYP saptanan hastalar ile kontrol grubunda inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	SYP pozitif n=45 ortanca (ÇAA)	**Kontrol n=30 ortanca (ÇAA)**	**p**
Lökosit sayısı ($X10^3$/ml)	12000 (9300-15200)	9400 (7000-11925)	**0.009**
Eozinofil sayısı ($X10^3$/ml)	272 (175-440)	218 (176-474)	0.882
IL-6 (pg/mL)	10,3 (8,5-12,5)	10,8 (9,6-13,2)	0.150
IL-10 (pg/mL)	21,9 (15,7-50,4)	18,6 (10,0-39,2)	0.139
PAF (ng/mL)	30,9 (21,0-64,0)	43,2 (27,2-70,5)	0.548
Kortizol (µg/dL)	15,6 (8,4-23,4)	6,2 (4,7-8,6)	**<0.01**
Ig E (mg/dL)	27,2 (8,0-43,0)	53,1 (10,4-192,2)	0.061
TNF alfa (pg/mL)	16,4 (11,9-23,2)	15,7 (11,7-24,3)	0.851

Solunum yolu patojeni saptanmayan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında lökosit sayısı ve kortizol düzeyi SYP saptanmayan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 11).

Solunum yolu patojeni olarak rhinovirüs saptanan hastalar, diğer hasta grubu ile karşılaştırıldığında inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 11: SYP saptanan hastalar ile kontrol grubunda inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	SYP negatif n=24 ortanca (ÇAA)	**Kontrol n=30 ortanca (ÇAA)**	**p**
Lökosit sayısı ($X10^3$/ml)	11250 (10400-14550)	9400 (7000-11925)	**0.035**
Eozinofil sayısı ($X10^3$/ml)	239 (209-349)	218 (176-474)	0.645
IL-6 (pg/mL)	11,1 (9,5-13,9)	10,8 (9,6-13,2)	0.986
IL-10 (pg/mL)	24,4 (9,8-49,3)	18,6 (10,0-39,2)	0.525
PAF (ng/mL)	43,4 (29,8-64,4)	43,2 (27,2-70,5)	0.860
Kortizol (µg/dL)	17,6 (10,6-22,7)	6,2 (4,7-8,6)	**<0.01**
Ig E (mg/dL)	33,2 (16,6-13,5)	53,1 (10,4-192,2)	0.731
TNF alfa (pg/mL)	18,2 (13,0-28,3)	15,7 (11,7-24,3)	0.384

Tablo 12: Rhinovirüs saptanan grup ile diğer hasta grubunun inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Rhinovirüs pozitif n=22 ortanca (ÇAA)	**Rhinovirüs negatif n=47 ortanca (ÇAA)**	**p**
Lökosit sayısı ($X10^3$/ml)	13150 (10825-17950)	11100 (9200-14600)	0.081
Eozinofil sayısı ($X10^3$/ml)	322 (183-459)	226 (180-366)	0.628
IL-6 (pg/mL)	9,8 (8,6-12,6)	10,7 (9,0-12,9)	0.593
IL-10 (pg/mL)	21,2 (13,7-56,9)	24,6 (15,0-50,1)	0.902
PAF (ng/mL)	31,6 (18,7-90,4)	37,8 (26,6-63,8)	0.999
Kortizol (µg/dL)	14,4 (9,1-21,3)	16,7 (9,9-23,7)	0.952
Ig E (mg/dL)	26,7 (10,1-93,0)	32,2 (11,9-106,0)	0.549
TNF alfa (pg/mL)	12,6 (18,4-23,8)	16,4 (12,1-23,6)	0.711

7. TARTIŞMA

Literatürde krup tanısı alan hastalarda patogeneze yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Krup patogenezinde inflamatuar, antiinflamatuar, anaflaksi süreçlerinden hangisinin baskın olduğuna dair bir çalışma saptanamamıştır.

Krup erkek çocuklarda kız çocuklarına göre 1,5/1 oranında daha sık görülmektedir [3]. Bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğu erkektir. Denny ve arkadaşlarının çalışmasında tüm yaşlarda erkek çocuklarda kız çocuklardan daha sık saptanmıştır (erkek/kız insidansı/100 çocuk: 1,82/1,27) [31]. Segal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde kız çocuklarına göre 1,5 kat daha fazla görülmüştür [58]. Literaturde neden erkeklerde daha fazla görüldüğüne dair net veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda kız ve erkek hastalar arasında karşılaştırılan parametreler ve klinik ağırlık açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle erkek hastalarda krup hastalığının neden daha sık olduğuna yönelik bir açıklama bulunamamıştır.

Hastaların çoğunluğunun 6-36 ay arasında olduğu görülmüştür. Yapılan iki çalışmada krup tanısı alan hastaların çoğunluğunun 6 yaş altında; özellikle 6-36 ay arasında olduğu görülmüştür. Denny ve arkadaşlarının çalışmasında en sık başvuru hayatın ilk 6-12 ayı arasında tespit edilmiştir [31,58]. Ayrıca çalışmamızda 6 ay altındaki çocukların çoğunluğunun orta/ağır grupta olduğu görülmüştür. Yaş azaldıkça krikoid kıkırdak yapısının tam halka halinde olması ve mukozal ödem sonucu meydana gelen daralma, diğer inflamatuar süreçlerin etkisi ile havayolu direncinde anlamlı bir artışa neden olup solunum işinde ciddi oranlarda artışa sebep olmaktadır [4]. Bu da daha küçük yaşlarda krup hastalığının daha sık ve kliniğin daha ağır olabileceğini açıklamaktadır.

Literaturde hasta ve ailede atopi ile klinik ağırlık ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamakla birlikte çalışmamızda da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cooper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rekürren krup nedeni ile başvuran hastalarda astım, allerjik rinit, besin alerjisi tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [59]. Welliwer ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda, atopik hastalıklar ve RSV pozitif bronşiolit hastalarına benzer şekilde; krup hastalarında da T hücre transformasyonuna bağlı, parainfluenzaya karşı oluşan sensitizasyonun krup gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmiştir. Bu nedenle atopi

öyküsü olan hastaların sensitizasyona yatkınlık nedeni ile tekrarlayan krup kliniği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (60). Ancak bizim çalışmamızda öyküde tekrarlayan krup ve ilk atak krup hastalarında atopi öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Hastaların çoğunluğunun sonbahar mevsiminde ve özellikle kasım ayında başvurduğu görülmüştür. Denny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 yılın toplam değerlendirmesinde en sık başvuru kasım ayında ve sonbahar mevsiminde tespit edilmiştir (31). Rhonda ve arkadaşlarının 1999-2005 yılları arasında yaptığı çalışmada hastaların çoğunluğu yine sonbahar mevsiminde başvurmuştur (6). Bunun sebebi krup etiyolojisinde viral etkenlerin yer alması ve viral etkenlerin daha çok sonbahar mevsiminde aktive olmasıdır (57).

Başvuru saatleri 12.00-18.00 saatleri arasında en yüksek, 18.00-24.00 saatleri arasında en düşük saptanmıştır. Kortizol düzeyleri, hastaların en sık başvurduğu saat dilimleri olan 12.00-18.00 arasında, orta/ağır grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=<0.05). Rhonda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 04.00-07.00 saatleri arasında en az başvurular saptanırken, 09.00-14.00 saatleri arasında başvuruların pik yaptığı takibinde 15.00 ten sonra saat 24.00'e doğru kademeli arttığı ve tekrar 00.00-03.00 saatleri arasında azaldığı görülmüştür. Ancak başvuru saatleri ve kortizol düzeyleri hakkında bilgi bulunmamaktadır (6). Çalışmamızda tespit ettiğimiz kortizol düzeyleri ve saat ilişkisi kortizol sirkadiyan ritmine uygun değildir. Bu uyumsuzluğun kortizol düşüklüğü sonucu krup oluşumuna değil, krup nedeni ile stres yanıtı sonucunda kortizol artışına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca kortizol düzeylerinin klinik ağırlık arttıkça daha yüksek saptanması kortizol düzeyinin stres yanıtı ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır.

Çalışmamızda en sık rhinovirüs PCR pozitif saptanmıştır. Ayrıca yedi hastada viral etken birlikteliği mevcuttur. Solunum yolu patojeni olarak *mycoplasma* ve *clamidya* izole edilmemiştir. Viral etkenler arasında mevsimsel fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda, 5 yaş altı ateş yüksekliği ve solunum yolu semptomları ile başvuran krup tanısı alan hastalarda toplam % 75-90 oranında parainfluenza virüs tip 1 ve 2 saptanmıştır (27,28). Denny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle hastaların yarısından fazlasında parainfluenza tip 1 virüsü izole edilmiştir. Etkenlerden parainfluenza kasım ayında, RSV ise şubat ayında en sık

görülmüştür. Ayrıca 5 yaşından büyük hastalarda *mycoplasma pneumoniae'* nın görüldüğü tespit edilmiştir (n:13,%3,6) [31]. Sung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parainfluenza tip 1 virüs (%24,2), coronavirüs (HCoV-NL63) (%16,5) ve influenza tip A virüsü en sık görülen üç viral etken olarak tespit edilmiştir [61]. Rihkanen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 144 krup tanısı alan hastanın 84'ünde tek patojen saptanmıştır. Bu patojenler parainfluenza virüs tip 1 (44, %30,6), RSV (21, %14,6), human bocavirüs (18, %12,25), rhinovirüs (17, %11,8) olarak sıralanmıştır (Rhinovirüs ve enterovirüs pozitifiliğininn çapraz reaksiyona bağlı ayrılmaması nedeni ile izole rhinovirüs yüzdesi bilinmiyor). Rhinovirüs ve enterovirüs PCR pozitif hastaların genellikle sonbahar mevsiminde ancak eylül ve ekim aylarında başvurduğu tespit edilmiştir [62]. Bizim çalışmamızda da rhinovirüs pozitif hastaların %23,5'i eylül ayında başvurmuştur. Rhinovirüs negatif etkenler ise sıklıkla kasım ayında başvurmuştur. Sung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 182 hastanın %72' sinde viral patojen izole edilmiş ve sırasıyla parainfluenza tip 1(%24,2), coronavirüs (HcoV-NL63,%16,5) ve influenza A virüs (%13,7) saptanmıştır [61]. Hoek ve arkadaşlarının Aralık 1999 ve Kasım 2001 tarihleri arasında yaptığı çalışmada, 949 hastanın 49 (%5,2)' unda HcoV-NL63 PCR pozitif saptanmıştır. Ayrıca 49 hastanın 29'unda coronavirüs ile birlikte, 20'sinde RSV-A, 4'ünde RSV-B ve 5'inde PIV3 saptanmıştır [63]. Yapılan çalışmalarda ilk sıra viral etken olarak parainfluenza saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda rhinovirüsün tespit edilmesini açıklayacak anlamlı neden bulunamamıştır.

Literatür taramasında krup hastalığında, klinik ağırlık sitokin ilişkisi ve viral etken sitokin ilişkisine yönelik yapılan çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda hasta grupta lökosit sayısı ve kortizol düzeyi, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır . ancak gruplar içerisinde lökosit sayıları yaş aralıklarına göre normal sınırlardadır. Ayrıca orta/ağır grupta kortizol ve IL-10 düzeyi hafif gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatür çalışmaları daha çok bronşiolit ve sitokin araştırmalarıdır. Diaz ve arkadaşları 2009-2011 yıllarında 1 yaş altı RSV pozitif bronşiolit tanılı hastalarda sitokinlerin rolünü araştırmıştır. RSV pozitif 49 bronşiolit ve 25 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. RSV pozitif hastalar 25 ağır, 24 hafif/orta bronşiolit olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda serum ve nazofarengeal IL-6, IL-8, IL-10, IL-1β, TNF-α düzeyleri ve plazma kortizol düzeyi karşılaştırılmıştır.

Nazofarengeal aspirat sıvısındaki IL-6, IL-8, IL-1β, IL-10 ve TNF-α düzeyleri ağır grupta kontrolden, IL-6, IL-8, IL-1β düzeyleri ağır grupta hafif ve ortadan yüksek bulunmuştur. Serum değerlerinde ise sadece IL-6 ve IL-8 ağır grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ağır grupta serum IL-6, IL-8 ve nazofarengeal IL-6, IL-8 ve IL-1β arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca plazma kortizol düzeyleri ile klinik ağırlık arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak plazma ve nazofarengeal inflamatuar sitokin ve plazma kortizol düzeylerinin RSV bronşiolit ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (64). Feghaly ve arkadaşlarının 153 parainfluenza pozitif hastada yaptığı çalışmada, nazal yıkama örneğinden 26 inflamatuar mediatör bakılmıştır. Hastaların 67'si alt solunum yolu enfeksiyonu, 21'i laringotrakeobronşit, 49'u üst hava yolu ardından alt hava yolu enfeksiyonu olarak tanı almıştır. Bu çalışma parainfluenza ile oluşan solunum yolu enfeksiyonlarındaki lokal inflamasyonu göstermeyi ve inflamatuar mediatörlerin klinik ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Parainfluenza PCR pozitif hastalarda, negatif hastalara göre IL-6, IL-8, MIP (macrophage inflammatory protein) 1α ve 1β, MIG (monokine induced by interderon gamma), CCL5 daha yüksek saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda artmış sistemik inflamatuar yanıta ait bulgu saptanmamıştır, bu nedenle krup hastalığında sistemik inflamatuar yanıttan daha çok lokal inflamatuar yanıtların rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuyla ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

IgE düzeyleri ile kontrol grubu ve atopi öyküsü olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 10 ay 5 yaş arası, 27 krup tanısı alan hastada, budesonid tedavisi öncesi, tedaviden 3 gün ve 3 hafta sonra EKP ve IgE düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda tedavi öncesi grupta tedavi sonrası bakılan değerlerle karşılaştırıdığında EKP ve IgE düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca EKP ve IgE düzeyi tedavi öncesi krup hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Krup hastalarında da alerjik hastalıklarda oluğu gibi ilk dönemde EKP ve IgE düzeylerinin yükseldiği 3 gün ve 3 hafta arasında normal sınırlara döndüğü belirtilmiştir. Bu nedenle 3 hafta içerisinde krup öyküsü olan hastalarda EKP ve IgE yüksekliklerinin alerjik hastalık tanısında yeterli olmayacağını belirtmiştir (66). Bu konuda daha geniş çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Atopi öyküsü olan hastalarda PAF düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda PAF değerlerinin anaflaksi ciddiyeti ile korele olduğu tespit edilmiştir [20]. Ayrıca PAF ilişkili PGE2 salınımının erken epinefrin tedavisi ile azaltılarak; besin, ilaç ve böcek ısırığı nedeni ile oluşan anaflaksi kliniğinin ağırlaşmasının engellendiği tespit edilmiştir [67,68]. PAF asetilhidrolaz varyantlarının atopi ve astımda rol oynadığı tespit edilmiştir [69]. TNF-α vücudun sirkadiyen ritminin devamı, doku iyileşmesi, enfeksiyonlarda immun yanıtın oluşturulması ve tümör nekrozunun sağlanması yer almaktadır. Çalışmamızda atopi öyküsü olan hastalarda TNF-α düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak literaturde TNF-α ile atopi ilişkisine rastlanmamıştır. Bu sonuçlar PAF ve TNF-α' nın atopi öyküsü olan hastalarda krup klinik bulgularının oluşmasında etken olabileceğini düşündürmektedir ancak bununla ilgilde daha geniş vaka serileri ile çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, literatürde krup hastalarında klinik ağırlık ile sitokin-hormon ilişkisi ve krup ile aile atopi ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Solunum yolu patojeni çalışma yöntemi olarak FDA onayı olan film array multipleks nested PCR yöntemi ile 21 patojen bakılabilmiş ve bir saat içerisinde sonuç değerlendirilmiştir. Hasta sayısının az olması; hastaların normal zamandaki sitokin ve hormon düzeylerinin bilinmemesi ve sitokin hormon düzeylerinin nazofarengeal örneklerde çalışılmaması çalışmanın kısıtlayıcı yönlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmada krup etkeni olarak literatürün aksine en sık rhinovirüsün rol oynadığı saptanmıştır. Bakılan sitokinlerden sadece, orta/ağır kliniğe sahip olan hastalarda IL-10, kortizol gibi antiinflamatuar sitokin/hormon düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Bu bulgular krupta daha cok lokal inflamatuar yanıtın etkili olduğunu sistemik inflamatuar sitokinlerde anlamlı artış olmadığını göstermektedir. Ayrıca atopi öyküsü olan hastalarda PAF ve TNF alfa düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu veriler sonucunda, krup patogenezinde farklı mekanizmaların rol oynayabileceği ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

8. SONUÇLAR

Sitokinlerin (TNF-α, IL-6, IL-10, PAF), kortizol ve IgE'nin krup patogenezindeki rolünün saptanması ve klinik ağırlığını belirleyen etkenlerin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

1) Hasta grup ve hafif ile orta/ağır grupta erkek olguların çoğunlukta olduğu görülmüştür.
2) Hasta grubun ortanca yaşı 32 ay olarak bulunmuştur. Hafif ve orta/ağır grupta yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
3) Hastaların 33'ünde rekürren krup tespit edilmiş ancak klinik ağırlığa göre iki grup arasında rekürrens açısından fark saptanmamıştır.
4) Hastaların 8'inde kendisinde, 21'inde ise ailelerinde atopi öyküsü olduğu ancak klinik ağırlık ve hasta/aile atopi öyküsü yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.
5) Hasta başvurularının çoğunluğunun 12.00-18.00 zaman aralığında, en az başvurununsa 18.00-24.00 zaman aralığında olduğu saptanmıştır.
6) Hastaların çoğunluğunun sonbahar mevsiminde, özellikle kasım ayında başvurduğu bulunmuştur.
7) Lökosit sayısı ve kortizol düzeyi hasta grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.
8) IL-10 ve kortizol düzeyi orta/ağır grupta hafif gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
9) Öyküde rekürren krup ve ilk atak krup karşılaştırıldığında sitokin ve hormon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
10) PAF ve TNF alfa değeri, atopi öyküsü olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ailede atopi öyküsü olan ve olmayan grupta ise anlamlı fark saptanmamıştır.
11) Hasta grupta en yüksek kortizol değerleri 00.00-06.00 saatleri arasında, 12.00-18.00 saatleri arasında ise orta/ağır grupta daha yüksek bulunmuştur.
12) Hastaların 45'inde viral etken izole edilmiş ve bu etkenler arasında en sık rhinovirüs saptanmıştır.

13) Solunum yolu patojeni saptanan ve saptanmayan gruplar karşılaştırıldığında bakılan sitokin ve hormon düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

14) Solunum yolu patojeni olarak rhinovirüs saptanan hastalar, diğer hasta grubu ve solunum yolu patojeni negatif hasta grubu ile karşılaştırıldığında inflamatuar ve antiinflamatuar sitokin/hormon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Bjornson C, Johnson DW. Croup. The Lancet. 2008; 9609:329-339
2. Cherry, J D. Croup. New England Journal of Medicine. 2008; 4: 384-391
3. Duman M. Çocuklarda Üst Hava Yolunda Tıkanıklık Oluşturan Akut Enfeksiyonlar. Türkiye Klinikleri. 2007; 50: 20-23
4. Woods CR. Clinical features, evaluation, and diagnosis of croup. May 2015. Avaliable from: http://www.uptodate.com/contents/croup-clinical-features-evaluation-and-diagnosis
5. Knutson D, Aring A. Viral croup. American family physician. 2004; 3: 535-547
6. Rosychuk RJ, Klassen TP, Metes D, et al. Croup presentations to emergency departments in Alberta, Canada: A large population-based study. Pediatric pulmonology. 2010; 45: 83-91
7. Hamelmann E, Tadeda K, Oshiba A, et al. Role of IgE in the development of allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness-a murine model. Allergy. 1999; 4: 297-305
8. Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, et al. Structure and expression of germline epsilon transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. The Journal of experimental medicine. 1990; 2: 463-473
9. Kwong K, Hoa M, Coticchia M. Recurrent croup presentation, diagnosis, and management. American journal of otolaryngology. 2007; 6: 401-407
10. Çetinkaya F, Turgut S. The relation between recurrent acute subglottic laryngitis and asthma in children. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2001; 1: 41-43
11. Roosevelt GE. Infections Upper Airway Obstruction. In: Kliegman R, Behrman R E, Schor N F, Stanton B F, Geme J W. Nelson textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia. Elsevier/Saunders. 2011: 1445-1450
12. Wall SR, Wat D, Spiller OB, et al. The viral etiology of croup and recurrent croup. Archives of disease in childhood. 2009; 94: 359-360

13. Zoorob R, Sidani M, Murray J. Croup: an overview. Am Fam Physician. 2011; 9: 1067-1073
14. Counihan ME, Shay DK, Holman RC, et al. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. The Pediatric infectious disease journal. 2001; 7: 646-653
15. Bjornson C L, Johnson D W. Croup in children. JMAC. 2013; 15: 1317-1323
16. Taştan Y. Croup. Türk Pediatri Arşivi. 2003; 38: 195-200
17. Van Bever HP, Wieringa MH, Weyler JJ, et al. Croup and recurrent croup: their association with asthma and allergy. European journal of pediatrics. 1999; 3: 253-257
18. Hurst SM, Wilkinson TS, Jones S, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. Immunity. 2001; 6: 705-714
19. Gauldie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1987; 207:251-7255
20. Schuurof A, Janssen R, Groot H, et al. Local İnterleukin-10 production during respiratory syncytial virüs bronchiolitis associated with post-bronchiolitis wheeze. Respiratory Research. 2011; 12: 121
21. Simons F. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. Allergy. 2011; 66: 31-34
22. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. Journal of clinical pathology. 2006; 11: 1175-1180
23. Robinson D, Kay A, Wardlaw A. Eosinophils. Clinical allergy and immunology. 2002; 16: 43
24. Nieman LK. Measurement of cortisol in serum and saliva. Feb 2014. Available from: http://www.uptodate.com/contents/measurement-of-cortisol-in-serum-and-saliva

25. Farmer TL, Wohl D. Diagnosis of recurrent intermittent airway obstruction ("recurrent croup") in children. Annals of Otology Rhinology and Laryngolog. 2001: 1 ; 600-605
26. Arslan Z, Çipe FE, Özmen S, Kondolot M, Piskin IE, Yöney A. Evaluation of allergic sensitization and gastroesophageal reflux disease in children with recurrent croup. Pediatrics International. 2009; 5: 661-665
27. Marx A, Török TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. Journal of Infectious Diseases. 1997; 6: 1423-1427
28. Schomacker H, Schaap A, Collins P, et al. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. Current opinion in virology. 2012; 3: 294-299
29. Pyrc K, Berkhout B, Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. Journal of virology. 2007; 7: 3051-3057
30. Munoz FM. Parainfluenza viruses in children. May 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/parainfluenza-viruses-in-children
31. Denny FW, Murphy TF, Clyde WA, et al. Croup: an 11-year study in a pediatric practice. Pediatrics. 198; 36: 871-876
32. Westley CR, Cotton EK, Brooks JK. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 1978; 132: 484
33. Duman M, Erdağ T K. Çocuklarda üst hava yolunda tıkanıklık oluşturan akut enfeksiyonları, In: Karaböcüoğlu M, Yılmaz HL, Duman M, editors. Çocuk Acil Tıp, 1 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012; 321-326
34. Sevindik E, Abacı ZT. Nested PCR ve Kullanım Alanları. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi. 2013; 6: 22-26
35. Waltzman M. Initial evaluation of shock in children. May 2015 Avaliable from:http://www.uptodate.com/contents/initial-evaluation-of-shock-in-children
36. Tibballs J, Watson T. Symptoms and signs differentiating croup and epiglottitis. Journal of paediatrics and child health. 2011; 3: 77-82

37. Shah RK, Roberson DW, Jones DT. Epiglottitis in the Hemophilus influenzae type B vaccine era: changing trends. The Laryngoscope. 2004; 3: 557-560.
38. Gorelick MH, Baker MD. Epiglottitis in children, 1979 through 1992: effects of Haemophilus influenzae type b immunization. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 1994; 1: 47-50
39. Innes-Asher M, Grant C. Infections of the upper respiratory tract. Pediatric respiratory medicine. 2008;453-480
40. Donnelly BW, McMillan JA,Weiner LB. Bacterial tracheitis: report of eight new cases and review. Review of Infectious Diseases. 1990; 5: 729-735
41. Dünne AA, Granger O, Folz BJ, Sesterhan A, et al. Peritonsillar abscess-critical analysis of abscess tonsillectomy. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences. 2003; 5: 420-424
42. Powell J, Wilson J. An evidence-based review of peritonsillar abscess. Clinical Otolaryngology. 2012; 37: 136-145
43. Dawes LC, Bova R, Carter P. Retropharyngeal abscess in children. ANZ journal of surgery. 2002; 6: 417-420
44. Tahir N, Ramsden WH, Stringer MD. Tracheobronchial anatomy and the distribution of inhaled foreign bodies in children. European journal of pediatrics. 2009; 3: 289-295.
45. Al-Majed SA, Ashour M, Al-Mobeireek AF, et al. Overlooked inhaled foreign bodies: late sequelae and the likelihood of recovery. Respiratory medicine. 1997; 91: 293-296
46. Lin CY, Chi H, Shi SH, et al. A 4-year-old boy presenting with recurrent croup. European journal of pediatrics. 2010; 2: 249-251.
47. Chameides L. American Academy of Pediatrics. American Heart Association. Pediatric Advanced Life Support: Provider Manual. 2011
48. Steele DW, Santucci KA, Wright RO, et al. Pulsus paradoxus: an objective measure of severity in croup. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998; 157: 331-334.
49. Travis KW, Todres ID, Shannon DC. Pulmonary edema associated with croup and epiglottitis. Pediatrics. 1977; 5: 695-698.
50. Taştan Y. Krup. Türk Pediatri Arşivi. 2003; 38: 195-200

51. Gilbert R, Logan S. Future prospects for evidence-based child health. Archives of disease in childhood. 1996; 6: 465
52. Fifoot AA, Ting JYS. Comparison between single-dose oral prednisolone and oral dexamethasone in the treatment of croup: A randomized, double-blinded clinical trial. Emergency Medicine Australasia. 2007; 1: 51-58.
53. Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. N Engl J Med. 2004; 351:1306
54. Duman M, Özdemir D, Atasever S. Nebulised L-epinephrine and steroid combination in the treatment of moderate to severe croup. Clinical drug investigation. 2005; 25: 183-189.
55. Human TNFα, IL-10 and IL-6 ELİSA Kit package Inserts. Boster Biological Technology Co Ltd, Shanghai, China
56. Human PAF ELİSA Kit package Inserts. Sunred Biological Technology Co Ltd, Shanghai, China.
57. Film Array Respiratory Panel Kit Package Insert, Idaho Technology Inc, Salt Lake City, USA
58. Segal AO, Crighton EJ, Moineddin R, et al. Croup Hospitalizations in Ontario: A 14-Year Time-Series Analysis. Pediatrics. 2005; 116: 51-55
59. Cooper T, Kuruvilla G, Persad R, et al. Atypical Croup-Association with Airway Lesions, Atopy, and Esophagitis. Otolaryngol Head Surg. 2012; 147: 209-214
60. Welliver R, Sun M, Rinaldo D. Defective regulation of Immune Responses in Croup Due to Parainfluenza Virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 1985; 19:716-720.
61. Sung JY, Lee HJ, Eun BW, et al. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 822
62. Rihkanen H, Rönkkö E, Nieminen T, et al. Respiratory Viruses in Laryngeal Croup of Young Children. The Journal of Pediatrics. 2008;152:661-665
63. Hoek LV, Sure K, Ihorst G, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. PLoS Med 2005; 2: 240.

64. Diaz PV, Gaggero AA, Pinto RA, et al. Levels of inflammatory cytokines and plasma cortisol in respiratorysyncytial virus bronchiolitis. Rev Med Chile. 2013; 141: 574-581
65. Feghaly RE, McGann L, Bonville CA, et al. Local production of inflammatory mediators during childhood parainfluenza virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2010 ; 29: 26–31.
66. Çetinkaya F, Çakır M. Serum ECP ve total Ig E levels in children with acute laryngotracheobronchitis. İnternational Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2005; 69: 493-496
67. Vadas P, Perelman P. Effect of epinephrine on platelet-activatingfactor–stimulated human vascular smooth muscle cells. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 1329-1333
68. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-Activating Factor,PAF Acetylhydrolase, and Severe Anaphylaxis. The new engl and journal of medicine. 2008; 358: 28-35.
69. Kruse S, Mao XQ, Heinzmann A, et al. The Ile198Thr and Ala379Val Variants of Plasmatic Paf-Acetylhydrolase Impair Catalytical Activities and Are Associated with Atopy and Asthma. The American Society of Human Genetics. 2000; 66: 1522–1530

Ek-1 **HASTA ONAM FORMU** **Tarih:**

...../...../.....

Sayın anne/ baba,

Üst havayolunun enfeksiyonları bebekler ve küçük çocuklarda büyük önem taşımaktadır. Krup terimi havlar tarzda veya gürültülü öksürük ile karakterize, seste kabalaşma, solunum sıkıntısı ile seyredebilen ses telleri düzeyini tutan klinik bir tablodur. Çocuklarda Krup özellikle 3 ay 36 ay arası çocuklarda görülmekle birlikte, 5 yaşına kadar görülmektedir. Krup nedenlerinde genel olarak viral etkenler tespit edilmiştir. Viral etkenler arasında parainfluenza virüs ilk sırada bulunmaktadır. Hastanın değerlendirmesinde öncelikle hastanın pozisyonel rahatlığı sağlanmalıdır. Korku ve anksiyete solunum yolu tıkanıklığını arttırmakta ve oksijen ihtiyacına neden olmaktadır. Hızla hastanın vital bulguları, havayolu stabilizasyonu, pulse oksimetre değerlendirmesi ve hastanın bilinç durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Solunum destek cihazı gerekliliği krup tanısı alan hastalarda % 1'in altında olmaktadır ancak her solunum yolu tıkanıklığı ile başvuran hastanın kliniğinin kötüleşebileceği göz önünde bulundurulmalı, solunum distresi, solunum yetmezliği açısından değerlendirilmelidir.

Bu amaçla, krup yakınmasıyla Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Acil Servis polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alınacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmaya katılımı birkaç açıdan önem taşımaktadır: İlk olarak çocuğunuzda krup hastalığına neden olan viral etkeni ve çocuğunuzun bu etkene vermiş olduğu cevabın yeterliliğini öğrenmiş olacaksınız. Bu da çocuğunuzun tedaviye yanıtını ve bu hastalığın tekrarlama ihtimalini öngörmeyi sağlayabilecektir. İkincisi, uzun vadede yeni tedavilerin geliştirilmesi yolunu açabilecek bir ön çalışmanın içinde yer almış olacaksınız.

Bu çalışmada, çocuğunuzdan ilk başvuru sırasında gelişebilecek solunum sıkıntısına acil müdahale ve tedavi ihtiyacı nedeni ile damar yolu açılma esnasında ek olarak 3 tüp (her tüp 3 ml) kan örneği alınacaktır. Çalışmaya katılım tek kontrolle sınırlıdır ve çocuğunuz hastalığı ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta poliklinik kontrollerine gelmeye devam edecektir, çalışma için tekrar çağırılmayacaktır. Sizinle birlikte yaklaşık 105 krup tanısı alan çocuğun çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Hasta bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında

ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışma sırasında bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı' na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Çalışma sonunda sizden alınan kan örnekleri imha edilecektir.

Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (veli/vasi)

Adı- soyadı: **Telefon:**

Adres: **İmzası:**

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı: **Telefon:**

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı: **Görevi:** **İmzası:**

Ek-2 **GÖNÜLLÜ ONAM FORMU** **Tarih: ...../...../.....**

Sayın anne/ baba,

Üst havayolunun enfeksiyonları bebekler ve küçük çocuklarda büyük önem taşımaktadır. Krup terimi havlar tarzda veya gürültülü öksürük ile karakterize, seste kabalaşma, solunum sıkıntısı ile seyredebilen ses telleri düzeyini tutan klinik bir tablodur. Çocuklarda Krup özellikle 3 ay 36 ay arası çocuklarda görülmekle birlikte, 5 yaşına kadar görülmektedir. Krup nedenlerinde genel olarak viral etkenler tespit edilmiştir. Viral etkenler arasında parainfluenza virüs ilk sırada bulunmaktadır. Hastanın değerlendirmesinde öncelikle hastanın pozisyonel rahatlığı sağlanmalıdır. Korku ve anksiyete solunum yolu tıkanıklığını arttırmakta ve oksijen ihtiyacına neden olmaktadır. Hızla hastanın vital bulguları, havayolu stabilizasyonu, pulse oksimetre değerlendirmesi ve hastanın bilinç durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Solunum destek cihazı gerekliliği krup tanısı alan hastalarda % 1'in altında olmaktadır ancak her solunum yolu tıkanıklığı ile başvuran hastanın kliniğinin kötüleşebileceği göz önünde bulundurulmalı, solunum distresi, solunum yetmezliği açısından değerlendirilmelidir.

Bu amaçla, çocuk acil servisine başvuran ve krup tanısı alan hastalar çalışmaya alınacak ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılacaktır. Bu çalışmaya sağlıklı çocuk olarak katılmanız birkaç açıdan önem taşımaktadır: İlk olarak çocuğunuzdaki bu hormon, sitokin düzeylerini öğrenmiş olacaksınız. İkincisi, hasta çocukların kan düzeylerinin düşük olup olmadığını anlamamız için sizinki gibi sağlıklı çocukların kan düzeyleri ile karşılaştırılması gereklidir. Üçüncüsü, uzun vadede yeni tedavilerin geliştirilmesi yolunu açabilecek bir ön çalışmanın içinde yer almış olacaksınız.

Bu çalışmada, çocuğunuzdan ilk başvuru sırasında kendi hastalığı için damar yolu açılması sırasında ek olarak 3 tüp (her tüp 3 ml) kan örneği alınacaktır. Çalışmaya katılım tek kontrolle sınırlıdır ve çocuğunuz hastalığı ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta poliklinik kontrollerine gelmeye devam edecektir, çalışma için tekrar çağırılmayacaktır. Sizinle birlikte yaklaşık 35 sağlıklı çocuğun çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Hasta bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında

ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışma sırasında bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Çalışma sonunda sizden alınan kan örnekleri imha edilecektir.

Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (veli/vasi)

Adı- soyadı: **Telefon:**

Adres: **İmzası:**

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı: **Telefon:**

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı: **Görevi:** **İmzasI**

EK-3 VERİ KAYIT FORMU

Hasta adı soyadı: **BARKOD:**		Başvuru tarihi ve **SAATİ**:	
Yaş, cinsiyet:		Doğum tarihi:	
Başvuru şikayeti:	Öksürük □var □ yok Ateş □var □yok Diğer	Öyküde tedavi almış krup	□var □ yok Sayı:
Şikayetlerin süresi	1 gün 2 gün 3 gün >3gün	Bilinen hastalık:	
Atopi öyküsü	□Yok □Atopik dermatit □Allerjik rinit □Allerjik astım	Ailede atopi öyküsü	□Yok □Atopik dermatit □Allerjik rinit □Allerjik astım
Allerji öyküsü (lütfen etkeni belirtiniz)	□Yok □Besin □İlaç □Otlar/tahıllar □Diğer	Ailede allerji öyküsü (lütfen etkeni belirtiniz)	□Yok □Besin □İlaç □Otlar/tahıllar □Diğer
Solunum sayısı		Solunum sıkıntısı	□Yok □Var (interkostal çekilme, yardımcı solunum kas)
Ac dinleme bulgusu	□Normal □Solunum sesleri kaba □Ral □Ronküs □Ekspiryum uzun		

WESTLEY KRUP SKORLAMA SİSTEMİ

PARAMETRE	TANIMLAMA	SKOR
Stridor	Yok Ajite iken İstirahatte	0 1 2
Retraksiyonlar	Yok Hafif Orta Ağır	0 1 2 3
Hava Girişi	Normal Azalmış Belirgin azalmış	0 1 2
Siyanoz	Yok Ajite iken İstirahatta	0 4 5
Bilinç Düzeyi	Normal Dezoryante	0 5

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2013/18-09**	**Tarih: 16.05.2013**
	Prof.Dr.Murat DUMAN'ın sorumlusu olduğu **"Krup Tanısı Olan Hastalarda, Hastalığın Ağırlığını Belirleyen Etkenlerin Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılacak
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılacak
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılacak
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Işıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

ASLI GİBİDİR

T.C. DEU TIP FAKÜLTESİ DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ 1923