

# Çocukluk Çağı Astımı ile Solunum Yolu Viral Enfeksiyonlarının İlişkisi

## THE RELATIONSHIP BETWEEN CHILDHOOD ASTHMA AND RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Ayten P. UYAN\*, Hamit ÖZYÜREK\*\*, Kenan KOCABAY\*\*\*

\* Doç.Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. AD,

\*\*\* Prof.Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, DÜZCE

### Özet

Astımın immün-sistem-aracılı bir hastalık olduğunun anlaşılması ile etyoloji ve patogenezinde büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Solunum yolu enfeksiyonları astım patogenezinde, bronş duvar inflamasyonu ve immün sistem üzerine uzun dönem etkileri ile katkıda bulunmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarının tipi, Th1 veya Th2 sitokin profilinin indüklenmesinde kritik rol almaktadır. RSV dahil olmak üzere özellikle viral enfeksiyonlar, Th2 sitokin profilinin indüklenmesinde adjuvan olarak hareket ederler.

Virüsler astım ataklarından sorumlu önemli respiratuvar patojenlerdir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalarda, okul çağı çocuklarındaki astım ataklarının %80'inin üst hava yolunun viral enfeksiyonları ile birlikteliği gösterilmiştir. Hava yollarının viral enfeksiyonlarında primer hedef bronşial epiteldir. Bronşial epitelde, viral enfeksiyonda salınımı artan proinflamatuar sitokinlerin (IL-8, IL-6, GM-CSF, RANTES, IL-10) ana kaynağıdır. Bu sitokinler de eozinofilik inflamasyonun oluşumunda önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, Çocukluk çağı, Patogenez, Viral enfeksiyon

T Klin Allerji Astım 2001, 3:94-98

### Summary

The recognition of asthma as an immune-mediated disease has provided greater insight into both the etiology and pathogenesis of the disorder. Respiratory tract infections may contribute to the pathogenesis of asthma both by the bronchial wall inflammation and by their longer term effects on immune responses. The type of respiratory infection may play a critical role in determining whether a Th1 or Th2 cytokine profile is induced. Especially viral, including RSV, may act as adjuvants to induce a Th2 cytokine profile.

The viruses are important respiratory pathogens implicated in asthma exacerbations. In prospective epidemiological studies, 80% of asthma exacerbations in school-aged children have been associated with viral upper respiratory infections. Viral infections of the respiratory tract primarily target the bronchial epithelium. The bronchial epithelium is a major source of the proinflammatory cytokines (IL-8, IL-6, GM-CSF, RANTES, IL-10) that are induced on viral infection. The cytokines may be particularly important in the generation of eosinophilic inflammation.

**Key Words:** Asthma, Childhood, Pathogenesis, Viral infection

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:94-98

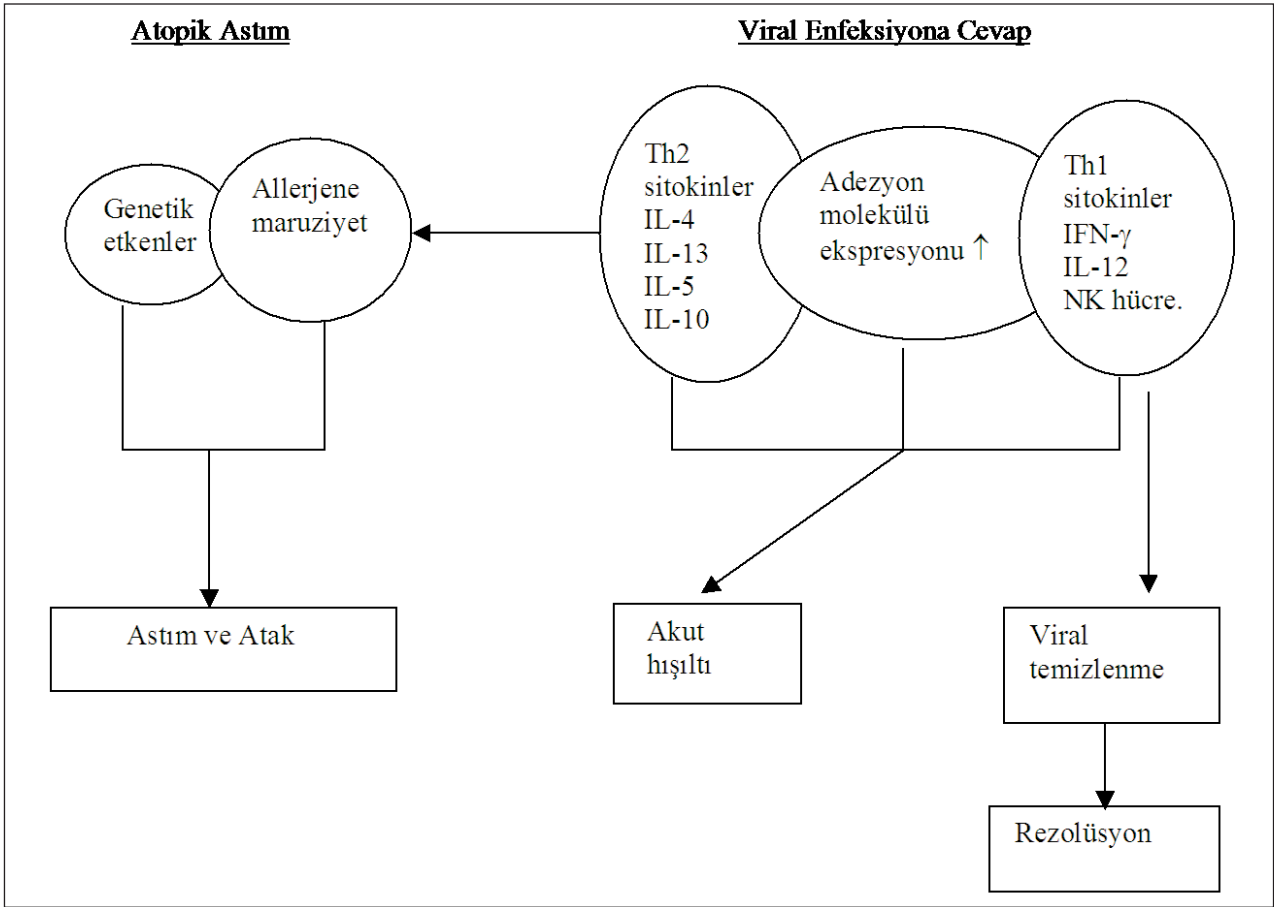
Astım havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. İmmün-mediated bir hastalık olduğunun anlaşılması ile etiyoloji ve patogenezi hakkında yeni ve geniş bilgiler sağlanmıştır. Enfeksiyonların hümmoral ve hüresel immün cev-

abın düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle, astımın patogenezi ve prognozu üzerinde etkileri olduğu kabul edilir (1) (Şekil 1). Çocukluk çağında respiratuvar viral enfeksiyon ve astımın patogenetik bağlantısı ile ilgili değişik hipotezler ileri sürülmekte ve viral enfeksiyonlar esnasında meydana gelen hava yolu obstrüksiyonunu açıklamak için :

- Akciğerin intrinsek değişiklikleri
- Virusun immün reaksiyonları değiştirmesi
- Altta yatan predispozan faktörlerin varlığı

**Geliş Tarihi:** 27.06.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Ayten P. UYAN  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi  
Düzce Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
14450 Konuralp, DÜZCE



Şekil 1. Konakçı - virüs ilişkisi.

neden olarak gösterilmektedir. Viral enfeksiyonun bu etkisinin zaten var olan akciğer problemini açığa çıkararak mı, yoksa akciğer dokusuna direkt etki ederek mi gösterdiği bilinmemektedir (2).

Pediyatrik yaş grubunda astım tanımının yanısıra, viral enfeksiyonlar ile ilişkili dört farklı hışıltı (wheezing) sendromu bildirilmekte ve bildirilen bu hışıltı sendromları da klinik olarak bir-biri ile karışabilmektedir (3):

- 1) İnfant ve küçük çocuklarda respiratuvar enfeksiyonlar ile ilişkili hışıltı (wheezing ilişkili respiratuvar enfeksiyon)
- 2) Viral bronşiolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları (postbronşiolitik hışıltı)
- 3) Büyük çocuklarda viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili astım atakları (viral nedenli akut astım atakları)
- 4) Atopik astım (viral enfeksiyonların zemin hazırladığı atopi)

### Respiratuvar Enfeksiyonlar ile İlişkili Hışıltı

Beş yaşın altındaki çocuklarda, üst ve alt solunum yolu viral enfeksiyonları sırasında hava yolu obstrüksiyonu semptomları olabilir. Sıklıkla respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza ve parainfluenza, nadiren de adeno ve rinovirus sorumlu tutulur (4). Hava yolu obstrüksiyonunun patogenezinde, sitokinler ve iritan reseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan hiperreaktivitenin rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı hastaların cilt testleri negatif, serum IgE düzeyleri normal ve ailelerinde atopi hikayesi olmayabilir (3).

Hava yollarının küçük çaplı ve doğumdan itibaren solunum fonksiyonlarının normalden düşük olması, hamilelikte annenin sigara içmesi ve ilk viral enfeksiyona koruyucu immünolojik hafızanın yokluğu, viral enfeksiyonlar esnasında hava yolu obstrüksiyonu için predispozan faktörlerdir. Bu faktörlerin varlığında hafif bir viral en-

feksiyon bile hava yollarında ağır inflamasyona neden olabilmekte ve buna uzamış bronşial hiperreaktivite eşlik edebilmektedir (3,5).

### Postbronşiolitik Hışıltı

Erken çocukluk döneminde RSV bronşioliti geçiren hastaların %40-50' sinde tekrarlayan hışıltı atakları gelişmekte; beraberinde kalıcı bronş aşırı duyarlılığı ve akciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. Burada tekrarlayan hışıltılara atopinin katkısı hala tartışmalı ise de, atopiye genetik eğilimi olan infantlarda, respiratuvar viral enfeksiyon veya bronşiolit ile, hışıltı meydana gelmesinin daha muhtemel olduğu bildirilmiştir (3).

Muhtemel mekanizmalar:

1) İlk enfeksiyon sırasında immün sistemin immatüritesi, hava yolu aşırı duyarlılığının ve nonspesifik stimullara karşı artmış hassasiyetin yavaş düzelmesine neden olabilir.

2) Kişilerin genetik özelliklerinin farklı olması, bazı bebeklerde RSV enfeksiyonunun ağır seyretmesine ve sonraki dönemde tekrarlayan hışıltı ataklarının ortaya çıkmasına neden olabilir.

3) Değişik virus tiplerinin varlığı farklı klinik sonuçlara neden olabilir.

Sonuç olarak; RSV ile ilk enfeksiyon sırasında yetersiz immün cevap, hastalığın daha ağır seyretmesinden ve sonrasında hışıltıların varlığı veya yokluğundan önemli derecede sorumludur (3,6-8).

RSV hayatın ilk iki yılında çocukların çoğunu enfekte etmektedir. Infant dönemindeki RSV enfeksiyonu ile sonrasında pulmoner semptomların artışı arasındaki bağlantıyı gösteren güçlü veriler vardır ve bu ilişki 8-13 yıl kadar devam edebilir. Infant döneminde RSV enfeksiyonu sırasında alt solunum yolu semptomları olan çocukların uzun dönem takibinde, RSV enfeksiyonu ile tekrarlayan hışıltılar arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, bu çocuklarda atopik astımdan ilişkisiz olarak reversibl hava yolu obstrüksiyonunda artış saptanmıştır (2). Bir çalışmada infantil bronşiolitli 48 çocuğun takibinde 44' ünde (%92) beş yıl içinde astımı düşündüren semptomlar oluştuğu ve 25'inde de klinik olarak kanıtlanmış astımın geliştiği görülmüştür (9). Yine 3.5 aylık iken bronşiolit ne-

deniyle hospitalize edilen 47 infantın 3 yaş civarında %23' ünün astım tanısı aldığı, kontrol grubunda ise bu oranın %1 olduğu bildirilmiştir (10).

RSV enfeksiyonu akciğerde, hem nötrofilik hem de eozinofilik inflamasyona neden olmaktadır. RSV enfeksiyonu bronşial hiperreaktiviteye de neden olmakta ancak bu etkinin süresi ve devamlılığı atopi gibi enfeksiyondan bağımsız faktörlerle ilişkilidir. İmmünolojik çalışmalar RSV'nin antijen spesifik T hücrelerinden Th2 benzeri sitokinlerin sekresyonunu ortaya çıkarmaktadır (1).

### Viral Nedenli Akut Astım Atakları

Alt solunum yolu enfeksiyonları ile astımın akut alevlenmesi ve astımın ilk başlangıcı arasında ilişki gösterilmiştir. Respiratuvar viral enfeksiyonlar, astımın akut alevlenmesinin %80'inden sorumlu tutulurlar. Bu oran yetişkinlerde %30-40 oranındadır. RSV, rino ve parainfluenza virüs astım-assoziye virüslerin çoğunluğunu oluşturur. Rinovirusler, büyük çocukların astım ataklarında en önemli patojen ise de, coğrafik bölgeye göre viral ajanlar değişebilir. Acile astım atağı ile başvuran yetişkinlerin %55'inde ise bir solunum yolu enfeksiyonu beraberliği görülmüş, rino, corona ve influenza en sık tespit edilen etiolojik ajanlar olmuşlardır. Akut respiratuvar enfeksiyon yapma kapasitesi olan herhangi bir virus da astım atağına sebep olabilir (1,3,11,12).

Respiratuvar viral enfeksiyon ile astım başlangıcı arasındaki ilişki tümüyle tanımlanamamasına rağmen bronşial iltihabın alevlenmesi ile allerjik havayolu cevabında artış arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir. Akut enfeksiyon havayolu daralmasını ve havayolu aşırı cevabını artırmaktadır. Solunum epitelinde virüsün tetiklediği yapı ve fonksiyonlardaki değişiklikler, doku ve havayolu etrafındaki inflamatuvar hücre birikiminde artış, havayolu sinir uçlarının maruziyeti, kemoreseptör sayılarında azalma, akciğerden materyal temizlenmesinin bozulması ve antijenlerin hasarlı mukozadan penetrasyonunun kolaylaştırılması astım ataklarını ortaya çıkarabilmektedir (2, 12).

Astımlı çocuklarda viral enfeksiyonlar ile bronş obstrüksiyonu arasındaki immunopatogenetik mekanizmalar üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur. Solunum yolu epitel hücrelerinin doğal

veya deneysel viral enfeksiyonları, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu uyararak sitokin ve kemokinlerin (IL-8, RANTES, IL-11, IL-6, IL-1 $\beta$ , GM-CSF, MCP-1; membrane cofactor protein 1, MIP-1 $\alpha$ ; macrophage inflammatory protein) yapımına ve salınımına neden olur. RANTES, eozinofiller için bir kemoatraktandır, GM-CSF de eozinofilopoezis için önemlidir. IL-8 de nötrofil akışına bu da depolanan veya sentezlenen kemokin ve granüler enzimlerin salınımı ile enflamasyona katkıda bulunur. MIP-1 $\alpha$  eozinofil ve bazofililerin kemotaksis ve degranulasyonunu stimule eder. Sonrasında da virus-spesifik IgE ve eozinofilik katyonik protein (ECP), histamin gibi inflamatuvar mediatörlerin yapımı başlar. RSV bronşiolitli infantların bronkoalveolar lavaj sıvılarında ECP, eozinofilik nörotoksin ve histamin tanımlanmıştır. Ayrıca viral-induced astımda çocukların respiratuvar sekresyonlarında nötrofil, IL-8 ve nötrofil myeloperoksidaz bulunmuştur. Deneysel olarak oluşturulan rinovirüs enfeksiyonuyla, adezyon moleküllerinin özellikle ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü-1) ekspresyonu artar. ICAM-1 epitelyal hücre, fibroblast, lenfosit, endotelial hücre ve monosit gibi çoğu hücreden sekrete edilmekte olup major human rinovirüs reseptörüdür. ICAM-1'e virüsün bağlanması sonrası bir takım sitokinlerin salınımı ve ICAM-1'in ekspresyonu artar. ICAM-1 ekspresyonunda artış, eozinofil ve nötrofil göçü ve adezyonunu artırır. Bu da inflamasyonda ve aşırı havayolu cevabında artışa neden olur. Bu bulgular rinovirüs enfeksiyonundan sonra metakolin yüklemesi ile oluşan artmış bronşial cevabın ölçümü ile de gösterilebilir. İnflamatuvar olay, atopik astımlı kişilerde ve normal kontrol kişilerde meydana gelebilir, ancak eozinofilik infiltrasyonun uzaması ve ağırlığı atopik grupta daha belirgindir (1,3,13,14).

Havayollarının viral enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan hışıltının gelişimi için ek noninflamatuvar mekanizmalar da katkıda bulunur. Respiratuvar epitelin viral enfeksiyonunda bronkodilatatör olduğu kabul edilen nitrik oksit üretiminde azalma olmaktadır (15).

Respiratuvar epitelin bariyer fonksiyonunun kaybında, duyu C fibrilleri aşırı uyaranlara maruz kalmaktadır. Bu da substance P ve nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınımına neden olur. Bu peptidler

hem nonadrenerjik hem de nonkolinerjik aktivasyon sistemlerinin agonistidir. Bunlar da bronko-konstrüksiyona yol açan beyin sapı reflekslerini indüklerler. Nöropeptidler ayrıca lökotrien sentezinde artış, mast hücre mediatörlerinin salınımı ve mukus sekresyon artışına neden olarak, havayolu obstrüksiyonuna katkıda bulunur (14).

### Atopik Astım

Atopik durum, astımın oluşumu ve devamı için en önemli belirleyicidir. Atopik bireylerde 3 yaşından sonra astım gelişebilmekte ve bu grup, astımlıların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Viral enfeksiyon ile atopinin gelişimi (veya en azından nonviral antijenlere hassasiyet) arasındaki ilişki konusunda iki ayrı görüş vardır (3,16).

1. Bazı epidemiyolojik çalışmalar erken çocukluk döneminde enfeksiyonların artmış insidansının, atopi ve allerjik semptom gelişimine karşı koruyucu rol oynadığını göstermiş. Örn.

- Hayatın erken döneminde hışıltısız alt solunum yolu enfeksiyonları IgE seviyelerinde kalıcı azalma,
- Kardeş sayısı fazla olan çocuklarda azalmış deri testi cevabı

- Yuvaların yoğun kullanımı ile (enf. hast. insidansı artar), allerjik semptomların prevalansı arasındaki ters ilişki gibi (3,17,18). Shirakawa ve arkadaşları, 12 yaşından önce mikobakterium tüberküloza maruz kalan çocuklarda, kalmayanlara göre düşük IgE, düşük serum Th2 sitokin profili ve düşük astım, rinit ve ekzema prevalansını tespit etmişlerdir (19). Başka çalışmalarda da geçirilmiş hepatit A (20) ve kızamık enfeksiyonunun (21) atopi ve allerjik hasta prevalansını düşürdüğü görülmüştür. Prevalansdaki bu düşmenin, viral enfeksiyona karşı oluşan immün cevabın Th1 sitokin profiline doğru kaymasından kaynaklandığı kabul edilir (1). Üç veya daha fazla büyük kardeşin olması da hepatit A seroloji pozitifliği gibi, allerjik hastalık ve atopi prevalansında azalmaya neden olmaktadır. Bu da diğer kardeşlerden kazanılan enfeksiyonlarla açıklanabilmektedir (22). Gebelik boyunca fötüs immünitesi Th2 ağırlıklıdır ve bu erken çocuklukta da sürmektedir. Bunun sonucu ise allerjene duyarlılığın artışı olarak karşımıza çık-

maktadır. Ancak erken çocuklukta geçirilen bazı enfeksiyonlar Th2 cevabını Th1'e çevirir. Bu nedenle Th1 cevabını uyaran enfeksiyonlar astım ve allerji gelişimini baskılayıcı olabilirler (23).

2. Laboratuvar çalışmaları nonviral antijenlere karşı hassasiyetin viral enfeksiyonlar tarafından uyarılabildiğini göstermiştir.

- RSV bronşioliti; atopi ve astım için pozitif aile hikayesi olan çocuklarda yaygın aeroallerjenlere hassasiyetin gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (3).

Sonuç olarak; günümüzde astım ile respiratuvar viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Çocukluk çağında ise, RSV enfeksiyonunun neden olduğu hava yolu obstrüksiyonu, RSV bronşioliti sonrası tekrarlayan hışıltı atakları, respiratuvar virusların neden olduğu astım atakları ve atopik astım gibi dört farklı hışıltı sendromu meydana gelmekte ve bunlar klinik olarak birbiri ile benzerlik göstermekte ve karışabilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Douglass JA, O'Hehir RE. What determines asthma phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S211-S214.
2. Openshaw PJM, Hewitt C. Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:S40-S43.
3. Kimpen JL. Viral infections and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:S108-112.
4. Monto AS. Epidemiology of respiratory viruses in persons with and without asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1653-8.
5. Hoo A, Hensschen M, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:700-5.
6. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, Geelen SM, Van Vught HJ, Kimpen JL. Peripheral blood cytokine responses and disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* 1999;14:144-9.
7. Openshaw PJM, O'Donnell DR. Asthma and the common cold: can viruses imitate worms? *Thorax* 1994;49:101-3.
8. Kenyber MCJ, Brandenburg AH, Rothbarth T, De Groot R, Ott A, Van Steensel-Moll HA. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. *Arch Dis Child* 1996;75:137-40.
9. Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmomol* 1989;7:153-8.
10. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95:500-5.
11. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrel DA, Holgate STH. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995;310:1225-9.
12. Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:671-83.
13. Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowski JB. Respiratory syncytial virus-induced chemokine expression in the lower airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1918-24.
14. Gelfand EW. Respiratory viral infections and asthma: is there a link? *Medscape Pulmonary Medicine* 2000;4(4).
15. Colasurdo GN, Hemming VG, Prince GA, Gelfand AS, Loader JE, Larsen GL. Human respiratory syncytial virus produces prolonged alterations of neural control in airways of developing ferrets. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 pt 1):1506-11.
16. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
17. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233-52.
18. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-20.
19. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
20. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, Stroffolini T, pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997;314:999-1003.
21. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DH, Yeyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
22. Burr ML, Merrett TG, Dunstan FS, Maguire MJ. The development of atopy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1247-53.
23. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *T Klin J Allergy-Asthma* 2000;2(2):57-66.