



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
ANKARA
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Ankara Şehir Hastanesi

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

SÜT ÇOCUğU DÖNEMİNDE GEÇİRİLEN BRONŞİOLİTİN
ASTİM GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Filiz GÜLTEKİN AÇIKGÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
ANKARA
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Ankara Şehir Hastanesi

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

SÜT ÇOCUğU DÖNEMİNDE GEÇİRİLEN BRONŞİOLİTİN
ASTİM GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Filiz GÜLTEKİN AÇIKGÖZ

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Eda ÖZAYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda ve bu çalışmamın yürütülme sürecinde bilgisini, vaktini, emeğini, enerjisini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Eda ÖZAYDIN'a,

Çalışmanın her aşamasında kıymetli fikir ve yardımları ile bana ışık tutan Prof. Dr. Ersoy CİVELEK'e,

Çalışmamamı yürütürken bana kucak açan Çocuk Alerji Biriminin tüm hocalarına, uzmanlarına, hemşirelerine, sekreterlerine,

Çalışma süresince bana sabır ve hoşgörü gösteren hastalarım ve ailelerine,

Öğrendiğim her hecenin, her satırın mimarı olan tüm eğitim sürecimde hayatıma dokunmuş olan her bir öğretmenime, hocama,

İnişin çıkışının eksik olmadığı asistanlık hayatımı daha çekilebilir kılan, beraber büyüdüğümüz çokça güldüğümüz bazen de ağladığımız kalbimde ayrı ayrı yer edinen tüm asistan arkadaşlarıma,

Hiçbir zaman desteklerini üzerimden eksik etmeyen, bugünlere gelmemde büyük fedakarlıkları olan ve evliliğimle daha da büyüdüğümüz sığınacak limanım canım aileme,

Sadece tez sürecimi değil hayatı her şeyi ile paylaştığım, küçük dünyam sevgili eşim İsmail Çağrı AÇIKGÖZ'e

Ve daha aydınlık bir dünya için bilime giden yoldaki bariyerleri kaldırmaya çalışan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Filiz GÜLTEKİN AÇIKGÖZ

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| TABLOLAR DİZİNİ | iv |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | v |
| KISALTMALAR | vi |
| ÖZET..... | vii |
| ABSTRACT | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 AKUT BRONŞİOLİT | 3 |
| 2.1.1 TANIM..... | 3 |
| 2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ | 3 |
| 2.1.3 ETYOLOJİ..... | 4 |
| 2.1.4 RİSK FAKTÖRLERİ..... | 4 |
| 2.1.5 PATOGENEZ | 5 |
| 2.1.6 KLİNİK BULGULAR | 5 |
| 2.1.7 TANI | 7 |
| 2.1.8 TEDAVİ..... | 8 |
| 2.2 ASTİM | 12 |
| 2.2.1 TANIM..... | 12 |

| | |
|--|----|
| 2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ | 12 |
| 2.2.3 RİSK FAKTÖRLERİ..... | 12 |
| 2.2.4 ASTİM PATOGENEZİ | 14 |
| 2.2.5 ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE..... | 16 |
| 2.2.7 BRONŞİOLİT ASTİM İLİŞKİSİ | 21 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 27 |
| 3,1. ÇALIŞMA TİPİ VE GRUBU | 27 |
| 3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ | 28 |
| 3.3 VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ..... | 28 |
| 4. BULGULAR | 29 |
| 4.1 TANIMLAYICI ÖZELLİKLER..... | 30 |
| 4.2. YATIŞ ÖZELLİKLERİ | 32 |
| 4.3 ASTİM GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTA GRUPLARI | 36 |
| 5. TARTIŞMA | 42 |
| 6. SONUÇLAR | 51 |
| 7. KAYNAKÇA..... | 53 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 60 |
| 9. EKLER..... | 61 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 2.1. Bronşiolit için bireysel ve çevresel risk faktörleri | 4 |
| Tablo 2.2. Bronşiolit şiddetinin sınıflandırılması (1)..... | 6 |
| Tablo 2.3. Bronşiolit yatış kriterleri (2) | 8 |
| Tablo 2.4. Whezing ayırıcı tanısı (10) | 11 |
| Tablo 2.5. Çocukluk çağı astım gelişimi risk faktörleri (29)..... | 13 |
| Tablo 2.6. Astımda uygulanabilir testler (37) | 19 |
| Tablo 4.1. Bronşiolit geçiren hastaların özgeçmiş özellikleri..... | 30 |
| Tablo 4.2. Bronşiolit geçiren hastaların soy geçmiş özellikleri..... | 31 |
| Tablo 4.3. Hastalık anında çevresel özellikler | 32 |
| Tablo 4.4. Kullanılan ilaçlar..... | 34 |
| Tablo 4.5. Eşlik eden diğer alerjik hastalıklar..... | 34 |
| Tablo 4.6. Taburculuk sonrası yakınma | 35 |
| Tablo 4.7. Astım gelişen ve gelişmeyenlerin cinsiyet dağılımı | 36 |
| Tablo 4.8. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların özgeçmiş özellikleri | 37 |
| Tablo 4.9. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların soy geçmiş özellikleri..... | 37 |
| Tablo 4.10. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların çevresel faktörleri..... | 38 |
| Tablo 4.11. Çalışma grubunun mevsimsel ve atak sayısı özellikleri | 39 |
| Tablo 4.12. Çalışma grubunun özgeçmiş ve yatış sayısal verileri | 39 |
| Tablo 4.13. Çalışma grubunun laboratuvar verileri | 40 |
| Tablo 4.14. Astım risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi | 41 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 2.1. Alerjen duyarlanması (3) | 15 |
| Şekil 2.2. Astımda havayolu remodelingi (35) | 16 |
| Şekil 2.3. Normal ve havayolu problemine göre spirometri örnekleri (40)..... | 20 |
| Şekil 2.4. Virüs kaynaklı hırıltı ve sonrasında astım gelişiminde etkisi olan faktörler (45)..... | 22 |
| Şekil 2.5. RSV enfeksiyonu ve salınan sitokinler (51) | 24 |
| Şekil 2.6. RV enfeksiyonu sonrası sentezlenen ve salınan sitokinler (51)..... | 24 |
| Şekil 2.7. Çevre-gen etkileşiminin olası bronşiolit sonrası astım geliştirme yolu (5)26 | |
| Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması | 29 |
| Şekil 4.2. Bronşiolit geçiren hastaların cinsiyet dağılımı | 30 |
| Şekil 4.3. Bronşiolit yatışının mevsimsel dağılımı | 32 |
| Şekil 4.4. Atak sayısı (yatış anına kadar)..... | 33 |
| Şekil 4.5. Herhangi bir zamanda başlanan hastalık önleyici tedavi..... | 35 |
| Şekil 4.6. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet dağılımı | 36 |
| Şekil 4.7. Viral etkenlerin dağılımı | 40 |
| Şekil 4.8. Hastaların deri testi verileri..... | 41 |

KISALTMALAR

| | |
|--------------------------------|--|
| AIDS | : Kazanılmış immün yetmezlik sendromu |
| ASYE | : Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu |
| BPD | : Bronkopulmoner Displazi |
| C/S | : Sezaryen |
| cAMP | : Siklik adenozin monofosfat |
| CO₂ | : Karbondioksit |
| CPAP | : Sürekli pozitif havayolu basıncı |
| CRP | : C-Reaktif Protein |
| CTL | : Sitotoksik T lenfosit |
| FiO₂ | : Solunan havanın oksijen yüzdesi |
| HBoV | : Human Bocavirüs |
| HFNC | : Yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi |
| HS | : Hipertonik Salin |
| IFN-γ | : İnterferon gama |
| IgE | : İmmünglobulin E |
| IL | : İnterlökin |
| IV | : İntravenöz |
| LABA | : Uzun etkili beta agonist |
| MV | : Mekanik ventilasyon |
| NaCl | : Sodyum Klorür |
| NSVY | : Normal vajinal doğum |
| PCR | : Polimeraz zincir reaksiyonu |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| RSV | : Respiratuvar Sinsityal Virüs |
| RV | : Rinovirüs |
| SAM | : Sulbaktam ampisilin |
| SaO₂ | : Oksijen Saturasyonu |
| Th₀ | : T helper hücresi |
| Th₂ | : T helper 2 |
| T_{reg} | : T regülatuar hücre |

ÖZET

Açıköz F, Süt Çocukluğu Döneminde Geçirilen Bronşiolitin Astım Gelişimi Üzerine Etkileri

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Uzmanlık tezi, Ankara, 2020

Giriş ve amaç: Astım kronik inflamatuvar bir hastalıktır; gelişimi genetik zeminde bireysel ve çevresel özelliklerle viral enfeksiyonlar gibi spesifik olmayan pek çok faktör arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır. İyi bilinen risk faktörlerinin aksine viral etkenler ve yol açtığı sonuçlar hala belirsizliğini korumaktadır. Epidemiyolojik ve etiyolojik çalışmalar bronşiolit sonrası kimlerde yineleyici, kalıcı semptomların gelişeceğini öngörebilmek, hangisinin gelecekte astım olacağını tahmin etmek açısından önemlidir. Bu çalışmada bronşiolit neden ile yatırılan hastalarda astım sıklık ve risk faktörlerinin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza süt çocukluğu döneminde bronşiolit tanısı ile yatırılarak izlenmiş hastalar dahil edildi. Bu hastaların retrospektif olarak incelenen dosyalarından yatış verileri, prenatal-natal-postnatal özellikleri, soy geçmiş ve çevresel özellikleri önceden oluşturulmuş çalışma formuna kaydedildi. Çalışma anında altı yaşını geçmiş olan hastalara ulaşılarak astım semptomları sorgulandı. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların risk faktörleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 78'i kız (%37) ve n=132'si (%63) erkekti. **Astım geliştirme sıklığı %33 (n=70) olarak bulundu.** Bu hastaların %32'si kız ve %67'si erkekti. Astım gelişen ve gelişmeyen grup arasında cinsiyet, doğum zamanı, doğum ağırlığı, doğum şekli, mekanik ventilatör öyküsü, anne sütü alım süresi, sigara maruziyeti, anne yaşı verilerinde anlamlı fark saptanmadı. Vitamin D profleksisi almayan vakaların oranı astım olmayan ve astım olan gruplarda sırası ile %7,9 ve %20 şeklindeydi. **Vitamin D profleksisi almayanlarda astım gelişimi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p=0,01*).** Anne, baba ya da kendinden

büyük kardeşin herhangi birinde alerjik hastalığın varlığı ile astım gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Hastaların çevresel özellikleri ile (şehir merkezi, nem, evcil hayvan, yün kullanımı) astım geliştirme riski açısından anlamlı ilişki bulunamadı. RSV sezonu yatırılan hastalarla non-RSV sezonu yatırılan hastalar arasında astım gelişimi açısından anlamlı fark bulunamadı. Hastaların %86'sının ilk ve %14'ünün ikinci bronşiolit atağıydı. **'İkinci bronşiolit atağı' astım gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edildi (p=0,014 OR=2,66, %95 GA=1,216-5,846).**

Sonuç: Son araştırmalar astım gelişiminde erken dönemde viral bronşiolitin önemini desteklemektedir. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumludur. Çalışmamızın sonuçlarına göre, bireysel, çevresel ve ailesel özelliklerden hiçbiri astım gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çocuklarda bronşiolit sonrasında astım gelişmesinin altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bronşiolit, Astım, Süt çocuğu

ABSTRACT

Açıköz F, The Effects Of Bronchiolitis Infections During Infancy On The Development Of Asthma

T. C. University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Thesis, Ankara, 2020

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory disease; its development depends on the complex interaction between individual and environmental features on the genetic background and many non-specific factors such as viral infections. Unlike the well-known risk factors, viral factors and their consequences remain uncertain. Epidemiological and etiological studies are important to predict who will develop recurrent, permanent symptoms after bronchiolitis and to predict which will have asthma in the future. In this study, it was aimed to investigate the frequency and risk factors of asthma in patients hospitalized for bronchiolitis.

Materials and methods: The patients who were followed with the diagnosis of bronchiolitis during infancy were included in our study. Prenatal-natal-postnatal features, family history and environmental features were recorded in the previously created questionnaire. At the time of the study, patients over the age of six were contacted and their symptoms of asthma were questioned. The risk factors of the patients who develop asthma or not were investigated.

Findings: Seventy-eight of the patients included in the study were female (37%) and n = 132 (63%) male. **The frequency of asthma was found 33%(n=70).** Thirty two percent of these patients were female and 67% were male. There was no significant difference regarding with gender, delivery time, birth weight, delivery type, history of mechanical ventilator, duration of breastfeeding, cigarette exposure, and maternal age between the asthmatic and non-asthmatic groups. The rates of the cases not receiving vitamin D prophylaxis were 7,9% and 20 % for non-asthmatic and asthmatic groups respectively. **The development of asthma was significantly higher in those who did not receive vitamin D prophylaxis. (p = 0.01 *).** No

significant relationship was found between the presence of an allergic disease and the development of asthma in any of the parents, or older siblings. There was no significant relationship found between the environmental factors of the patients (city center, humidity, pets, use of wool) and development of asthma. No significant difference was found between patients who were hospitalized in the RSV season and those who were hospitalized in the non-RSV season in terms of the development of asthma. Eighty six percent of the patients had first attack and 14% of them had second attack for bronchiolitis. **The second bronchiolitis attack was determined as a risk factor for the development asthma (p=0,014 OR=2,66, %95CI=1,216-5,846).**

Results: Recent research supports the importance of early life viral bronchiolitis in the development of asthma. Our results are consistent with the literature. According to the findings of our study, none of the individual, environmental and familial characteristics were found as risk factors for the development of asthma. Further research is needed in order to find out the mechanisms underlying the development of asthma after bronchiolitis in the children.

Key words: Bronchiolitis, Asthma, Infancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiyolit iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı, wheezing, öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır (1). Yaşamın ilk 1 yılında alt solunum yollarının en sık hastalığıdır ve bu yaş grubunda hastaneye yatışların önemli bir payını oluşturur (2).

Astım solunum yollarında birçok hücre ve mediatörün katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). Değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlaması ile birlikte zaman ve yoğunluk açısından değişkenlik gösteren öksürük, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, wheezing gibi solunumsal semptomların hikayesi ile tanımlanır (4).

Süt çocukluğu (1-24 ay) döneminde bronşiyolit geçiren; özellikle de hastaneye yatmaya sebep olacak kadar şiddetli semptomu olanlarda tekrarlayan hışıltı ve astım gelişme riski artmıştır. Bu ilişki yaygın olarak bildirilmiş olmasına rağmen, şiddetli bronşiyolit sonrası artan bu astım insidansının altında yatan mekanizmalar net değildir (5). Bu durumu etkileyen pek çok faktör olduğu bilinmektedir. Henüz immün sistem immatür iken geçirilen viral enfeksiyonların yanı sıra bireysel birtakım faktörler (prematürite ve düşük doğum ağırlığı, immün yetmezlik, BPD, konjenital kalp hastalığı vs.) ve çevresel maruziyet (sigara maruziyeti, kalabalık aile vs.) multifaktöriyel olarak bronşiyolit sonrası astım gelişimini etkileyebilir. Fakat günümüzde hangi hışıltılı çocuğun astım olacağını öngören biyokimyasal veya genetik bir belirleyici yoktur bu nedenle tekrarlayan hışıltısı olan çocukların astım geliştirip geliştirmeyeceği; doğal prognozu belirsizdir (6).

Kalıtsal ve çevresel risk faktörlerinin ayrıntılı değerlendirilerek bu çocuklar içerisinde astım gelişme riski olanların önceden saptanabilmesi ve erken dönemde tedavi başlanması önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı süt çocukluğu döneminde

hastanede yatmış ve yatış anına kadar 2 veya daha az bronşiolit geçiren hastaların 6-8 yaşları arasında astım geliştirme sıklığını tanımlamak, astım gelişen ve gelişmeyen hastaları kıyaslayarak risk faktörlerini belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT BRONŞİOLİT

2.1.1 TANIM

Akut bronşiolit sıklıkla süt çocukluğu döneminde görülen etkenin viral olduğu; burun akıntısı, öksürük, hafif ateş gibi semptomlarla başlayıp hastalığın şiddetine göre takipne, hışıltı, göğüste çekilme burun kanadı solunumu gibi yardımcı solunum kaslarını kullanma, ekspiryumda uzama ile devam eden bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Karakteristik olarak küçük hava yollarındaki epitelin akut inflamasyonu, ödemi ve artmış mukus üretimi görülür (1,7).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Bronşiolit esas olarak 2 yaşın altındaki çocuklarda görülen bir tanıdır ve sıklığı 3-6 ay arası infantlarda pik yapmak üzere ilk 1 yaşta daha fazladır. Bu yaş grubunda yaklaşık her üç çocuğun birinde klinik bronşiolit gelişebilir ve tüm bebeklerin %2-3'ünde bu nedene bağlı yatış gerekebilir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşamın ilk bir yılındaki süt çocuklarından yıllık 100.000'den daha fazlası bronşiolit nedeni ile hastaneye yatırılmaktadır (8). Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada 2 yaş ve altındaki çocuklarda akut ASYE'ye bağlı yıllık hastaneye yatış hızınının 20.5/1000 çocuk olduğu, bunun yarından fazlasının ise (yıllık 11.2/1000 çocuk) akut bronşiolite bağlı olduğu, bronşiolit hastalarının da %41'inin RSV bronşiyoliti olduğu bildirilmiştir (9).

Bronşiolitin daha fazla görülme mevsimi RSV'ninkilere paralellik gösterir ve en çok geç sonbahar, kış ve erken ilkbaharda görülür (1). Daha çok bir yaş altında olmak üzere özellikle düşük sosyoekonomik seviyesi olan ailelerde, erkek çocuklarında, kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde, genç annenin çocuklarında daha sık görülür (10). Hastaya ait bazı risk faktörlerinin varlığında ise ağır veya komplike bronşiyolit görülebilir ve

bu olguların hastaneye yatış olasılığı daha yüksek beklenir. Bu risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, prematürelilik (özellikle<28 hafta doğum), küçük bebek (postnatal<12 hafta), yenidoğan döneminde sürfaktan tedavisi kullanımı, BPD hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik/immün baskılanma durumları, nöromusküler hastalıklar, hava yollarının konjenital ve anatomik defektleri vardır (9).

2.1.3 ETYOLOJİ

Bronşiolit viral enfeksiyon sonucu görülen bir klinik tablodur RSV olguların %50'sinden daha fazlasında etken olarak karşımıza çıkar. İkinci sıklıkla daha büyük çocukları (>12ay) etkileyen rinovirüs görülürken human metapneumovirüs, influenza, parainfluenza, bokavirüs ve adenovirüs da etken olarak görülebilir (11).

2.1.4 RİSK FAKTÖRLERİ

Bronşiolit geçirilmesini etkileyen ve klinik tablonun daha ağır olmasını kolaylaştıran birtakım faktörler vardır. Bu faktörler çevresel ve bireysel faktörler olarak iki başlıkta değerlendirilebilir (**Tablo 2.1**).

Tablo 2.1. Bronşiolit için bireysel ve çevresel risk faktörleri

| BİREYSEL | ÇEVRESEL |
|------------------------------------|--------------------------------|
| <3 ay olan infantlar | Düşük sosyoekonomik düzey |
| Düşük doğum ağırlığı | Kalabalık aile ortamı |
| Prematür doğum öyküsü | Sigara maruziyeti |
| Anne sütü almamış olma | Bakıcı tarafından büyütülme |
| Erkek cinsiyet | Kendinden büyük kardeş varlığı |
| Konjenital kalp hastalığı olanlar | |
| Nöromusküler hastalığı olanlar | |
| Kronik akciğer, BPD öyküsü olanlar | |
| İmmün yetmezlik | |
| Havayolu anormallikleri | |

2.1.5 PATOGENEZ

Bronşiolit 2 milimetreden küçük olan havayollarının inflamatuvar bir hastalığıdır ve patogenezindeki ilk olay virüsün havayolu epiteline tutunarak burada replike olmasıdır. Bu tutunma pek çok sitokin ve kemokinin üretilmesine böylece inflamatuvar hücrelerin uyarılmasına, doğal ve kazanılmış bağışıklık hücrelerinin replikasyonu sınırlandırmak için havayolu epiteline gelmesine neden olur. Antiviral cevap oluşturulurken solunum yolu epitelinde vasküler permeabilitede artış, epitelyal ödem ve nekroz, mukus üretiminde artış, silyalarda dejenerasyon oluşur. Tüm bunların sonucu olarak hava yolu lümeni temizlenemeyen nekrotik epitel ve mukus ile dolar; artmış ödem ile beraber hava yolu obstrüksiyonu gelişmiş olur (8,12).

İnfantların hava yolu anatomisindeki farklılıklar ve immatürite bronşiolit gelişimini daha kolaylaştıran faktörlerdir. Trakeal kartilajdaki ve havayolu düz has hücrelerindeki farklılıklar nedeni ile infant hava yolu çok daha kolay kollaps olma eğilimindedir. Direnç bronşiol pasajının yarıçapının 4 katı ile ters orantılıdır. Bu nedenle hava yolundaki çok az bir daralma bile belirgin bir etkilenme oluşturur. Ekspiryumda yarıçap daha küçük olduğu için obstrüksiyon hava çıkışına izin vermez; aşırı havalanma gözlenir. Tıkanıklığın tam olduğu dönemde ise atelektazi gelişir (10).

2.1.6 KLİNİK BULGULAR

Akut bronşiolit çoğunlukla hasta bireyden temas öyküsü sonrası viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başlar. Ortalama 1-3 gün süren burun akıntısı/tıkanıklığı, hafif ateş, öksürük, hışırtı gibi bulgularını takip eden hışırtı, hırıltı, hızlı nefes alma gibi alt solunum yolu tutulumunu gösteren semptomlar gözlenir. Bronşiolit iyi seyirli kendini sınırlandıran bir hastalıktır. Genellikle 3-5 gün arasında pik yapar ve 2 haftadan sonra azalarak kaybolur. Hastalığın seyri öksürükten apneye kadar uzanan değişik seviyelerde solunum yetmezliğinin görüldüğü dinamik bir süreçtir (7).

Fizik muayenede yaygın ronküsler, raller, ekspiryumda uzama, takipne, subkostal, interkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, taşikardi görülebilir. Takipne nedeni ile oral alım bozulur dehidratasyon gelişebilir. Yenidoğan ve <2 ay hastalarda bazen tek bulgu apne olabilir ve yine bu yaş grubunda hipotermi nadir değildir. Küçük havayollarının tam obstrüksiyonu nedeni ile bronşiolite özgü solunum sesleri duyulamayabilir, solunum sesleri zor duyulan bu hastalarda solunum yetmezliği bulguları iyi gözlenmelidir. Bu nedenle hastanın solunum sayısının, oksijen saturasyonunun belirlenmesi önemlidir (10).

Apne, ciddi hastalık tablosu görünümü, siyanoz, solunum sayısının >70/dakika olması, oksijen saturasyonunun %92'den daha düşükte dirençli olarak seyretmesi gibi durumlarda yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişebilir. Klinik bulgulara göre hastalığın ciddiyeti iyi belirlenmelidir (2) (**Tablo 2.2**).

Tablo 2.2. Bronşiolit şiddetinin sınıflandırılması (1)

| Değişken | Hafif | Orta | Ağır |
|--|--------------|-------------|-------------|
| Apne | Yok | Yok | Var |
| Solunum sayısı/dakika | <50 | 50-70 | >70 |
| Nabız/dakika | <140 | 140-160 | >160 |
| Retraksiyonlar | Hafif | Orta | Ağır |
| SaO₂ | >%93 | %86-92 | <%85 |
| Siyanoz | Yok | | Var |
| SaO₂>%93 için gerekli FiO₂ | | 0,21-0,4 | >0,4 |

*Saptanan en ağır kritere göre derece belirlenir.

2.1.7 TANI

Akut bronşiolitin başlangıç tanı ve değerlendirilmesinde rutin kullanılan radyolojik ve laboratuvar tetkiklerinin yeri yoktur. Üst solunum yolu enfeksiyonunun progrese olması ile başlayan öykü, ekspiryumda uzama, değişen sıklık ve karakterde ronküsler, takipne gibi fizik muayene bulguları ve ölçülebiliyorsa oksijen saturasyonu tanı için yeterlidir (7). Eşlik edebilecek bakteriyel enfeksiyon düşünülüyorsa, ciddi hastalık tablosu gelişmişse, başka tanı da düşündürebilecek öykü mevcutsa (yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis vs.), komplikasyon düşünülüyorsa (pnömotoraks, lobar pnömoni vs.) destekleyici amaçla tetkik gerekir.

Başlangıç testleri hemogram, C-reaktif protein (CRP), akciğer grafisidir (9). Hemogram ile beyaz küre sayısı ve hemoglobin değeri bakılır. Bronşiolitte beyaz küre genellikle normaldir ancak normal ya da yüksek olmasının tedaviye etkisi yoktur, anemi varlığında oksijen ihtiyacı daha yüksek olabilir. Ateşin yüksek olduğu durumlarda hemogram CRP ile beraber bakteriyel ko-enfeksiyon ya da süper-enfeksiyon açısından yardımcıdır. Akciğer grafi bulguları olarak havalanma artışı, kostalarda düzleşme, peribronşioal infiltrasyon, atelettazi gözlenebilir. Bulgular pnömoniyi taklit edebileceğinden gereği olmadığı halde hekimi antibiyotik başlamaya yönlendirebilir (2,10,12). Kan gazı oksijenizasyonu ve CO₂ retansiyonunu gösteren FiO₂ ihtiyacı >%50 olduğu durumlarda bronşiolit ciddiyeti hakkında fikir verebilecek bir testtir (2).

Etkene yönelik virolojik testler klinik yönetimi ve yatış süresini etkilemediğinden rutin tüm hastalara önerilmemektedir. Bronşiolit geçirmekteyken palivuzumab profilaksisi alan hastalarda RSV pozitifliği saptanan hastalarda profilaksi kesileceği için viral çalışma önerilir. Yine influenza salgının pik yaptığı aylarda tedavi endikasyonu olabilecek hasta grubunda PCR ya da hızlı antijen testi yapılmalıdır (13).

2.1.8 TEDAVİ

Bronşiolit kendini sınırlayan bir hastalıktır ve tedavideki ana amaç yeterli oksijenizasyonu ve hidrasyonu sağlayabilecek, komplikasyonları önleyebilecek semptomatik yaklaşımlardır (12). Oksijen saturasyonu >%92 olan, beslenme ve hidrasyonu iyi, komorbid hastalığı olmayan iyi görünümlü bebekler ayaktan izlenebilir ve hastaların büyük kısmı bu gruba girer. Hastaların %2-3'ünde bronşiolit nedeni ile yatış gerekebilir (**Tablo 2.3**) (2).

Bronşiolit tedavisinde denenmiş pek çok yöntem bulunmasına rağmen ortak kabul görmüş etkinliği kanıtlanmış yöntem varlığı tartışmalıdır. Pek çok merkezde bronkodilatör tedavi (salbutamol, epinefrin, ipratropium bromür), hipertonic salin (%3 nacl), oral ya da parenteral kortikosteroid, magnezyum sülfat, oksijen (yüksek akım, CPAP) sıklıkla kullanılmaktayken; N-asetil sistein (NAC), ribavirin, helioks, sürfaktan deneyen merkezler vardır.

Tablo 2.3. Bronşiolit yatış kriterleri (2)

Oral alımı yetersizliği (Olağan günlük oral alımının en az %50 azalması)

Oksijen saturasyonunun <%92 olduğu bebekler

Ağır bronşiolit (apne, solunum sayısının > 70 olması, siyanoz, retraksiyon varlığı)

Altta yatan komorbid durum (kardiyopulmoner hastalık, immun yetmezlik vs.)

3 aydan küçük infantlar (klinik tablo hızlı kötüleşebilir)

Toksik görünüm

Akciğer grafisinde infiltrasyon

Sosyal endikasyon (bakım verenin takip edecek yetide olmaması)

2.1.8.1 BRONKODİLATÖR TEDAVİ

Salbutamol bronşiolit tedavisinde en yaygın kullanılan beta-2 agonisttir. Düz kas hücrelerinde cAMP miktarını artırarak bronkodilatasyon yapar. Hastalarda astım atağa benzer şekilde bronkokonstriksiyon semptomları olması nedeni ile salbutamol pek çok kez denenmiş ancak bronşiolitte esas problem mukozal ödem ve lümen içi mukus birikimi olmasından dolayı etkisi olmadığı gösterilmiştir (14,15).

Epinefrin ise bronşiol düz kasları üzerine gevşetici etkisine ek vazokonstriksiyon yaparak mukoza ödemini azaltması ile bronkodilatasyon yapar. Ayaktan başvuran hastalarda hastaneye yatışı azalttığını gösteren çalışmalara karşın yatan hastalarda etkinliği kanıtlanamamıştır (16).

Bronkodilatör tedavi kısa süreli oksijenlenme ve klinik tabloda olumlu etki gösterse de hastaneye yatış, kalış süresi ve uzun dönem oksijenizasyon üzerine faydası gösterilemediğinden ayrıca maliyet-etkin olmaması, yan etki görülme sıklığının da yüksek olması nedeni ile kullanımı önerilmemektedir (7,15).

2.1.8.2 KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile hem sistemik hem de inhaler olarak bronşiolit tedavisinde denenmiştir. Ancak steroidlerin hastaneye yatış oranını, yatış süresini, yeniden hastane başvurusunu plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı görülmediğinden kullanımı önerilmemektedir (17).

2.1.8.3 HİPERTONİK SALİN

Havayolu ödemi ve bronşiol lümeninin mukus ile tıkalı olması bronşiolitteki temel mekanizmadır. Nebulize hipertonic salin (>3%) mukus tabakasına ozmotik etki ile su geçişini sağlayarak mukusu yumuşatır ve mukosilyer aktiviteyi de artırarak pasajın açılmasına destek olur (18). Ayrıca teorik olarak hava yolu ödemi de azaltacağı düşünülmektedir. Bu etkileri ile HS acil servisten değerlendirmede yatış riskini azaltacağı gibi yatırılan bebeklerde kalış süresini azaltabilir (19). Ancak

Amerikan Pediatri Akademisi bronşiolit rehberi yalnızca yatan hastalarda HS kullanımını önermekteyken (7) NİCE rehberi bronşiolit tedavisinde HS kullanımını henüz desteklememektedir (2).

2.1.8.4 MAGNEZYUM SÜLFAT

Magnezyum ile ilgili çok az çalışma bulunmakta olup bronşiolit tedavisinde intravenöz ya da inhaler magnezyum etkinliği gösterilmemiştir (20).

2.1.8.5 OKSİJEN

Oksijen saturasyonu $< \%92$ ya da solunum sıkıntısı olan hastaya oksijen desteği verilmelidir (7). Oksijen nazal kanül, basit maske, rezervuarlı maske ile uygulanabilir. Artmış solunum iş yükü olan hastalarda yüksek akım nazal oksijen (HFNC) sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) hatta endotrakeal entübasyon gerekebilir (10).

HFNC ısıtılmış, nemlendirilmiş yüksek akım oksijen sunan invaziv olmayan ventilasyon yöntemidir. Ayrıca muhtemel hava yollarında akımın etkisili ile pozitif bir basınçta uygular. Standart tedaviye yanıt vermeyen bronşiolitlerde alternatif bir tedavi olarak uygulanmakta yan etkisi az olan bu yöntem ile invaziv ventilasyon gereksiniminin azalabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (21,22).

CPAP hava yoluna sürekli pozitif basınç uygulayan invaziv olmayan mekanik ventilasyon yöntemidir. Solunum yetmezliği bulguları olan hipoksemik hastalarda entübasyondan kurtarıcı bir yöntem olabilir (23).

2.1.8.6 BESLENME VE HİDRASYON

Oral beslenmeyi iyi tolere edebilecek hastalarda (solunum sayısı $< 80/dk$, $SpO_2 > \%92$ ve retraksiyonu olmayanlar) beslenme devam edilmelidir. Solunum yetmezliği olan hastalarda oral beslenme kapatılarak intravenöz sıvı desteği başlanmalıdır.

Tablo 2.4. Whezing ayırıcı tanısı (10)

| | |
|--|---|
| Enfeksiyon -Viral RSV Rinovirus Human metapneumovirus Parainfluenza Adenovirus İnfluenza Bocavirus Coronavirus Enterovirus -Diğer Klamidya trahomatis Tüberküloz Histoplazmoz Papillomatozis | Anatomik Bozukluklar -Santral havayolu bozuklukları Laringomalazi, trakeomalazi, Laringeal, trakeal web Trakeaözofagial fistül Laringeal kleft -Ektrensek hava yolu bozuklukları ve bası Vasküler ring Mediastinal lenfadenopati, tümör Özofagial yabancı cisim -İntrensek hava yolları Havayolu bozuklukları Hemanjiom, tümör Kistik adenomatoid malformasyon Bronş ya da akciğerde kist Konjenital lobar amfizem Sekestrasyon Yabancı cisim |
| Mukosiliyer yetmezlik Kistik Fibrozis Primer Silyer Diskinezi Bronşektazi | Soldan Sağa Şanlı Konjenital Kalp Hastalıkları |
| Aspirasyon Sendromları Gastroözofagial Reflü Faringeal Disfonksiyon | İmmun Yetmezlik İga eksikliği B hücre yokluğu AIDS |
| Diğer Bronkopulmoner Displazi İntertisyel Akciğer Hastalığı Kalp Yetmezliği Anaflaksi İnhalasyon Yanıkları | |

2.2 ASTIM

2.2.1 TANIM

Astım; vücuttaki birçok hücre ve hücre ürününün rol oynadığı, hava yollarında kronik inflamasyonun değişken derecede hava yolu tıkanmasına yol açarak hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük nöbetlerine neden olduğu bir hastalıktır (4).

Şikayetler kronik inflamasyonun yol açtığı artmış hava yolu cevabı ile ilgilidir ve hastalardaki değişmeyen ortak bulgu alt solunum yollarındaki obstrüksiyondur (24). Alevlenmelerle giden bir hastalıktır ve viral solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, alerjenler, sigara dumanı gibi inhaler etkenlere bağlı ataklar tetiklenebilir. Semptomlar ve hava akımındaki kısıtlılık kendiliğinden ya da ilaç tedavisi ile düzelebilir (3).

2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Astım tüm yaş gruplarını etkileyen; en sık görülen kronik hastalıktır ve küresel bir sağlık sorunudur. Yaygınlığı özellikle çocuk yaş grubunda olmak üzere giderek artmaktadır. Prevalansı %1 ile %18 arasında değişmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü son raporlarına göre yaklaşık 300 milyon astım hastası mevcuttur. Artan prevalans özellikle kentleşmenin, batı tarzı yaşamın arttığı düşük ve orta seviye gelirli ülkelerde belirgindir (25).Türkiye’de sıklık ise Alerji İmmunoloji Derneği son verilerine göre çocukluk çağında yaklaşık %12 civarındadır.

2.2.3 RİSK FAKTÖRLERİ

Çocukluk çağı astımı gelişiminde genetik zemin üzerine eklenmiş bireysel ve çevresel risk faktörleri bulunmaktadır (**Tablo 2.5**). Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları çocuk ve yetişkinlerde *IL33*, *IL1RL1 / IL18R1*, *HLA-DQ*, *SMAD3* , *IL2RB* ve kromozom 17q21 lokusunu içeren *ZPBP2*, *GSDMB* ve *ORMDL3*

genlerinde polimorfizm tespit etmişlerdir (26)(27). Bu genler doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtının, solunum yolu epitelinin bariyer fonksiyonlarının anormalliklerini içerir ve astımın genetik zemini olduğunun bir göstergesi olabilir (24). Astımın genetik boyutunun net şekilde aydınlatılması için çok daha fazla genetik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Astım gelişimi ile kurulan en güçlü bağlantı, ailede atopi , bebeklik döneminde atopik dermatit geçirme öyküsü, artmış serum immünglobulin (Ig)E düzeyleri ve daha sonra 5 yaşında aeroalerjenlere duyarlılık arasındaki ilişkidir (28) **(Tablo 2.5)**.

Tablo 2.5. Çocukluk çağı astım gelişimi risk faktörleri (29)

Parenteral astım*

Alerji
-Atopik dermatit*
-Alerjik rinit
-Besin alerjisi
-İnhaler alerjen duyarlanması*

Ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu
-Pnömoni
-Yatış gerektirecek kadar ağır bronşiolit

Erkek cinsiyet

Soğuk algınlığı olmaksızın wheezing

Düşük doğum ağırlığı

Çevresel sigara maruziyeti

Anne sütü ile beslenmeme

Doğumda düşük akciğer fonksiyonuna sahip olma

Obezite

*majör risk faktörleri

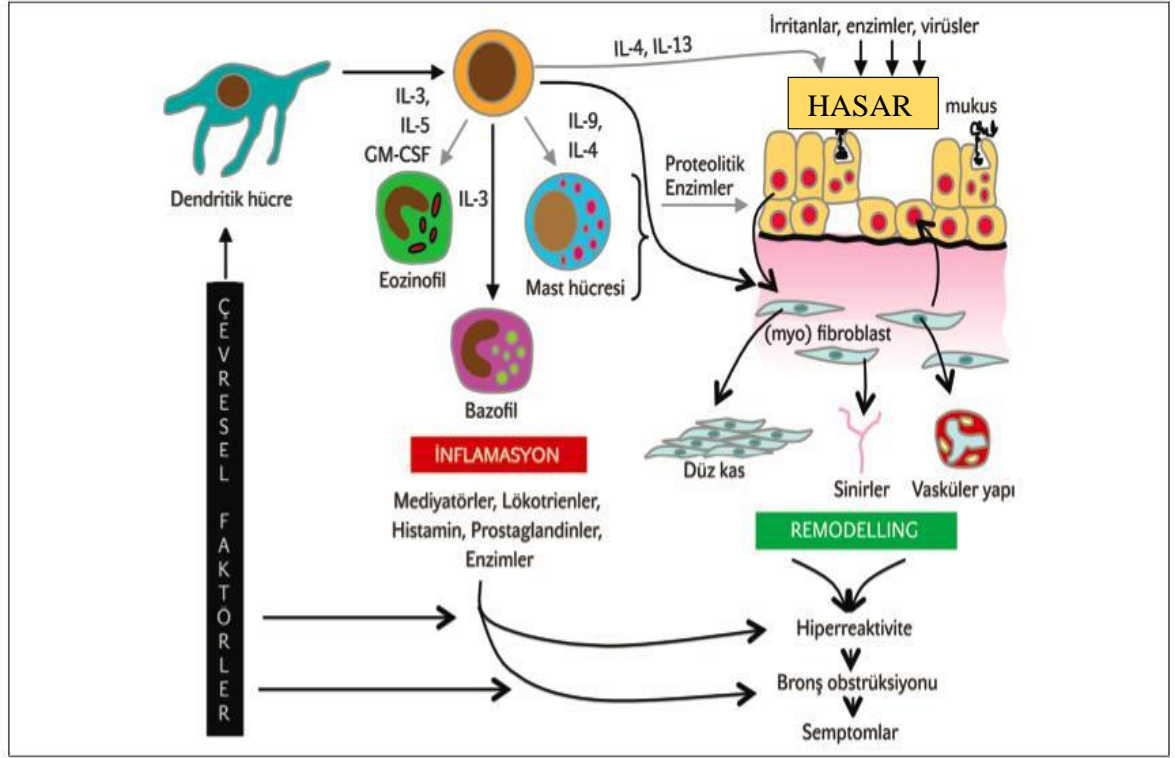
2.2.4 ASTIM PATOGENEZİ

Astım havayolunun aşırı duyarlılığı, inflamasyonu ve obstrüksiyonunu içeren heterojen bir hastalıktır ve tüm bunlar kısaca havayolunun remodelingi ile sonuçlanır. Çocuklarda astım gelişimi ile alerjik duyarlanma arasında kuvvetli bir bağ vardır (30). Öte yandan daha çok yetişkin yaşta görülen astımda atopi ilişkisi yoktur. Bu iki alt tipte eozinofilik hava yolu inflamasyonu görülürken yetişkin kohortlarında görülen daha çok nötrofilik inflamasyonla giden ve obezitede görülen fenotipik alt tip, mesleki maruziyette ortaya çıkan fenotipik alt tip gibi farklı alt başlıklar patogenezi anlamayı zorlaştırır (31).

Astımda çeşitli alerjik ve non-alerjik uyarınlar (polenler, küf, ev tozu akarı, enfeksiyonlar, soğuk hava, egzersiz, hava kirliliği) bariyer fonksiyonu bozulmuş solunum yolu epitelinde dentrik hücreler tarafından alınarak lenf nodunda T helper 0 (Th₀) hücresine antijen olarak sunulur. Treg hücrelerinin sinyal yolları ve IL-4 gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile Th₀ Th₂ hücrelerine farklılaşır. Th₂ hücreleri çeşitli sitokinler üreterek alerjiyle ilişkili inflamatuvar kaskatı başlatır ve çoğaltır. Bu sitokinler interlökin (IL)-4, IL-5, IL-9 ve IL-13'ü içerir. IL-4 ve IL-9 B hücresi proliferasyonunu indükler ve bu hücrelerin spesifik IgE üretmeleri için uyarıcıdır. IL-13, B-hücresi stimülasyonu ve IgE üretimi açısından IL-4'e benzer etkilere sahiptir, ancak ek olarak hava yolu aşırı duyarlılığını, goblet hücresi metaplazisini ve mukus hipersekresyonunu indükler. IL-5 eozinofil oluşumu, farklılaşması ve olgun eozinofil aktivasyonunda yol alır (30,32). Üretilen IgE dolaşımında mast hücreleri veya bazofil üzerinde bulunan yüksek (FcεRI) ve makrofaj, trombosit, eozinofillerde bulunan düşük (FcεRII) afiniteli IgE reseptörlerine bağlanır.

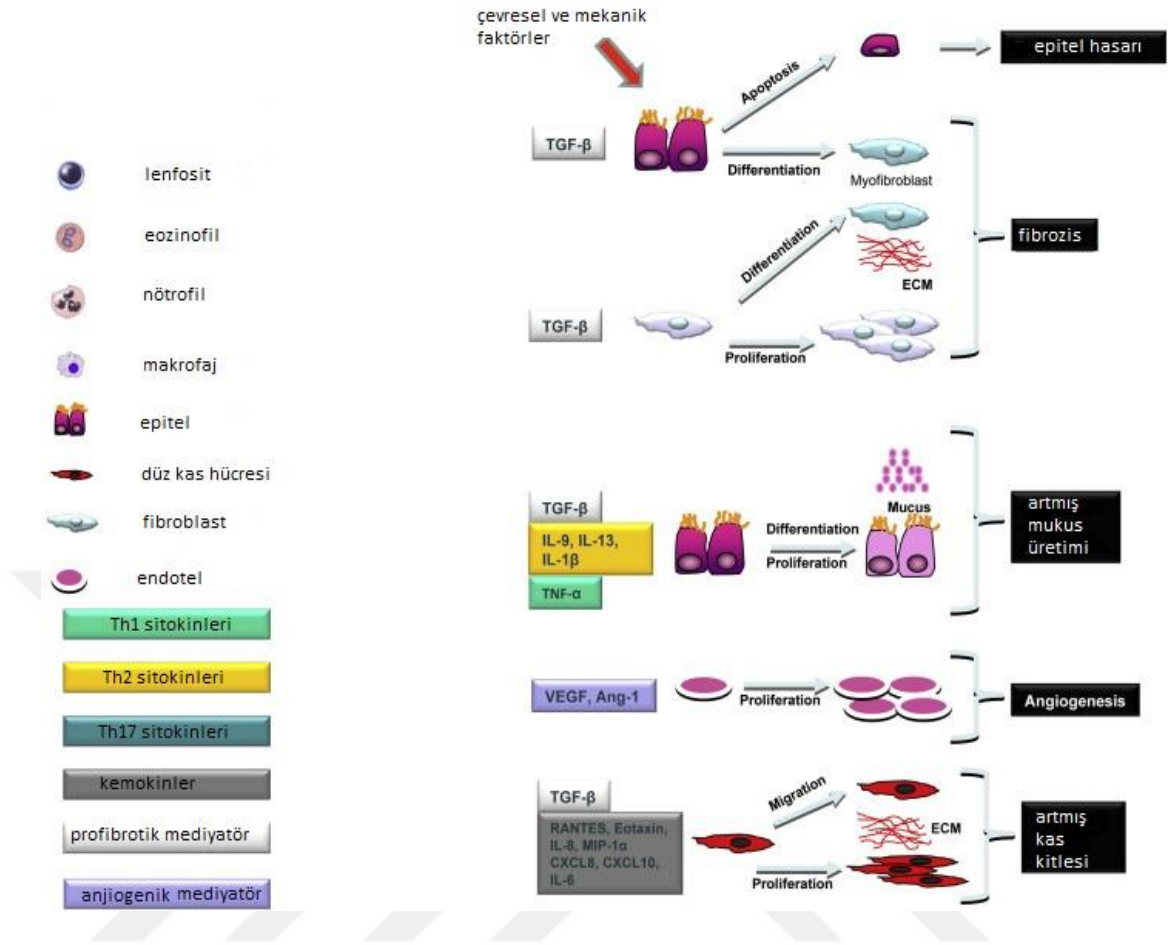
Duyarlanmış organizmada alerjenle yeniden karşılaşmada IgE aracılı Tıp 1 hipersensitivite yanıtı oluşur ve sentezlenmiş halde olan histamin, bradikinin, serotonin gibi mediatörlerin salınımına neden olur. Bu medyatörler epiteli daha da geçirgen hale getirirken düz kas kasılması, goblet hücrelerinde mukus üretiminin artması, vasküler geçirgenlikte artış ve bunların neticesinde ödeme yol açan erken tip reaksiyondan sorumludurlar. Daha geç olarak ise kaskatın başlaması ile yeni

mediatör yapımı indüklenir ve lökotrienler, prostaglandinler, tromboksan A₂, PAF (platelet active factor) salınır. Sentezlenen mediatör ve sitokinler mukoza ve submukoza inflamasyondan sorumludur (33,34)(Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Alerjen duyarlanması (3)

Astımlı hastaların büyük kısmında solunum yollarında eozinofil artmıştır. Eozinofiller majör bazik protein, eozinofilden köken alan nörotoksin, peroksidaz, katyonik protein gibi enzim ve proteinler için kaynaktır. Bu ürünler havayolu epitelinde tahribata, bronş aşırı duyarlılığına, mast hücre degranülasyonuna yol açan yollarda aracılırlar ve kronik inflamasyon ve remodeling gelişimine katkıda bulunurlar (32). Tüm bunların sonucu meydana gelen remodeling epitel hasarlanması, mukoza ödemi, artmış fibroblast/ miyofibroblast, kollajen birikimi nedeni ile subepitelyal retiküler tabakanın fibrozisi gibi çeşitli patofizyolojik özellikleri içerir. Daha şiddetli kronik astımda, hava yolu düz kasının hiperplazisi, mukus salgılayan bezlerin hipertrofisi ve subepitelyal anjiyogenez sonucunda hava yolu duvarı kalınlaşır (35) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Astımda havayolu remodelingi (35)

2.2.5 ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Astım alevlenmelerle seyreden aralıklı kuru öksürük ve ekspiratuvar wheezingin daha ön planda görüldüğü kronik bir hastalıktır. Tanının en önemli bileşeni öyküdür. Semptomlar ve hava yolu obstrüksiyonu egzersiz, alerjenler, iritan teması veya viral enfeksiyonlarla tetiklenir. Özellikle geceleri daha belirgin olan öksürüğün yanı sıra kendini daha rahat ifade edebilen büyük çocuklarda nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi küçük çocuklarda yeri tam ifade edilemeyen göğüs ağrısı sık görülen semptomlardır. Egzersiz yaparken şikayetlerin artması, genel yorgunluk (uyku problemlerine bağlı) görülebilecek semptomlardır (29). Atak aralarında hasta genellikle tamamen normaldir. Öyküde tetikleyiciye maruziyet sonrası atakların meydana gelmesi, şikayetlerin mevsime göre değişkenlik

gösterebilmesi, eşlik eden atopik dermatit, alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıkların olması, pozitif aile öyküsü tanıyı kuvvetlendirir. Semptomlar ve havayolu obstrüksiyonu kendiliğinden ya da astım tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıt olarak düzelebilir ve uzun bir süre atak tekrarlamayabilir. Diğer taraftan ataklar bazen hayatı tehdit edecek ve ölümle sonuçlanabilecek şiddette olabilir (36).

Astım düşünülen hastaya şu sorular mutlaka yöneltilmelidir (3).

- Hastanın hiç hışıltı/ wheezing atağı oldu mu?
- Eğer evet ise kaç kez hışıltısı oldu?
- Hastanın geceleri özellikle sabaha karşı uykudan uyandıracak vasıfta şiddetli öksürüğü oluyor mu?
- Hastanın egzersiz yaptıktan ya da çok gülme, ağlama gibi eylemlerden sonra wheezing, öksürüğü oluyor mu?
- Polen zamanı şikayetlerinde artış meydana geliyor mu?
- Keskin kokulu ya da sigara içilen ortamda hışıltı/ wheezing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu?
- Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu? Veya soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu?
- Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu?

2.2.5.1 5 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA ASTIM

Tekrarlayan wheezing 5 yaş altı çocuklarda sık rastlanan ve genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının sonucu olarak görülen bir durumdur. Bu hasta grubunun astım geliştirip geliştirmeyeceğini tanımlamak klinisyenler için çoğunlukla güçtür. Hışıltı fenotipleri (semptoma göre epizodik ve çoklu tetikleyicili; zamana göre geçici, persistan, geç başlangıçlı hışıltı diye sınıflandırması vardır) prognozu belirlemede ve tedavi şemasını belirlemede yetersizdir (3,4).

Bu hasta grubunda;

- Üst solunum yolu olmaksızın eforla, gülme-ağlamayla ortaya çıkan hışıltı veya öksürük olması

- Yaşlıları ile oynarken wheezing ya da öksürük nedeni ile aktivitede geri kalması
- Ebeveynlerinden herhangi birinde astım, alerjik rinit, atopi gibi alerji yönünden pozitif aile öyküsü varlığı
- Astım tedavisine yanıt alma ; tedavi kesimi semptomların yeniden başlaması astım tanısını akla getirmelidir (4).

5 yaş altı wheezingli hastalarda alternatif tanı düşündürülen bulgular (4) ;

- Büyüme gelişme geriliği
- Yenidoğan dönemi ya da çok erken başlangıç
- Solunum semptomlarına eşlik eden kusma
- Sürekli wheezing
- Astım tedavisine yanıtızsızlık
- Soğuk hava gibi tipik tetikleyicilerle ilişkisiz semptomlar
- Viral hastalık olmaksızın hipoksi
- Kardiyovasküler ya da akciğer hastalığını düşündürür fizik muayene bulguları (çomak parmak vs.)

Astım hastalarında fizik muayene ataklar arasında genellikle normaldir; atak varlığında oskültasyonda havayolu obstrüksiyon bulguları olan ronküs, ekspiryumda zorluk ve uzama duyulur. Şikayetlerin olduğu sırada fizik muayenede bronkokonstriksiyon bulgularının olmaması ayırıcı tanıları akla getirmelidir (24). Atak şiddeti arttıkça solunum yetmezliğine ait diğer fizik muayene bulguları da eklenir. Ayrıca bu hastalarda eşlik edebilecek alerjik rinit, egzama gibi bulgular gözlenebilir.

2.2.6 TANI VE YARDIMCI TESLER

Astım tanısı tipik semptomların varlığı ve akciğer fonksiyonlarını objektif olarak gösteren testlerin kombinasyonu ile koyulur (**Tablo 2.6**). Bu testlerin iki komponenti vardır; 1) Havayolu obstrüksiyonunu göstermesi 2) Obstrüksiyonun değişkenliğinin gösterilmesi (37).

Tablo 2.6. Astımda uygulanabilir testler (37)

| |
|---|
| Havayolu obstrüksiyonunu doğrulama |
| Spirometre |
| Havayolu obstrüksiyonunun değışkenliğini ortaya koyma |
| Basit ölçümler |
| PEF (Tekrarlayan ölçümler) |
| Spirometre (tekrarlayan ölçümler) |
| Tedavi yanıtı |
| Bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometrik değerlendirme |
| Başlangıç ve tedavi sonrası spirometrik inceleme |
| Bronşial provakasyon |
| Non-farmakolojik (egzersiz, zorlu solunum) |
| Farmakolojik (metakolin, mannitol, hipertonic salin) |
| DİĞER TESLER |
| Alerji testleri |
| Fraksiyonel ekshale nitrik oksit |

2.2.6.1 SPIROMETRE

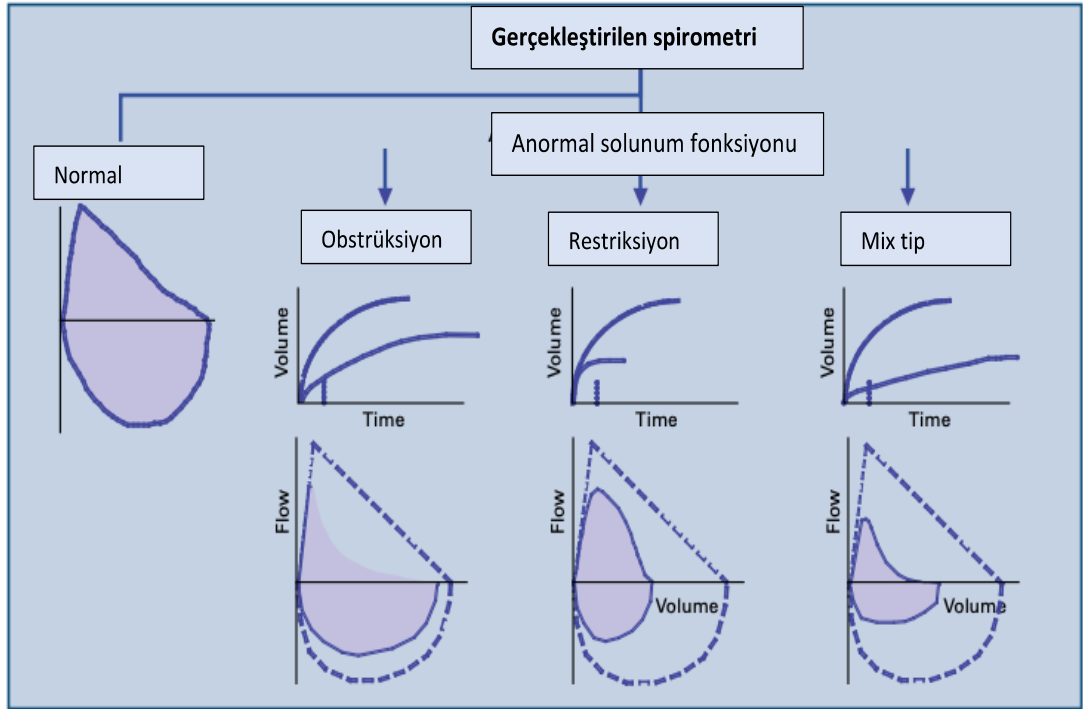
Spirometre zorlu inspirasyon ve ekspirasyon esnasında değışken akciğer volümlerinin ve kapasitelerinin aynı zamanlı ölçülmesidir (38). Uluslararası kabul görmüş çoğu astım kılavuzunda önerilen ilk basamak testidir (39). En sık kullanılan ölçüm parametreleri;

FVC: Derin inspirasyonu takiben hızlı ve güçlü ekspirasyonla çıkan hava hacmidir. Sağlıklı kişiler normal olarak akciğer hacimlerinin %80'ini 6 saniye ya da daha kısa sürede ekshale edebilir.

FEV₁: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. Normalde ilk saniyede %80 ve fazlası atılır. Genel olarak büyük hava yollarındaki kısıtlama hakkında bilgi verir.

FEF_{25-75%}: Zorlu vital kapasite manevrasının %50'sindeki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük çaplı bronşlardaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya başlar.

FEV₁/FVC: Obstrüktif ve restriktif ayırımında kullanılır. Obstrüksiyon varlığında <%80 iken restriktif hastalıklarda oran korunmuştur.



Şekil 2.3. Normal ve havayolu problemlerine göre spirometri örnekleri (40)

FEV₁ değerinin cinsiyete, yaşa, boya, etnik kökene göre beklenen değer %80'inden daha düşük olması ve FEV₁ / FVC oranının %80'den düşük olması havayolu obstrüksiyonunu gösterir (41).

Astımda obstrüksiyonun geri dönüşümlü olması en önemli parametrelerden biridir. Hastaya 200-400 mikrogram salbutamol ya da 500 mikrogram terbutalin verilmesinden sonra yapılan ölçümde FEV₁ değerinin %12 veya 200 ml üzerinde artış göstermesi astımın reversibl bronkokostrüksiyon yaptığı klinik kanıttır (3,4,39)

2.2.6.2 PEFmetre

Spirometrenin daha basite indirgenmiş hali ile evde kolayca uygulanabilen şeklidir. Düzenli kullanımda sabah ve akşam 3 kez ölçüm yapılarak en yüksek değerler kaydedilir. Sabah ve akşam değerleri arasında %20 den daha fazla fark olması astım ile uyumludur (41). Ancak çocuklardaki sonuç güvenilirliği tartışmalıdır (42).

2.2.6.3 BRONŞİAL PROVOKASYON

Klinik bulgular astımı kuvvetle düşündürmesine rağmen yapılan spirometrik testler normal saptanabilir. Bu hastalara bronş duyarlılığını arttıran metakolin, histamin, adenzin, prostaglandin gibi farmakolojik maddelerle ya da soğuk hava, egzersiz, hipertonic salin inhalasyonu gibi fiziksel uyaranlar verilir. Bronşial hiperreaktivitede sağlıklı kişilerde semptom oluşturmayacak miktardaki iritanlara aşırı yanıt gelişir. Test sırasında başlangıca göre FEV₁ de %20 den daha fazla düşüş olması astım düşündürür (3,37).

2.2.6.4 DİĞER TESTLER

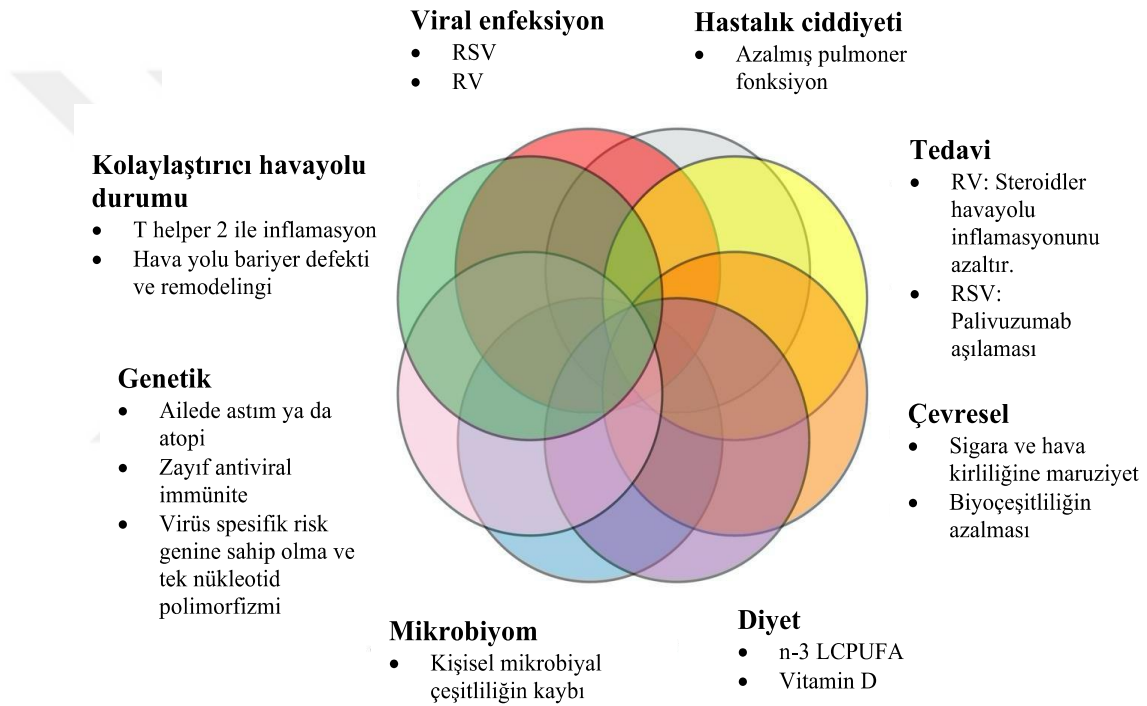
Hemogramda bakılan eozinofili tanı için spesifik olmasa ayırıcı tanıda destekleyicidir. Akciğer grafisi astımlı hastalarda semptom olmadığı zamanlarda genellikle normaldir; pnömoni, kronik akciğer hastalığı, pnömotoraks gibi tanılardan ayırt etmek için kullanılır. IgE ölçümü ayırıcı tanı ve anti-IgE tedavisi başlanması için gereklidir.

2.2.7 BRONŞİOLİT ASTİM İLİŞKİSİ

Süt çocukluğu döneminde geçirilen bronşiolit sonrası astım gelişme riski artmıştır. Astım gelişiminde hastanın doğuştan gelen premorbid özelliklerinin mi yoksa bronşiolitin tetiklediği değişimlerin mi daha etkili olduğu halen tartışmalıdır

(43). Bu durumun mekanizması tam aydınlatılmamış ve çeşitli patofizyolojik olaylarla ilişkilendirilmiştir (5).

Bronşiolit hemen daima viral enfeksiyonlarla ilişkilidir en sık RSV ve bunu takip eden RV etken olarak karşımıza çıkar. Bu virüslerin neden olduğu solunum yolu hastalıkları daha sonra gelişen astım ile ilişkilidir ama nedensellik henüz açık değildir. Viral virülans faktörleri, kişisel risk faktörleri ve çevresel maruziyetler (Şekil 2.4) arasındaki karmaşık etkileşimin sonucu astım gelişir (44).



Şekil 2.4. Virüs kaynaklı hırıltı ve sonrasında astım gelişiminde etkisi olan faktörler (45)

2.2.7.1 VİRAL ENFEKSİYONLAR

RSV

Solunum sinsityal virüsü *Paramyxoviridae* familyasının orta büyüklükte negatif sarmallı bir RNA virüsü olup, esas olarak çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Yaşamın ilk bir yılı içinde tüm bebeklerin yaklaşık yarısını enfekte eder ve iki yaşına kadar da neredeyse tüm bebekler RSV enfeksiyonu

geçirir (46). Bebeklik ve erken çocukluk döneminde RSV enfeksiyonunun klinik semptomları son derece değişkendir. 3 aydan küçük bebekler, kronik akciğer hastalığına sahip olanlar, prematür doğum öyküsü olanlar, konjenital kalp ya da nöromusküler hastalığı olanlar daha ağır semptomlara sahiptirler.

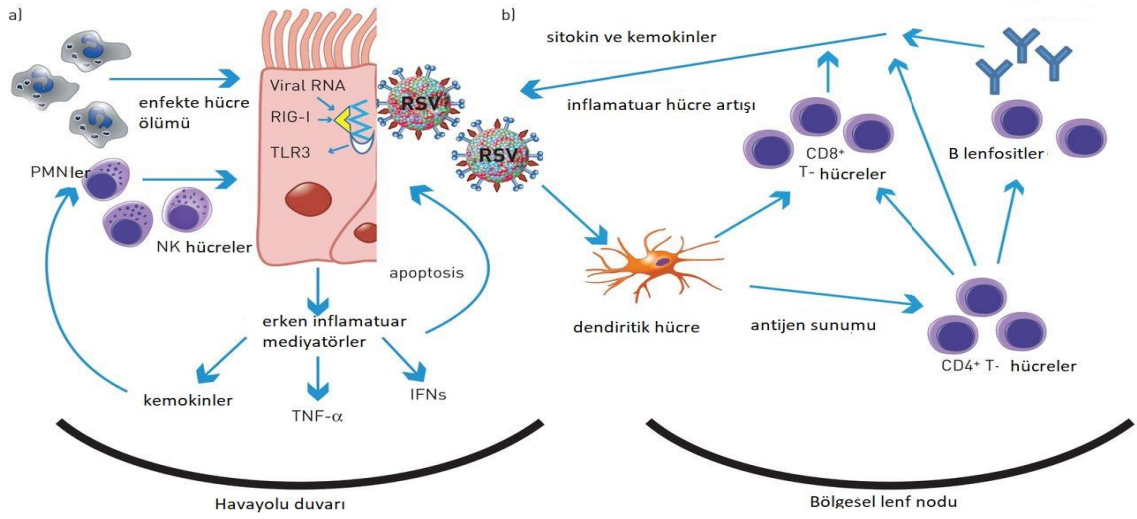
RV

Rinovirüsler; Picornavirida ailesinin *Enterovirus* cinsinden küçük, zarfsız, tek zincirli RNA virüsleridir. Enfeksiyonları yıl boyunca görülmekle beraber en sık sonbahar ve ilkbahar döneminde görülür. Sıklıkla soğuk algınlığına neden olan etken olarak bilindiğinden dolayı uzun yıllar bronşiolitteki ve astım alevlenmesindeki yeri göz ardı edilmiş önemi son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır (47).

2.2.7.2 RSV ve RV SOLUNUM YOLU PATOFİZYOLOJİSİ

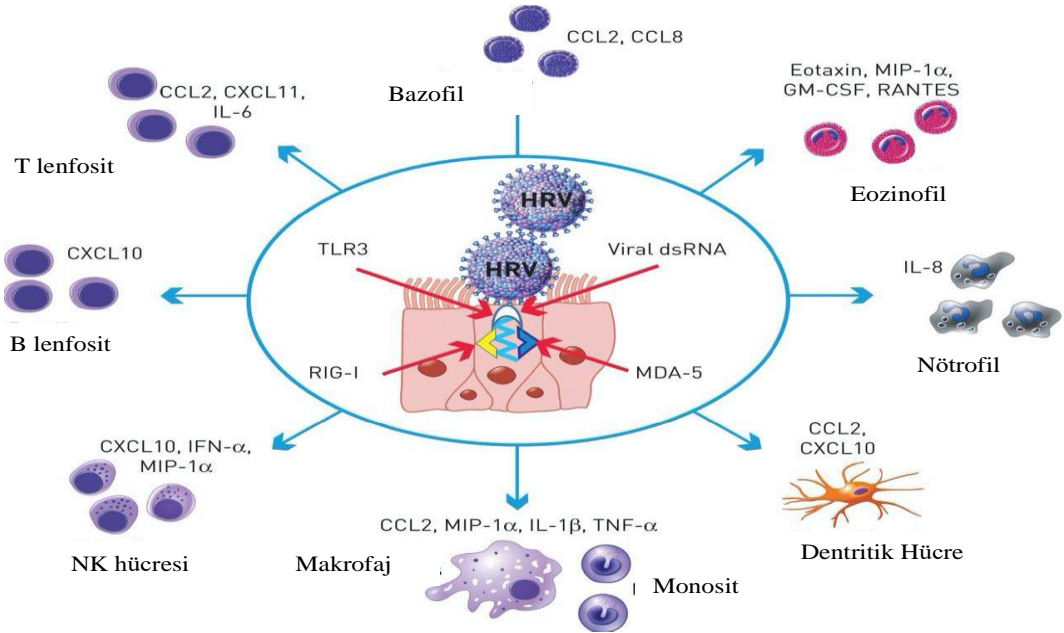
Her iki virüste doğrudan temas ya da damlacık yolu ile bulaşır; üst solunum yolu ve büyük hava yollarına tutunurlar. RSV büyük hava yollarının yanı sıra daha küçük hava yolları ve tip 1 pnömositlere de tutunabilir. Toll like reseptör-4 (TLR4) RSV'nin proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesinde, bağışıklık yanıtın oluşturulmasında aracılık eden reseptörlerken (5), RV tutunmasından sonra ise TLR2, TLR3, TLR7, TLR8 ve retinoik asit ile indüklenebilir gen I-benzeri reseptörler bu görevi görür (48,49).

Bu reseptörler, tip I ve tip III interferonların ve inflamatuvar sitokin genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini (örneğin interferon düzenleyici transkripsiyon faktörü 7 ve nükleer faktör κB) aktive ederler (50). Epitelin enfekte olması ile doğal immün yanıt (tip I ve tip III interferon salınımı) çok hızlı bir şekilde devreye girer (51). Her iki virüs sonrası epitelden ve enfeksiyon bölgesine gelen monosit, makrofaj ve dentrik hücrelerden çeşitli sitokinler (IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18ve IFN-γ), granülosit makrofaj koloni stimulating faktör (GM-CSF), regulated on activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), kemokinler (CCL3, CCL5, CXCL8 ve CXCL10) sentezlenir ve salınır (51,52).



Şekil 2.5. RSV enfeksiyonu ve salınan sitokinler (51)

RSV enfeksiyonu sonrası sentezlenen ve salınan sitokinler (Şekil 2.5) nötrofilleri ve natural killer (NK) hücrelerini aktive ederek viral replikasyonu ve virüsün komşu hücelere yayılmasını önlemek için apoptozu tetikler. Dentrik hücreler ise viral antijenleri CD4+ T lenfositlere sunar; CD8+ T lenfositler ve B lenfositler aktive olur; hava yolu inflamasyon kaskatı sürdürülür (53).



Şekil 2.6. RV enfeksiyonu sonrası sentezlenen ve salınan sitokinler (51)

Enfeksiyonu takiben hava yolu bronşiyal epitel hücreleri, inflamatuvar ve immüno-efektör hücrelerin alımını ve aktivasyonunu destekleyen çeşitli sitokinler ve kemokinler üretir (**Şekil 2.6**). T- ve B-hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler, makrofajlar ve monositler, dendritik hücreler, eozinofiller, bazofiller ve nötrofiller kemokin ve sitokinlerle uyarılır (51).

RSV RV'ye göre hava yolunda epitelinde apoptoz ve hücre hasarı daha çok tetiklerken (54); her iki virüsün uyardığı antiviral yanıt neticesinde havayolu epitelinde ödem, artmış mukus üretimi, vasküler geçirgenlik artışı olur. Bronşiyal obstrüksiyon gelişerek hırıltı meydana gelir (8).

2.2.7.3 RSV BRONŞİOLİTİ SONRASI ASTIM GELİŞİMİ

RSV bronşioliti astım gelişim riskini artırır. Özellikle daha küçük aylarda henüz immün sistem ve akciğer fonksiyonları tam gelişmeden geçirilen enfeksiyonlarda risk artmıştır (55). Bağışıklık sistemin regülasyonu ile ilgili genlerdeki polimorfizmler RSV bronşiolit sonrası astım için risk oluşturur (5). Muhtemel mekanizma antijene yönelik verilen Th₁/Th₂ bağışıklık yanıtın Th₂ yönünde ilerlemesiyle oluşmaktadır (44). Şiddetli RSV bronşiolitinde monosit ve solunum yolu epitelinde IFN- γ ekspresyonu azalır. IFN- γ Th₁ yönünde farklılaşmayı sağlarken azalması durumunda Th₂ artışı IL-4 artışına ve B lenfositlerden IgE sentezine neden olur. IgE aracılı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir (56). Ayrıca IFN- γ doğrudan antiviral etkiye sahiptir; doğal öldürücü (NK) hücrelerinin ve CD8⁺ sitotoksik T lenfositlerin (CTL) sitolitik aktivitesinin uyarılmasında özellikle önemlidir (57). RSV enfeksiyonu sırasında monositler tarafından zayıf IFN- γ üretiminin, akut dönemde düşük T lenfosit sayısının şiddetli RSV enfeksiyonuna neden olduğu ve daha sonra astım gelişimine zemin olduğu tahmin edilmektedir (57).

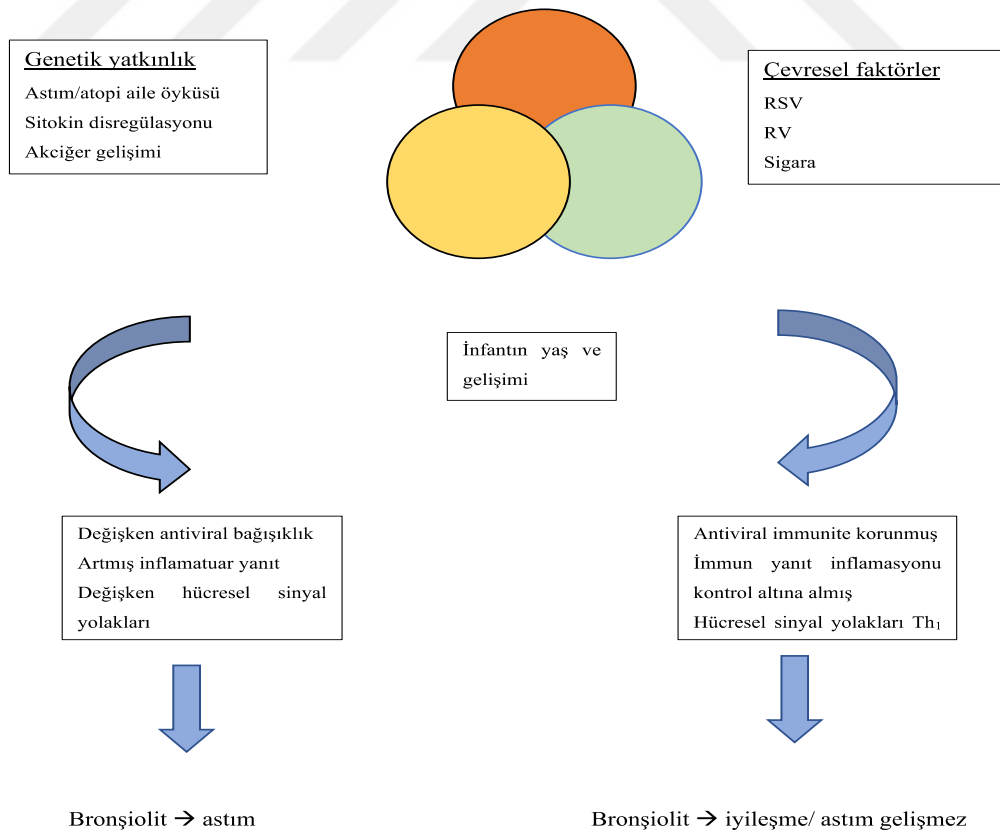
2.2.7.4 RV BRONŞİOLİTİ SONRASI ASTIM GELİŞİMİ

RV enfeksiyonu sonrası astım gelişimi RSV'nin aksine daha büyük çocuklarda (>12 ay) artmış sıklık ile ilişkilendirilmiştir. Mekanizması hala net olmasada alerjik duyarlanma ile RV arası bağ daha fazla kurulmuş ve alerjen maruziyeti yaşla birlikte

arttığından dolayı astım geliştirme sıklığının arttığı tahmin edilmektedir (58). RV ilk olarak epitel bariyerinin bozulmasına ve daha derin katmanlarda daha fazla çoğalarak inflamasyonun uyarılmasına; bozulmuş bariyerden daha fazla alerjen ve bakteri invazyonuna; hem hava yolu duyarlılığının artmasına hem de vasküler endotelial growth faktör, TGF- β ve kemoatrakların salınımını uyararak hava yolu düz kasının remodelingine neden olabilir

(59–61). İkinci olarak epitelden TSLP, IL-25, IL-33 salınımını indükleyerek dendritik hücrelerin, T lenfositlerin Tip 2 inflamasyon yönünde farklılaşmasına ve astım ile ilişkili sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-13 salınımına neden olabilir (62). Üçüncüsü RV enfeksiyonu astım duyarlılık genlerinin ekspresyonunu düzenleyebilir (63). 17q21 lokusundaki polimorfizmlerin RV enfeksiyonu sonrası astım gelişimi ile ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (64).

Sonuç olarak bronşiolit sonrası astım gelişimi tek bir mekanizma ile açıklanamamış muhtemel çevresel, bireysel, viral ve immünolojik mekanizmaların karmaşık etkisi ile gelişmektedir (**Şekil 2.7**) (5).



Şekil 2.7. Çevre-gen etkileşiminin olası bronşiolit sonrası astım geliştirme yolu (5)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TİPİ VE GRUBU

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Süt Çocuğu Kliniği, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniklerine 2011-2013 yılları arasında ICD kodu ‘akut bronşiolit’, ‘viral bronşiolit’, ‘bronkopnömoni’ tanıları girilerek yatırılmış ve yatış anında 1-24 ay yaş aralığında olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma bu hastaların geçmişe yönelik verilerinin incelenip 6-8 yaş aralığında astım sıklığının araştırıldığı retrospektif kohort çalışmadır. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda 08.04.2019 tarih ve 2019-09 sayılı karar ile onaylanmıştır (**Bkz.Ek-1**). Çalışmaya alınacak hastalar aşağıdaki kriterleri karşılayıp karşılamadıklarına göre belirlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 1-24 ay arasında bronşiolit nedeni ile hastanede yatmış olması (2 veya daha az)
- Çalışma esnasında 72-96 aylar arasında olması
- Çalışmaya katılma rızasının olması

Çalışma grubundan dışlanma kriterleri:

- Sürekli ilaç kullanımı
- Kronik hastalık öyküsü (bronkopulmoner displazi gibi kronik akciğer hastalığı olanlar, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, konjenital kalp gibi kardiyak nedenlere sahip olanlar, epilepsi sendromları, hipoksik iskemik ensefalopati gibi nörolojik problemi olanlar, kronik ishal, malabsorbsiyon sendromları gibi gastroenterolojik problemleri olanlar, doğuştan metabolik hastalığı olanlar)
- Yatış anına kadar 3 veya daha fazla hisşilti atağı geçirmiş olanlar

3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

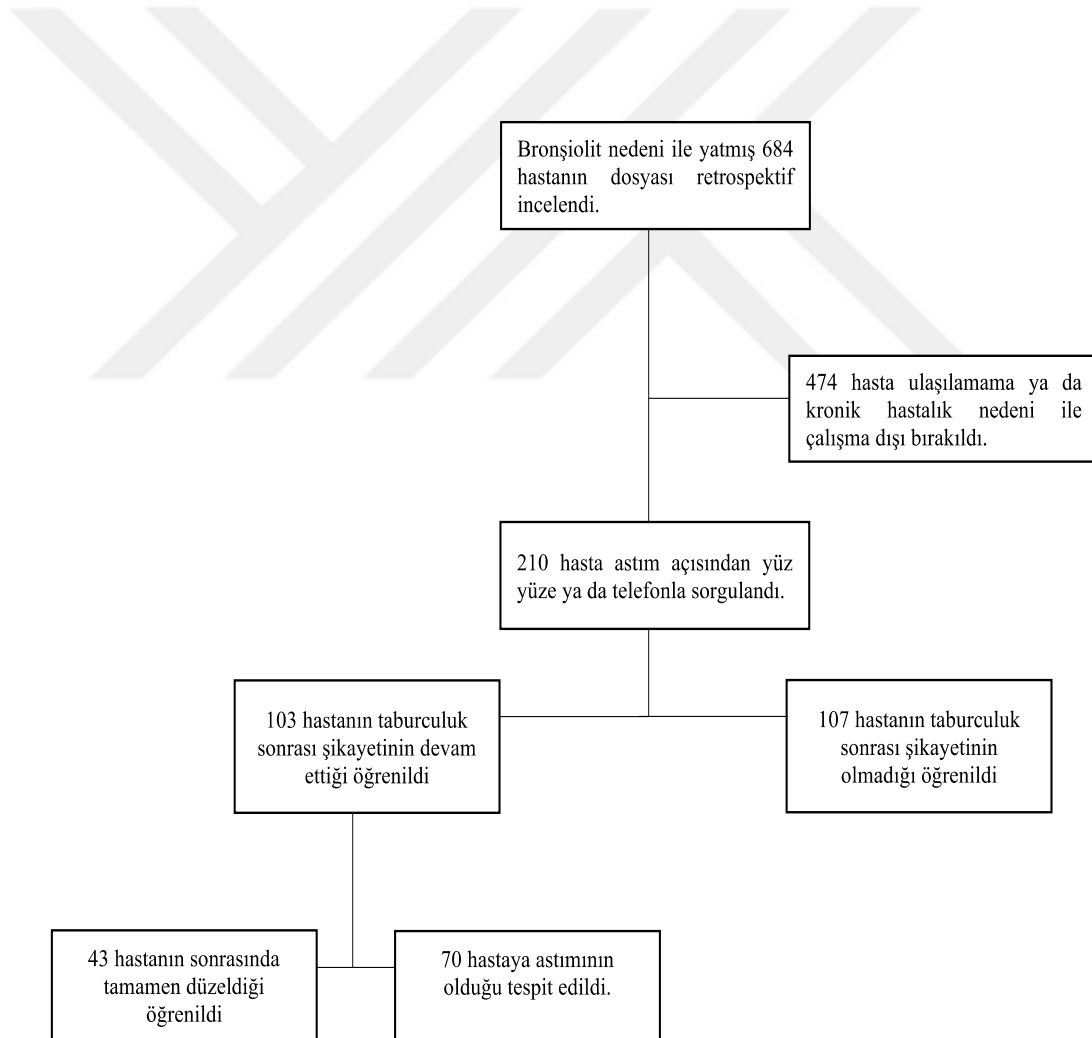
Çalışmaya dahil edilen hastaların yatış verilerine hastane arşivinden ulaşılmış ve hariç tutma kriterlerinden birine sahip olması ya da adres ve telefon verilerine ulaşılamaması nedeni ile çalışma dışı bırakılan hastaların dışında kalan hasta grubuyla çalışmanın yapılması planlandı. Hastaların retrospektif olarak incelenen dosyalarından hastanın cinsiyeti, yatışı esnasındaki yaşı, hastanede kalış süresi, uygulanan tedaviler, prenatal-natal-postnatal öyküsü, soy geçmiş öyküsü, varsa viral çalışması, yaşadığı çevreyle ilgili veriler, kaçınıcı hışıltı atağını geçirdiği önceden oluşturulmuş çalışma formuna kaydedildi (**Bkz.Ek-2**). Hastalara telefonla ulaşılarak hastaneye kontrole çağırıldı. Hastaların bir kısmının ise aileleriyle telefon görüşmesi sağlandı. Astım açısından araştırılan hastanın ailesel, çevresel faktörler ve tetikleyiciler sorgulandı. Hastanede yüz yüze görüşme sağlanan hastaların fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Son 3 yıl içinde hiçbir şikâyeti olmayan (hışıltı, gece öksürüğü, eforla tetiklenen öksürük ve dispne gibi) hastaların astım olmadığı kabul edildi. Alerji takibinde olan veya takipsiz ama son 3 yıl içinde solunum problemi nedeni ile acil başvurusu olan veya inhaler alma öyküsü olan veya hastanede yatış öyküsü olan hastalar astım olarak dahil edilirken son 1 senede şikâyeti olmayan ya da inhaler kullanım öyküsü olmayanlar remisyonda kabul edildi. Astım gelişen ve gelişmeyen hastalar kıyaslanarak risk faktörleri açısından incelendi.

3.3 VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sayı ve yüzde) bulunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. İki grup karşılaştırılırken normal dağılan sayısal değişkenlerde student t test, normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ve Fisherexact test yapıldı. Astım gelişmesi için risk faktörü analizi yapılırken potansiyel risk faktörü olabilecek değişkenlerle (yaş, cinsiyet, doğum şekli gibi) önce tek değişkenli logistik regresyon daha sonra çok değişkenli logistik regresyon testi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical PackageforSocialSciences- SPSS 17” (Chicago, ABD) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

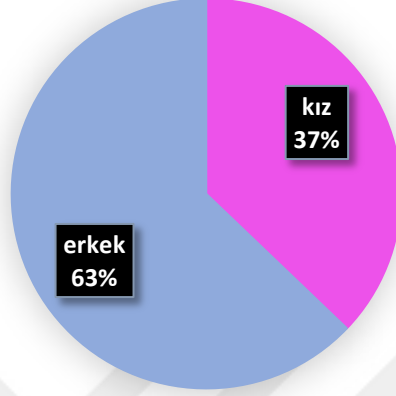
Çalışma için 2011-2013 yılları arasında yaşları 1-24 ay arasında değişen akut bronşiolit tanısı ile yatırılmış 684 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Bu hastaların; tekrarlayan bronşiolit (3 veya daha fazla), konjenital kalp hastalığı, BPD, metabolik hastalık, telefonuna ulaşamama gibi nedenlerle 474 tanesi çalışma dışı bırakıldı ve 210 hasta ile çalışma yürütüldü. Çalışma yapılan hastaların %31'i (n=65) ile yüz yüze görüşme yapıldı %69'una (n=145) telefon görüşmesi yapıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması

4.1 TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların %37'si (n=78) kız ve %63'ü (n=132) erkekti (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Bronşiolit geçiren hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında 185'i (%88,1) term ve 25'i (%11,9) preterm doğum öyküsüne sahipti. Yüz yirmi bir hasta (%57,6) normal spontan vajinal yol ile ve 89 hasta (%42,4) sezaryen ile doğmuştu. Sadece 6 hastada (%2,9) yenidoğan döneminde mekanik ventilasyon öyküsü vardı. On dokuz hasta (%) gebelikte annesinin sigara kullanımına maruz kalmıştı. Bu dönemde vitamin D profilaksisi alan hasta sayısı 188 (%88,1) olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Bronşiolit geçiren hastaların özgeçmiş özellikleri

| | | N | % |
|-----------------------------|---------|-----|------|
| Doğum zamanı | Term | 185 | 88,1 |
| | Preterm | 25 | 11,9 |
| Doğum şekli | NSVY | 121 | 57,6 |
| | C/S | 89 | 42,4 |
| MV öyküsü | Yok | 204 | 97,1 |
| | Var | 6 | 2,9 |
| Gebelikte sigara maruziyeti | Yok | 191 | 91 |
| | Var | 19 | 9 |
| Vitamin D kullanımı | Yok | 25 | 11,9 |
| | Var | 185 | 88,1 |

Hastaların soy geçmiş özelliklerine bakıldığında annenin gebelik yaşı ortalaması $26,8 \pm 5,4$ 'di. Anne ile baba arasında akrabalık olan hasta sayısı 40'tı (%19). Annelerin 29'unda (%13,8) tanesinde alerjik rinit ve 16'sında (%7,6) astım mevcutken; babaların 12'sinde (%5,7) alerjik rinit ve 5'inde (%2,4) bilinen astım hastalığı mevcuttu. Anne-baba ya da kendinden büyük kardeşin en az birinde alerjik hastalık (astım ve/veya alerjik rinit) olan hasta sayısı 63'tü (%42,3). Hastaların 165'inin (%88,6) kendinden büyük en az bir kardeşi vardı (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Bronşiolit geçiren hastaların soy geçmiş özellikleri

| | | N | % |
|-------------------------------|-----|-----|------|
| Akrabalık | Yok | 170 | 81 |
| | Var | 40 | 19 |
| Annede alerjik rinit | Yok | 181 | 86,2 |
| | Var | 29 | 13,8 |
| Annede astım | Yok | 194 | 92,4 |
| | Var | 16 | 7,6 |
| Babada alerjik rinit | Yok | 198 | 94,3 |
| | Var | 12 | 5,7 |
| Babada astım | Yok | 205 | 97,6 |
| | Var | 5 | 2,4 |
| Kardeşte alerjik rinit | Yok | 151 | 90,4 |
| | Var | 16 | 9,6 |
| Kardeşte astım | Yok | 149 | 89,2 |
| | Var | 18 | 10,8 |
| Kendinden büyük kardeş | Yok | 45 | 21,4 |
| | Var | 165 | 88,6 |

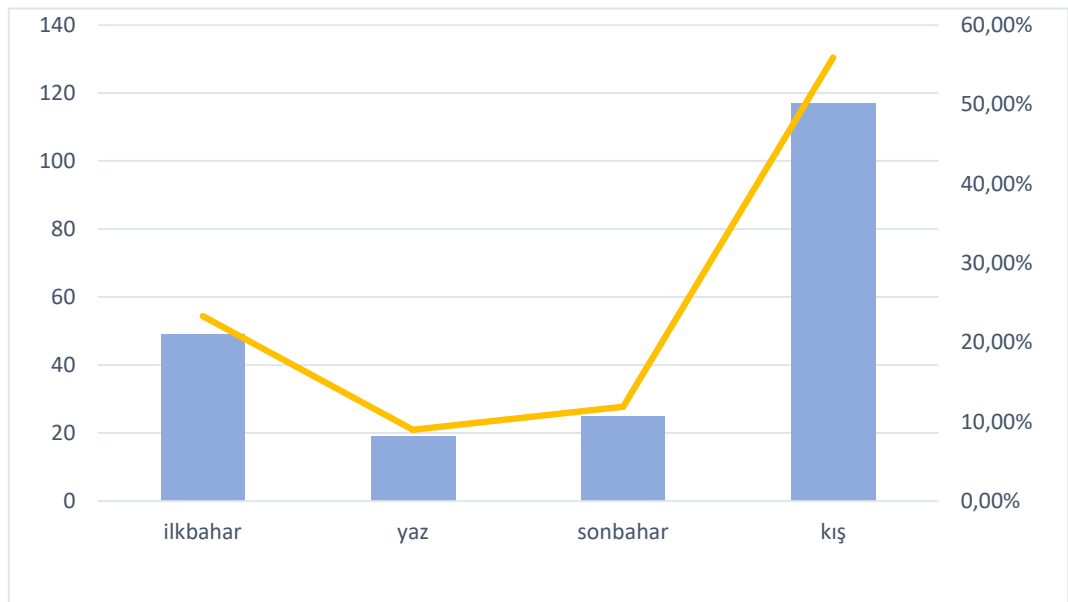
Hastaların yaşadıkları çevresel özelliklerde ise neredeyse tamamı şehirde yaşamaktaydı (%97,1). Gecekonuda yaşayan hasta sayısı 39 (%18,6); sobalı evde oturanların sayısı ise 43'tü (%20,5). Otuz yedi hastanın (%17,6) evi rutubetliydi. Evcil hayvanı (kedi, köpek, kuş) olan hasta sayısı 13'tü (%6,2). Yaklaşık yarısında (%48,1) evde yün kullanımı mevcuttu. Hastalık anında annelerin 29'u (%13,8) sigara kullanırken; babalarda bu rakam 110'du (%52,4) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Hastalık anında çevresel özellikler

| | | N | % |
|-----------------|-----------|-----|------|
| Yaşanılan yer | Şehir | 204 | 97,1 |
| | Köy | 6 | 2,9 |
| Ev tipi | Apartman | 171 | 81,4 |
| | Gecekondu | 39 | 18,6 |
| Isınma | Kalorifer | 167 | 79,5 |
| | Soba | 43 | 20,5 |
| Rutubet | Yok | 173 | 82,4 |
| | Var | 37 | 17,6 |
| Evcil hayvan | Yok | 197 | 93,8 |
| | Var | 13 | 6,2 |
| Yün | Yok | 109 | 51,9 |
| | Var | 101 | 48,1 |
| Maternal sigara | Yok | 181 | 86,2 |
| | Var | 29 | 13,8 |
| Paternal sigara | Yok | 100 | 47,6 |
| | Var | 110 | 52,4 |

4.2. YATIŞ ÖZELLİKLERİ

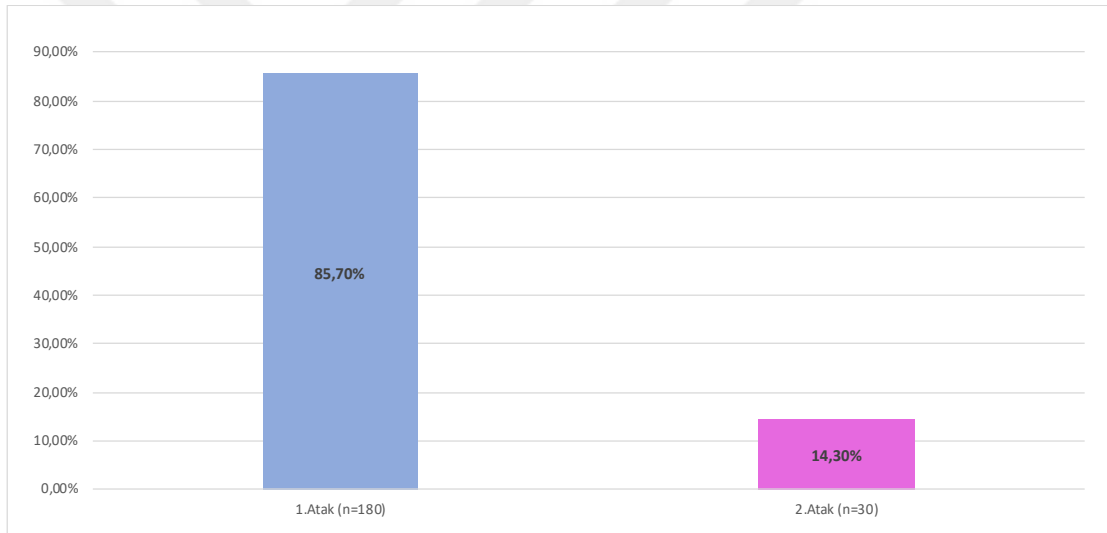
Bronşiolit nedeni ile yatırılan hastaların ortalama yatış yaşları 7,3 ay (1-22 ay) ve ortalama yatış süreleri 6,7 (1-18 gün) gündü. Yatış durumunun mevsimlere göre dağılımlarına bakıldığında %55,9'u kışın; %22,3'ü ilkbaharda; %11,9'u sonbaharda ve %9'u yaz mevsiminde yatmıştı (**Şekil 4.3**).



Şekil 4.3. Bronşiolit yatışının mevsimsel dağılımı

Yatırılan hastaların ortalama hemogloblin değeri 10,9' g/dl'ydi. Altı ayın altında 8 hastanın anemisi bulunurken (hemogloblin sınırı bu yaş grubu için 9,5 g/dl alındı) 6 ay-2 yaş arasında ise 31 hastanın (hemogloblin sınırı bu yaş grubu için 10,5 g/dl alındı) yaşına göre anemisinin olduğu görüldü. Ortalama lökosit sayısı ile 13,884 $10^3/mm^3$ şeklindeydi. Yüz sekiz hastanın lökositozu mevcuttu. Hastaların ortalama trombosit sayısı 383352 $10^3/mm^3$ şeklindeydi. Eozinofil yüzdesi ortalama 1,2 iken 16 hastanın yüzdeye göre eozinofilisi mevcuttu. Mutlak eozinofil sayılarında ise ortalama 147 ve CRP ortalamaları 1,3 mg/dl şeklindeydi.

Çalışmadaki hastaların 180'inin (%85,7) 1. atağı ve ve 30'unun %14,3'ünün 2. atağıydı (**Şekil 4.4**).



Şekil 4.4. Atak sayısı (yatış anına kadar)

Hastaların tamamında yatışında inhale salbutamol kullanılmıştı. Ayrıca %61,9'unda sistemik steroid ve %79,5'unda en az bir antibiyotik tedaviye eklenmişti. İpratropium bromür (%7,1), inhale adrenalin (%6,2), IV magnezyum (0) ve inhale steroid (%1,4) denenen hasta sayıları oldukça düşüktü. Olguların 163'ünde (%79,5) antibiyotik kullanılmışken 56 hastada en az 2 antibiyotik bir arada kullanılmıştı (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Kullanılan ilaçlar

| İlaç | | N | % |
|--------------------|----------------|-----|------|
| Salbutamol | Evet | 210 | 100 |
| | Hayır | 0 | 0 |
| İpratropium Bromür | Evet | 15 | 7,1 |
| | Hayır | 195 | 92,9 |
| İnhale adrenalin | Evet | 13 | 6,2 |
| | Hayır | 197 | 93,8 |
| Magnezyum IV | Evet | 0 | 0 |
| | Hayır | 210 | 100 |
| İnhale Steroid | Evet | 3 | 1,4 |
| | Hayır | 207 | 98,6 |
| Sistemik Steroid | Evet | 130 | 61,9 |
| | Hayır | 80 | 38,1 |
| Antibiyotik | Evet | 167 | 79,5 |
| | SAM* | 85 | 49,7 |
| | Klaritromisin* | 109 | 63,7 |
| | Sefotaksim* | 27 | 15,8 |
| | Seftriakson* | 2 | 2 |
| | Hayır | 43 | 20,5 |

Hastaların 59'unun (%28) yatış esnasında ya da daha sonrasında en az 1 alerjik hastalığa (alerjik rinit (%20), atopik dermatit (%13), besin alerjisi (%3,3), ilaç alerjisi (%2,4) sahip olduğu tespit edildi (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5. Eşlik eden diğer alerjik hastalıklar

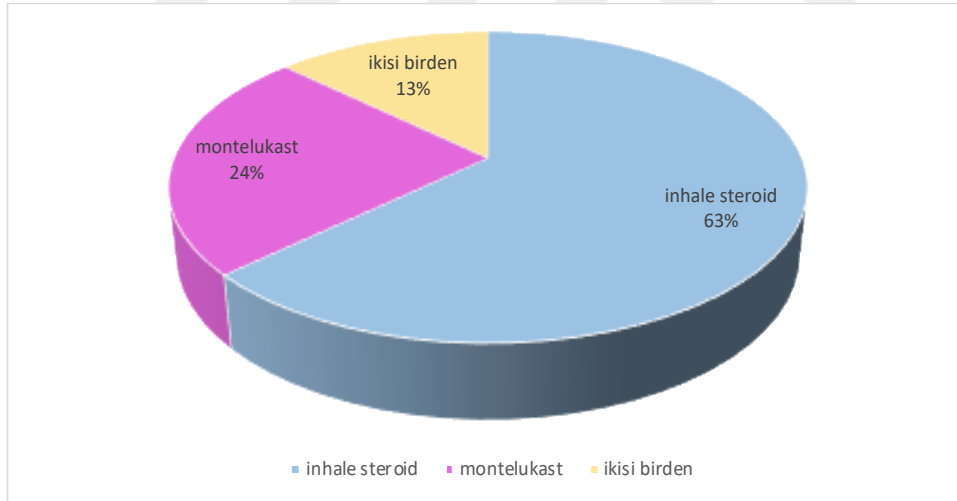
| | | N | % |
|-----------------|-----|-----|------|
| Alerjik rinit | Yok | 168 | 80 |
| | Var | 42 | 20 |
| Atopik dermatit | Yok | 197 | 93,8 |
| | Var | 13 | 6,2 |
| Besin alerjisi | Yok | 203 | 96,7 |
| | Var | 7 | 3,3 |
| İlaç alerjisi | Yok | 205 | 97,6 |
| | Var | 5 | 2,4 |

Bronşiolit nedeni ile yatırılan hastaların 107'sinde (%51) hastaneden çıktıktan sonra bronşiolit atağı gözlenmezken 103 (%49) hastada taburculuk sonrası en az 1 kez atak meydana gelmişti (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. Taburculuk sonrası yakınma

| | | N | % |
|----------------------|-------------------|-----|------|
| Arada şikâyet | Hayır | 107 | 51 |
| | Evet | 103 | 49 |
| Takipte ilaç | Atak var ilaç yok | 58 | 56,3 |
| | Atak var ilaç var | 45 | 43,7 |

Atak gözlenen hastaların 45'ine (%43,7) koruyucu tedavi başlandığı görüldü. Tercih edilen ilaçlar ise sırası ile inhale steroid (%63), montelukast (%24) ya da inhale steroid+ montelukast (%13) şeklindeydi (**Şekil 4.5**). Tedavi başlanmayan hastaların bir kısmının ise evde semptomatik tedavi uygulandığı öğrenildi. Hastaların tüm verileri derlendiğinde 70'nin (%33,7) astım tanısını aldığı 40 (%19,2) hastanın son 1 yılda da aktif semptomu olduğu bunların da 28'inin tedavi kullandığı 12'sinin ise tedavi ihtiyacı olduğu belirlenmiştir. Otuz hastanın (%14,3) ise remisyonda takip edildiği tespit edildi.



Şekil 4.5. Herhangi bir zamanda başlanan hastalık önleyici tedavi

Astım nedeni ile izlenen hastaların şu anda kullanmakta oldukları ilaç dağılımına 17 hastanın inhale steroid aldığı, 10 hastanın montelukast aldığı 1 hastanın inhale steroid +LABA kullandığı bilinirken hastaların bir kısmının tedavi almadığı; semptom olması durumunda inhale salbutamol aldığı tespit edilmiş ve alerjiye yönlendirilmiştir.

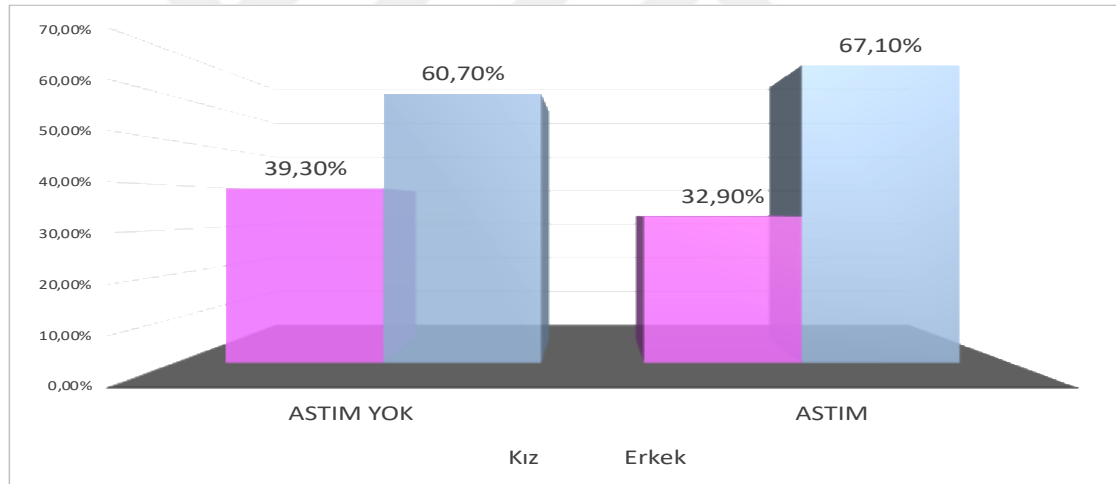
4.3 ASTIM GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTA GRUPLARI

Çalışma sonucunda astımı olmayan 140 hastanın 55'i kız (%39,3) ve 85'i erkek (%60,7) cinsiyetken; astım tanısı alan 70 hastanın 23'ü (%32) kız ve 47'si (%67,1) erkek olup cinsiyet ile bronşiolit sonrası astım gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Tablo 4.7 ve Şekil 4.6)

Tablo 4.7. Astım gelişen ve gelişmeyenlerin cinsiyet dağılımı

| Cinsiyet | Astım yok(n) | % | Astım(n) | % | P değeri |
|----------|--------------|------|----------|------|----------|
| Kız | 55 | 39,3 | 23 | 32,9 | 0,63 |
| Erkek | 85 | 60,7 | 47 | 67,1 | |

P<0,05 alınmıştır.*



Şekil 4.6. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet dağılımı

Astımı olmayan hasta grubunda preterm doğum öyküsü olan hasta sayısı 15 (%10,7) ve C/S doğum öyküsü olan hasta sayısı 61 (%43,6) iken; astımlı hastalarda preterm doğum öyküsü olan 10 (%14,3) ve C/S öyküsü 28 (%40) hasta olup her iki grupta doğum zamanı ve şekli ile astım gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Gebelikte annenin sigara içmesine maruz kalanların oranı sağlam grupta %7,9 iken astımlı grupta %11,4 olarak bulunup astımlı gruptan yüksektir ancak astım geliştirme ile gebelikte sigara maruziyeti arasında ilişki bulunmamıştır. Astım olan ve olmayan grup arasında bronşiolit geçirme sırasında vitamin D

proflaksisi kullanmama oranları sırası ile %20 ve %7,9 şeklinde olup vitamin D kullanmayan hastalarda ile astım gelişimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,010*) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların özgeçmiş özellikleri

| | | Astım yok | % | Astım | % | P değeri |
|----------------------------|---------|-----------|------|-------|------|---------------|
| Doğum zamanı | Term | 125 | 89,3 | 60 | 85,7 | 0,451 |
| | Preterm | 15 | 10,7 | 10 | 14,3 | |
| Doğum şekli | NSVY | 79 | 56,4 | 42 | 60 | 0,622 |
| | C/S | 61 | 43,6 | 28 | 40 | |
| MV öyküsü | Yok | 135 | 96,4 | 69 | 98,6 | 0,380 |
| | Var | 5 | 3,6 | 1 | 1,4 | |
| Gebelikte sigara | Yok | 129 | 92,1 | 62 | 88,6 | 0,395 |
| | Var | 11 | 7,9 | 8 | 11,4 | |
| Vitamin D kullanımı | Var | 129 | 92,1 | 56 | 80 | 0,010* |
| | Yok | 11 | 7,9 | 14 | 20 | |

P<0,05 alınmıştır.*

Her iki grubun soy geçmiş özelliklerinde ailede alerjik hastalık varlığına bakıldığında annede, babada, kendinden büyük kardeşte astım ya da alerjik rinit öyküsünün olmasının astım gelişmeyen ve astım gelişen bronşiolit grubunda anlamlı farkı olmadığı saptanmıştır. Hastaların kendinden büyük kardeşinin olması ile astım geliştirmesi arasında ilişki bulunmamıştır (**Tablo 4.9**). Bronşiolit geçirilen sırada annenin ya da babanın sigara kullanmasının astım gelişiminde anlamlı etkisi saptanmamıştır (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.9. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların soy geçmiş özellikleri

| | | Astım yok(n) | % | Astım(n) | % | P değeri |
|-----------------------------|-----|--------------|------|----------|------|----------|
| Akrabalık | Yok | 114 | 81,4 | 56 | 80 | 0,840 |
| | Var | 26 | 18,6 | 14 | 20 | |
| Annede alerjik rinit | Yok | 118 | 84,3 | 63 | 90 | 0,258 |
| | Var | 22 | 15,7 | 7 | 10 | |
| Annede astım | Yok | 131 | 93,6 | 63 | 90 | 0,358 |
| | Var | 9 | 6,4 | 7 | 10 | |
| Annede astım-AR | Yok | 113 | 80,7 | 58 | 82,9 | 0,851 |
| | Var | 27 | 19,3 | 12 | 17,1 | |
| Babada alerjik rinit | Yok | 133 | 95 | 65 | 92,9 | 0,528 |
| | Var | 7 | 5 | 5 | 7,1 | |
| Babada astım | Yok | 137 | 97,9 | 68 | 97,1 | 0,749 |
| | Var | 3 | 2,1 | 2 | 2,9 | |
| Babada astım-AR | Yok | 131 | 93,6 | 65 | 92,9 | 1,00 |
| | Var | 9 | 6,4 | 5 | 7,1 | |

| | | | | | | |
|---|-----|-----|------|----|------|-------|
| Ebeveynlerden birinde alerjik hastalık | Yok | 107 | 76,4 | 55 | 78,6 | 0,862 |
| | Var | 33 | 23,6 | 15 | 21,4 | |
| Kardeşte alerjik rinit | Yok | 102 | 91,1 | 49 | 89,1 | 0,683 |
| | Var | 10 | 8,9 | 6 | 10,9 | |
| Kardeşte astım | Yok | 103 | 92 | 46 | 83,6 | 0,312 |
| | Var | 9 | 8 | 9 | 16,4 | |
| Kendinden büyük kardeş | Yok | 128 | 20 | 17 | 24,3 | 0,593 |
| | Var | 12 | 80 | 53 | 75,7 | |

Her iki grubun çevresel özelliklerine karşılaştırıldığında yaşanılan yerin şehir ya da köy olmasının; oturlan evin apartman ya da gecekondolu olmasının; evde rutubet varlığının, evcil hayvan beslemenin; yün kullanımının bronşiolit sonrası astım gelişimi ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Astım gelişen ve gelişmeyen hastaların çevresel faktörleri

| | | Astım yok(n) | % | Astım(n) | % | P değeri |
|------------------------|-------------|--------------|------|----------|------|----------|
| Yaşanılan Yer | Şehir | 136 | 97,1 | 68 | 97,1 | 1,000 |
| | Köy | 4 | 2,9 | 2 | 2,9 | |
| Ev | Apartman | 113 | 80,7 | 58 | 82,9 | 0,707 |
| | Gecekondulu | 27 | 19,3 | 12 | 17,1 | |
| Isınma | Kalorifer | 111 | 79,3 | 56 | 80 | 0,904 |
| | Soba | 29 | 20,7 | 14 | 20 | |
| Rutubet | Yok | 111 | 79,3 | 62 | 88,6 | 0,096 |
| | Var | 29 | 20,7 | 8 | 11,4 | |
| Evcil hayvan | Yok | 131 | 93,5 | 66 | 94,3 | 0,896 |
| | Var | 9 | 6,5 | 4 | 5,7 | |
| Yün | Yok | 75 | 53,6 | 34 | 48,6 | 0,494 |
| | Var | 65 | 46,4 | 36 | 51,4 | |
| Maternal sigara | Yok | 120 | 85,7 | 61 | 87,1 | 0,770 |
| | Var | 20 | 14,3 | 9 | 12,9 | |
| Paternal sigara | Yok | 65 | 46,4 | 35 | 50 | 0,625 |
| | Var | 75 | 53,6 | 35 | 50 | |

* $p < 0,05$ alınmıştır.

Hastaların yatış mevsimlerine bakıldığında astım gelişen ve gelişmeyen grupların RSV görülme sezonuna paralel olarak ağırlıklı kış ve ilkbahar mevsimlerinde yattığı görülmüş olup her iki grup arasında yatırılan mevsim ile astım gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların geçirdiği atak esnasında görülme anına bakıldığında 2. Atağını geçiren hastaların astım geliştirme sıklığı %22 1.atağı nedeni ile yatan hastalara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0,012^*$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışma grubunun mevsimsel ve atak sayısı özellikleri

| | | Astım yok(n) | % | Astım(n) | % | P değeri |
|---------------|----------|--------------|------|----------|------|----------|
| Yatış mevsimi | İlkbahar | 37 | 26,5 | 12 | 17,2 | 0,672 |
| | Yaz | 13 | 9,3 | 6 | 8,5 | |
| | Sonbahar | 16 | 11,4 | 9 | 12,8 | |
| | Kış | 74 | 52,8 | 43 | 61,5 | |
| Atak sayısı | 1 | 126 | 90 | 54 | 77,1 | 0,012* |
| | 2 | 14 | 10 | 16 | 22,9 | |

Astımı gelişen ve gelişmeyen grup arasında doğum ağırlığı, annenin gebelik yaşı, anne sütü alım süreleri, yattıkları esnada ay cinsinden yaşları ve hastanede kalış süresi ile bronşiolit sonrası astım gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışma grubunun özgeçmiş ve yatış sayısal verileri

| | Astım yok (Mean ±SD) | Astım (Mean ±SD) | P değeri |
|------------------------|----------------------|------------------|----------|
| Doğum ağırlığı | 3205,307 ± 608,443 | 3298 ± 538,18 | 0,326 |
| Gebelik yaşı | 26,907 ± 5,628 | 26,67 ± 4,87 | 0,103 |
| Anne sütü alım süresi | 16,3 ± 8,6 | 16,5 ± 7,8 | 0,111 |
| Yatış Yaşı (Ay) | 6,7 ± 4,6 | 8,5 ± 5,3 | 0,89 |
| Hastanede Kalış Süresi | 6,6 ± 2,7 | 6,9 ± 3,4 | 0,113 |

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Hemoglobin ortalaması astım gelişmeyen grupta $10,9 \pm 1,3$ iken gelişen grupta $11,0 \pm 1,1$ şeklinde olup ortalama hemoglobin değerleri açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmadı. Lökosit sayısı ortalaması astım gelişen grupta $13017,9 \pm 17130$ şeklindeyken gelişmeyen grupta 15617 ± 29347 şeklinde olup bronşiolit nedeni ile yatırıldıkları sıradaki lökositozları ile astım gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Eozinofil yüzde ve sayıları sıra ile astım gelişmeyen grupta %1,2 ve 140 iken astım gelişen grupta %1,2 ve 190 olarak saptanmış olup bronşiolit geçirdiği sıradaki eozinofil sayı ve yüzdesi ile astım gelişimi arasında

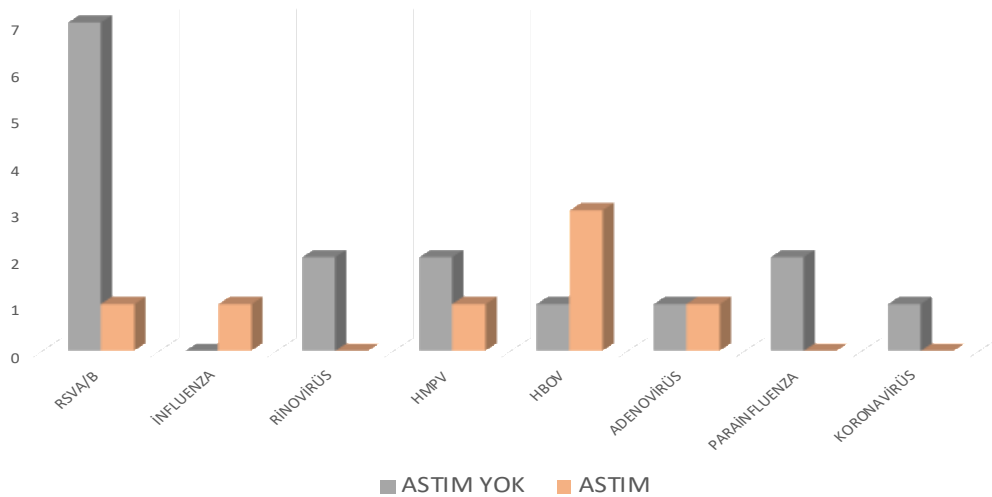
anlamli iliŒki saptanmadı. Hastaların yalnızca yarısının IgE değerleri mevcuttu ve astım geliŒmeyen grubun ortalama IgE değeri 17,5 iken geliŒenlerin ortalama 23,2 Œeklindeydi (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. alıŒma grubunun laboratuvar verileri

| | Astım yok (Mean \pm SD) | Astım (Mean \pm SD) | P değeri |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------|----------|
| Hemoglobin | 10,9 \pm 1,3 | 11,0 \pm 1,1 | 0,650 |
| Lökosit | 13017,9 \pm 17130 | 15617 \pm 29347 | 0,212 |
| Trombosit | 384678,6 \pm 142632,9 | 380700 \pm 136631 | 0,853 |
| Eozinofil yüzdesi | 1,2 \pm 1,7 | 1,2 \pm 1,9 | 0,583 |
| Eozinofil sayısı | 140,3 \pm 275,8 | 162,9 \pm 247,4 | 0,597 |
| CRP | 1,305 \pm 2,192 | 1,416 \pm 2,753 | 0,603 |
| IgE | 17,5 | 23,2 | |

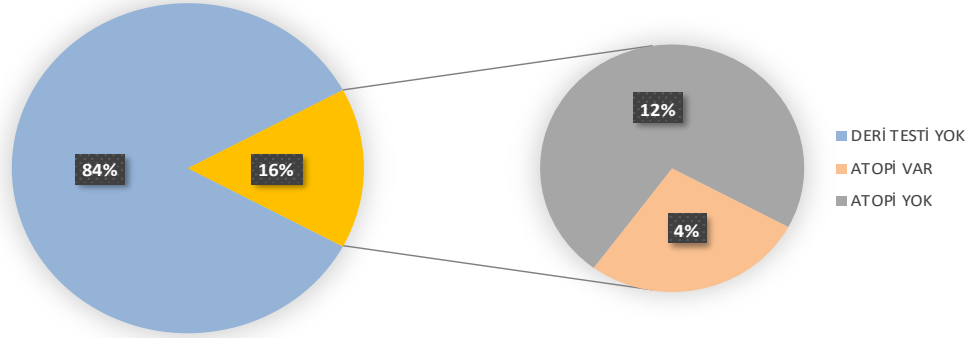
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiŒtir.

Hastaların yalnızca 21'inde viral alıŒma yapılmıŒ olup astım olmayan grupta en çok RSV (n=7) görölmüŒken astım geliŒen grupta en çok HBOV görölmüŒtür (**Œekil 4.5**).



Œekil 4.7. Viral etkenlerin dağılımı

Çalışmaya katılan 210 hastadan 33 (%15,7) tanesinin deri testine ulaşılabilir. Dokuz hastanın deri testinde atopisi mevcuttu (%4,2). Astım olan 70 hastadan 20'sinin deri testine ulaşılabilir ve yalnızca 4 tanesinde atopi saptandı (%5,7) (Şekil4.8).



Şekil 4.8. Hastaların deri testi verileri

Tablo 4.14. Astım risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

| | OR | %95 CI | P |
|----------------------------|--------------|--------------------|---------------|
| <i>Cinsiyet</i> | 1,322 | 0,723-2,417 | 0,364 |
| <i>Kaçıncı atak</i> | 2,667 | 1,216-5,846 | 0,014* |
| <i>Doğum şekli</i> | 0,863 | 0,482-1,547 | 0,622 |
| <i>Doğum zamanı</i> | 1,389 | 0,589-3,273 | 0,453 |
| <i>Annede astım</i> | 1,617 | 0,576-4,541 | 0,361 |
| <i>Annede AR</i> | 0,596 | 0,241-1,471 | 0,262 |
| <i>Anne astım-AR</i> | 0,866 | 0,409-1,833 | 0,707 |
| <i>Baba astım</i> | 1,343 | 0,219-8,229 | 0,750 |
| <i>Baba AR</i> | 1,462 | 0,447-4,782 | 0,530 |
| <i>Baba astım-AR</i> | 1,120 | 0,361-3,476 | 0,845 |
| <i>Anne-baba-astım-AR</i> | 0,884 | 0,443-1,766 | 0,727 |
| <i>Maternal sigara</i> | 0,885 | 0,380-2,061 | 0,777 |
| <i>Paternal sigara</i> | 0,867 | 0,488-1,539 | 0,625 |
| <i>Gebelikte sigara</i> | 0,944 | 0,531-1,678 | 0,845 |
| <i>Kardeş sayısı</i> | 0,779 | 0,393-1,547 | 0,476 |
| <i>Nem</i> | 0,494 | 0,213-1,146 | 0,101 |
| <i>Eozinofil yüzdesi</i> | 1,365 | 0,466-4,000 | 0,571 |
| <i>Eozinofil sayısı</i> | 1,433 | 0,626-3,281 | 0,394 |

5. TARTIŞMA

Astım kronik inflamatuvar bir hastalıktır; gelişimi genetik zeminde çevresel birtakım alerjenlere maruziyet, hava kirliliği ve sigara maruziyeti, viral enfeksiyonlar gibi spesifik olmayan pek çok faktör arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır. İyi bilinen risk faktörlerinin aksine viral etkenler ve yol açtığı sonuçlar hala belirsizliğini korumaktadır. Epidemiyolojik ve etiyolojik çalışmalar bronşiolit sonrası kimlerde yineleyici, kalıcı semptomların gelişeceğini öngörebilmek ve astım ile bağlantılı olup olmadığının netleştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Böylece bu hastalardan hangisinin gelecekte astım olacağını tahmin etmek ve erken müdahale stratejileri geliştirerek hastalığın doğal seyrini değiştirmek mümkün olacaktır.

Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği son verilerine göre çocukluk çağı astımı görülme sıklığı çocuklar arasında yaklaşık %12 civarındadır. Çalışmamızda ise iki veya daha az bronşiolit geçiren hastalarda astım geliştirme sıklığı %33 olarak bulunmuş olup genel popülasyona göre belirgin yüksektir. Bronşiolit geçiren hastalarda astım sıklığına yönelik yapılan çalışma verileri ise değişkenlik göstermektedir. Castro ve ark'larının 206 bronşiolit sonrası izledikleri hasta ile yapmış oldukları çalışmada ilk iki yaşında bronşiolit geçiren hastalarda erken çocukluk döneminde (6 yaş) astım sıklığı %48 olarak bulunmuşken (65); Koponen ve ark'larının 205 hasta ile yaptıkları bronşiolit sonrası astım sıklığı çalışmasında bu oran %12,7 olarak saptanmıştır (66). Toplum bazlı çalışmalarda bu sıklık farklılık gösterse de bronşiolit geçirmenin tek başına ileriki yaşam döneminde astım gelişme sıklığını artırdığı sonucu gerçektir.

Çocukluk çağı astımı erkek çocuklarında aynı yaştaki kız çocuklarından daha yüksek insidans, prevalans ve hastaneye yatış oranına sahiptir. Bu eğilim ergenlik döneminde tersine döner (67). Cinsiyetten doğan bu farklılığın erkek çocuklarının solunum yollarının daha dar olması ve erişkin döneme ulaştıkça aradaki anatomik farklılığın azalması olarak ileri sürülmüştür (68). Bao ve ark'larının 2017'de yayınladıkları ve 11 çalışmanın dahil edilerek oluşturdukları bir meta analizde erkek cinsiyete sahip olmak çocukluk çağı astımı için risk faktörü bulunmuştur (69). Yine

Civelek ve ark'larının 7301 ilkököl çocuğunun dahil edildiği ve o yaş grubunda hışıltı sıklığını araştırdıkları çok merkezli çalışmasında hışıltı ve astım gelişimi için erkek cinsiyet risk faktörü olarak bulunmuştur (70). Törmänen ve ark'larının bronşiolit geçiren infantları 11 yıl astım gelişimi ve risk faktörleri açısından izledikleri çalışmada ise cinsiyet ile astım geliştirme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (11). Bizim çalışmamızda ise hem bronşiolit geçiren hasta sayısı hem de astım gelişen erkek sayısı kızlardan fazlaydı ancak cinsiyet ile bronşiolit sonrası astım gelişme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Erken doğumun, düşük doğum ağırlığının ve doğum şeklinin astım ile ilişkisi pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Gelişen tıbbi bilgi ve teknoloji sayesinde sezaryen ile doğum neredeyse normal doğumun önüne geçmekte ayrıca düşük doğum ağırlığına sahip bebekler yaşatılabilmektedir. Been ve ark'larının altı kıtada 42 çalışmanın verilerini toplayıp analiz etmeleri ile ortaya çıkan sonuçlara göre erken doğum özellikle de çok erken doğum astım riskini artırmaktadır. Bu risk doğum haftası azaldıkça çok yükseğe çıkarken; arttıkça azalmaktadır (71). Voort ve ark'larının yaptıkları ve 147.000 Avrupalı çocuğun dahil edildiği geniş meta analizde erken doğum öyküsünün astım riskini artırdığı ancak düşük doğum ağırlığı ile astım riski arasındaki ilişkinin çelişkili olduğu bulunmuştur. Burada daha önemli bir belirleyici olarak çocuğun kilo alım hızının fazla olmasının astım riskini artırdığı yönünde sonuç elde edilmiştir (72). S. Thavagnanam ve ark'larının sezaryen ile doğum ile astım arasında ilişkiye baktıkları meta analizde ise bu doğum şeklinin %20 oranında astım riskini artırdığı bulunmuştur. Buna sebep olarak ise sezaryen ile doğumun intestinal mikrobiyatanın florasını değiştirdiğine yönelik çalışmalar gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda ise erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve sezaryen ile doğum ile bronşiolit sonrası astım geliştirme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamıza çok prematür hastalar (<30 hafta), BPD'si olan hastalar, rekürren wheezing geçiren hastalar dahil edilmediği için doğum şekli, kilosu ve haftası ile astım gelişimi açısından ilişki kurulamadığı düşünölmüştür.

Anne sütünün sadece bir besin olmayıp sağladığı pasif immünite ile enfeksiyonlardan korunmaya, nörogelişime, obezitenin azaltılmasına katkıları da bilinmekte olup anne ve çocuk sağlığı için hem kısa hem uzun dönem yararı

mevcuttur (74). Kull ve ark'larının yürüttükleri 4089 çocuğunun doğumdan 4 yaşına kadar takip edildiği bir doğum kohortunda anne sütü alan çocuklarda 4 yaşında astım sıklığının azaldığı bulunmuştur (75). Bununla birlikte anne sütü alımının astım üzerindeki etkisinin belirsiz olduğunu hatta etkisinin olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (76). Kramer ve ark'larının Rusya'da 17046 anne-bebek çifti ile başladıkları bunlardan 13889'unu (%81,5) 6.5 yaşına kadar alerjik hastalık yönünden takip ettikleri randomize çalışmada anne sütünün tüm yararlarına rağmen astım ya da diğer alerjik hastalıklardan koruyucu etkisi bulunamamıştır (77). Yine Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması (ISAAC) Faz II' nin yapmış olduğu bir çalışmada 20 ülkeden 27 merkezin dahil edildiği kesitsel çalışmada anne sütünün alerjik hastalıkla ilişkinin belirsiz olduğu atopik olmayan astıma karşı koruyucu olabileceği sonucuna varılmıştır (78). Bizim çalışmamızda anne sütü alım oranı yüksekti ve bronşiolit sonrası astım gelişen ve gelişmeyen grup arasında risk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Kalıtım astım ve diğer alerjik hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır. Atopik ebeveynlerin çocukları atopi ve astım için atopik olmayan ebeveynlerin çocuklarına göre daha fazla risk altındadır. Bununla birlikte, astım ve alerjik hastalıkların kalıtım şekli tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bozuklukların kalıtımının tek gen bozukluklarının karakteristik klasik Mendel desenlerini takip etmediği görülmektedir; daha ziyade bu karmaşık özelliklerin gelişimine yatkınlık yapan birtakım genler olabilir (79). London ve ark'larının 5046 çocuk ve ailesi ile yürüttüğü bir çalışmada anne, baba ya da kardeşte astım varlığının herhangi birinin artmış alerjik hastalık ile ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu ilişki özellikle erken başlangıçlı astım için çok yüksek oranda bulunmuştur (80). Lim ve ark'larının 33 çalışmanın verilerini birleştirerek oluşturdukları meta analizde annenin veya babadan herhangi birinin alerjik hastalığa sahip olmasının astım riskini artırdığını ancak annenin astım olmasının çocuğun astım sıklığını daha fazla artırdığı sonucuna varılmıştır (81). Paaso ve ark'larının 20 yıl boyunca 1623 aile ile yürüttükleri popülasyon temelli kohort çalışmasına göre ise farklı yaşlarda başlayan astım tiplerine aile bireylerinin etkisinin farklı olduğu görülmüştür. Özellikle babasında alerjik hastalık olan bireylerde daha geç yaşlara kadar başlangıcı uzayabilen astım görülebileceğini savunmuşlardır (82). Bizim çalışmamızda ise annede astım ya da

alerjik rinit, babada astım ya da alerjik rinit, herhangi birinde alerjik hastalık mevcudiyetinin bronşiolit sonrası astım gelişimi ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda seçilen popülasyonun bronşiolit sonrası astım gelişenler olduğu düşünülürse bu grupta atopik olmayan astım sıklığı daha fazladır. Ailesel geçiş daha çok atopi ile ilişkili olduğundan astım ile ailede alerji öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunamadığı düşünülmüştür.

D vitamininin klasik kemik döngüsündeki etkisinin dışında neredeyse tüm doku ve hücrelerde reseptörlerinin olması nedeni ile bağışıklık yanıtı ile ilişkisi araştırılmaktadır. Akciğer fonksiyon gelişimi ve büyümesi, optimal bağışıklık sistemi fonksiyonu, solunum yolu enfeksiyonlarına gelişmiş yanıt ve inflamasyon modülasyonu dahil olmak üzere çoklu mekanizmalar yoluyla astım ve alerji riskini etkileyebilir (83). Proinflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonuna etki ederek ve antimikrobiyal peptid sentezini indükleyerek doğal immün yanıtı; T hücre yanıtının farklılaşması ve antijen sunan hücrelerin üzerine etki ederek kazanılmış bağışıklığı modüle eder (84). Son yıllarda anlaşılan bu etkileri nedeni ile vitamin D düzeyinin astım gelişim ve kontrolüne etkisi önem kazanmıştır. Devereux ve ark'larının 1212 anne ve çocuğu ile yürüttükleri çalışmada maternal vitamin D alımının çocukluk çağında geçirilen hırıltı ataklarını azalttığı bulunmuştur (85). Uysalol ve arkadaşlarının 170 astım hastası ile yaptıkları çalışmada D vitamin düzeyi düşük olan hastaların daha sık atak geçirdiği, ataklarının daha şiddetli olduğu ve kontrollerinin daha zor olduğu sonucuna varılmıştır (86). Man ve ark'larının 15 araştırmanın sonuçları ile yayınladıkları kapsamlı metaanalizde D vitamini eksikliğinin astım gelişimi riskini artırabileceği sonucuna ulaşılmıştır (87). Bizim çalışmamızda D vitamini profilaksisi almayan hastalarda astım sıklığı alanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. D vitamininin astım patogenezini nasıl değiştirdiğinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak çalışmamız retrospektif planlandığı için hastaların vitamin D düzeyleri bilinmemektedir sadece önerilen profilaksiyi kullanıp kullanmadığına yönelik elde edilen verilerdir ve astım gelişimi birden fazla faktörden etkilendiğinden dolayı bu yönde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anne yaşı ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı çok azdır ve çelişkilidir. Real ve arkadaşlarının 10692 katılımcı ile yaptıkları anne yaşı ve diğer çevresel faktörlerin astım üzerine etkisine yönelik çalışmada artan anne yaşının astım açısından kız cinsiyette koruyucu olduğu bulunmuşken; erkeklerde bu etki saptanmamıştır (88). Frischer ve ark'larının 1812 çocuk üzerinden yaptıkları çalışmada ise genç anne yaşının artmış astım sıklığı ile ilişkisi bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda ise astım gelişmeyen grupta ortalama anne yaşı (gebelik yaşı) $26,907 \pm 5,628$ astım gelişen grupta ise $26,67 \pm 4,87$ şeklinde olup anne yaşının düşük olması ile bronşiolit sonrası astım gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yenidoğan döneminde mekanik ventilasyon öyküsünün astım açısından risk faktörü oluşturup oluşturmayacağına yönelik çalışmalar çok azdır. Bizim çalışmamızda da çok az oranda hastanın mekanik ventilatör öyküsü olmasından dolayı belirli risk analizi yapılamamıştır.

Evde kendinden büyük kardeşe sahip olmanın astım açısından koruyucu mu yoksa risk oluşturu bir faktör mü olduğu epidemiyolojik pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Ball ve ark'larının Tucson Çocuk Solunum Çalışması kapsamında takip edilen 1035 çocuğu kapsayan bir çalışmada evde kendinden büyük kardeş varlığı astım için koruyucu olarak bulunmuştur. Yine Ponsonby ve ark'larının çalışmasında da benzer şekilde evde kardeş varlığı astım için koruyucu bulunmuştur ve bu durum hijyen hipotezinden daha karmaşık bir patogeneze sahip olup araştırılmasına ihtiyaç vardır (90). Bizim çalışmamızda ise astım gelişmeyen grubun %80'inde gelişen grubun ise %75,7'sinde evde kendinden büyük kardeş mevcuttu ve her iki grup arasında astım geliştirme açısından anlamlı fark saptanmadı.

Astım gelişiminin genetik zemininin yanı sıra çevresel faktörlerden de etkilendiğine yönelik pek çok literatür çalışması bulunmaktadır; kentsel yaşam, hava kirliliği, rutubet ve ev tozu akarı maruziyeti, evcil hayvana sahip olma, sigara dumanı maruziyeti, kalabalık yaşam koşulları gibi çevresel etmenler ile astım gelişimi arasındaki ilişkiyi konu edinen epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Hala devam etmekte olan Avrupa doğum kohortunda 31742 çocukla elde edilen sonuçlara

göre erken yaşlarda nemli bir ev ortamının özellikle küçük çocuklarda artmış astım riski ve okul çağındaki çocuklarda alerjik rinit semptomları ile ilişkili olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir.(91) Morgan ve ark'larının 937 astımlı çocukla yürüttüğü bir başka çalışmada ise yaşanan evin astım sıklık ve atağını azaltacak şekilde düzenlenmesinin hastalarda astım atak sayısını azalttığı saptanmıştır (92). Bizim çalışmamızda ise rutubete sahip evde yaşama ile bronşiolit sonrası astım gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Evcil hayvan sahibi olma, astım ve alerjinin gelişmesinde rol oynayabilecek çevresel bir maruziyet olarak görülmektedir. Erken yaşlarda kedi-köpek alerjenlerine maruziyetin, alerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken (93), bazı çalışmalar bu maruziyetin alerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini savunmuşlardır (94). Luo ve ark'larının 7360 çocukla yaptıkları çalışmadan evcil hayvana sahip olmanın astım ve atopi riskini artırdığı yönünde sonuca varılmıştır (95). Collin ve ark'larının yürüttüğü ALPSAC'da 3768 çocuğun evcil hayvana sahip olması ve astım-atopi arasındaki ilişkilerin araştırıldığı çalışmada ise evcil hayvan beslemenin astım riskini artırmadığı tespit edilmiştir (96). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde astım gelişimi ile evcil hayvan sahibi olma konusunda anlamlı ilişki kurulamamıştır. Ancak çalışmamızda çok az ailenin evinde hayvan besleme öyküsü bulunmakta olup istatistiksel gücü yetersizdir.

Erken yaşta sigara dumanına maruz kalma astım için araştırılan başka bir risk faktörüdür. Carlsen ve ark'larının 802 çocuk ile yürüttükleri çalışmada annenin sigara kullanımını astım için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (97). M.Harju ve ark'larının yaptıkları başka bir çalışmada ise özellikle babanın sigara içmesinin astım riskini artırdığı tespit edilmiştir (98). S. Törmänen ve ark'larının bronşiolit sonrası astım gelişimi açısından yaptıkları çalışmada ise sigara maruziyeti astım gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (11). Bizim çalışmamızda ise gebelikte ve bebeklik döneminde sigaraya maruziyet ile bronşiolit sonrası astım gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak yine de sigaranın akciğer fonksiyonunu kötü etkilediği uzun süreli maruziyetin başka hastalıklara yol açabileceği çok iyi bilinen gerçek olduğundan ailelerin bırakması yönünde teşvik devam edilmelidir.

Astım epigenetik, genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan kronik inflamasyonun patogenezinde yol aldığı bir solunum yolu hastalığıdır. Bronşiolit ise viral etkenlerin neden olduğu bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Solunum yoluna etki eden virüslerin özellikle küçük yaşlarda maruziyetinin astım gelişimine etkisi ilişki uzun yıllardır araştırılan bir konudur. RSV ve RV özellikle astım ile ilişkilendirilmiş iki virüsdür (99). RSV geç sonbahar, kış ve ilkbahar döneminde salgına yol açar; özellikle prematürel ve küçük infantları daha çok etkiler. Geniş bir havayolu epiteli hasarına yol açarak nörojenik inflamasyonun artışına yol açar ve bu yol ile bronş hiperreaktivitesini artırır. RV ise her yaş ve mevsimde görülür. Sitotoksik etkisi zayıftır ancak tekrarlayan enfeksiyonları ile proinflamatuvar sitokin salınımını artırır ve bronş hiperreaktivitesine yol açar.(51) Jalink ve ark'larının 3916 hasta ile yapmış oldukları doğumsal kohort çalışmasında ilk 12 ayında RSV bronşioliti geçirmiş olan hastalarda astım sıklığının belirgin olarak artmış olduğu tespit edilmiştir (100). Fauroux ve ark'larının yapmış olduğu ve Türkiye verilerinin de dahil edildiği sistematik literatür derlemesinde 3 yaşın altında geçirilmiş RSV enfeksiyonunun akciğer fonksiyonlarında kalıcı bozulmaya ve artmış bronş hiperreaktivitesine yol açabileceği sonucuna ulaşılmıştır (101). Karaman ve ark'larının 70 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise RSV ve non-RSV arasında astım gelişmesi açısından anlamlı fark bulunamamıştır (102). Bergroth ve ark'larının 349 bronşiolit geçiren çocuğu 4 yıl boyunca prospektif olarak inceledikleri çalışmada ise RV olan hastaların RSV olan hastalara göre daha fazla astım kontrol ilacı kullandığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada RSV ve RV dışı virüse sahip olan hastaların(diğer virüslerden birine sahip) RSV grubundan daha fazla astım koruyucu ilaca ihtiyaç duyduğu ise bir başka şaşırtıcı sonuçtur (103). RV son yıllarda astım açısından önemi daha iyi fark edilen ve araştırılan etkendir. Jackson ve ark'larının 259 çocuğu doğumundan 6 yaşına kadar prospektif olarak takip ettikleri çalışmada 6 yaşında astım gelişiminin en önemli belirleyicisi olarak geçirilmiş rinovirüs ilişkili bronşiolit bulunmuştur (104). Syrjänen ve ark'larının 81 viral bronşiolit hastası ile yaptıkları çalışmada rinovirüs saptanan hastaların artmış astım sıklığı ve atopi ilişkisinin diğer virüslere göre belirgin fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (105). Bizim çalışmamızda ise viral çalışma yapılan hasta sayısı oldukça azdı. Sadece 21 hastanın viral PCR sonuçları mevcuttu. En fazla etken olarak RSV

(n=8) saptanmış olup literatür ile paralel olarak bulunmuştur. İkinci sıklıkla ise hastaların 4 tanesinde HBoV tespit edilmiştir. Bu hastalarında 3'ünde astım tanısı koyulmuştur. Çalışma verilerimizle benzer olarak Rosal ve ark'larının 80 tane bronşiolit sonrası izledikleri hasta ile yaptıkları çalışmada 10 hastada HBoV tespit edilmiş olup uzun dönem prognozlarında bu hastaların tamamının bronşiolitinin tekrarladığı yarısının da halen astım ile takip edildiği görülmüştür (106). HBoV nispeten yeni tanımlanmış virüs olup astım patogenezindeki rolüne yönelik daha geniş çalışmaya gereksinim vardır ancak mevcut ile sonuçlar çocukluk çağı astımında önemli rol oynayabilecek viral bir etken olduğunu göstermektedir. Ayrıca 1 hastada İnfluenza, 3 hastada HMPV, 2 hastada adenovirüs, 2 hastada Parainfluenza ve 1 hastada koronavirüs tespit edilmiş olup çalışmamız retrospektif planlandığı için viral etiyojiye yönelik veriler kısıtlı ve yetersizdir. Ancak hastaların tamamının bronşiolit geçirdiği bilinmekte olup bakılmamış olsa bile en az bir viral etkene maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Viral etkenlere maruz kalan tüm çocuklarda daha sonra tekrarlayan hırıltı ya da astım görülmediği düşünülürse tek başına viral patogenezin astım gelişimini belirlerken bireyin o andaki immün durumu genetik faktörlerin etkisinin olduğu sonucu çıkarılabilir.

Hastaların bronşiolit nedeni ile yatış mevsimlerine bakıldığında en fazla yatışın kış ve erken ilkbahar döneminde olduğu görülmektedir. Bu en sık etken olarak görülen RSV mevsimi ile paralellik göstermektedir. Wu ve ark'larının geniş bir popülasyon ile yürüttükleri mevsim-astım ilişkili çalışmada en fazla bronşiolit vakasının RSV sezonunun pik yaptığı dönemde 4 aylık olan hastalarda görüldüğü ve kış mevsiminde enfeksiyonu geçirmenin astım sıklığını arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (107). Bizim çalışmamızda da literatür ile paralel olarak en sık yatışlar RSV ile paralel görünmekte ancak mevsim ile astım geliştirme sıklığı açısından anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızdaki en önemli sonuç ikinci kez bronşiolit atağını geçiren hastaların sadece bir kez bronşiolit geçirenlerden anlamlı olarak yüksek astım öyküsünün olmasıdır. Çalışma tasarlanırken tekrarlayan (3 ve daha fazla kez) bronşiolit geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu grubun astım riskinin artmış olduğu bilinmekteydi. Çıkan sonuç ise gösterdi ki bir infantın ikinci kez

bronşiolit nedeni ile yatmış olması bile olası astım açısından izlemine gerektirmektedir.

Sonuç olarak astım dünya üzerinde sıklığı ve morbiditesi ve sağlık iş yükü artmakta olan kronik bir hastalıktır. Çalışmamızın verilerine göre yaşamın erken dönemlerinde geçirilmiş viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının astım sıklığını artırdığı literatür ile paraleldir. Bireysel, çevresel ve ailesel özelliklerden herhangi birinin astım gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmaması geçirilmiş bu viral enfeksiyonların patogenezi daha iyi anlamamız gerektiğini göstermektedir. Bebeklik döneminde akciğer olgunlaşması ve bağışıklık sistemi olgunlaşması yeni yeni olurken araya giren viral enfeksiyonun virüsün cinsine, immün yanıtın gücüne, bireysel ve genetik özelliklerine göre ya inflamasyon kaskatını başlatarak astıma ilerler ya da sorunsuzca enfeksiyonu yener (108). Hangi çocuk astım geliştirecek hangisi tamamen sorunsuz atlatacak sorusunun cevabını bulmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma daha önce bronşiolit nedeni ile yatmış ve dahil edilme kriterleri içerisinde olan 210 hasta ile yürütüldü.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların 78'i kız (%37) ve n=132 (%63) erkekti.
3. Çalışmada bronşiolit sonrası astım geliştirme sıklığı %33 olarak bulundu. Bronşiolit sonrası astım geliştirme sıklığının normal popülasyona göre (çocukluk çağı astımı için Türkiye'de oran %12) artmış olarak bulundu.
4. Çalışma hastalarının 70'inde astım mevcuttu. Bu hastaların %32'si kız ve %67'si erkekti. Cinsiyet ile bronşiolit sonrası astım gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
5. Astım gelişen ve gelişmeyen grup arasında doğum zamanı, doğum ağırlığı, doğum şekli, mekanik ventilatör öyküsü, anne sütü alım süresi verilerinde anlamlı fark bulunamadı.
6. Gebelikte ya da sonrasında sigaraya maruziyet ile bronşiolit sonrası astım gelişim riskini arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
7. Vitamin D proflaksisi almayan sağlam ve hasta gruplarının oranı sırası ile %7,9 ve %20 şeklindeydi. Vitamin D proflaksisi almayanlarda astım gelişimi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,01^*$).
8. Annede babada ya da herhangi birinde astım, alerjik rinit ya da herhangi bir alerjik hastalığın varlığı ile astım gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
9. Kendinden büyük kardeşin varlığının astım sıklığı ile ilişkisine bakıldığında astım gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı fark bulunamadı.
10. Hastaların yaşadıkları çevrenin özellikleri ile (şehir merkezi, nem, evcil hayvan, yün kullanımı) astım geliştirme riski açısından anlamlı ilişki bulunamadı.
11. Annenin gebelik yaşı ile astım gelişimi açısından anlamlı ilişki bulunamadı.

12. RSV sezonu (ekim başı-mart sonu) yatırılan hastalarla non-RSV sezonu (nisan başı-eylül sonu) yatırılan hastalar arasında astım gelişimi açısından anlamlı ilişki bulunamadı.
13. Bronşiolit nedeni ile yatırılan hastaların %86'sının ilk ve %14'ünün ikinci yatışıydı. İkinci kez bronşiolit nedeni ile yatırılmanın astım gelişimi açısından artmış riskinin olduğu saptandı. (p=0,012*)
14. Hastaların yatış anındaki hemoglobin, lökosit, CRP, eozinofil değerlerinin astım gelişimi üzerine etkisinin olmadığı saptandı.
15. Hastaların küçük bir kısmının viral çalışması mevcuttu. Astımın literatür ile paralel olarak non-RSV grubunda daha çok geliştiği saptandı.
16. Dört hastanın viral çalışmasında HBoV mevcuttu. Bu hastalardan 3'ü astım nedeni ile takipli olduğu saptandı.
17. Risk faktörleri açısından bakılan logistik regresyon analizinde ikinci bronşiolit atağını geçirmenin 2,66 kat daha fazla astım ile ilişkili olduğu saptandı.

7. KAYNAKÇA

1. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, Yüksel H, Gürkan F, Altıntaş DU et al. Akut Bronşiyolit Tanı Ve Tedavi Uzlaşi Raporu. *Türk toraks Derg.* 2009;10(June):3–7.
2. NICE Guidelines. *Bronchiolitis in children : diagnosis and management.*; 2015.
3. Kılınç O, Akgün M. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016 Güncellemesi. *Turkish Thorac. J.* 2016;17(4):1–96.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention(2018 uptodate).*; 2018.
5. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Hartert T V. Bronchiolitis to asthma: A review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175(2):108–119.
6. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy - The first sign of childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111(1):66–71.
7. American Academy of Pediatrics. *Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis.*; 2014.
8. Jartti T, J. Mañ kelañ M, Vanto T, Ruuskanen O. The link between bronchiolitis and asthma. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2009;19(3):667–689.
9. Hacımustafaoğlu M, Çelebi S, Alabaz D, Hatipoğlu N, Hançerli Törün S et al. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Akut Bronşiyolit; Tanı, Değerlendirme ve Yönetim Rehberi. *J. Pediatr. Infect.* 2018;12(Ek 1):1–31.
10. House SA, Ralston SL. Wheezing, Bronchiolitis, and Bronchitis. İçinde: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW SN, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics. 21th edition, Philadelphia.* Elsevier Saunders; 2019:2217–2220.
11. S. Törmänen , E. Lauhkonen , R. Riikonen , Petri Koponen , H. Huhtala , M. Helminen , M. Korppi KN. risk factors for asthma after bronchiolitis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;73(4):916–922.
12. Teshome G, Gattu R, Brown R. Acute bronchiolitis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013;60(5):1019–1034.
13. Kyler KE, McCulloh RJ. Current Concepts in the Evaluation and Management of Bronchiolitis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2018;32(1):35–45.
14. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: Systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2011;342(7801).
15. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;2014(6).
16. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, Klassen TP, Patel H, Fernandes RM. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6).

17. Fernandes RM, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2014;311(1):87–88.
18. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, King M, Bye PTP. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52(10):900–903.
19. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;(12).
20. Alansari K, Sayyed R, Davidson BL, Al Jawala S, Ghadier M. IV Magnesium Sulfate for Bronchiolitis: A Randomized Trial. *Chest* 2017;152(1):113–119.
21. Mikalsen IB, Davis P, Øymar K. High flow nasal cannula in children: A literature review. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2016;24(1):24–93.
22. Bradford N, Mannix T. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Neonatal, Paediatr. Child Heal. Nurs.* 2014;17(3):28–29.
23. Sinha IP, McBride AKS, Smith R, Fernandes RM. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest* 2015;148(3):810–823.
24. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H, Munda P. Asthma From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;161(5):1720–1745.
25. Lundbäck B, Backman H, Lötvall J, Rönmark E. Is asthma prevalence still increasing? *Expert Rev. Respir. Med.* 2016;10(1):39–51.
26. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin. Exp. Allergy* 2015;45(1):21–31.
27. Moffatt MF, Phil D, Gut IG, Ph D, Demenais F, Strachan DP. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(13):1211–1221.
28. Susan M. Pollart MD, MS; Katharine C. DeGeorge MD, MS; and Amanda Kolb M. Asthma in children. İçinde: *Conn's Current Therapy*. Vol 47. Elsevier; 2019:1199–1206.
29. Andrew H. Liu, Joseph D. Spahn SHS. Childhood asthma. İçinde: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW SN, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics. 21th edition, Philadelphia.* Elsevier Inc.; 2019:1186–1209.
30. Saglani S, Lloyd CM. 43 - The Immunopathogenesis of Asthma. İçinde: *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2019:665-676.e3.
31. Drazen JM, Bel EH. ASTHMA. İçinde: Mary K Crow, Davidson NE, Drazen JM, Griggs RC, Landry DW, Levinson W, Rustgi AK, ed. *goldman and cecile*. 26. baskı Elsevier Inc.; 2019:527–535.
32. Holgate ST, Sly PD. Asthma Pathogenesis. İçinde: *Middleton's Allergy 2-Volume Set*. Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2019:768-794.e1.
33. Gemicioğlu B. Allerji Tanım ve immünopatogenezi. *İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2001:9–19.
34. Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2011;111(11 Suppl 7):11–17.

35. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(3):451–462.
36. British Thoracic Society. *British guideline on the management of asthma(2019 update)*.; 2019.
37. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: Diagnostic testing. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(September):S27–S30.
38. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005;26(2):319–338.
39. Danvers L, Lo DKH, Gaillard EA. The role of objective tests to support a diagnosis of asthma in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019;(xxxx):6–11.
40. Pierce R. Spirometry: An essential clinical measurement. *Aust. Fam. Physician* 2005;34(7):535–539.
41. Jat KR. Spirometry in children. *Prim. Care Respir. J.* 2013;22(2):221–229.
42. Kamps AWA, Roorda RJ, Brand PLP. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. *Thorax* 2001;56(3):180–182.
43. Bont L, Ramilo O. The relationship between RSV bronchiolitis and recurrent wheeze: The chicken and the egg. *Early Hum. Dev.* 2011;87(SUPPL.):S51–S54.
44. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140(4):895–906.
45. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;74(1):40–52.
46. Liu-Smith F and MF. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med.* 2017;176(3):139–148.
47. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, Kirk CJ et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116(3):571–577.
48. Slater L, Bartlett NW, Haas JJ, Zhu J, Message SD, Walton RP et al. Co-ordinated role of TLR3, RIG-I and MDA5 in the innate response to rhinovirus in bronchial epithelium. *PLoS Pathog.* 2010;6(11).
49. Han M, Chung Y, Young Hong J, Rajput C, Lei J, Hinde JL, Chen Q, Weng SP, Bentley JK, Hershenson MB. Toll-like receptor 2-expressing macrophages are required and sufficient for rhinovirus-induced airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;138(6):1619–1630.
50. Bosco A, Wiehler S, Proud D. Interferon regulatory factor 7 regulates airway epithelial cell responses to human rhinovirus infection. *BMC Genomics* 2016;17(1):1–12.
51. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: Respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur. Respir. J.* 2015;45(3):774–789.
52. Mejias A, Dimo B, Suarez NM, Garcia C, Suarez-Arrabal MC, Jartti T et al. Whole Blood Gene Expression Profiles to Assess Pathogenesis and Disease Severity in Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001549.

53. Openshaw PJM, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005;18(3):541–555.
54. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010;11(1):39–45.
55. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Hartert T V. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123(5):1055-1061.e1.
56. Vercelli D, Jabara HH, Arai K-I, Geha RS. Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor/CD3 complex and MHC class II antigens. *J Exp Med.* 1989;169(April):1295–1307.
57. Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, Mandl CW, Rebhandl W, Vollnhofer G, Kundi M, Popow-Kraupp T. Reduced interferon- γ expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(4):1263–1268.
58. Liu L, Pan Y, Zhu Y, Song Y, Su X, Yang L, Li M. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: A meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(4):1–9.
59. Jakiela B, Brockman-Schneider R, Amineva S, Lee WM, Gern JE. Basal cells of differentiated bronchial epithelium are more susceptible to rhinovirus infection. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008;38(5):517–523.
60. Sajjan U, Wang Q, Zhao Y, Gruenert DC, Hershenson MB. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(12):1271–1281.
61. Shariff S, Shelfoon C, Holden NS, Traves SL, Wiehler S, Kooi C, Proud D, Leigh R. Human rhinovirus infection of epithelial cells modulates airway smooth muscle migration. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017;56(6):796–803.
62. Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert T V. Toward primary prevention of asthma: Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191(1):34–44.
63. Proud D, Turner RB, Winther B, Wiehler S, Tiesman JP, Reichling TD, et al. Gene expression profiles during in vivo human rhinovirus infection insights into the host response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(9):962–968.
64. Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Mlølær E, Bnønykke K, Stein MM, Du G et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(15):1398–1407.
65. Castro M, Schweiger T, Yin-DeClue H, Ramkumar TP, Christie C, Zheng J, Cohen R, Schechtman KB, Strunk R, Bacharier LB. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(4).
66. Koponen P, Helminen M, Paasilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur. Respir. J.* 2012;39(1):76–80.

67. Fuhlbrigge AL, Jackson B, Wright RJ. Gender and asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2002;22(4):753–789.
68. Liptzin DR, Landau LI, Taussig LM. Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions. *Pediatr. Pulmonol.* 2015;50(12):1159–1169.
69. Bao Y, Chen Z, Liu E, Xiang L, Zhao D, Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017;17(12):85.
70. Civelek E, Cakir B, Orhan F, Yuksel H, Boz AB, Uner A, Sekerel BE. Risk factors for current wheezing and its phenotypes among elementary school children. *Pediatr. Pulmonol.* 2011;46(2):166–174.
71. Been J V., Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, Sheikh A. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2014;11(1):e1001596.
72. S. Voort A.M.M, Arends LR, De Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(5):1317–1329.
73. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2008;38(4):629–633.
74. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J. et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387(10017):475–490.
75. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;114(4):755–760.
76. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and the developmental origins of asthma: Current evidence, possible mechanisms, and future research priorities. *Nutrients* 2018;10(8):1–15.
77. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Mazer B. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: Cluster randomised trial. *Br. Med. J.* 2007;335(7624):815–818.
78. Nagel G, Büchele G, Weinmayr G, Björkstén B, Chen YZ, Wang H, Nystad W, Saraclar Y, Bråbäck L, Batlles-Garrido J, Garcia-Hernandez G, Weiland SK. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur. Respir. J.* 2009;33(5):993–1002.
79. Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153(6 I):1749–1765.
80. London SJ, James Gauderman W, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology* 2001;12(5):577–583.
81. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: A meta-analysis. *PLoS One* 2010;5(4):e10134.

82. Paaso EMS, Jaakkola MS, Rantala AK, Hugg TT, Jaakkola JJK. Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age of asthma: A prospective cohort study. *Respir. Res.* 2014;15(1):1–9.
83. Augusto A, Litonjua. Vitamin D Deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(2):179–185.
84. Adams JS, Hewison M. XX: Vitamin D's regulation of Innate and Adaptive Immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009;4(2):80–90.
85. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LCA, Mcneill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood. *Am j clin nutr* 2007;85:853–9.
86. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, Uzel N. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: Is there cause and effect relationship between them? *Ital. J. Pediatr.* 2013;39(1):1–9.
87. Man L, Zhang Z, Zhang M, Zhang Y, Li J, Zheng N, Cao Y, Chi M, Chao Y, Huang Q, Song C, Xu B. Association between vitamin D deficiency and insufficiency and the risk of childhood asthma: Evidence from a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(4):5699–5706.
88. Real FG, Burgess JA, Villani S, Dratva J, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Koplin J, Leynaert B, Lodge C, Lærum BN, Matheson MC, Norbäck D, Omenaas ER, Skulstad SM, Sunyer J, Dharmage SC, Svanes C. Maternal age at delivery, lung function and asthma in offspring: A population-based survey. *Eur. Respir. J.* 2018;51(6). doi:10.1183/13993003.01611-2016.
89. Frischer T, Kuehr J, Meinert R, Karmaus W, Urbanek R. Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. *Eur. J. Pediatr.* 1993;152(9):771–775.
90. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch. Dis. Child.* 1998;79(4):328–333.
91. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Müller A, Henderson J, Granell R, Fantini MP, Luciano L, Bergström A, Kull I, Link E, Von Berg A, Kuehni CE, Strippoli MPF, Gehring U, Wijga A, Eller E, Bindselev-Jensen C, Keil T, Heinrich J. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: An ENRIECO initiative. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;66(12):1570–1579.
92. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(11):1068–1080.
93. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *J. Am. Med. Assoc.* 2002;288(8):963–972.
94. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;107(3):455–460.
95. Luo S, Sun Y, Hou J, Kong X, Wang P, Zhang Q, Sundell J. Pet keeping in childhood and asthma and allergy among children in tianjin area, China. *PLoS One* 2018;13(5):1–9.
96. Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul E, Sterne JAC, John Henderson A. Pet

- ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: Findings from a UK birth cohort. *Clin. Exp. Allergy* 2015;45(1):200–210.
97. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkevig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999;10(2):89–95.
 98. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Heinonen S. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health* 2016;16(1):1–7.
 99. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(6):1202–1205.
 100. Jalink MB, Langley JM, Dodds L, Andreou P. Severe respiratory syncytial virus infection in preterm infants and later onset of asthma. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019;38(11):1121–1125.
 101. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Bont L, Carbonell-Estrany X. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect. Dis. Ther.* 2017;6(2):173–197.
 102. Karaman Ö, Tatli Güneş B, Erbayraktar Z, Arikan Ayyıldız Z, Hocaoğlu AB, Ölmez D, Uzuner N. Recurrence of wheezing episodes in children with respiratory syncytial virus and non-respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Turkiye Klin. J. Med. Sci.* 2011;31(6):1507–1513.
 103. Bergroth E, Aakula M, Elenius V, Remes S, Piippo-Savolainen E, Korppi M, Piedra PA, Bochkov YA, Gern JE, Camargo CA, Jartti T. Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(2):588-595.e4.
 104. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(7):667–672.
 105. A.Kotaniemi-Syrjänen, R. Vainionpää P, T. Reijonen et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111:66–71.
 106. Del Rosal T, García-García ML, Calvo C, Gozalo F, Pozo F, Casas I. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2016;44(5):410–414.
 107. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, Hartert T V. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(11):1123–1129.
 108. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;115(4):668–674.

8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Filiz GÜLTEKİN AÇIKGÖZ

Doğum yeri ve tarihi:Safranbolu, 01.04.1991

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu: dr.filizgultekin@gmail.com ve 0(542)5123174

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitimi

- 1) Merkez İlköğretim Okulu 1997-2002
- 2) Misak-1 Milli ilköğretim Okulu 2003-2005
- 3) Karabük Anadolu Öğretmen Lisesi 2005-2009
- 4) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015
- 5) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM 2016-2019
- 6) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 2019-2020

Mesleki Deneyim

Bartın Ulus İlçe Entegre Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim,Başhekimlik, 2015-2016
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı, 2016-2019
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı, 2019-2020

Bilimsel İlgi Alanları, Katıldığı Program ve Etkinlikler

- 1) Mart 2019 Kistik Fibrozis Sempozyumu
- 2) Nisan 2019Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Eğitimi, katılımcı
- 3) Aralık 2019 Ankara, ÇİYAD (Çocuk İleri Yaşam Desteği) Eğitimi, katılımcı

9. EKLER

| Natal öykü | | |
|--|----------------------------------|---|
| Doğum zamanı: | <input type="checkbox"/> Preterm | <input type="checkbox"/> Term <input type="checkbox"/> Postterm |
| Doğum şekli: | <input type="checkbox"/> NSVY | <input type="checkbox"/> C/S |
| Doğum ağırlığı: | | |
| Hasta kaçınıcı çocuk: | | |
| Hastanın kaç kardeşi var: | | |
| Mekanik ventilatör öyküsü: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var |
| Anne sütü alım süresi(Ay): | | |
| Anne gebelikte sigara kullandı mı? : | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var |
| Ek gıda başlama zamanı: | | |
| D vitamini kullanımı: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var (Süre:.....) |
| Annenin gebelikteki yaşı: | | |
| Annenin gebelikte ilaç kullanımı: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var (.....) |
| Annenin gebelikte geçirdiği hastalıklar: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var |
| Anne-baba arasında akrabalık: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var (.....) |
| Ailede astım/alerjik hastalık: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var (.....) |
| Anne | | |
| Baba | | |
| Kendinden büyük kardeş | | |
| Kendinden küçük kardeş | | |

| Çevresel Faktörler | | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | Hastalık anında | Son 12 ay |
| Yaşanılan yer | Şehir / kasaba / köy | Şehir / kasaba / köy |
| Maternal sigara | Var / yok | Var / yok |
| Paternal sigara | Var / yok | Var / yok |
| Ev | Apartman / müstakil ev / gecekondu | Apartman / müstakil ev /gece kondu |
| Evde kişi sayısı | | |
| Isınma | Soba / kalorifer | Soba / kalorifer |
| Evde rutubet | Var / yok | Var / yok |
| Evde kedi/sahip olunan kedi | Var / yok | Var / yok |
| Evde köpek/sahip olunan köpek | Var / yok | Var / yok |
| Evde kuş/sahip olunan kuş | Var / yok | Var / yok |
| Evin çevresinde çiftlik hayvanı | Var / yok | Var / yok |
| Tek başına ayrı oda | Var / yok | Var / yok |
| Yün yastık-yorgan-yatak | Var / yok | Var / yok |

| Tetikleyiciler | | | | |
|----------------|---|---------------|----------------|----------|
| 1 | Gece gündüz farkı var mı? | Gece çok | Gündüz çok | Fark yok |
| 2 | Hangi mevsimlerde oluyor? | Kış | Yaz | Bahar |
| | | Mevsim geçişi | Yaz – kış aynı | |
| 3 | Sadece grip olunca mı oluyor? | Evet | Hayır | |
| 4 | Grip olmadan da oluyor mu? | Evet | Hayır | |
| 5 | Hareketle, eforla artıyor mu? | Evet | Hayır | |
| 6 | Kolay kusması var mı? | Evet | Hayır | |
| 7 | Temizlik yapılan yerde şikâyeti artıyor mu? | Evet | Hayır | |
| 8 | Polen zamanında şikâyeti artıyor mu? | Evet | Hayır | |
| 9 | İlaçlarla ağrı kesicilerle şikâyeti artıyor mu? | Evet | Hayır | |
| 10 | Horlaması var mı? | Evet | Hayır | |
| 11 | Ağızdan nefes alıp verme şikâyeti oluyor mu? | Evet | Hayır | |
| 12 | Geniz akıntısı şikâyeti var mı? | Evet | Hayır | |
| 13 | Boğaz temizleme şikâyeti var mı? | Evet | Hayır | |
| 14 | Çok gülme, ağlama, derin nefes almayla şikâyeti artıyor mu? | Evet | Hayır | |
| 15 | Keskin koku(parfüm, çamaşır suyu) şikâyeti artıyor mu? | Evet | Hayır | |
| 16 | Sigaralı yerde şikâyeti artıyor mu? | Evet | Hayır | |
| 17 | Kedi / köpek ile şikâyetleri artıyor mu? | Evet | Hayır | |

| Atak sıklıkları | Son bir yılda | |
|---|---------------|---------|
| Kaç kez hırıltı atağı oldu? | | |
| Kaç gün ventolin kullandı? | | |
| Kaç kez acile gitti? | | |
| Kaç kez oral steroid kullanıldı? | | |
| ÜSYE ile tetiklenen şikâyetler oldu mu? | | |
| Hastanade yatma öyküsü? | | |
| GÖR öyküsü? | | |
| Kreşe/okula gidiyor mu? | | |
| Hastaya verilen tedavi (Doz? Süre?) | İlk başvuruda | Şu anda |
| İnhaler steroid | | |
| Montelukast | | |
| İnhaler steroid+Montelukast | | |
| Sadece SABA | | |

| | |
|----------------------|--|
| Arada semptom | |
| Arada ilaç kullanımı | |

| SFT | | | |
|--------------------|----------------------|----------|-------------------|
| | Pre (%) | Post (%) | Reversibilite (%) |
| FVCs | | | |
| FEV1 | | | |
| FEV1/FVC | | | |
| FEF 25-75 | | | |
| Laboratuvar | | | |
| Total Ig E: | Deri testinde atopi: | | |
| Ig G: | | | |
| Ig A: | | | |
| Ig M | | | |
| Eozinofil sayısı: | | | |
| Eozinofil yüzdesi: | | | |

| Hastada eşlik eden alerjik hastalıklar | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------|
| Alerjik rinit: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var | |
| Atopik dermatit: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var | |
| Besin alerjisi: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var | |
| İlaç alerjisi: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var | |
| GÖRH: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var | |
| Kronik ürtiker: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var | |
| İmmün yetmezlik: | <input type="checkbox"/> Yok | <input type="checkbox"/> Var | |
| SONUÇ | ASTIM | REMİSYON | ASTIM YOK |