



T.C.

İZMİR EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# HIŞILTILI ÇOCUKLARDA ETYOLOJİK DEĞERLENDİRME

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ESEN DEMİR

İZMİR - 2022

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özgür ÇOĞULU başta olmak üzere tüm öğretim üyeleri hocalarıma,

Tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. ESEN DEMİR'e

Tezimin oluşturulması ve hazırlanmasındaki katkı ve yardımları için Doç. Dr. Handan DUMAN ŞENOL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalıştığım tüm uzmanlarımız, hemşire arkadaşlarımız ve personel ekibine,

Asistanlık süreci tanımaktan mutluluk duyduğum, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve sevgilerini her zaman hissettiğim Uzm.Dr. Aslı Berivan GÜZEL ve Uzm.Dr. Betül Ekici'ye başta olmak üzere diğer asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, her zaman tüm imkanlarını seferber ederek bana her koşulda destek olan Hayatım ve tıp eğitimim boyunca sürekli yanımda olan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, desteğini ve sevgisini hayatımın her alanında hissettiğim biricik annem Hamide YÜCETEPE'ye, biricik kardeşlerim EBRU ÇİÇEK ve Çiğdem ÇİÇEK'e

Minnet ve teşekkürlerimi sunarım....

**Dr. Özlem ÇİÇEK**

**İZMİR-2022**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                          |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ.....                                                                               | ii   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....                                                            | v    |
| TABLO DİZİNİ.....                                                                        | vi   |
| ŞEKİL DİZİNİ .....                                                                       | vii  |
| ÖZET.....                                                                                | viii |
| ABSTRACT .....                                                                           | x    |
| <br>                                                                                     |      |
| 1. GİRİŞ.....                                                                            | 1    |
| 1.1. Tezin Amacı.....                                                                    | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                   | 4    |
| 2.1. Hışıltılı Çocuk .....                                                               | 4    |
| 2.1.1. Hışıltı Tanımı.....                                                               | 4    |
| 2.1.2. Hışıltı Prevalansı .....                                                          | 5    |
| 2.1.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji .....                                                  | 5    |
| 2.1.4. Hışıltı için Risk Faktörleri .....                                                | 6    |
| 2.1.4.1. Viral Enfeksiyonlar .....                                                       | 6    |
| 2.1.4.2. Atopi Öyküsü .....                                                              | 8    |
| 2.1.4.3. Anne Sütü.....                                                                  | 9    |
| 2.1.4.4. Erken Alerjenik Duyarlanma .....                                                | 10   |
| 2.1.4.5. Pasif Sigara İçiciliği .....                                                    | 10   |
| 2.1.4.7. Prematürite, Düşük Doğum Ağırlığı, Anne Yaşı ve<br>Maternal Hipertansiyon ..... | 11   |
| 2.1.4.8. Diğer Risk Faktörleri .....                                                     | 12   |
| 2.1.5. Hışıltı Fenotipleri .....                                                         | 12   |
| 2.1.5.1. Tipik Hışıltı .....                                                             | 14   |
| 2.1.5.1.1. Erken Geçici Hışıltı.....                                                     | 14   |
| 2.1.5.1.2. Persistan Hışıltı .....                                                       | 15   |
| 2.1.5.1.2.1. Atopik Persistan Hışıltı .....                                              | 15   |
| 2.1.5.1.2.2. Nonatopik Persistan Hışıltı .....                                           | 16   |
| 2.1.5.1.3. Geç Başlangıçlı Hışıltı .....                                                 | 16   |
| 2.1.6. Çocuklarda Hışıltı Nedenleri .....                                                | 17   |
| 2.1.6.1. Astım .....                                                                     | 19   |

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.6.2. Bronşiolit .....                               | 20        |
| 2.1.6.3. Pnömoni .....                                  | 21        |
| 2.1.6.4. Kistik Fibrozis .....                          | 21        |
| 2.1.6.5. Konjenital Malformasyonlar .....               | 22        |
| 2.1.6.6. Gastroözefagial Reflü (GÖRH).....              | 22        |
| 2.1.6.7. Bronkopulmoner Displazi .....                  | 23        |
| 2.1.6.8. Tüberküloz .....                               | 23        |
| 2.1.6.9. Yabancı Cisim Aspirasyonu .....                | 24        |
| 2.1.6.10. İmmun Yetmezlik .....                         | 24        |
| 2.1.6.11. Lenfadenopati (Lap ).....                     | 24        |
| 2.1.6.12. Yutma Disfonksiyonu .....                     | 25        |
| 2.1.7. Hışıltılı Çocukta Anamnez Ve Fizik Muayene ..... | 25        |
| 2.1.8. Laboratuvar Bulguları .....                      | 26        |
| 2.1.9. Tedavi .....                                     | 27        |
| 2.1.10. Hışıltılı Çocuklarda Astım Gelişme Riski.....   | 31        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                         | <b>34</b> |
| 3.1. Dahil Edilme ve Hariç Tutma Kriterleri.....        | 35        |
| 3.2. İstatistiksel Analiz Metot Bölümü.....             | 36        |
| 3.3. Etik Kurul Onayı: .....                            | 36        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                | <b>37</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                | <b>56</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                                | <b>67</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                  | <b>72</b> |
| <b>EKLER.....</b>                                       | <b>82</b> |
| Ek 1: Etik Kurul Onayı .....                            | 82        |
| Ek 2: Olgu Rapor Formu .....                            | 85        |
| Ek 3: Bilgilendirilmiş Olur Formu .....                 | 87        |
| Ek 4: Tez Benzeşim Formu .....                          | 96        |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|              |                                                                                                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>API</b>   | : Astım Prediktif İndeksi                                                                                                 |
| <b>ISAAC</b> | : International Study of Asthma and Allergies in Childhood<br>(Uluslararası Çocukluk Çağı Astımı ve Alerjileri Çalışması) |
| <b>WHO</b>   | : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)                                                                         |
| <b>SFT</b>   | : Solunum Fonksiyon Testi                                                                                                 |
| <b>PEF</b>   | : Zirve Ekspirasyon Akımı (Peak Ekspiratory Flow)                                                                         |
| <b>FEV1</b>  | : 1. Saniye Zorlu Ekspirasyon Akımı (Force Ekspiratory Flow 1)                                                            |
| <b>RSV</b>   | : Respiratuvar Sinsityal Virüs                                                                                            |
| <b>IgA</b>   | : Immunglobulin A                                                                                                         |
| <b>IgG</b>   | : Immunglobulin G                                                                                                         |
| <b>IgM</b>   | : Immunglobulin M                                                                                                         |
| <b>IgE</b>   | : Immunglobulin E                                                                                                         |
| <b>CRP</b>   | : C-Reaktif Protein                                                                                                       |
| <b>ESH</b>   | : Eritrosit Sedimentasyon Hızı                                                                                            |
| <b>BHR</b>   | : Bronşial Hiperreaktivite                                                                                                |
| <b>BPD</b>   | : Bronkopulmoner Displazi                                                                                                 |
| <b>BT</b>    | : Bilgisayarlı Tomografi                                                                                                  |
| <b>Tbc</b>   | : Tüberküloz                                                                                                              |
| <b>PPD</b>   | : Purifiye Protein Derivesi                                                                                               |
| <b>EKG</b>   | : Elektrokardiyografi                                                                                                     |
| <b>ÖMD</b>   | : Özefagus-mide-duodenum grafisi                                                                                          |
| <b>HRCT</b>  | : Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi                                                                              |
| <b>GÖRH</b>  | : Gastroözafageal Reflü Hastalığı                                                                                         |
| <b>LAP</b>   | : Lenfadenopati                                                                                                           |
| <b>IFWIN</b> | : Inhaled Fluticasone in Wheezy Infants                                                                                   |

## TABLO DİZİNİ

|                  |                                                                                                                                           |    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b>  | Süt çocukluğu döneminde hışıltı nedenleri .....                                                                                           | 18 |
| <b>Tablo 2:</b>  | Semptom ve bulgulara göre atak şiddetinin belirlenmesi .....                                                                              | 28 |
| <b>Tablo 3:</b>  | Orijinal API ve Modifiye API kriterleri .....                                                                                             | 31 |
| <b>Tablo 4:</b>  | Yılına göre atak sayısı dağılımı .....                                                                                                    | 38 |
| <b>Tablo 5:</b>  | Klinik verilerin tanımlayıcı analizleri .....                                                                                             | 39 |
| <b>Tablo 6:</b>  | Komorbidite dağılımları .....                                                                                                             | 39 |
| <b>Tablo 7:</b>  | Ailelerin tanımlayıcı analizleri .....                                                                                                    | 40 |
| <b>Tablo 8:</b>  | Ailede ve aile bireylerinde atopi ve astım varlığı dağılımı .....                                                                         | 41 |
| <b>Tablo 9:</b>  | Laboratuvar ve klinik parametrelerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ....                                                               | 42 |
| <b>Tablo 10:</b> | Grup deri testi dağılımları .....                                                                                                         | 43 |
| <b>Tablo 11:</b> | Laboratuvar ve klinik parametrelerin tanımlayıcı istatistiksel analizi ....                                                               | 44 |
| <b>Tablo 12:</b> | Akciğer bulgularının dağılımı .....                                                                                                       | 45 |
| <b>Tablo 13:</b> | Klinik ve diyagnostik verilerin tanımlayıcı analizleri .....                                                                              | 46 |
| <b>Tablo 14:</b> | Klinik verilerin tanımlayıcı analizleri ve dağılımları .....                                                                              | 46 |
| <b>Tablo 15:</b> | Kullanılan ilaçların tanımlayıcı analizleri .....                                                                                         | 47 |
| <b>Tablo 16:</b> | Fenotip sınıfları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ve risk parametrelerinin belirlenmesi .....                          | 48 |
| <b>Tablo 17:</b> | Fenotip sınıfları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ve risk parametrelerinin belirlenmesi .....                          | 49 |
| <b>Tablo 18:</b> | Fenotip sınıfları arasında kategorik klinik değişkenlerin karşılaştırılması .....                                                         | 50 |
| <b>Tablo 19:</b> | Fenotip geçici ve kalıcı grupları arasında Atopik dermatit, A. rinit, GÖRH, SÇHG, Sigara, Evcil hayvan varlığının karşılaştırılması ..... | 51 |
| <b>Tablo 20:</b> | Fenotip sınıflandırmalar arasında ailede ve aile bireylerinde astım durumun karşılaştırılması .....                                       | 51 |
| <b>Tablo 21:</b> | Fenotip sınıflandırmalar arasında ailede ve aile bireylerinde atopik durumun karşılaştırılması .....                                      | 52 |
| <b>Tablo 22:</b> | Fenotip sınıfları arasında kategorik klinik test sonuçlarının karşılaştırılması .....                                                     | 53 |
| <b>Tablo 23:</b> | Fenotip sınıfları arasında akciğer bulguları ve solunum yolu alerjenlerinin karşılaştırılması .....                                       | 54 |

|                  |                                                                                                               |    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 24:</b> | Fenotif sınıfları arasında alerjen tiplerinin dağılımının karşılaştırılması                                   | 54 |
| <b>Tablo 25:</b> | Fenotip grupları arasında piama ve mapi skor gruplarının karşılaştırılması ve risk değerlendirilmesi.....     | 55 |
| <b>Tablo 26:</b> | Astım durumu riskini artıran değişkenlerin belirlenmesi ve çok değişkenli lojistik regresyonu yaklaşımı ..... | 55 |



## ŞEKİL DİZİNİ

|                  |                                                                                                                                       |    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b>  | Okul öncesi hışıltı ve astım fenotipleri üzerinde etkili olan faktörler .....                                                         | 13 |
| <b>Şekil 2:</b>  | Hışıltı fenotipleri geçici erken hışıltı, atopik olmayan persistan hışıltı, atopik hışıltı (astım) olarak sınıflandırılmaktadır ..... | 17 |
| <b>Şekil 3:</b>  | 5 yaş ve altı çocuklarda uzun dönem astım tedavi yönetimine yaklaşım .....                                                            | 29 |
| <b>Şekil 4:</b>  | İlk kez başvuran hastalarda tanısal yaklaşım algoritması .....                                                                        | 33 |
| <b>Şekil 5:</b>  | Hastaların cinsiyet dağılımı .....                                                                                                    | 37 |
| <b>Şekil 6:</b>  | İlk hışıltı geçirilen yaş dağılımları .....                                                                                           | 37 |
| <b>Şekil 7:</b>  | Atak mevsiminin fark etme durumunun dağılımı .....                                                                                    | 38 |
| <b>Şekil 8:</b>  | Evde sigara maruziyeti .....                                                                                                          | 41 |
| <b>Şekil 9:</b>  | Evde evcil hayvan beslenme durumu .....                                                                                               | 41 |
| <b>Şekil 10:</b> | Eozinofilisi olan hastaların yüzde olarak dağılımı .....                                                                              | 42 |
| <b>Şekil 11:</b> | Yaşa göre IgA ve IgM nin dağılımı .....                                                                                               | 43 |
| <b>Şekil 12:</b> | SFT yapılan hastaların FEV <sub>1</sub> in oransal dağılımı .....                                                                     | 44 |
| <b>Şekil 13:</b> | Akciğer bulgularının dağılımı .....                                                                                                   | 45 |
| <b>Şekil 14:</b> | Fenotip gruplarının atopik ve nonatopik oranlarının dağılımı .....                                                                    | 47 |

## ÖZET

### **Çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine başvuran hışıltılı çocuklarda etyolojik değerlendirme . Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İZMİR, 2022.**

**Giriş ve Amaç:** Hışıltı, pediatri pratiğinde sık görülen bir durumdur, genellikle alt solunum yollarında gelişen inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeniyle daralmış bronş duvarlarından ekspiryum esnasında yayılan tiz ve sürekli bir müzikal ses olarak tanımlanabilir. Küçük hava yollarında daralmanın neden olduğu, ekspiryumda uzamanın da eşlik edebildiği, çoğunlukla ekspiratuar ancak obstrüksiyon arttıkça bifazik hale gelerek inspiryumda da duyulabilen seslerdir. Hışıltı fenotiplerinin mekanizmaları, nedenleri, risk faktörleri ve klinik seyri birbirinden farklıdır. Bu çalışmada amacımız, tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda hışıltının gidişatını göstermek, hastalığın seyrini izlemek, altı yaş öncesi ve sonrasında hastanın retrosepektif izleminde hastaların klinik izlemi, etyolojik değerlendirilmesi, laboratuvar tetkikleri doğrultusunda hışıltının kalıcılığındaki risk faktörlerini saptamak, hışıltı fenotiplerinin görülme sıklığı ve astım ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bu sonuçlar ile bu çocuklardan hangisinin ileride astım olabileceğini öngörerek ve erken tedavi stratejileri geliştirilerek tekrarlayan hışıltısı olan çocukların risk faktörleri doğrultusunda tanısı, tedavisi ve izlemi konusunda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniğine 2014-2020 tarihleri arasında hışıltı nedeniyle başvuran 1 ay-18 yaş arasındaki hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, konsültasyon notları ve klinik izlemleri ile değerlendirme yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 255 çocuk dahil edildi. Kız hasta sayısı n=107 (%42,0) ve erkek hasta sayısı n=148 (%58,0) idi. Hastaların yaş ortalamaları  $74,6 \pm 49,3$  aydı. Hastaların geçirmiş olduğu ortalama atak sayısı  $14,7 \pm 7,8$  idi ve %60'ı (n=154) en az 1 kez (min:0, maks:10) hastaneye yatmıştı. Hastaların hışıltı ataklarının en sık enfeksiyon ile n=119 (%46,7), ikinci sıklıkta hem alerjen hem de enfeksiyon

maruziyetiyle n=105 (%41.2) ilişkili olduğu görüldü. Hastaların %28,6'sında (n=72) ataklar arasında da semptom görülmekte idi.

Literatürde tanımlanmış olan 4 farklı hışıltı fenotipi araştırılması için hastaların şikayetlerinin başlangıç zamanı ve persistansına göre değerlendirme yapıldığında; erken geçici hışıltı %22 (n:56), intermediate geçici %1.9 (n:5), erken persistan %48 (n:124) ve geç başlangıçlı %27 (n:70) olarak bulunmuştur. Sadece atopi değerlendirildiğinde 138 hastanın (%54,1) atopik olduğu tespit edilmiştir.

Fenotip grupları arasında cinsiyet, doğum ağırlığı, anne -baba akrabalık, kardeş sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı. Erken hışıltı gruplarında prematürite ve anne sütünü 6 aydan kısa süreli alma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla:  $p=0,023$  ;  $p=0,039$ ). Erken geçici hışıltı grubunda atak süresi ( $>7$  gün) diğer gruplara göre daha uzundu ( $<0,0001$ ). Hastaneye yatış oranı erken geçici, intermediate geçici ve erken persiste hışıltı gruplarında geç başlangıçlı hışıltı grubuna göre anlamlı daha yüksekti ( $p<0,0001$ ). Alerjik rinit geç başlangıçlı grupta istatistiksel anlamlı olarak daha sıkı ( $p<0,001$ ). Erken geçici ve persistan hışıltı gruplarında SÇGH, diğer fenotip gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,004$ ). Tetikleyici unsurlardan enfeksiyon erken geçici ve intermediate geçici hışıltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu. Alerjen ve enfeksiyon birlikteliği ise erken persiste hışıltı ve geç başlangıç hışıltı gruplarında diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. ( $p<0,0001$ ). Ailede astım ve atopik hastalık değerlendirildiğinde erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarındaki çocukların anneleri daha atopikti ( $p=0,032$ ). Eozinofili ve yaş gruplarına göre IgE değerlendirildiğinde erken persiste hışıltı ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,0001$  ). Aeroalerjen spesifik IgEpozitifliği erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu. Gıda spesifik IgE ( Fx5 )testinde ise erken geçici hışıltı grubunda negatiflik anlamlı düşük bulundu. Aeroalerjen ve/veya besin duyarlılığı varlığı geç başlangıçlı grupta diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,0001$ ). mAPİ pozitifliği erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu ve diğer fenotip gruplarından farklı bulundu ( $p<0,0001$ ). PİAMA 8-15 arası skor erken geçici hışıltı ve intermediate geçici hışıltı grubunda anlamlı yüksek bulunurken 16-23 skor grubunda ise erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Erken geçici hışıltı grubunda geçirilmiş RSV ve rhinovirüs enfeksiyonu varlığı ( $p=0,030$ ), erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı grubunda mite, evcil hayvan epiteli, küf ve polen alerjisi anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,0001$ )

**Sonuç:** Hışıltı, solunum sistemi ile ilişkili olan birçok hastalığa eşlik edebilen bir semptomdur. Hışıltının nedenlerin aydınlatılması, risk faktörlerinin belirlenmesive uygun tedavi modellerinin oluşturulması ile tekrarlayan atakların, hastane yatışlarının ve geri dōnūřımsūz bronş hasarının önlenmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alerji, astım, ocuk, enfeksiyon, hışıltı



## ABSTRACT

Etiological evaluation in wheezing children admitted to the pediatric allergy and immunology outpatient clinic. Ege University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis for Proficiency in Medicine, İZMİR, 2022.

**Background and Objective:** Wheezing is a common condition in pediatric practice. It can be defined as a high-pitched and continuous musical sound emanating from the bronchial walls during expiration, which are usually narrowed due to inflammation, bronchospasm and mucosal edema in the lower respiratory tract. They are mostly expiratory sounds caused by narrowing of the small airways, accompanied by prolongation in expiration, but become biphasic as the obstruction increases and can be heard during inspiration. The mechanisms, causes, risk factors and clinical course of wheezing phenotypes are different from each other. In this study, our aim is to show the course of wheezing in children with recurrent wheezing, to monitor the course of the disease, to determine the risk factors for the persistence of wheezing in the retrospective follow-up of the patients before and after the age of six years, to determine the risk factors for the persistence of wheezing, and to reveal its relationship with asthma. . With these results, it is aimed to contribute to the literature on the diagnosis, treatment and follow-up of children with recurrent wheezing in line with the risk factors by predicting which of these children may have asthma in the future and by developing early treatment strategies.

**Materials and Methods:** In this study, the files of patients between the ages of 1 month and 18 years who applied to the Ege University Medical Faculty Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic between 2014-2020 due to wheezing were analyzed retrospectively. The demographic characteristics of the patients, physical examination findings, laboratory and imaging results, consultation notes and clinical follow-ups were evaluated.

**Findings:** A total of 255 children were included in the study. The number of female patients was n=107 (42.0%) and the number of male patients was n=148 (58.0%). The mean age of the patients was  $74.6 \pm 49.3$  months. The mean number of attacks experienced by the patients was  $14.7 \pm 7.8$ , and 60% (n=154) were hospitalized at least once (min:0, max:10). It was observed that the wheezing episodes of the patients were most frequently associated with infection n=119 (46.7%) and second most frequently

with both allergen and infection exposure  $n=105$  (41.2%). Symptoms were also observed between attacks in 28.6% ( $n=72$ ) of the patients. In order to investigate 4 different wheezing phenotypes defined in the literature, when evaluation is made according to the onset time and persistence of the patients' complaints; early transient wheezing was found to be 22% ( $n=56$ ), intermediate transient 1.9% ( $n=5$ ), early persistent 48% ( $n=124$ ) and late-onset 27% ( $n=70$ ). When only atopy was evaluated, 138 patients (54.1%) were found to be atopic.

There was no significant difference between phenotype groups in terms of gender, birth weight, parental consanguinity, and number of siblings. The rate of prematurity and breastfeeding for less than 6 months were found to be significantly higher in the early wheezing groups compared to the other groups (respectively:  $p=0.023$  ;  $p=0.039$ ). In the early transient wheezing group, the attack duration ( $>7$  days) was longer than the other groups ( $<0.0001$ ). The rate of hospitalization was significantly higher in the early transient, intermediate transient, and early persistent wheezing groups than in the late-onset wheezing group ( $p<0.0001$ ). Allergic rhinitis was statistically significantly more common in the late-onset group ( $p<0.001$ ). Infancy transient hypogammaglobulinemia was significantly higher in the early transient and persistent wheezing groups than in the other phenotype groups ( $p=0.004$ ). Infection, one of the triggering factors, was found to be significantly higher in the early transient and intermediate transient wheezing groups.

Allergen and infection association was significantly higher in the early persistent wheezing and late onset wheezing groups compared to the other groups. ( $p<0.0001$ ). When asthma and atopic disease in the family were evaluated, mothers of children in the early persistent and late-onset wheezing groups were more atopic ( $p=0.032$ ). When IgE was evaluated according to eosinophilia and age groups, it was found to be significantly higher in early persistent wheezing and late-onset wheezing groups ( $p=0.003$ ,  $p=0.0001$  respectively). Aeroallergen specific IgE positivity was found to be significantly higher in the early persistent and late onset wheezing groups. In the food-specific IgE (Fx5) test, negativity was found to be significantly lower in the early transient wheezing group. The presence of aeroallergen and/or food sensitivity was significantly higher in the late-onset group than in the others ( $p=0.0001$ ). mAPI positivity was found to be significantly higher in early persistent and late-onset wheezing groups and was different from other phenotype groups ( $p<0.0001$ ). While PIAMA scores between 8-15 were significantly higher in the early transient wheezing

and intermediate transient wheezing group, it was significantly higher in the 16-23 score group in the early persistent and late-onset wheezing group ( $p<0.0001$ ).

Presence of previous RSV and rhinovirus infection in the early transient wheezing group ( $p=0.030$ ), mite, pet epithelium, mold and pollen allergy were significantly higher in the early persistent and late-onset wheezing group ( $p=0.0001$ )

**Conclusion:** Wheezing is a symptom that can accompany many diseases associated with the respiratory system. Clarifying the causes of wheezing is important in terms of preventing recurrent attacks, hospitalizations and irreversible bronchial damage by identifying risk factors and establishing appropriate treatment models.

**Keywords:** Allergy, asthma, child, infection, wheezing



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Tezin Amacı

Hışiltı (vizing), pediatri pratiğinde sık görülen bir durumdur, genellikle alt solunum yollarında gelişen inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeniyle daralmış bronş duvarlarından expiryum sırasında göğüsten yayılan tiz ve sürekli bir müzikal ses olarak tanımlanabilir .Küçük hava yollarında daralmanın neden olduğu, ekspiryumda uzamanın da eşlik edebildiği, çoğunlukla ekspiratuar olan ancak obstrüksiyon arttıkça inspiyumda da duyulabilen bir sestir (1) .Hışiltı özellikle küçük yaşlarda daha sık olmakla birlikte ataklar ilk 2 ayda nadir olarak görülür .Atak sıklığı ikinci aydan itibaren artmaya başlayarak iki ve beş ay arası pik yapar ve daha sonra azalarak 2-3 yaşlarında sabit bir seyir gösterir (2). Küçük çocuklar hışiltıya daha yatkındır. Bunun nedenleri; Sütçocukluğu döneminde havayollarının kıkırdak yapısının daha yumuşak olması ve azalmış olan düz kas dokusu ile birlikte hava yolu kompliyansı azalmıştır, periferik hava yolu direnci yüksektir, elastikiyet basıncının az olması ile birlikte hava yolları erken kapanır, kollateral ventilasyonu azalır, diyafram daha çabuk yorulur, göğüs kafesi stabil değildir ve bu dönemde immün maturasyonu henüz tamamlanmamıştır (3). Küçük olan hava yollarında gelişen mukozal ödem, inflamasyon, aşırı sekresyon ve bronkospazm daha fazla obstrüksiyon etkisi yaratır. Süt çocukluğu döneminden sonra hışiltı sıklığı alveol sayısının ve hava yolu çaplarının artmasıyla birlikte azalması beklenmektedir (3)

Hışiltı tek bir atak şeklinde görülebileceği gibi, hışiltı atağı uzayabilir ya da tekrarlayan hışiltı atakları şeklinde de görülebilir. Yineleyen hışiltı; hışiltı üç veya daha fazla hışiltı atağı olarak tanımlanmaktadır (4). Hışiltısı 1 aydan daha uzun süren ve /veya üç veya daha fazla tekrarlayan hışiltısı olan çocuklar için “hışiltılı çocuk ” terimi kullanılmaktadır (5).

Süt çocukluğu döneminde hışiltı etiyolojisinde en sık suçlanan etken viral enfeksiyonlar olmakla birlikte tekrarlayan hışiltı nedenleri arasında astım veya reaktif hava yolu hastalığı, kistik fibrozis, yabancı cisim aspirasyonu, konjenital malformasyonlar ve kalp hastalıkları, doğumsal malformasyonlar, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, üst solunum yolu hastalığı, ekstratorasik hastalıklar, aspirasyon sendromları mevcuttur ((6), (7)). Altta yatan hastalıklara ve oluş

mekanizmasına bağı olarak gelişen obstrüksiyon ile meydana gelen hışıltı oldukça nonsepesifik ve heterojen bir bulgudur. Bu nedenle sınıflandırma yapılırken, karışıklık olmaması açısından hışıltı tipik ve atipik hışıltı olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır (2). Her iki grubun etyolojisi, hışıltının oluş mekanizmaları, risk faktörleri ve klinik seyirleri birbirinden farklılıklar içermektedir (5). Bu nedenle etiyolojiye yönelik araştırmaların erken başlanması ve risk faktörlerinin belirlenmesi hastalığın seyrini öngörmek açısından önemlidir (7). Hışıltı okul öncesi çocuklarda yaygındır. 3 yaşından küçük çocukların %50 sinde bu yaşa kadar en az bir hışıltı atağı olur, ancak bu çocukların yalnızca küçük bir kısmında kalıcı hışıltı olur. Bu nedenle, bu epizodların paternlerinin ve sonuçlarının fenotipik karakterizasyonu, semptomları karakterize etmek ve gelecekteki riski değerlendirmek ve bunun yanı sıra astımın ikincil önlenmesi için stratejiler geliştirmek için özellikle değerlidir (1).

Hışıltı astımın önemli bir bulgusu olmakla birlikte hışıltı yakınması ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan hışıltısı olan çocukların bir kısmı ileride astım tanısı almaktadır. Altı yaş altında astım tanısı koymak, bu yaş grubundaki hışıltıyla ilişkili farklı fenotipler olması nedeni ile zordur. Çocuklardaki tekrarlayan hışıltılı solunum için “astım” tanısının konulmasının önemli sonuçları olduğundan, astım tanısı konulmadan önce önce persiste eden veya izlemde tekrarlayan hışıltı nedeni ile başvuruları olan çocuklarda diğer nedenler ekarte edilmelidir. Hışıltı ayırıcı tanısı ve astım büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu nedenle erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı ile başvuran çocukların klinik izlemine devam edilmesi, yakın takip edilmesi ve bu çocukların altı yaşından sonra tekrar değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü, erken çocukluk döneminde tanımlanmış olan hışıltı fenotiplerinin farklı patogeneze ve prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (8).

Hışıltı fenotiplerinin oluş mekanizmaları, altta yatan nedenleri, risk faktörleri ve klinik seyri birbirinden farklıdır. Bu çalışmamızda amacımız, tekrarlayan hışıltı ile başvuran çocuklarda hışıltının prognozunu göstermek, hastalığın seyrini izlemek, altı yaş öncesi ve sonrasında geriye dönük olarak hastaların demografik özellikleri, klinik izlemleri ve laboratuvar sonuçları doğrultusunda değerlendirilerek hışıltının kalıcılığını belirleyen risk faktörlerini ortaya çıkarmak, hışıltı fenotiplerinin görülme sıklığını ve bu hastaların astım gelişimi açısından risk faktörlerini belirlemektir. Böylece gelecekte hangi çocuğun astım olacağını ayırt edebilmek ve bu çocuk için erken müdahale

stratejileri geliştirilerek hışılılı çocukların izlemi, tanısı ve tedavisi konusunda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hışıltılı Çocuk

#### 2.1.1. Hışıltı Tanımı

Hışıltı (vizing), pediatri pratiğinde sık görülen bir durumdur, genellikle alt solunum yollarında gelişen inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeniyle daralmış bronş duvarlarından ekspiryum sırasında göğüsten yayılan tiz ve sürekli bir müzikal ses olarak tanımlanabilir. Küçük hava yollarında daralmanın neden olduğu ekspiryumda uzamanın da eşlik edebildiği, çoğunlukla ekspiratuar olan ancak obstrüksiyon arttıkça bifazik hale gelerek inspiryumda da duyulabilen bir sestir (1).Hışıltı özellikle küçük yaşlarda daha sıktır, ataklar ilk 1-2 ayda çok nadirdir, iki aylıktan sonra sıklığı artarak 2-5 ayda pik yapar sonra azalarak 2-3 yaşına kadar sabit kalır (2).Küçük çocuklar hışıltıya birtakım faktörler nedeni ile daha yatkındır. Bu faktörler; Süt çocukluğu döneminde havayollarının kıkırdak yapısı daha yumuşak ve düz kas tonusu azalmıştır, buna bağlı olarak hava yolu kompliyansı azalmıştır ve kolaylıkla kollabe olur, göğüs kafesinin kompliyansının sınırlı olması ile birlikte akciğer hacmi azalmıştır, periferik hava yolu direnci yüksektir, elastikiyet basıncının az olması ile birlikte hava yolları erken kapanır, süt çocuklarında akciğer dokusunda kohn deliklerinin yeterince gelişmemiş olması ve kollateral ventilasyonun az olması, diyaframın daha çabuk yorulması, göğüs kafesinin stabil olmaması ve immün sistemin tam olarak olgunlaşmamış olmasıdır. Süt çocukluğu döneminde hava yollarının açık kalmasını sağlayan elastinin eksik olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle süt çocukluğunda küçük olan hava yollarında gelişen mukozal ödem, inflamasyon, aşırı sekresyon ve bronkospazm daha fazla obstrüksiyon etkisi yaratır (3)ve hava yollarının açık kalmasını sağlayan elastinin de eksik olması nedeni ile negatif basınçla birlikte bronşların daha kolay kollabe olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle obstrüksiyon olması durumunda hava akımı direnci çok daha fazla artar. Bu da solunum işini arttırarak hışıltıya neden olur (9). Bu nedenle süt çocukluğu döneminden sonra alveol sayısının ve hava yolu çaplarının artmasıyla hışıltı sıklığı azalmaktadır (3) .

Hışıltı tek bir atak şeklinde görülebileceği gibi , hışıltı atağı uzayabilir ya da tekrarlayan hışıltı atakları şeklinde de görülebilir. Yineleyen hışıltı; iki yaşından küçük

çocuklarda görülen üç veya üçten fazla olan hışiltı atağı olarak tarif edilmektedir (4). Hışiltısı 1 aydan uzun sürmüş olan ve/veya üç veya daha fazla tekrarlayan hışiltısı olan çocuklar için “hışiltılı çocuk” terimi kullanılmaktadır (5).

### 2.1.2. Hışiltı Prevalansı

Hışiltı, pediatri rutininde çocuklarda sık görülen semptomlardan biridir ve okul öncesi çocuklarda çok yaygındır. Yapılan farklı çalışmalar bir yaşından küçük çocukların %10-15’inin, beş yaşından küçük çocuklarda ise %25’inin en az bir solunum yolu hastalığı ile birlikte hışiltı atağı geçirdiğini göstermektedir. Beş yaşından küçük çocuklarda hışiltının prevalansı gelişmiş ülkelerde %15-32 arasındadır (10).Türkiye’de yapılan 46.813 çocuğu kapsayan bir çalışmada %15,1 saptanmıştır (11). Üç çocuktan biri üç yaşına kadar en az bir hışiltı atağı geçirir ve altı yaşına kadar bu oran %50’e çıkar (12) “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)” çalışmasına göre 56 ülkede yapılan araştırmada bebek ve küçük çocuklarda hışiltı prevalansı %4-32 arasında saptanmıştır (13).

### 2.1.3. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Hışiltı en çok süt çocukluğu döneminde görülmektedir. Süt çocukluğu döneminde görülen hışiltı atağının başlıca nedeni viral enfeksiyonlardır ve özellikle respiratuar sinsityal virüs (RSV) en sık görülen etkindir (14). Bunun haricinde rinovirüs, parainfluenza virüs, influenza virüs ve human metapnömovirüs diğer etkenler arasında yer almaktadır. Topçuoğlu ve arkadaşlarının (15)hışiltılı çocuk tanısı almış, yaşları 0-5 yaş arasında değişen 77 çocukta yaptığı çalışmalarında literatürdeki çalışmalardan farklı olarak hastaların %59.7’sinde human metapnömovirus saptamışlardır. Hışiltı atakları okul çağına kadar erkeklerde kızlara göre daha sık görülmektedir. Bunun nedeni olarak erkek çocuklarında hava yollarının kız çocuklarına göre daha dar olması kabul edilmektedir ( (16), (17). )Erkeklerde hışiltı her üç fenotipte de daha sıktır ve ataklar daha ağır seyreder, erkek çocuklarda solunum fonksiyon testindeki bozulmanın da daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedenleri; solunum yollarındaki rölatif darlık, immün matürasyondaki gecikme, akciğer volümünün düşük olması, hava yolu direncinin yüksek olması, hormonal farklılıklar veya vasküler/bronşial tonus farklılığı olabileceği düşünülmektedir (18).

Adölesan kız çocuklarında, özellikle obezitesi olanlarda hışılı/astım açısından daha duyarlı hale geldiği bilinmektedir. Bunun nedeni olarak obezitenin steroid direncini arttırması ve östrojen/progesteronun akciğer gelişimi üzerine direk veya indirek negatif etkilerinin olduğu düşünülmüştür ( (19), (20)).

İlk 2 ay içerisinde hışılı çok nadir görülmekle birlikte, yenidoğan döneminde RSV gibi viral enfeksiyonlarda hışılı ile değil sadece apne şeklinde gelebileceğinin bilinmesi önemlidir. Hışılının ilk 2 ayda nadir görülmesinin nedeni tam bilinmemekle birlikte bu dönemden sonra 2-5 ayda hışılının pik yaptığı , altıncı aydan sonra azaldığı ve 2-3 yaşına kadar sıklığının sabit kaldığı bilinmektedir (2). Erken çocuklukta hışılı yakınması ile başvuran çocukların % 15' inde genetik veya virus ile ilişkili faktörler zemininde hışılının 6 yaşına kadar devam ettiği gösterilmiştir (21).Çocukluk çağında persistan hışılı ataklarının birçok nedeni olabilir. Bu nedenle persiste eden tekrarlayan hışılı atakları ile başvuran çocuklarda altta yatan etiyolojiyi ve prognozu belirleyebilmek için ileri tetkiklere ihtiyaç duyulan çocuklarda hışılılı çocuk tanımını yapmak önemlidir.

#### **2.1.4. Hışılı için Risk Faktörleri**

Hışılılı çocuklarda prognozun değerlendirilebilmesi için hışılının devam etmesinde etken olan risk faktörleri belirlenmelidir. Buna yönelik yapılan doğum kohort çalışmalarında birçok eksojen ve endojen risk faktörleri tespit edilmiştir.

##### **2.1.4.1. Viral Enfeksiyonlar**

Viral solunum yolu enfeksiyonları ilk üç yılda hışılı ataklarının en sık nedenidir. Viral etkenlerin içinde RSV ilk sırada yer alırken, hışılı ataklarına sebep olan diğer virüsler insan metapnömovirüs, parainfluenza virüs, adenovirüs, influenza virüs, rinovirüs, insan bokavirüs ve koronavirüsdür. Virüsler dışında daha nadir görülen etkenler arasında ise Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumonia ve Mycoplasma pneumonia da hışılı atakları ile başvuran vakalarda görülmektedir (22).Finlandiyada yapılan retrospektif bir çalışmada akut respiratuvar hışılı nedeniyle hastaneye yatırılan 293 çocuğun %88 inde etiyolojide viral etkenler saptanmıştır ve yine aynı çalışmada 12-35 aylık çocuklarda en sık viral etken RSV (%54) ve picornavirüs (%42) olarak bildirilmiştir (22). Heymann ve arkadaşlarının hışılı

nedeni ile 2 ay-18 yaş arasında hastaneye başvuran çocukları dahil ettiği bir çalışmada, üç yaş altındaki hışıltılı çocuklarda etken %84 oranında virüsler olarak tespit edilmiş olup ilk sırada RSV, daha sonra rhinovirus ve influenza virüsü hışıltı ataklarından sorumlu bulunmuştur (23). Türkiye’de Topçuoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akut hışıltı saptanan hastaların %73’ünde diğer çalışmalara benzer şekilde solunum yolu virüsleri tespit edilmiştir (15).

Süt çocuğu ve erken çocuklukta en sık görülen ve en önemli olan solunum yolu patojeni RSV olup, süt çocuğu döneminde pnömonilerin %50 sinde , bronşiolitlerin %50-90’ında , tüm çocukluk döneminde akut bronşiolitlerin %20-30 unda , krup vakalarının %10 unda etken olarak tespit edilmiştir . Çocukların %30-50 sinde akut bronşiolit sonrasında tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Epidemiyolojik çalışmalarda bronşiyolit öyküsü olan çocuklarda, hışıltı ve astımın daha yüksek sıklıkta ortaya çıktığı, bunun aile öyküsü veya atopi ile açıklanamadığı gösterilmiştir. Bronşiyolit daha sonra astıma dönüşebilecek bir immun yanıtı mı tetiklediği, yoksa bu bebeklerde varolan astım yatkınlığının RSV bronşiyolitinin gelişen akciğerlere zarar vermesi ile mi, yoksa RSV epizodu sırasında gelişen şiddetli semptomların doğal olarak azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış bronşiyal reaktivitenin mi bir göstergesi mi olduğu belirsizdir ((24), (25)). Yapılan bir çalışmada tekrarlayan bronşiolit atak öyküsü olan çocuklar on yıl boyunca takip edildiğinde; bu çocuklarda solunum fonksiyon testlerinde kötüleşme olduğu ve bronşiyal duyarlılıkta artış olduğu tespit edilmiştir (26). Bir çok çalışmada süt çocuklarında tekrarlayan hışıltı atakları ve astım gelişme riskini arttıran durumlardan biri de yaşamın erken döneminde geçirilen Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV ) enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir ( (27), (28)). Welliver ve arkadaşları da benzer şekilde yaptıkları çalışmalarda erken çocuklukta geçirilen RSV enfeksiyonunun bir şekilde akciğerlerin yapısında değişiklik yarattıkları ya da RSV enfeksiyonunun ardı sıra gelen diğer antijenlere karşı immün yanıtı etkilediği ve bunun da ileride astım gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir (28). COAST (The Childhood Origins of Asthma) derlemesinde ise aeroallerjenle duyarlanma ve RSV ilişkili hışıltı ile kıyaslandığında, hayatın ilk bir yılındaki RSV ilişkili hışıltının, altı yaşında daha yüksek oranda astım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Sonuç olarak yapılan çalışmalarda bronşiyolit astıma neden olabilecek bir immun mekanizmayı mı tetiklediği, yoksa RSV epizodu ile bu bebeklerde astım yatkınlığının mı ortaya çıktığı henüz anlaşılamamıştır (29).

#### 2.1.4.2. Atopi Öyküsü

Atopi, tekrarlayan hışıltılı solunumun oluşmasında en önemli risk faktörlerinden biridir ve bunu destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda atopi zeminindeki ve alerjik hastalıkların gelişiminde rol oynayan genler gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hışıltı oranı %58 tespit edilmiştir (30). Başka bir araştırmada ise ailede atopi yoksa ilk 3 yaşına kadar 2 veya daha fazla hışıltı atağı geçirmiş olan çocuklarda 7 yaşına kadar astım gelişme riskinin 4 kat artmış olduğu ; ailede atopi öyküsü varsa bu oranın 12 kat arttığı bildirilmiştir (31). Atopi alerjenlere karşı B lenfositlerinden artmış Ig E cinsi antikor salınımı ile birlikte olan bir immunolojik yanıt verme durumu yani alerjik hastalık gelişimine kalıtsal yatkınlıktır. Yaygın aeroallerjenlere pozitif cilt yanıtı ve/veya serum IgE veya spesifik IgE düzeyinde yükseklik ve/veya egzema ile başvuru şeklinde de tanımlanmaktadır. Atopik bireylerde hedef organlarda (akciğer, cilt, burun gibi) aşırı duyarlılık yaratan alerjik hastalıklara karşı genetik yatkınlık vardır (32). Solunum yolu virüslerinin, antijenik yapıda olması ve antikor cevabını başlatabiliyor olması nedeniyle, IgE antikor yapımını başlatıyor olması beklenen bir durumdur. Allerjen maruziyeti ile aynı dönemde geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonlarının tolerans gelişimini engellediği, inhale alerjenlere karşı IgE aracılı alerjik duyarlanmayı arttırdığı gösterilmiştir. Havayolu mukozasının alerjenlere geçirgenliğinin artması ve dendritik hücrelerin solunum yolu epiteline göçü suçlanmaktadır. Sonuç olarak artmış antijen alımı ve daha etkin antijen sunumu ile duyarlanma kolaylaşmaktadır. Özellikle CD 4 + T hücrelerinin, IL -4, IL-5 ve eozinofillerin havayolu aşırı duyarlılığını tetikleyen önemli regülatörler olduğu düşünülmektedir. Buna benzer olarak yapılan RSV çalışmalarında gösterildiği gibi, viral solunum yolu enfeksiyonları alerjik duyarlanma riskini ortamda IL-4 düzeyinin artmasına neden olarak arttırabilir (33). Welliver ve arkadaşları alınan nazal örneklerinde RSV tespit edilmiş ve hışıltıyla birlikte pnömoni ve bronşiolit tablosunda olan 79 çocukta IgE antikor miktarını daha yüksek tespit etmişlerdir (34). Hastalığın klinik seyri ve hava yolu hastalığının görülüşü arasında virus spesifik IgE antikorunun yüksekliği arasında kuvvetli bir ilişki saptamışlardır (34).

#### 2.1.4.3. Anne Sütü

Yıllardır yapılan farklı bilimsel araştırmanın sonucu olarak anne sütünün besleyici ve psikososyal yararlarının yanı sıra süt çocuklarında birçok hastalık gibi alerjik hastalıklarında gelişmesini önleyebileceği ileri sürülmüştür (35). Birçok farklı klinik araştırmada, anne sütünün hışıltı ataklarını önleyici olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda hem antijenik uyarıyı engellemesi, hem de sağlamış olduğu pasif immunité ile astıma karşı koruyucu olmaktadır ( (36), (37)). Anne sütünün gastrointestinal florayı geliştirici etkisi ve immunmodulator faktörleri ortaya çıkarması ile atopiye karşı koruyuculuk sağladığı bilinmektedir (38). Anne sütünün etkisinin alınan TGF- $\beta$  nin, IgA üretimini ve dolayısıyla bebeklerde akciğer gelişimini arttırarak hışıltı oluşumunu önlediği düşünülmektedir (39). Erken dönemde olan anne sütü dışındaki diğer beslenme şekillerinde erken antijenik duyarlanma olduğu bu nedenle besin allerjisine bağlı hışıltı gelişebildiği ancak anne sütüyle beslenen bebeklerde bu riskin daha az olduğu şeklindedir (35). Wright ve arkadaşlarının, 1200 ün üzerinde süt çocuğı ile yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin ilk 4 ay tekrarlayan hışıltı riskini azalttığı bildirilmiştir ancak bu koruyucu etkinin 4. aydan sonra devam etmediğı tespit edilmiştir (40). Dünya sağık örgütü, allerjiden korunma için bebeklerin 4- 6 ay anne sütü almasını önermektedir. Anne sütünün gastrointestinal ve respiratuar sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (40). Anne sütü, süt çocuğunu sadece patojen mikroorganizmalardan korumaz aynı zamanda anne sütünün içermiş olduğu biyoaktif maddeler sayesinde immün sisteminin maturasyonuna yardımcı olmaktadır. Anne sütü alan bebeklerde aşılarn etkinliğinin daha iyi olduğu gösterilmiş olup bu da immün sistem modülasyonunun bir göstergesidir (41). Anne sütünün enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğunun göstergelerinden biri olarak kolostrumun 24 saat, matür. sütün ise 6 saat boyunca steril kalmasıdır (40). Anne sütündeki spesifik ve nonspesifik immünolojik faktörler ile bebeğın enfeksiyöz patojenlere karşı direnci artarken alerjik reaksiyon riski azalmaktadır. Bir çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerin timuslarının, formül mama ile beslenen bebeklere göre 2 kat büyük olduğu tespit edilmiştir. Bu da formül mamayla beslenenlerde timusun suprese olduğunu düşündürmüştür (41). Sonuç olarak, bu çalışmalar ile anne sütünün özellikle atopik annelerin bebeklerinde olmak üzere, hayatın ilk yıllarında koruyucu olduğu bildirilmiştir (41). Ancak Global Initiation of Asthma (GINA) rehberinde anne sütünün astım riskini azaltmadığı, sadece hayatın ilk yıllarında

hışıltıyı azalttığı ancak diğer olumlu etkilerinden dolayı mutlaka önerilmesi gerektiği vurgulanmıştır (42) .

#### **2.1.4.4. Erken Alerjenik Duyarlanma**

Yaygın iç mekan alerjenlerinden bir veya daha fazlasına karşı duyarlılık, çocuklar ve genç yetişkinler arasında astım ile ilişkilendirilmiştir. Ev Tozu akarı ve hamamböceği alerjenleri için, ev içi maruziyet ile duyarlılaşma arasında doz-yanıt ilişkisi vardır. Alerjen provokasyonunun astımın birçok özelliğini indükleyebildiği göz önüne alındığında, bulgular evde alerjene maruz kalma ile astım arasında nedensel bir ilişki olduğunu kuvvetle göstermektedir. Bununla birlikte, kritik maruziyetin ne zaman meydana geldiği (yani bebeklik döneminde veya sonrasında) ve alerjen maruziyetinin artan astım prevalansı ve şiddetinde nasıl bir rol oynadığı belirsizliğini korumaktadır. Olası senaryo, yaşamın ilk birkaç yılında alerjene maruz kalmanın sensitizasyonu (yani, T (H2) hücreleri ve IgE antikorları) indüklemesidir. Bununla birlikte, alerjene maruz kalma ile astım arasında basit bir ilişki olmadığı için hırıltıya birçok başka faktör katkıda bulunur (43).

Atopik dermatit, astım ve alerjik rinit için çevresel ve genetik risk faktörlerini incelemek için son yirmi yılda birkaç doğum kohort çalışması başlatılmıştır. Alman Çok Merkezli Alerji Çalışması; çocukları (başlangıçta 1.314) doğumdan (1990'da) günümüze kadar takip eden, bağışıklamaların, alerjene maruz kalmanın, erken duyarlılaşma paternlerinin yanı sıra üst solunum yolu enfeksiyonlarının okul çağında astım ve atopi gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır (44).Alman MAS (Multicentre Allergy Study) çalışmasında üç yaşlarında perennial aeroallerjenlerle alerjik duyarlanma geliştirmiş olan hışıltılı çocuklarda izlemde 13 yaşında pulmoner fonksiyonda azalma olduğu ve %44'ünde astım geliştiği gösterilmiş, aksine duyarlanmamış hışıltılı çocukların 13 yaşında normal pulmoner fonksiyona sahip oldukları ve hışıltının da 13 yaşından sonra olmadığı gösterilmiştir (8).Kırsal bölgelerde yaşayan çocuklarda da şehirde yaşayan çocuklara göre atopi, astım ve hışıltı gelişme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (44).

#### **2.1.4.5. Pasif Sigara İçiciliği**

Annenin ve aile bireylerinin sigara içmesi ile çocukların sigara maruziyetinin alt solunum yolu hastalıkları ve hışıltı riskini arttırdığı bilinmektedir ((45), (46)).

Yapılan çalışmalarda evde sigara içilmesi ve sigara maruziyeti ile astım şiddeti (hışiltı ataklarının sayısı ve yoğunluğu) arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (47). Sigaranın içinde bulunan toksik maddelerden en önemlisi olarak belirtilen nikotin ve karbonmonoksitin gebelik sürecini olumsuz etkilediğini ve nikotinin akciğerlerden dolaşıma hızla girerek etkisinin çok hızlı gösterdiği bilinmektedir. Nikotinin metaboliti olan kotinin sigaraya maruz kalan annelerde plasentadan fetal dolaşıma kolayca geçerek; plasental doku, amniyotik sıvı ve fetal serumda ilk trimesterden itibaren tespit edilmiştir (48). Hamilelikte sigara kullanımı; hipoksi nedeniyle fetal distres, düşük doğum tartısı ve akciğer elastin içeriğinde azalmaya sebep olmaktadır (49). Postnatal dönemde bebeğin yanında sigara içilme bile hamilelik döneminde sigara içilmiş olması ile 2 yaşta rekürren hışiltı riski artmaktadır (50). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde, doktor tanılı astım ve hışiltı ile annenin gebelikte sigara içmesiyle ortaya çıkan intrauterin karşılaşmanın, postnatal dönemde karşılaşmadan daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır ((51), (52)). Gebelik döneminde sigara maruziyeti ile birlikte postnatal dönemde de annenin sigaraya devam ederek çocuğu sigara dumanınamaruz bırakması, havayollarında inflamasyona neden olarak mukozal permeabiliteyi ve çevresel alerjenlere sensitizasyonu artırarak çocukluk çağı nda tekrarlayan hışiltı riskini artırır (53). Daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen verilerle evde sigara içen ebeveyn varlığıyla hışiltı süresi ve atak sıklığı arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir ((47), (54))

#### **2.1.4.7. Prematürite, Düşük Doğum Ağırlığı, Anne Yaşı ve Maternal Hipertansiyon**

Çocukluk döneminde hışiltıyı kolaylaştıran etkenler arasında anne yaşının 20 den küçük olması, maternal hipertansiyonun bulunması, 2500 gr dan düşük doğum ağırlığı ve prematürite öyküsü (<33 gestasyonel hafta) gibi perinatal özellikler önemli faktörler arasındadır (55). Bunun nedeninin bu bebeklerin akciğerlerinde gelişim bozukluğu olması nedeni ile gelişen bronşial hiperreaktiviteye sekonder hışiltının geliştiği düşünülmektedir (56). Yapılan bir çalışmada annenin 20 yaşından küçük olması durumunda geçici erken hışiltının daha sık ortaya çıktığı; anne yaşı 35 yaştan büyük olması durumunda ise, hışiltı epizotlarının anlamlı olarak daha az olduğunu iddia etmişlerdir (57). Elder ve arkadaşları'nın yaptığı ve 33. gestasyonel haftasından önce doğan 525 prematür bebeğin dahil edildiği bir çalışmada %14.5'unun ilk bir yılda

tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuru yaptığı, term yenidoğanlarda ise bu oranın %3 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (58). Postnatal dönemde mekanik ventilatör tedavisi almış olan ve bronkopulmoner. displazisi gelişmiş çocuklarda bu oran çok daha yüksek tespit edilmiştir ( (35), (36), (37)).

#### **2.1.4.8. Diğer Risk Faktörleri**

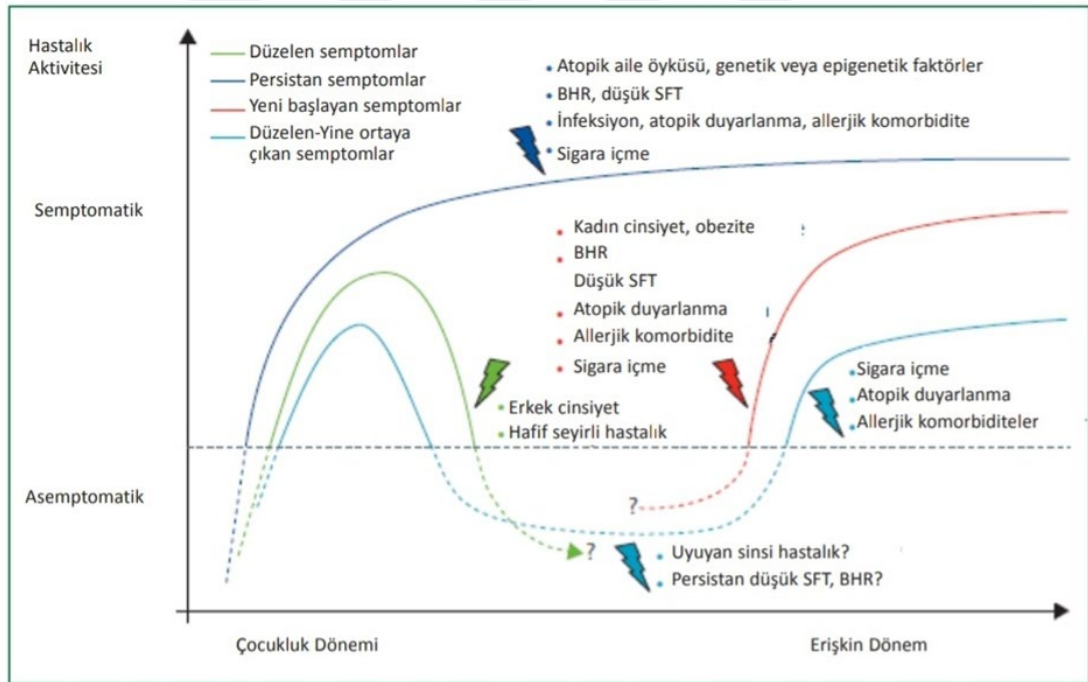
Çocukluk döneminde bize hışıltı atakları ayırıcı tanısı açısından önemli bilgiler veren bir diğer konu da beslenme öyküsüdür. Çocuklarda beslenme sırasında öksürme, morarma, boğulma olması trakeoözefageal fistül veya aspirasyon sendromunu; beslenme sonrası gelişen kusma gastroözofageal reflüyü (GÖR) ve/veya inek sütü intoleransını düşündürmelidir. Özofagus mukozasının asidik mide sıvısı ile teması sonrası ortaya çıkan vagal refleks ile bronkospazm (vagal hava yolu hiperreaktivitesi) oluşmaktadır (59) Bunların yanı sıra astım atakları da GÖR'ü tetikleyebilir. Yine astım tedavisinde kullanılan beta agonistler, teofilin ve steroidler geçici alt özofagus sfinkter gevşemesini artırarak, astım ile birlikte GÖR görülmesine neden olmaktadır (60).

Yapılan çalışmalarda sosyoekonomik durum, ailenin büyüklüğü, kalabalık ev ortamında yaşıyor olmak, ikiz eşi olmak, kreşe giden kardeş öyküsü ya da kreşe gidiyor olan çocuklarda geçici erken hışıltı ataklarının daha sık ortaya çıktığı ama astım gelişiminin daha az görüldüğü bildirilmiştir. ((55), (61)). Kreşe giden çocuklarda ilk 2 yaşta viral enfeksiyon siktir ve viral enfeksiyonla ilişkili hışıltı riski artmıştır ancak bu çocukların annesinde astım öyküsü yoksa 6 yaşına geldiğinde astım gelişme oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir (62). Strachan ve arkadaşları, çocukların yatak odalarındaki nemin hışıltı gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri olduğunu belirtmişlerdir (63).

#### **2.1.5. Hışıltı Fenotipleri**

'Hışıltılı çocuk' tanımı heterojen fenotipleri içerisinde barındıran, süresinde ve seyrinde farklılıklar. İçeren, patofizyolojisi birbirinden ayrı bir grup hastalığı kapsayan kompleks bir durumdur (19). Okul öncesi dönemde farklı patogeneze ile farklı risk faktörleri olan, farklı klinik seyrir gösteren çeşitli hışıltı fenotipleri vardır (64). Bu fenotip grupları ile bronşiolit ya da viral solunum yolu enfeksiyonlarında ortaya çıkan

geçici hışılı ile persistan hışılıyı yani ileride astım olacak hastaları önceden ayırmaya çalışarak ve bunu öngererek astımlı çocukların erken tanı ve tedavi ile solunum fonksiyon testlerindeki (SFT) kayıp önlenmiş olacaktır. Altta yatan mekanizmanın anlaşılabilmesi, klinik seyri hakkında öngörü sahibi olunabilmesi, risk faktörlerinin belirlenebilmesi ve buna yönelik önlemler alınabilmesi ve tedavi yaklaşımı oluşturulabilmesi önemlidir. Bu bize bu grup hastalara profilaksi vererek ağır alevlenmelerin hava yolunda yapacağı hasarı azaltma şansı ve bu hastalara etkili tedaviyi bulma imkanı verecektir. Hasta kliniğine bağlı olarak özelleştirilmiş tedavi astımda giderek tercih edilmektedir. Bu fenotip grupları eğer. biyobelirteçlerle de desteklenebilirse hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavi daha mümkün olacaktır. Bu fenotipler etyoloji, patofizyoloji ve tedaviye yanıtına göre gruplandırılırlar. Etiyoloji açısından değerlendirildiklerinde altta yatan bir hastalık varlığında atipik hışılı, büyüme geriliğinin eşlik etmediği, ataklar arasında semptomu olmayan, atopinin eşlik ettiği hışılılara tipik hışılı adı verilir (12).



**Şekil 1.** Okul öncesi hışılı ve astım fenotipleri üzerinde etkili olan faktörler (65)

Tipik hışılı; geçici hışılı, persistan hışılı (atopik ve nonatopik), geç başlayan hışılı olarak sınıflandırılır. Süt çocukluğu ve okul öncesi çocuklardaki hışılıların büyük çoğunluğu atopik hışılıdır.

Atipik hışıltı; Gastroözefageal reflü ve aspirasyonlar, kistik fibrozis, primer. silyer diskinezi, konjenital kardiyak ve pulmoner. anomaliler, yabancı cisim, bronşiyolit is obliterans gibi nadir nedenlere bağlıdır ve daha az sıklıkta görülür (12).

Hışıltı fenotipleri kohort çalışmalardan elde edilen verilerin analizine bağlıdır. Doğumdan itibaren izlenmiş 1246 çocuğu içeren geniş bir kohort çalışması olan Tucson Çocuk Solunum Çalışması'nda, 6 yaşında hışıltı seyirlerine göre hışıltısız (hayatın ilk 6 yılında hiç hışıltı atağı olmayan), erken geçici hışıltılı ( ilk 3 yılda en az bir kez var, 6 yaşta yok), geç başlangıçlı hışıltılı (6 yaşından sonra hışıltısı olan), persistan hışıltılı (ilk 3 yılda başlamış ve 6 yaşta devam eden) çocuklar. olarak 4 fenotip tanımlanmıştır (13). Ancak daha sonra enfeksiyon ve tetikleyicilerle karşılaşma zamanına ve atopi durumuna göre, geç başlangıçlı ve persistan grup birleştirilerek atopi durumlarına göre atopik ve non atopik olarak ayrılmış ve böylece erken geçici hışıltı, non atopik hışıltı ve atopik hışıltı olarak 3 fenotip belirlenmiştir (66).

#### **2.1.5.1. Tipik Hışıltı**

##### **2.1.5.1.1. Erken Geçici Hışıltı**

En sıklıkla görülen hışıltı tipidir. Bu gruba dahil edilen çocukların 3 yaşına kadar alt solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte tekrarlayan hışıltı atakları olur ve 6 yaşında azalarak kaybolur.

İlk bir yaşta tekrarlayan hışıltısı olan çocukların %80'i, ikinci yaşa kadar %60'ı, üçüncü yaşa kadar %30-40'ı bu gruba dahildir. Bu çocuklar viral enfeksiyonlar sırasında 'konjenital küçük havayolları' nedeni ile hışıltı ataklarına yatkındırlar. Bu gruptaki çocukların ailesinde astım veya atopi öyküsü yoktur. Çocuğun kendisinde alerjik hastalık ve deri prik testi pozitifliğine rastlanmaz. Kanda eozinofili bulunmaz. Total immünglobülin (Ig) E düzeyleri normal aralıktadır (66). Yapılan çalışmalarda bu çocuklarda hayatlarının ilk yıllarında alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmeden önce yapılan solunum fonksiyon testleri hışıltı atağı geçirmemiş olan çocuklardan daha düşük bulunmuş ve bu nedenle bu gruptaki çocukların doğumda daha dar hava yolları veya daha düşük akciğer kapasitesine sahip oldukları, hışıltı ataklarının hava yollarındaki direnç artışı veya kompliansın düşüklüğüne bağlı olabileceği düşünülmüştür (13). Bu çocukların hışıltısı olmayan çocukların düzeyine ulaşmasa da

akciğer fonksiyonlarının izlemde zamanla düzelme eğilimindedir. Bu fenotipteki çocukların risk faktörleri arasında; annenin gebelikte ve sonrasında sigara içmesi ve sigaraya maruziyet, anne yaşının küçük olması, düşük doğum ağırlığı ve prematürite, biberonla besleniyor olmak, kreş ve yuvaya erken başlamış olmak ya da evde kardeşinin olması, endotoksin maruziyeti, erkek cinsiyet, hava yolu irritasyonu sayılabilir (12).

#### **2.1.5.1.2. Persistan Hışiltı**

İlk 3 yaşta hışiltı atakları olan ve 3 yaşından sonra da hışiltı atakları devam eden çocuklar bu fenotipte kabul edilmiştir. Bu çocukların izleminde %40 'ının 6 yaşına geldiğinde halen hışiltılı olduğu görülmüştür. Bütün hışiltılı çocukların %20 sini non atopik persistan hışiltılı çocuklar, %20 sini atopik persistan hışiltılı çocuklar oluşturur. On üç yaşına vardıklarında ise %90 üzerinde atopileri gelişir.

##### **2.1.5.1.2.1. Atopik Persistan Hışiltı**

Atopik hışiltılı çocukların hışiltısı genellikle altı yaşın altında başlar ve altı yaşlarında en az bir solunum yolu alerjenine duyarlılık kazanırlar ((1), (17)). Kendilerinde ve ailelerinde atopik hastalık bulunabilir. Atopik hışiltıyı diğer hışiltılardan ayırmak zordur, bunlarda da viral enfeksiyonlar tetikleyici olabilir (2). Astım geliştirme riskleri çok yüksektir. Bu fenotip çocukluk çağı astımı ile en yakın ilişkili gruptur ve 2004 yılında Stein ve arkadaşlarının astım fenotiplerini tanımladığı bir çalışmada, IgE ilişkili hışiltı olarak tanımlanmıştır (51). Bu fenotipe dahil edilen çocukların isk faktörleri arasında annede astım öyküsü, annenin sigara kullanıyor olması, allerik rinit, bir yaş altında ekzema öyküsü, erkek cinsiyette olmak ve hispanik etnik köken (İspanyol kökenli, Latin Amerikalı) yer. alır ( (58), (67)) .

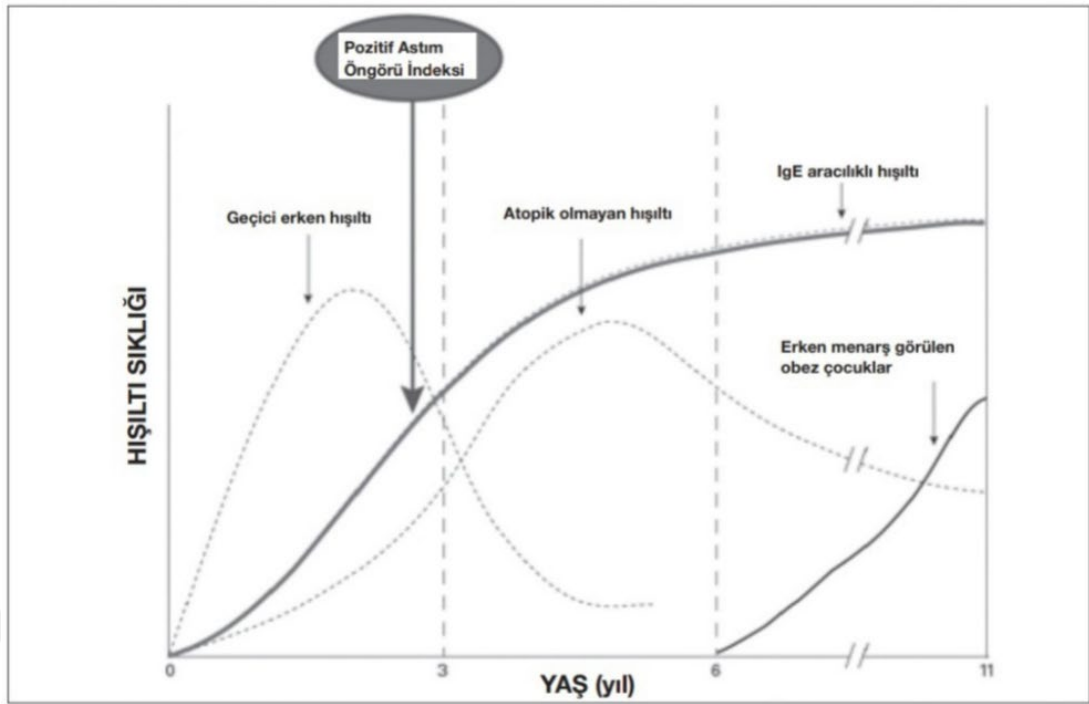
Persistan hışiltı için erken alerjenik duyarlanma majör risk faktörüdür. Bu fenotipteki çocuklarda %4 ün üzerinde eozinofil düzeyi , belirgin IgE yüksekliği ve bronş hiperreaktivitesi görülür (51). Bu çocukların başlangıçta akciğer fonksiyonu normal iken zamanla solunum fonksiyonlarında kayıp görülür. Bu hastaların üç yaşındayken solunum fonksiyonlarının yaşıtlarına göre düşük olduğu saptanmıştır (68).

#### **2.1.5.1.2.2. Nonatopik Persistan Hışılı**

Atopik olmayan hışılı atakları viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu gruptaki çocukların hışılı ataklarının nedeninin solunum yolu tonusunun kontrolünde bir farklılık olduğu ve bu sebeple de geçirilmiş viral enfeksiyon çoğunlukla da respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonlarından sonra artmış bronş hiperreaktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. TUCSON Solunum Çalışma Grubu 472 alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuğu dahil ettiği çalışmasında, çocukların %43.9 'unda RSV, %14.4 'ünde Parainfluenza virüs, %14.4 ünde diğer etkenleri (Adenovirüs, İnfluenza, Klamidya, CMV, Rinovirüs, bakteri, mikst etkenler) tespit etmiştir ( (51), (69)). Bu çocuklarda farklı olarak artmış PEF değışkenliğı gözlenmiştir. Serum IgE değeri atopik persistan hışılı olan çocuklara göre daha düşüktür ve aeroallerjen duyarlılığı yoktur. Hışılı ataklarında periferik kan eozinofil yüzdeleri normaldir. Bu gruptaki çocukların prognazları iyidir, okul çağından sonra semptomlarının genellikle kaybolduğı görülmüştür. Astım gelişme riski bu çocuklarda artmamıştır (2).Nonatopik persistan hışılı grubundaki çocuklar 11 yaşında değeriendirildiklerinde solunum fonksiyonlarının hiç hışılı atağı geçirmeyen çocuklar ile benzer olduğu görülmüştür (52).

#### **2.1.5.1.3. Geç Başlangıçlı Hışılı**

Hayatın ilk üç yılında hışılı atağı görülmemesine rağmen 3 yaşından sonra hışılı atağı olan çocukları tanımlar. 3 yaşından sonra başlayan hışılı atağı altı yaşında hala devam ediyordur. Bu gruptaki çocuklarda atopik özellik ve bronş hiperreaktivitesi vardır (69).Son yıllarda genel kabul gören iki hışılı fenotipi daha tanımlanmıştır. Birincisi Bacharier ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan ağır inermittan hışılıdır (70). Bu grupta atopik özellikler (egzema, periferik eozinofili ve özellikle inhaler alerjenlere duyarlılık) ile birlikte seyrek hışılı atakları görülür. İkinci grupta ise erken puberteye giren ve obezitesi olan 6 ile 11 yaş aralığındaki kız çocuklarında görülen hışılıdır (19).



**Şekil 2:** Hışıltı fenotipleri geçici erken hışıltı , atopik olmayan persistan hışıltı ,atopik hışıltı (astım) olarak sınıflandırılmaktadır (13)

#### 2.1.6. Çocuklarda Hışıltı Nedenleri

Çocuklarda persistan hışıltı ataklarının çeşitli nedenleri olabilir (Tablo 1) (3)

**Tablo1: Süt çocukluğu döneminde hışıltı nedenleri**

|                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ENFEKSİYONLAR</b>                                                                                                                                                                                      |
| <b>VİRAL</b>                                                                                                                                                                                              |
| Respiratuar sinsityal virüs (RSV)<br>Human metapneumoniavirus (HMPV)<br>Parainfluenza<br>Adenovirus<br>İnfluenza<br>Rhinovirus                                                                            |
| <b>DİĞER</b>                                                                                                                                                                                              |
| Clamidya trachomatis<br>Clamidya pneumonia<br>Mycobacterium tuberculosis<br>Histoplasmosis                                                                                                                |
| <b>BRONŞİAL ASTİM</b>                                                                                                                                                                                     |
| Geçici Hışıltı (esas risk faktörü akciğer boyutunun azalmış olması)<br>Persistan hışıltı ( risk faktörleri; sigara maruziyeti, ailede astım öyküsü, ilk yılda yüksek IgE düzeyi )<br>Geç başlayan hışıltı |
| <b>ANATOMİK ANOMALİLER</b>                                                                                                                                                                                |
| Büyük hava yolları anomalileri<br>Larinks , trakea, bronkuslarda malazi<br>Trakeözofageal fistül (özellikle H tipi)<br>Laringeal yarık (aspirasyon nedeni ile )                                           |
| <b>EKSTRENSEK HAVA YOLU ANOMALİLERİ</b>                                                                                                                                                                   |
| Vasküler ring<br>Mediastinal lenfadenopati/tümör<br>Özofagusta yabancı cisim                                                                                                                              |
| <b>İNTRENSEK HAVA YOLU ANOMALİLERİ</b>                                                                                                                                                                    |
| Hava yolu hemanjiom ve diğer tümörleri<br>Kistik adenomatoid malformasyon<br>Konjenital lobar amfizem<br>Sekestrasyon<br>Sol sağ şanlı konjenital kalp hastalıkları<br>Yabancı cisim                      |
| <b>İMMUN YETMEZLİKLER</b>                                                                                                                                                                                 |
| IgA eksikliği<br>B hücre hastalıkları<br>AIDS                                                                                                                                                             |
| <b>MUKOSİLYER KLİRENS BOZUKLUKLARI</b>                                                                                                                                                                    |
| Kistik Fibrozis<br>Primer Siliyer Diskinezi<br>Bronşiektazi                                                                                                                                               |
| <b>BRONKOPULMONER DİSPLAZİ</b>                                                                                                                                                                            |
| <b>ASPIRASYON SENDROMLARI</b>                                                                                                                                                                             |
| Gastroözofageal Reflü Hastalığı<br>Yutma disfonksiyonu                                                                                                                                                    |
| <b>İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI</b>                                                                                                                                                                  |
| <b>KALP YETERSİZLİĞİ</b>                                                                                                                                                                                  |
| <b>ANAFİLAKSİ</b>                                                                                                                                                                                         |

### 2.1.6.1. Astım

Astım, çocukluk çağının en sık rastlanan hastalığı olup, bütün ülkelerde görülmektedir. Ülkeler arasında astım prevalansı değişmekle birlikte çocuklarda astım görülme sıklığı son 20 yılda giderek artmıştır. Ülkemizde “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) anket formu ile yapılmış olan bir çalışmada gelişmiş bölgelerde astım prevalansı %14,7 bulunmuştur ( (71), (72)). Türkiye’de yapılan çalışmalarda astım prevalansı 6-12 yaşları arasında 1992-1996 yıllarında % 9,8 iken, 1997-2004 yıllarında % 12,3’e kadar yükseldiği saptanmıştır (73).

Astım kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Astımda eozinofiller, T hücreleri, mast hücreleri gibi birçok hücre enflamasyonda rol oynar. GINA (Astım İçin Küresel Yaklaşım rehberleri) astımı değişken ekspiratuar havayolu limitasyonu ile birlikte zaman ve yoğunluk açısından değişkenlik gösteren öksürük, nefes darlığı, hışıltı gibi değişken ve tekrarlayıcı solunumsal semptomların varlığı, bronşial hipereaktivite ve inflamasyon zemini ile karakterize kronik yaygın bir havayolu hastalığı olarak tanımlar (74).

Beş yaşından küçük çocuklarda tekrarlayan veya persistan olup geceleri artabilen, hışıltı veya nefes darlığı şikayetinin eşlik edebildiği, non produktif öksürük şikayeti olması (öksürük yakınması gülme, ağlama, egzersiz, sigara gibi iritanlarla tetiklenir); solunum yolu enfeksiyonunun eşlik etmediği, tetikleyiciler ile artan tekrarlayan hışıltı atakları veya nefes almada güçlük yakınması, yürüyüş sırasında erken yorulma, alerjik hastalık (atopik dermatit veya alerjik rinit) öyküsü, birinci derece akrabasında astım öyküsü, 2-3 ay süren kontrol edici tedaviyle klinik iyileşme olması ve tedaviyi bıraktıktan sonra kötüleşme olması astım tanısını düşündürür (75). Atopi öyküsü olan çocuklarda alerjik etiyoloji araştırılmalıdır ve üç yaşından küçük çocuklarda deri testlerinin güvenilirliği kısıtlı olduğundan, küçük yaş grubundaki çocuklarda seçilmiş alerjenler için spesifik IgE düzeyi bakılması; daha büyük çocuklarda deri testleri, solunum fonksiyon testleri, ve bronş provokasyon tetkikleri tanıda yardımcı olur ( (76), (77)).Astım tamamen tedavi edilebilir bir hastalık olmadığından amaç etkili bir tedavi ile hastalığın etkili ve sürdürülebilir şekilde kontrol altına alınmasıdır.

Hışiltılı çocukların izleminde sık karşılaşılan sorunlardan biri de persistan hışiltılı çocuklar ve erken başlangıçlı astımlı çocukların ayırt edilmesindeki zorluktur. Gereksiz tedavilerden kaçınmak ve tedavi edilmesi gereken grubun tedavisiz kalmasının önlenmesi açısından Castro-Rodriguez ve arkadaşları astım prediktif indeksi geliştirmiştir (78).Günümüzde sıkça kullanılan bu indekse göre bir. majör veya iki minör. kriteri bulunduran hışiltılı çocukta astım gelişme oranı üç veya daha fazla atak için %76, bir veya iki atak için %59 olarak saptanmıştır.

Castro ve Rodriguez ve arkadaşlarının geliştirdiği astım için prediktif indeks (78).

**Majör kriterler:**

- 1- Anne ve babada astım öyküsü
- 2- Çocukta doktor tanılı egzema

**Minör kriterler:**

- 1- Çocukta doktor. tanılı alerjik.rinit
- 2- Soğuk algınlığı dışı hışiltı
- 3- %4 üzerinde eozinofil olması

**Gevşek indeks;** Erken hışiltı + 1 Majör veya iki minör

**Katı indeks;** Erken sık hışiltı ( $\geq 3$ ) + 1 Majör veya iki minör olarak tanımlanır.

#### 2.1.6.2. Bronşiolit

Çocuklarda ilk üç yaşta görülen hışiltı ataklarının büyük çoğunluğu viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Viral bronşiyolitlerin iki yaşından küçüklerde ve en sık 2 ile 8 ay arasındaki süt çocuklarında görüldüğü tespit edilmiştir (79).

Akut bronşiolit nezle ve bazen hafif ateş ile başlayıp birkaç gün içinde öksürük, takipne, retraksiyonlar, yaygın hışiltı ve/veya raller ve havalanma artışı ile karakterize, küçük hava yollarının enflamasyonu ile seyreden akut solunum hastalığıdır. Daha çok iki yaşından küçük çocuklarda görülür ve sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu gösterilmiştir (80). İki yaşın altındaki çocuklarda bronşiyolit en sık nedeni RSV'dir ve bronşiyolit %50-90'ından sorumludur ( (81), (82), (3)). RSV bulaşı infekte kişinin nazal sekresyonları ile direk temasla ve havayolu ile gerçekleşir. İnfekte çocukta virüsün bulaştırıcılığı semptomlar ortaya çıkmadan 1-2 gün önce başlar ve bulaştırıcılık 1-2 hafta sonraya kadar devam eder. RSV nin bronşiolit oluşturma

mekanizması; mukozayı duyarlılaştırarak ve interferon sentezini baskılayarak neden olduğu düşünülür. 6 aylıktan küçük çocuklarda RSV bronşioliti en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. İnfantların 25/1000 'de hastaneye yatış gerektirecek kadar ciddi RSV bronşioliti gelişir, bunların da %3' ünde solunum yetersizliği gelişir ve mekanik ventilasyon gerekir ( (83), (84)). Parainfluenza ikinci en sık bronşiolit nedenidir. Sonbahar ve ilkbaharda epidemilere neden olur. Diğer bronşiolit etkenleri; influenza tip A, Adenoviruslar, Rinoviruslar, Mikoplazma Pneumonia dır.

### **2.1.6.3. Pnömoni**

Pnömoni akciğer. parenkiminin inflamasyonudur. Çocukluk çağında bakteriyel ve viral ajanlar pnömoninin en sık görülen nedenleridir. Olgularda bulaş daha çok damlacık enfeksiyonu yoluyladır. Kalabalık yaşam koşulları ve kapalı alanlarda bulunma doğrudan geçişi artırarak enfekte damlacıkların inhalasyonu yolu ile hastalığa neden olur. Viral pnömoni 2-3 yaşında pik yaparken daha sonra azalır. Beş yaş altında pnömoniye neden olan bakteriyel patojenler arasında Streptococcus Pneumoniae, Mikoplazma Pneumoniae ve Clamidyia Pneumoniae sayılabilir.

Çocuklarda en önemli bulgu öksürük ve ateşe eşlik eden takipnenin olmasıdır. Takipne varlığı, alt solunum yolu enfeksiyonlarını, üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayırmada en önemli semptomdur ancak çok ağır olgularda takipne görülmeyebilir. Bunun yanında pnömoniyi düşündüren diğer bulgular solunum seslerinin azalmış olması, retraksiyon, ral, ronküs ve daha ağır vakalarda siyanoz ve burun kanadı solunumunun görülmesidir (85).

### **2.1.6.4. Kistik Fibrozis**

Kistik fibrozis doğuştan meydana gelen kalıtsal bir hastalık olmakla birlikte, yenidoğan döneminden itibaren birçok sistemi etkiler. Her hastada farklı klinik belirti ve bulgular ile seyredabilen bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmı tekrarlayan tedaviye direçli ya da ilerleyici solunum yolu enfeksiyonlarına ait semptomlar ve büyüme geriliği ile başvurmaktadır. Hayatın ilk haftalarında olan hışıltıya eşlik eden kronik öksürük, tekrarlayan pnömoni ve solunum sıkıntısı gibi sebat eden respiratuar belirtiler ile semptom verirler. Tanı yöntemi olarak ter testi kullanılır ve terde klor miktarının 60 mEq/l'den yüksek saptanması ile konulur (3).

### 2.1.6.5. Konjenital Malformasyonlar

Yenidoğan döneminde görülen hışıltı konjenital anomalilerin işareti olabilir. Bu nedenle yenidoğan döneminden itibaren tekrarlayan hışıltı semptomu olan çocuklarda vasküler halka, trakea özefageal fistül (TÖF), kalp hastalıkları ve mediastineal tümör gibi konjenital anomalilerin araştırılması önemlidir (86). Bu konjenital anomalilerden vasküler halkalar, hiler, mediastinal lenf nodları ve tümörler. büyük hava yollarına basıya yol açarak kronik öksürük ve hışıltıya neden olurlar. Konjenital kalp hastalıklarının %1-2'sini oluşturan vasküler halka, çoğunlukla süt çocukluğu döneminde trakeo-özofageal obstrüksiyon, kompresyon bulguları ile kendini gösteren bir anomalidir. Tanıda baryumlu özofagus-mide-duodenum (ÖMD) grafisinde özofagusa veya trakeaya basının görülmesi önemli bir bulgudur. Mediastinal tümör ve kistler ise; yenidoğan döneminden itibaren her. yaşta görülebilir. Bu tümörlerin %40 kadarı süt çocukluğu ve iki yaş altı çocuklarda görülür. Çocuklarda torasik kavite küçük olduğu için benign olsa dahi yer kaplayan oluşumların (tümör, kist, ring vs) kalp, akciğer ve damarlar üzerinde bası yaptığı ve hışıltılı solunum, dispne, öksürük, stridor ve hemoptizi gibi semptomlara neden olduğu raporlanmıştır (87). Diğer bir konjenital anomali olan kalp hastalıkları (ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, kortriatriatum, hipoplastik sol kalp sendromu, çift çıkışlı arkus aorta ) ise yetmezlik bulguları ile hışıltı semptomuna neden olur (88).

### 2.1.6.6. Gastroözefagial Reflü (GÖRH )

Tüm yaşlardaki çocukların en sık rastlanan gastrointestinal sistem hastalığı GÖR'dür, asidik mide içeriğinin alt özafagus sfinkterini aşarak geriye hareketi anlamına gelir. Ara sıra olan reflü atakları fizyolojik olsa da GÖRH de normal çocuklardakine nazaran günde 10 dan sık ve dört dakikadan uzun olan ataklar patolojiktir. GÖRH nedeni ile yaşamın ilk birkaç ayında şiddetli siyanoz atakları, apne ve hayatı tehdit edici olay, bazen konvülzyon ve hatta ölüm görülebilir.

GÖRH de daha büyük çocuklarda tekrarlayan hışıltı atakları, kronik öksürük veya astıma benzer tablo ile başvuruya neden olabilir. Yatar pozisyonunda belirtilerin artması, geceleri olan öksürük, mevsime bağlı olmayan hışıltı ataklarıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, astım tanılı çocuklarda, reflü prevalansında belirgin artış olduğu gösterilmiştir (59). Jain ve ark. yaptığı çalışmada tekrarlayan solunum yolu

semptomları ile başvuran ve yaşları 3 ay ile 3 yaş arasında olan çocukların %35'inde GÖR saptamışlardır (89). Gastro-özefajial reflü tanısı alan ve anti-reflü tedavisi başlanmış olan çocukların solunum semptomlarında belirgin bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda İnal ve ark. Tekrarlayan hışıltı şikayetleri olan 1 ay ile 3 yaş arasındaki infantların %17.1'de GÖR. saptamışlardır (90). Ayrıca Çevik ve ark. 110 çocuğun 43'üne reflü sintigrafisi çekmişler ve 24 hastada GÖR tespit etmişlerdir (91). Başka bir çalışmada ise 3-48 ay arası hastalarda reflü sıklığı %21.1 olarak bulunmuştur (92).

#### **2.1.6.7. Bronkopulmoner Displazi**

Bronkopulmoner displazi (BPD), ciddi solunum sıkıntısı olan bebeklerde gelişen, mekanik ventilasyon ve suplemler oksijen desteği gereken bebeklerde yüksek basınç ve oksijen ile ventile edilmeleri sonucu ortaya çıktığı kabul edilen oksijen toksisitesi ve barotravma ile akciğer hasarı sonucu oluşur. Büyük havayollarında ağır hasarlanma, interstisyel ve alveolar ödem, fibrozis ve aşırı havalanma alanları ile karakterli yaygın küçük havayolları hastalığıdır. Daha küçük (24-28) gebelik haftasında ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık görülmüştür. Genellikle 1000 gr altında doğan bu bebeklerin çoğunda doğumda akciğer. problemi ya yoktur yada çok azdır. Ancak zamanla ilerleyici hastalık ortaya çıkmaya başlar. Bu bebekler kor pulmonale ve büyüme geriliği gelişimi açısından yakın takip edilmelidir (3). Viral enfeksiyonlara sekonder pulmoner alevlenmeler sık görülür (93).

#### **2.1.6.8. Tüberküloz**

Yirminci yüzyılın son 10 yılında tüberküloz (tbc) vakalarının sayısının tüm dünyada arttığı ve ölümlerin önemli nedenlerinden birini oluşturduğubildirilmiştir. %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Dünya nüfusunun üçte birinden fazlası Mycobacterium Tüberkülozis ile enfektidir. Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) 'ne göre, her yıl sekiz milyon yeni tbc vakası ve üç milyon tbc nedeniyle ölüm gerçekleşmektedir. Bunların içinde çocuklarda yaklaşık 1-3 milyon yeni tbc vakası ve 450 bin tbc nedeniyle ölüm görülmektedir (3). Çevik ve ark. persistan hışıltısı olan 110 çocukta yaptıkları ileri incelemeler sonucu dört olguda (%3) aile hikayesi, PPD

pozitifliği, ARB ve kültür. pozitifliği ve radyolojik görüntüleme bulguları ile akciğer. tüberkülozu tanısını koymuşlardır (91).

#### **2.1.6.9. Yabancı Cisim Aspirasyonu**

1 ile 3 yaş arası yabancı cisim aspirasyonun en sık görüldüğü yaş grubudur. Gelişme geriliği ve psikiyatrik hastalığı olan çocuklar yabancı cisim aspirasyonu açısından risk grubundadır. Hışiltının eşlik ettiği morarma, boğulma ve öksürük atakları havayolunda. yabancı bir cisim varlığını mutlaka düşündürmelidir. Hışiltı, stridor, hemoptizi şikayeti ile başvuran çocukların fizik muayenesinde tek taraflı solunum seslerinin alınmaması durumunda akciğer grafisi çekilmelidir; akciğer grafisinde havalanma farklılığı görülmesi yabancı cisim aspirasyonunu düşündürmelidir (3). Çocuklarda en sık aspire edilen cisimler. yiyecekler olup en sık çerez aspirasyonu görülür. Özellikle klinik, hikaye ve laboratuvar bulguları ile etiyojisi aydınlatılamayan ve/veya tedaviye dirençli ve geç yanıtı olgularda bronkoskopi ile solunum yollarının değerlendirilmesi önerilmektedir (94).

#### **2.1.6.10 İmmün Yetmezlik**

İmmün yetmezliği olan çocuklarda alt sonum yolu enfeksiyonları sık görülür ve öksürük, hışiltılı solunum bu hastalarda ilk başvuru yakınması olabilir. Özellikle IgG2, IgG4 ve selektif IgA düşüklüğünde tekrarlayan viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkili hışiltı atakları görülebilir.

#### **2.1.6.11 Lenfadenopati (Lap )**

Mediastinel lenf nodları toraks içi organların (Akciğerler, kalp, timus, torasik özofagus) lenfatik drenajını sağlar. Hiler ve mediastinal lenf nodları bazen majör bronküslere bası öksürük, hışiltı, stridor, disfaji, dispne, siyanoz, yüzde ödem, hemoptizi, atelektazi, büyük damar tıkanmaları (Superior vena cava sendromu) gibi komplikasyonlara neden olabilirler ( (95), (96)). Akciğer grafisinde görülen genişlemiş lenfadenomegali (LAM) enfeksiyon veya tümörü işaret eder. Tüberküloz en sık LAM nedenidir ve progressif seyreder. Hiler LAM yapan tümörler arasında

en sık lösemi, lenfoma, lenfosarkomdur (96) . Acil tanısal girişim ve tedavi gerektiren klinik bir tablo ileri derecede büyümüş mediastinal LAP'lardır ( 95).

#### **2.1.6.12. Yutma Disfonksiyonu**

Solunum ve yutma, bazı ortak anatomik yapıları ve fizyolojik olayları paylaşan koordine sistemlerdir. Yutma fonksiyonu, aspirasyonu önleyen önemli koruyucu mekanizmalarından biridir. Bebek ve çocuklar davranışsal, gelişimsel veya nörolojik problemler, solunum problemleri, gastroözofageal reflü veya yapısal bozukluklar (yarık dudak veya damak gibi) nedeniyle yutma problemleri yaşayabilirler. Bu çocuklarda dehidratasyon, malnütrisyon, bronkospazm ve havayolu obstrüksiyonu, aspirasyon pnömonileri ve kronik akciğer enfeksiyonları gibi birçok komplikasyon gelişebilir (97).

#### **2.1.7. Hışıltılı Çocukta Anamnez Ve Fizik Muayene**

Çocukluk çağında polikliniğe en çok başvuru nedenlerinden biri hışıltıdır. Hışıltı birbirinden farklı patofizyolojisi, prognozu ve tedavisi olan hastalıkları içinde barındıran bir bulgudur. Persistan veya tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarında detaylı öykü, iyi bir fizik muayene ve doğru laboratuvar testleri ile etiyojolojiyi bulmak mümkün olabilmektedir. Anamnez alınırken ailenin hışıltı ile neyi kastettiği iyice anlaşılmaya çalışılmalıdır. Çünkü ailenin ifade ettiği hışıltı ile doktorun hışıltı tanımı arasında büyük farklılıklar olabilir. Bir araştırmada hışıltılı solunum yakınması ile gelen hastaların ailelerinin %59'u "hışıltı" tanımını kullanmış, fakat bu hastaların videoları incelendikten sonra bu oranın %36'ya düştüğü görülmüştür (98). Güngör. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aileler. hışıltıyı, nefes darlığı sesi (%23,2), hırıltı (%15,8), boğulma sesi (%11,1) ve astımlı hastada kriz sesi (%9,3) olarak tarif etmişlerdir (99). Bazen sadece burun tıkanıklığını hışıltı olarak yorumlayabilirler. Hışıltı nedeni ile başvuran hastalardan tetkik planı ve gereksiz tedaviden kaçınmak amacı ile ayrıntılı öykü almak önemlidir. Öykü alınırken yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, prenatal öykü ( doğum şekli, doğum kilosu, gestasyon yaşı), atakların başlama yaşı ve atak sayısı, atakların viral enfeksiyonlarla ve alerjenlere maruziyetle olan ilişkisi, ataklarda bronkodilatör tedaviye yanıt verip vermediği, hastanın kendisinde atopik hastalık öyküsü, ailede astım, bronşit, atopi,

tüberküloz öyküsü, hastanın kreşe başlayıp başlamadığı, kaçınıcı çocuk olduğu, evdeki kardeş sayısı, akrabalık olup olmadığı, sosyoekonomik düzey, ev ortamının rutubeti, yatak malzemesinde yün, evde evcil hayvan olup olmadığı, evde sigara içilip içilmediğı ya da annenin gebeliğinde sigara içip içmediğı sorulmalıdır. Etiyolojiye yönelik tetkiklerin erken başlatılması ve önlenabilir risk faktörlerinin iyi belirlenmesi, hastalığın prognozu açısından önem taşımaktadır (63). Hışılıtya neden olabilecek önemli risk faktörleri üzerine odaklanılırken, konjenital nedenler için hışılıtnın başlangıç yaşı; yabancı cisim aspirasyonu için ani öksürük ve boğulma öyküsü; gastroözofageal reflü (GÖR), uyku apnesi, astım için öksürüğün karakteri; trakeoözofageal fistül için beslenme ile ilişkisi; kistik fibroz ve immün yetmezlik için sık enfeksiyon geçirme ve büyüme geriliğı; allerji ve krup için hastalığın mevsimsel karakteri sorgulanmalıdır (100). Fizik muayenede diğerk hastalıklar için de ipuçları aranmalıdır; Ekspiryumda duyulan hışılıt, distal havayollarındaki bir obstrüksiyonu gösterirken, inspiyumda duyulan hışılıt ekstrasik obstrüksiyonu, bifazik hışılıt santral büyük havayollarında obstrüksiyonu düşündürmelidir (örn; intrensek veya ekstrensek trakeal, bronşial bası). Parmaklarda çomaklaşma, büyüme geriliğı, üst solunum yollarına ait bulgular, stridor, asimetrik hışılıt, kardiyak üfürüm, nörolojik gelişme geriliğı, santral siyanoz, dektrokardi etyolojiye yönelik diğerk hastalıklar açısından önemli klinik bulgulardır.

#### **2.1.8. Laboratuvar Bulguları**

Hışılıtnın nedeni olarak ayırıcı tanıya yönelik tetkikler hastaların öykü ve fizik muayene bulgularına göre ya tanıyı doğrulamak ya da ekarte etmek için kullanılmaktadır (101). Tekrarlayan hışılıt ile başvuran çocuklarda daha önce yok ise bir akciğergrafisi çekilmelidir. Tüberküloz ülkemizde önemli bir sorun olarak devam etmekte olup tipik hışılıt düşünülse dahi tekrarlayan hışılıt ile gelen çocuklarda purifiye protein derivesi (PPD) testinin yapılması ve endikasyonu olan çocuklara kanda g-interferon salınması esasına dayalı ve M.tuberculosis için spesifik olan Quantiferon TBGold ve ELISpot testi yapılması önerilmektedir (102). Kistik fibröz için ter. testi; immün yetmezlikler için kantitatif immün globulinler, lenfosit paneli; konjenital kalp hastalıkları için akciğergrafisi, EKG, EKO, kardiyak MRI; yabancı cisim aspirasyonları için akciğergrafisi, bronkoskopi; gastroözofageal reflü tanısı için pH monitörizasyonu, endoskopi, reflü sintigrafisi; trakeobronkomalazi için

floroskopi, bronkoskopi; astım için infantil SFT, deri testi, spesifik IgE analizi istenebilir. Ülkemizde 3-48 ay arasında tekrarlayan hışıltı atakları olan süt çocuklarının incelendiği bir araştırmada, reflü %21.1 olarak tespit edilmiştir (92). Beslenme problemleri, kusma, irritabilite, hematemezi olan ve bronkodilatör. tedaviye yanıt vermeyen hastalar mutlaka GÖR açısından tetkik edilmelidir. Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklar allerjik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde %25'inde ev akarlarına veya hayvan epiteline karşı deri testi pozitifliği bildirilmiştir (103). Üç yaşın altında olan ve astım olduğu düşünülen 196 çocuğun %45'inde iç ortam allerjenlerinin en az birine karşı deri testi pozitifliği saptanmıştır (104). Bu nedenle, ailede atopi öyküsü, egzema, allerjik riniti olan ve çeşitli alerjenlere karşı duyarlılığı gözlenen çocuklarda mutlaka allerji açısından deri testi yapılmalı veya spesifik IgE düzeyleri tespit edilmelidir.

#### **2.1.9. Tedavi**

Çocuklardaki hışıltılar bir kısmı atopik zeminle ilişkili, bir kısmı geçirilmekte olan viral enfeksiyonla ilişkili olarak tekrarlama eğilimindedir. Çocuk atopik bile olsa hışıltı ataklarını tetikleyen genellikle viral bir ajandır. Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklara tedavi başlanmadan önce önce atipik- tipik hışıltı ayrımının yapılması ve tanının konulması önemlidir (31). İlk iki yaşta hışıltılı çocuklarda geçirilen atak sayısı ve hasta ve ailesindeki atopik zemin öyküsü doğrultusunda tedavi kararı verilmelidir (12). Hışıltılı çocukta hastalığın tanısı ve ağırlığı tamamen klinik bulgularla ilişkilidir. Bu çocuklarda koruyucu önlemler olarak; anne sütü ile beslenmenin teşvik edilmesi, sigara maruziyetinin önlenmesi, erken çocukluk döneminde viral enfeksiyonlardan korunmak, hava kirliliği ve iritan maddelerden uzak durmak, atopik duyarlılaşması olan hastalarda alerjiden korunmak, hasta ve ebeveyn eğitimi önemlidir.

Çocuklarda hışıltı atağın esnasında tedavisinin temeli destekleyici tedaviye dayalı olup, hastanın hidrasyonunun ve oksijenizasyonun düzeltilmesi ve komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesi önemlidir. İzlemde oksijen saturasyonu %93 üzerinde tutulması amaçlanmalıdır. Böylece doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısının artması önlenir. Bu amaçla nazal kanülle veya maske nemlendirilmiş oksijen verilebilir (105) (106) (107). Bebeklerin tolere edebildiği sürece anne sütü ile beslenmesi çok önemlidir. Beslenmeye yaklaşım, takipne derecesinin, yorgunluk olasılığının ve pulmoner aspirasyon riskinin

değerlendirilmesine dayanır. İyi tolere edilirse, orta derecede solunum zorluğu olmayan bebeklerde oral beslenmeye devam edilmelidir (Solunum sayısının iki aylıktan küçük çocuklarda  $\geq 60$ /dakika, 2 ay-12 ay arasında  $\geq 50$ /dakika, 12 ay - 5 yaş arasında  $\geq 40$ /dakika olması, biraz göğüs duvarı retraksiyonu ve ek oksijende  $SpO_2 > \%93$ 'ün korunması). Orta ila şiddetli veya şiddetli solunum zorluğu (belirgin göğüs duvarı retraksiyonu, nazal genişleme, ekspiratuar homurdanma), belirgin takipne ( $> 80$  nefes/dakika), apne atakları veya beslenme sırasında gözle görülür yorgunluk olduğunda intravenöz sıvılar uygulanmalıdır. (108).

**Tablo 2 : Semptom ve bulgulara göre atak şiddetinin belirlenmesi (42)**

Semptom Hafif -Orta atak Ağır atak \*

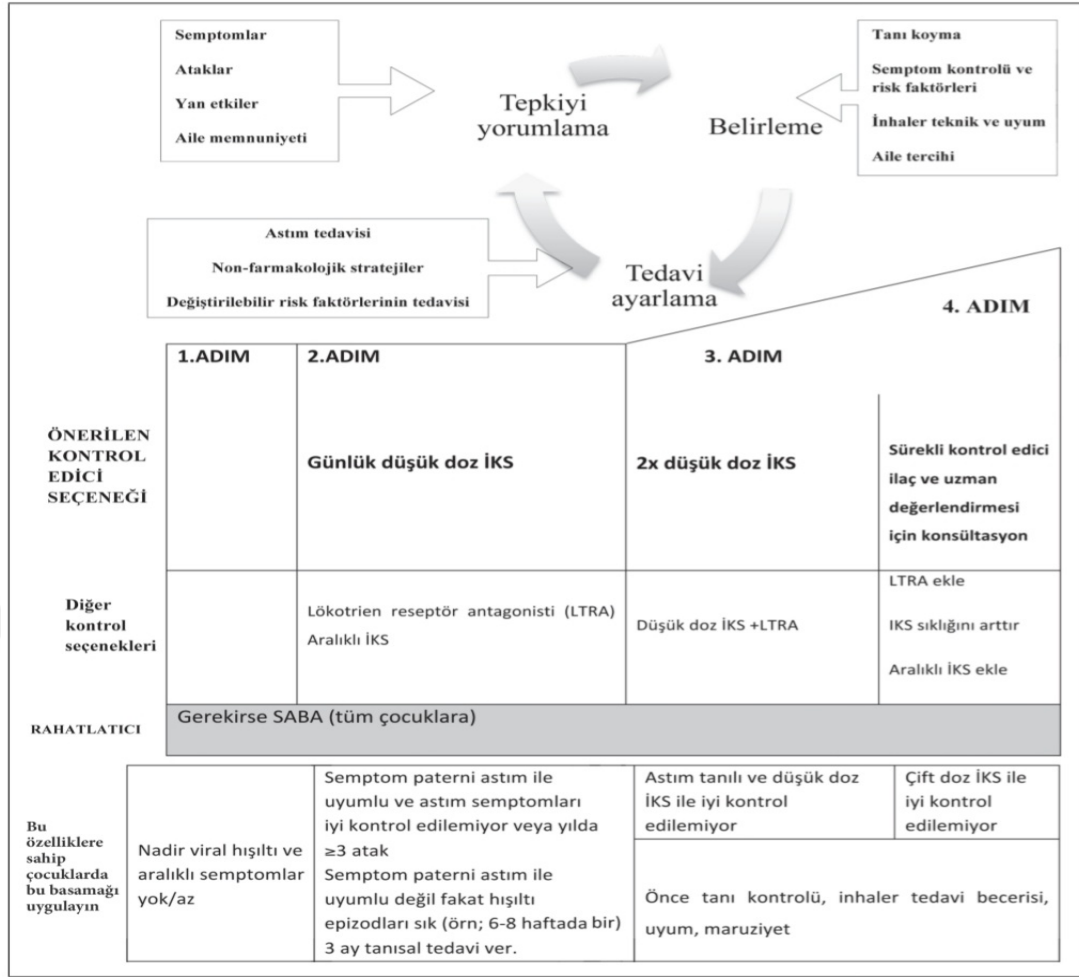
| Değişen bilinç       | Hayır          | Ajite, kafası karışmış veya uykulu             |
|----------------------|----------------|------------------------------------------------|
| Oksimetre (SpO2) **  | $>\%95$        | $<\%92$                                        |
| Konuşma <sup>φ</sup> | Cümleler       | Sözcükler                                      |
| Nabız hızı           | $<100$ atım/dk | $>180$ atım /dk (0-3 yaş)<br>$>150$ (4-5 yaş ) |
| Solunum hızı         | $\leq 40$ dk   | $>40$ dk                                       |
| Santral Siyanoz      | Yok            | Olasılıkla mevcut                              |
| Hırıltı yoğunluğu    | Değişken       | Sessiz göğüs olabilir                          |

\*Bu özelliklerden herhangi biri şiddetli astım alevlenmesini işaret eder

\*\*Oksijen veya bronkodilatör ile tedavi öncesi oksimetri

<sup>φ</sup> Çocuğun normal gelişim yeteneği dikkate alınmalıdır.

Tekrarlayan hırıltılı çocukta tedavide, altta yatan hastalıklar açısından değerlendirme önemlidir. Tedavinin amacı semptomları kontrol altına almak, günlük normal aktiviteyi korumak; atak gelişimi, akciğer fonksiyonlarında bozulma riski ve ilaç yan etki riskini azaltmak olmalıdır. Günümüzde bu hastaların tedavisinde rehberler kullanılmaktadır; bunlardan GİNA (Global Initiative for Asthma) 5 yaş altı astım rehberi tedavide yol gösterir. Rehberlere göre tedavi, hırıltı ataklarının tedavisi ve kontrol edici tedavi olarak düzenlenir.



**Şekil 3:** 5 yaş ve altı çocuklarda uzun dönem astım tedavi yönetimine yaklaşım (109)

Kısa etkili  $\beta_2$ -agonist ilaçlar solunum yollarındaki  $\beta_2$  reseptörlerini uyararak bronkodilatör etki gösterir. Tüm hisli ataklarının tedavisinde rahatlatıcı ilaç olarak kullanılır. Beş yaş altı çocukların bir çoğunda teknik olarak ölçülü doz inhaler, nebulizatörden daha etkilidir ( (110), (111)). İlk bir saat içinde 20 dk ara ile 2 puf salbutamol ile başlanır (100 mcg/puf), ağır atakta 6 puf'a kadar çıkılabilir. Semptomlar düzelineye kadar günde 4-6 kez verilir. 1 yaşından küçük çocuklarda nebulizatör ile 0.15 mg/kg/doz verilir (max 2.5 mg). Etkisi 3-4 saat sürer. İyi tolere edilirler; ancak sık aralıklı veya yüksek dozda kullanıldığında baş ağrısı, çarpıntı, irritabilite, tremor ve hipokalemi görülebilir. Oral kullanımda yan etkileri daha belirgindir, inhalasyon yoluyla verilmesi tercih edilir.

İnhale antikolinergik ilaçlar hava yollarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyona bağlı etkinlik oluştururlar. Orta ve ağır atakta kısa etkili  $\beta_2$ -mimetik ilacın etkisini arttırırlar. Bir saat içinde 20 dk da bir ipratropium bromid 80 mcg 2 puff (veya 250 mcg nebulizer) olarak verilir.

İnhale Kortikosteroidler (İKS), hava yolundaki enflamasyonu baskırlar. Yapılan bir çalışmada okul öncesi çocuklarda astım prediktif indeksi pozitif olan çocuklarda günlük düşük doz İKS tedavisinin, sistemik steroid gerektiren astım ataklarını pleseboya göre %40'dan fazla azalttığı bildirilmiştir. Farklı fenotiplerde tedavi cevabı değişebilmekle birlikte, tedaviye cevapta bireysel ve genetik farklılıklar da önemlidir. Epizodik hışıltısı olan çocuklarda düzenli İKS tedavisi tartışmalı olup ataklarda genellikle kısa etkili  $\beta 2$  mimetikler kullanılmakta, ciddi vakalarda steroid eklenmektedir (112).

Sistemik kortikosteroid ilaçlar tedavide en etkili antienflamatuar ilaçlardır. Okul ncesi dönemde viral enfeksiyonların tetiklediği hastane yatışı gerektirmeyen hışıltı ataklarında sistemik steroid kullanımı önerilmemektedir (64). Ciddi vakalarda verilebilir. Oral prednisolon 1-2 mg/kg/gün beş güne kadar, 0-2 yaş için max 20 mg/gün, 3-5 yaş için max 30 mg/gün verilebilir. Okul ncesi dönemde uzun süre kullanımı yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir (113).

Lökotrien respr antagonistleri (LTRA) etkilerini lökotrienlerin bronkospazm, eozinofil, mukus sekresyonlarının artışı, vasküler permeabilitede artışı bloke etmesi ile gerçekleştirilir. Belirgin antienflamatuar ve bronkoprotektif etkileri vardır (114). Persistan astımlı küçük ocuklarda LTRA semptomları ve pleseboya göre oral steroid ihtiyacını azaltır (115). Okul ncesi dönemde semptomları kontrol altına alınamayan ocuklarda İKS ile birlikte kullanılır. Viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışıltısı olan çocuklarda tek başına kullanımı önerilmektedir ((113), (114)). Ancak 2015'te yapılan Cochrane analizinde, viral enfeksiyon ile tetiklenen hışıltı atağında düzenli yada aralıklı LTRA kullanımının atak sırasında oral steroid ihtiyacını azalttığına dair kanıt olmadığı, bilimsel kanıtlar saptanıncaya kadar bu yaş grubunda dikkatli kullanılması gerektiği, eğer kullanılacaksa hışıltı fenotiplerinin homojen olmaması nedeniyle bazı subgrupların altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre yanıt verebileceği ve etkinlik bakımından dikkatlice izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (116). Semptom paterni astım düşündüren, solunum semptomları kontrol altında olmayan ve /veya hışıltı semptomları sık veya ciddi olan hastalarda kontrol edici tedaviler uygulanır. Kontrol edici tedavide hastaya başlanmış olan uygun basamaktaki tedavi altında 2-3 ay izlenen hasta semptom paternine göre basamak arttırmak ya da azaltmak şeklinde tedavisi tekrar düzenlenir. Tedavi yanıtını değerlendirirken her basamakta astım tanısı ve eşlik eden hastalıklar, inhaler tekniğin uygulama hataları, hasta uyumu ve alerjen yada sigara gibi iritan madde maruziyeti mutlaka gözden

geçirilmelidir (75). İnhaler tedavi başlanacak hastalara hastanın yaşı ve yeteneğine uygun doğru cihaz seçilmelidir. Tedavi başlanan hastalar düzenli aralıklarla izlenerek tedavi yanıtı yoksa ayırıcı tanındaki hastalıklar tekrar değerlendirilmelidir.

#### 2.1.10. Hışıltılı Çocuklarda Astım Gelişme Riski

Süt çocukluğu dönemindeki hışıltılı hastalık ile daha sonra gelişebilecek astım arasındaki ilişki 50 yıldır araştırılmaktadır. Erken çocukluk dönemindeki hışıltı fenotipleri ile astımın ortak risk faktörleri mevcut olmakla birlikte bu iki durumu birbirinden kesin olarak ayırt etmeye yarayacak yeterli veri ve kanıt henüz bulunmamaktadır. Çocuklarda hışıltı, farklı patojenik mekanizmalar, süre ve şiddette farklılıklar içeren heterojen durumu nedeniyle karmaşık bir sorundur; bu nedenle persistan hışıltılı çocuk ve erken başlangıçlı astımı birbirinden ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır. Bebeklerde hışıltı ile daha sonra astım gelişimi arasındaki bu ilişkinin bağışıklık sistemi olgunlaşmasındaki değişikliklerin ve hava yollarının doğuştan veya sonradan edinilmiş değişikliklerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (19).

Gereksiz tedavilerden kaçınmak ve tedavi edilmesi gereken grubun tedavisiz kalmasının önlenmesi açısından Castro-Rodriguez ve arkadaşları Tucson çalışmasının verilerinden yola çıkarak hışıltılı çocukta astım gelişme riskini değerlendirmek için klinik yaklaşımı öneren astım prediktif indeksini (APİ) oluşturmuşlardır (19).

Günümüzde sıkça kullanılan bu indekse göre bir majör veya iki minör. kriteri varsa astım prediktif indexi pozitifdir. İlk 3 yaşta APİ negatifse %91 olasılıkla 6 yaşında astımlı olmayacaktır. Eğer ilk 3 yaşta APİ pozitifse %70 olasılıkla 6 yaşında astımlı olacaktır . Hışıltılı çocukta astım gelişme oranı üç veya daha fazla atak için %76, bir veya iki atak için %59 olarak saptanmıştır.

**Tablo 3:** Orijinal APİ ve Modifiye APİ kriterleri

| ORİJİNAL APİ MAJÖR KRİTERLER MODİFİYE APİ MAJOR KRİTERLER                                                                                             |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Ebeveynde astım öyküsü Ebeveynde astım öyküsü<br>Doktor tanıli atopik dermatit Doktor tanıli atopik dermatit<br>En az bir aeroallerjen duyarlılık     |                 |
| MİNÖR KRİTERLER                                                                                                                                       | MİNÖR KRİTERLER |
| Doktor tanıli alerjik rinit Besin alerjen duyarlılığı<br>Soğuk algınlığı dışında hışıltı Soğuk algınlığı dışında hışıltı<br>Eozinofili%4 Eozinofili%4 |                 |

PIAMA Risk İndeksi;

-Erkek Cinsiyet :2 Puan

-Preterm doğum : 1 puan

-Ailede düşük eğitim seviyesi: 1 puan

-Hışıltı sıklığı

-1-3 arası : 4

- $\geq 4$  : 7 puan

-Viral enfeksiyonsuz hışıltı : 2 puan

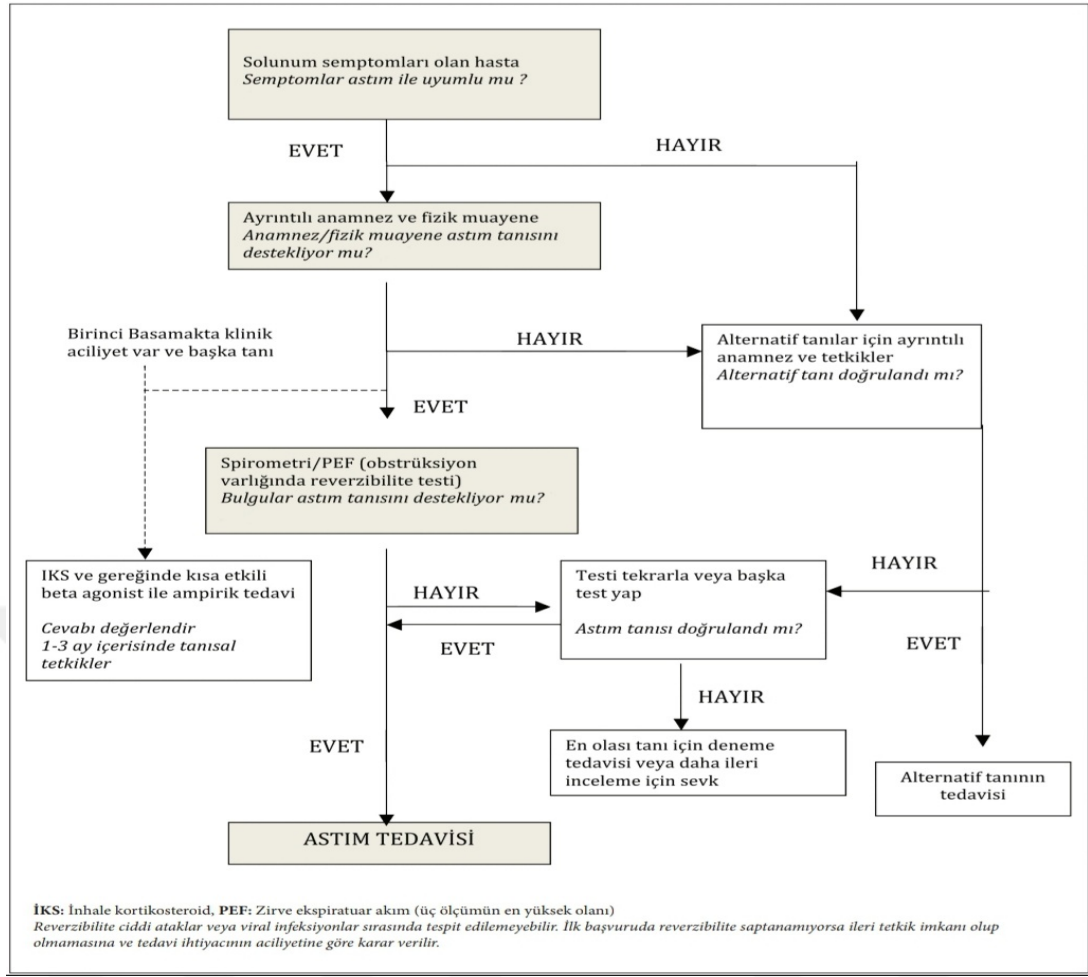
-Egzema : 6 puan

-Parental Astım : 4 puan

şeklinde her bir risk faktörüne çıkan sonuçlara göre puanlar verilmiş.

Total skoru 0-7 ise  $\leq 5$  , 8-15 arası %6-%22 , 16-23 %25-%60 astım riski artışı vardır . Çalışmamızda bu skorlamaya göre hastaların 0-7, 8-15 ve 16-23 arasında skorlar oluşturularak, 7-8 yaşlarında astım gelişmiş olan çocukların skorları karşılaştırılmıştır (117).

Astımda tanı için; hışıltılı solunum, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi solunumsal semptomların karakteristik seyrinin ve değişken hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi gereklidir. Hışıltılı semptomu ile tekrarlayan başvuruları olan çocuklarda tanı algoritması Şekil 8 de gösterilmiştir.



**Şekil 4: İlk kez başvuran hastalarda tanısal yaklaşım algoritması (109)**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji polikliniğine altı yıllık bir sürede (2014-2020) hışiltı yakınması ile başvuran olgular dahil edilmiştir. Bu olgular “hışiltılı çocuk ” tanısı ile değerlendirilerek, dosyaları klinik, laboratuvar ve etyolojik açıdan retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma ile hışiltının kalıcılığındaki risk faktörlerini ortaya çıkarmak, hışiltının etyolojisi, hışiltı fenotiplerinin görülme sıklığı ve astım ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastaların verileri hastane bilgi işletim sisteminden elde edilmiştir.

Bizim çalışmamıza esas teşkil eden hışiltı fenotipleri erken geçici hışiltı, intermadiate geçici hışiltı, erken persiste hışiltı ve geç başlangıçlı hışiltıdır. Çocukların hışiltı atakları üç yaşından önce olmuş ancak altı yaşından sonra hiç gözlenmiyorsa geçici erken hışiltı, üç yaşında başlayıp 6 yaşında geçmişse intermadiate geçici hışiltı , üç yaşından önce başlayıp 6 yaşından sonra devam ettiyse erken persiste hışiltı ve 6 yaşından sonra başlayan hışiltı varsa geç başlangıçlı hışiltı olarak değerlendirildi. Hastalar ayrıca atopi eşlik edip etmemesine göre de 2 gruba (atopik ve nonatopik) ayrıldı. Atopi, yaygın aeroallerjenlere pozitif cilt yanıtı ve/veya serum IgE veya spesifik IgE düzeyinde yükseklik ve/veya egzema ile başvuru şeklinde tanımlanmıştır. Astım tanısı GINA kriterlerine uygun olarak konulmuştur Atak şiddeti de hafif-orta ve ağır olarak değerlendirilmiştir (42).

Çalışma şartlarına uygun olup çalışmaya alınan her olgu için detaylı bilgiler şu şekilde toplanmıştır:

**1-Klinikle ilgili;** hışiltının başlama yaşı, değerlendirildiği andaki yaşı, atak sıklığı, hastaneye yatış öyküsü, ağır atak varlığı, tedavi süresi, takip süresi, hışiltıyı tetikleyen faktörler, eşlik eden alerjik semptomlar

**2-Özgeçmişinde;** doğum şekli, doğum ağırlığı, kaçınıcı çocuk olduğu, mekanik ventilatör desteği alıp almadığı, prematüre doğum, anne sütü alma süresi, atopik dermatit geçirip geçirmediği

**3-Aile hikayesinde;** ailede astım, evde sigara maruziyeti, ailede egzema, ailede alerjik rinit, ailede diğer alerjik hastalıklar, evde hayvan beslenip beslenmediği ve anne baba eğitim bilgileri yer almaktadır.

**4-Laboratuvar;** çalışmada yer alan hastaların periferik kanda eozinofili, CRP ,Boğaz kültürü, Solunum yolu viral paneli (SVP) ,Tuberkulin cilt testi (PPD ), ter testi, serum IgE düzeyi, spesifik mixt IgE düzeyi,fX5 , Immunglobulin düzeyleri, prik deri testleri kaydedilmiştir. Solunum fonksiyon testi altı yaşından büyük ve uyumlu çocuklara uygulanmıştır.

**5-Görüntülemeler;** Çalışmada yer alan hastaların akciğer grafisi, Yüksek çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (HRCT), Özefagus -mide -duodenum grafisi (ÖMD ),PH metre ile değerlendirilmiştir.

Hastanemizde Total IgE, spesifik mixt IgE’ler ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Periferik Kandaki mutlak eozinofil sayısı mikrolitrede 450’den veya %5’ten fazla ise eozinofili olarak değerlendirildi. Hastanemizde serum IgA, IgM, IgG ve IgE immunoturbidimetrik yöntem ile analiz edilmektedir. Hastaların IgG, IgA, IgM ve IgE değerleri yaş grupları için normal aralıklara göre değerlendirme yapılmıştır. Alerjen duyarlılığı değerlendirmek üzere Prik deri testi, hastanemiz alerji laboratuvarında, antihistaminik, antigripal ilaçlar ve öksürük şurupları kesildikten uygun süre sonra yapılmış olup, standart allerjen çözeltisi deriye damlatılarak lanset ile epidermise sızdırmak suretiyle uygulanmıştır. Cilt testinde polenler, mantar. sporları, ev tozu akarları, hayvan tüyleri ve çeşitli besin maddelerini içeren allerjenler kullanılmıştır (Stallergenes S.A. Fransa, ve Allergopharma solüsyonları). Yapıldıktan 20 dakika sonra cilt reaksiyonu değerlendirilmiş olup deride meydana gelen ödem, negatif (antijen sulandırma solüsyonu) ve pozitif (histamin hidroklorid 1 mg/ml) kontrolle karşılaştırılarak negatif kontrolden en az üç mm büyük endurasyonlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer grafisinde şüpheli bir durum olması halinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı Tomografi incelemesi yapılmıştır.

### **3.1. Dahil Edilme ve Hariç Tutma Kriterleri**

Bu çalışmada, 2014-2020 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniğine hayatı boyunca en az üç hışıltı / hırıltı atağı geçirmesi nedeniyle başvuran, 1 ay ile 18 yaş arasındaki hastaların verileri incelenmiştir. Dışlama Kriterleri: Atipik hışıltı ile uyumlu (PPD pozitifliği, ter testinde patoloji, BPD gibi) klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.2. İstatistiksel Analiz Metot Bölümü

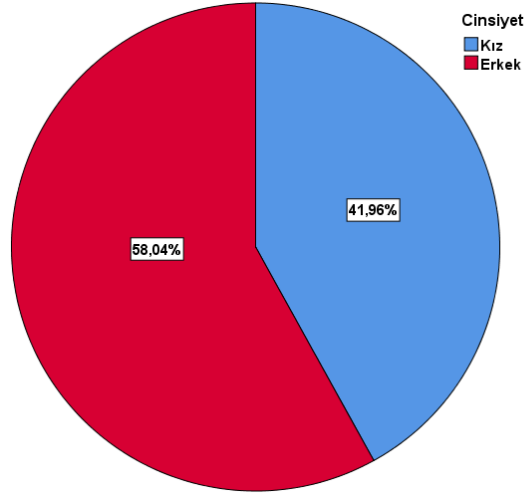
İstatistiksel analizler, IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ShapiroWilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca (medyan) ve IQR kullanılarak verildi. Sosyodemografik ve klinik bilgilere ait kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Sürekli verilerde (klinik laboratuvar parametreler), atopik- nonatopik gibi ikili grupları karşılaştırmak için normal dağılım gösterdiğinde bağımsız gruplarda t- testi, normal dağılım olmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Fenotip sınıfları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ya da Fisher Kesin Ki Kare testleri kullanıldı. İzlem süresi parametresinde, fenotip sınıfları arasında yapılan karşılaştırmada Kruskal-Wallis analizi uygulandı ve post hoc karşılaştırmalar için ve anlamlı olan grupları belirlemede Bonferroni düzeltmesi uygulandı. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Astım risk faktörleri için lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanarak anlamlı olan parametrelerin birlikteliği belirlenerek herbir parametrenin kurulan model içinde kaç kat risk değeri “olasılıklar oranı (odds ratio)” olacağı belirlenmiştir.

### 3.3. Etik Kurul Onayı:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma için onay alınmıştır (Tarih: 24/02/2022-E.571719. Onay Kararı 22-2.1T/42).

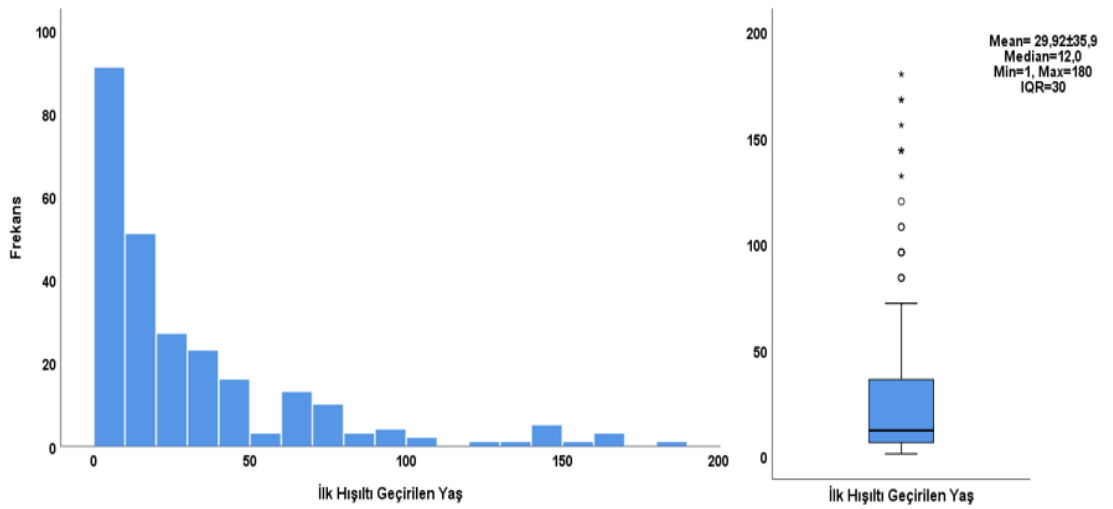
#### 4. BULGULAR

Araştırmaya, 2014-2020 yılları arasında yineleyen hışıltı yakınmasıyla başvuran 255 hastanın verisi dahil edildi. Hastaların %42,0'sini (n=107) kızlar, %58 (n=148)' ini erkekler oluşturmakta idi. Şekil-5 te dağılım gösterilmiştir.



Şekil 5: Hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 255 hastanın izlem sürelerinin ortalaması  $4.89 \pm 2.253$  yıldır.



Şekil 6: İlk hışıltı geçirilen yaş dağılımları

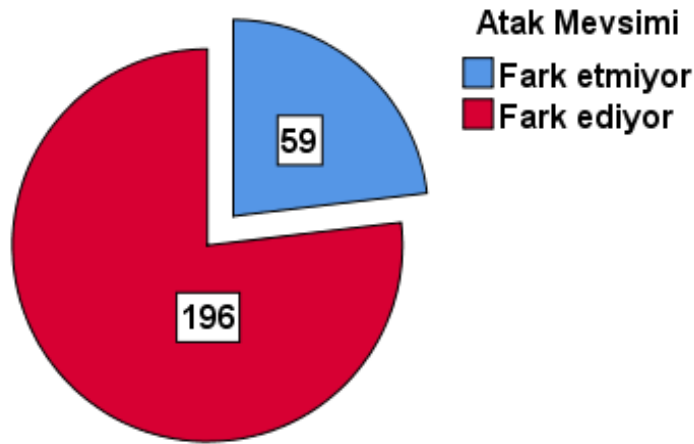
Hastaların başvuru yaşı  $74,6 \pm 49,3$  ay dı. Hastalarda ilk hışılıtnın görüldüğü yaş ortancası 12 ay (IQR =30 ) ( min 1 , max 180 ) şeklinde tespit edilmiştir. Hastaların ilk hışılıtnı geçirdikleri yaş dağılımları şekil-6 de görülmektedir.

Hastaların geçirmiş olduğı ortalama atak sayısı  $14,7 \pm 7,8$  idi ve %60'ı (n=154) en az 1 kez (min:0, maks:10) hastaneye yatmıştı. Tablo 4.'de hastaların izlem süresince yaşadığı atak sayıları ifade edilmiştir. 4. yıla kadar her yıl hastaların yaklaşık 2-3 atak geçirdikleri görülmektedir ve 10. yıldan sonra ataklar ciddi azalış göstermektedir.

**Tablo 4.** Yılına göre atak sayısı dağılımı

| Atak Sayısı   | Yıl        |            |            |            |            |           |           |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
|               | 1.         | 2.         | 3.         | 4.         | 5.         | 10        | 14.       |
| 0             | 0          | 9          | 19         | 22         | 19         | 3         | 3         |
| 1             | 12         | 4          | 17         | 20         | 13         | 11        | 7         |
| 2             | 22         | 46         | 40         | 42         | 33         | 23        | 7         |
| 3             | 57         | 49         | 50         | 32         | 30         | 11        | 3         |
| 4             | 32         | 25         | 10         | 7          | 4          | 1         |           |
| 5             | 9          | 4          | 1          |            | 3          |           |           |
| 6             | 8          |            |            |            |            |           |           |
| 10            | 2          |            |            |            |            |           |           |
| <b>Toplam</b> | <b>142</b> | <b>137</b> | <b>137</b> | <b>123</b> | <b>102</b> | <b>49</b> | <b>20</b> |

Hastaların şikayetleri en sık kış mevsiminde (%65,9), ikinci sıklıkta ise ilkbaharda (%20,6) olmuştu. Hastaların %76,8'de (198) hışılıtnı atağı mevsimsel farklılık gösterirken, 59 (%23.1)'da mevsimlerle değışkenlik göstermiyordu. Şekil -7 de mevsimsel durum ile hışılıtnı atağı arasındaki durumun dağılımı gösterilmiştir.



**Şekil 7:** Atak mevsiminin fark etme durumunun dağılımı

Anamnez temel alındığında hastaların hışıltı ataklarının en sık enfeksiyon ile n=119 (%46,7), ikinci sıklıkta hem alerjen hem de enfeksiyon maruziyetiyle n=105 (%41,2) ilişkili olduğu görüldü. Hastaların %28,6'sında (n=72) ataklar arasında da semptom görülmekte idi.

Çalışmamızda, prematürite ve düşük doğum ağırlıklı (<2500gr) hasta oranları sırasıyla %13 (n:33) ve %11,4 (n:29)'di. Üç (%1,1) hasta RDS, 2 (%0,7) hasta MAS nedeni ile entübe olmuştu. Anne sütü alma süreleri karşılaştırıldığında 6 ay üzerinde anne sütü alan hasta sayısı 151 (%59,2) , 6 ay altında anne sütü alan hasta sayısı 57 (%22,4) ve hiç anne sütü almayan hasta sayısı 5 (%2) şeklinde tespit edilmiştir. Hastaların perinatal özellikleri Tablo-5 de görülmektedir.

**Tablo 5.** Klinik verilerin tanımlayıcı analizleri

| Değişkenler      | Alt Grup       | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|------------------|----------------|-------------|-----------|
| Maturite         |                |             |           |
|                  | Matür          | 221         | 86,7      |
|                  | Prematüre      | 33          | 12,9      |
| Doğum Ağırlığı   |                |             |           |
|                  | < 2500 Düşük   | 29,0        | 11,4      |
|                  | >= 2500 Normal | 149,0       | 58,4      |
| Anne Sütü Süresi |                |             |           |
|                  | Yok            | 5           | 2,0       |
|                  | =< 6 Ay        | 57          | 22,4      |
|                  | >6 Ay          | 151         | 59,2      |

Hastaların özgeçmişlerinde 47 (%18,4)'sinde atopik dermatit, 142 (%55,7)'sinde alerjik rinit mevcuttu. Yirmi altı (%7,8) hastada süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi ve 24 (%9,4) hastada gastroözofageal reflü eşlik ediyordu. Diğer komorbid durumlar Tablo-6 de görülmektedir.

**Tablo 6.** Komorbidite dağılımları

| Değişkenler                                | (n) | Yüzde (%) |
|--------------------------------------------|-----|-----------|
| Atopik dermatit                            | 47  | 18,4      |
| Alerjik rinit                              | 142 | 55,7      |
| GÖRH                                       | 24  | 9,4       |
| Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi | 20  | 7,8       |
| Epilepsi                                   | 1   | 0,4       |
| Kardiyak patoloji                          | 3   | 1,2       |
| Romatolojik patoloji                       | 1   | 0,4       |
| Kardiyofasiyokutanöz sendrom               | 1   | 0,4       |

Aile öykülerine bakıldığında %12,2 (n:31)'sinde anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Hastaların %67'1'inin kardeşi vardı ve 147'si (%57,6) ilk çocuktur. Anne ve babanın eğitim düzeyi yaklaşık %80 oran ile ilkokul seviyesinde idi (Tablo 7.).

**Tablo 7. Ailelerin tanımlayıcı analizleri**

| Değişkenler        | Alt Grup   | (n) | Yüzde (%) |
|--------------------|------------|-----|-----------|
| Anne Eğitim Durumu | İlkokul    | 221 | 86,7      |
|                    | Ortaokul   | 2   | 0,8       |
|                    | Lise       | 7   | 2,7       |
|                    | Üniversite | 25  | 9,8       |
| Baba Eğitim Durumu | İlkokul    | 208 | 81,6      |
|                    | Ortaokul   | 1   | 0,4       |
|                    | Lise       | 24  | 9,4       |
|                    | Üniversite | 22  | 8,6       |
| Kardeş sayısı      | Yok        | 84  | 32,9      |
|                    | 1          | 127 | 49,8      |
|                    | >=2        | 44  | 17,3      |
| Kaçınıcı çocuk     | İlk çocuk  | 147 | 57,6      |
|                    | > 1.       | 75  | 29,4      |
| Akrabalık Durumu   | Yok        | 224 | 87,8      |
|                    | Var        | 31  | 12,2      |

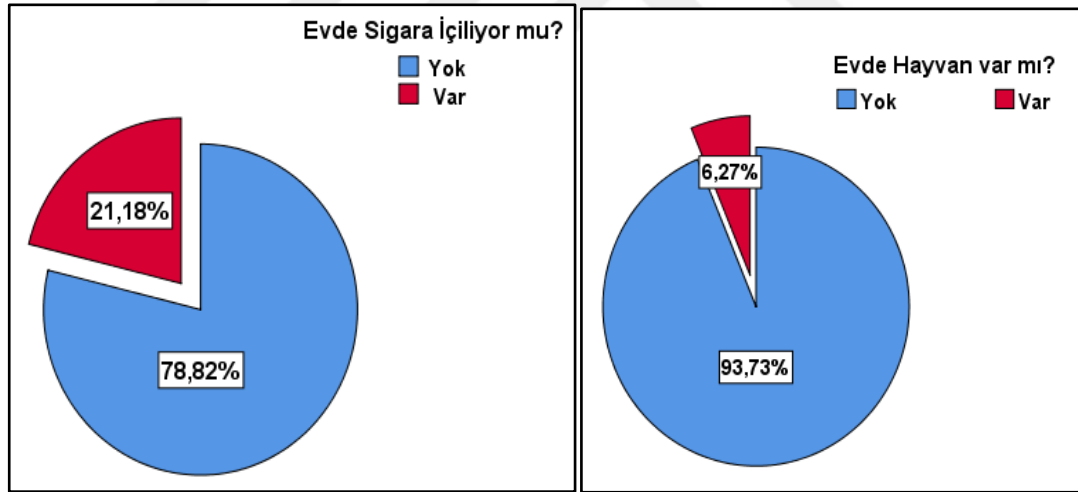
Ailede atopi ve astım olma durumu yaklaşık %40 oranla benzer duruma sahip olduğu görülmüştür. Aile bireyleri içinde annede atopi ve astım olma olasılığı diğer aile bireylerine göre yüksektir.

Tablo 8'da ailede ve aile bireylerinde atopi ve astım varlığı dağılımı verilmiştir.

**Tablo 8.** Ailede ve aile bireylerinde atopi ve astım varlığı dağılımı

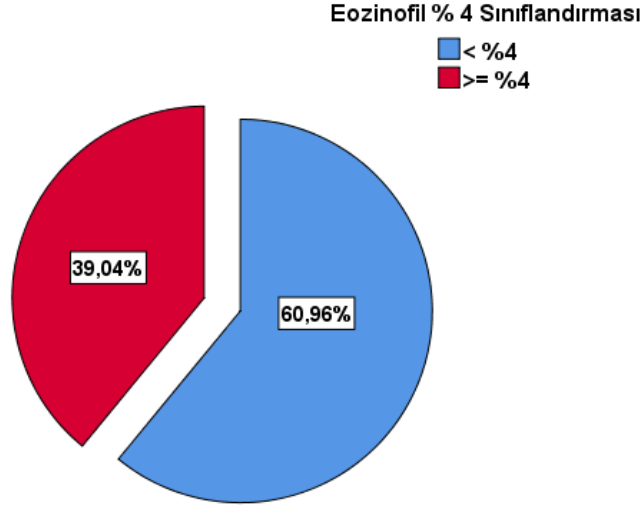
|        | Alt Grup | (n) | Atopi (%) | (n) | Astım (%) |
|--------|----------|-----|-----------|-----|-----------|
| Ailede | Yok      | 157 | 61,6      | 160 | 62,7      |
|        | Var      | 98  | 38,4      | 95  | 37,3      |
| Anne   | Yok      | 176 | 69,0      | 218 | 85,5      |
|        | Var      | 79  | 31,0      | 36  | 14,1      |
| Baba   | Yok      | 200 | 78,4      | 233 | 91,4      |
|        | Var      | 55  | 21,6      | 21  | 8,2       |
| Kardeş | Yok      | 210 | 82,4      | 242 | 94,9      |
|        | Var      | 45  | 17,6      | 12  | 4,7       |

Pasif sigara içiciliği 54 hastada (%21,18) varken 16 hasta (%6) evcil hayvan besliyordu. Şekil-8 ve Şekil-9 da evde sigara maruziyeti ve evcil hayvan besleme durumunun dağılımı gösterilmiştir.



**Şekil 8:** Evde sigara maruziyeti      **Şekil 9:** Evde evcil hayvan beslenme durumu

Çalışmamızda hastaların 98 (%39)'inde eozinofili (> %4) saptandı. Şekil -10 de Eozinofilisi olan hastaların dağılımları gösterilmiştir.

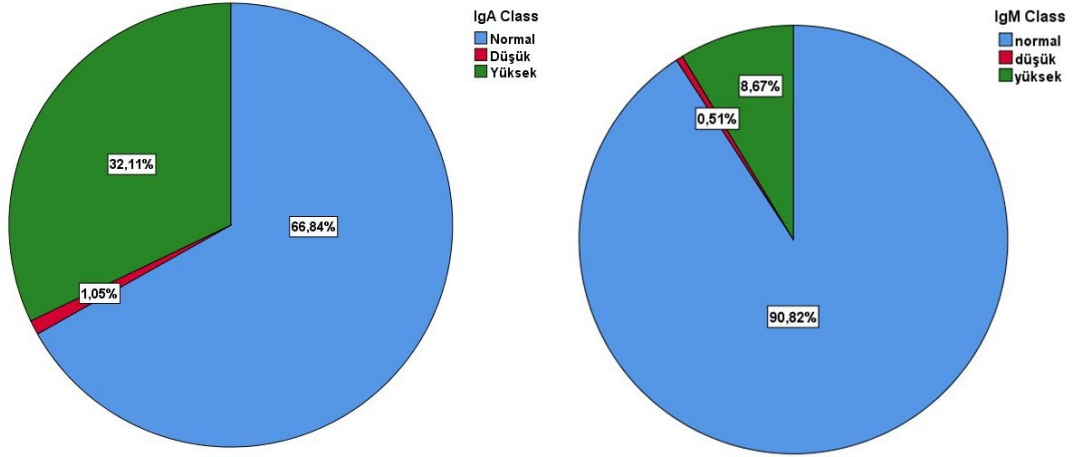


**Şekil 10:** Eozinofilisi olan hastaların yüzde olarak dağılımı

**Tablo 9.** Laboratuvar ve klinik parametrelerin tanımlayıcı istatistiksel analizi

| Parametreler | Ortalama | Std. Sapma | Medyan | Minimum | Maksimum | N   |
|--------------|----------|------------|--------|---------|----------|-----|
| Bk           | 10672,6  | 4878,5     | 9240   | 18      | 30600    | 253 |
| Eozinofil    | 322,0    | 282,5      | 250    | 0       | 1170     | 249 |
| CRP          | 1,2      | 3,4        | 0,33   | 0       | 39,14    | 216 |
| IgE          | 254,3    | 346,5      | 110,5  | 0,01    | 1901     | 238 |
| splgE        | 9,7      | 18,8       | 0,115  | 0       | 91,1     | 242 |
| IgG          | 853,9    | 264,8      | 834,5  | 134     | 1630     | 200 |
| IgA          | 104,3    | 90,0       | 87     | 7,5     | 943      | 198 |
| IgM          | 109,4    | 68,3       | 99,7   | 17,3    | 869      | 195 |

Hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde beyaz küre ortalaması  $10928,3 \pm 4899,1$ , eozinofil sayıları median 250 (IQR:419) (min:0, maks: 1170), Total IgE düzeyleri median 98,1 (IQR:239,2) (min:0,1 , maks: 1660), sIgE düzeyleri median 0,07 (IQR:4,78) (min: 0, max :72,6) olarak saptandı. Hastaların 130'unda (%53.5) total IgE yüksekliği vardı. Spesifik IgE testleri ile 131 hastada alerjen duyarlılığı (111 hastada aeroalerjen, 45 hastada besin) saptandı.



**Şekil 11:** Yaşa göre IgA ve IgM nin dağılımı

Immunglobulin düzeyi gönderilen 195 hastanın Ig A ve M düzeyleri yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde; hastaların 2 sinde (%1) IgA ve 1 'inde (%0.5) IgM düşüklüğü saptandı. (Şekil 11).

Çalışmamızda 204 hastaya deri prik testi yapılmış ve 131 (%64.2)'inde pozitiflik saptanmıştır. Deri prik testi sonucunda ise Mite alerjisi olan 67 (%32.8) hasta, evcil hayvan epitel hücre alerjisi olan 50 (%24.5) hasta tespit edilmiştir. Küf alerjisi olan 43 (%21.07) hasta tespit edilirken 84 (%41.17) hastada polen alerjisi olduğu belirlenmiştir. Çoklu alerjen duyarlılığı olan 74 hastadan 69 unda çoklu aeroalerjen duyarlılığı mevcutken, 5 inde besin ve aeroalerjen duyarlılığı tespit edilmiştir. (Tablo-10)

**Tablo 10:** Grup deri testi dağılımları

| Değişkenler                      | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|----------------------------------|-------------|-----------|
| Normal                           | 74          | 36,1      |
| <u>Tekli Alerjen Duyarlılığı</u> |             |           |
| Mite                             | 25          | 12,2      |
| Polen                            | 18          | 8,8       |
| Küf                              | 6           | 2,9       |
| Besin                            | 2           | 1,0       |
| Hayvan Epiteli                   | 6           | 2,9       |
| <u>Çoklu Alerjen Duyarlılığı</u> |             |           |
| Aeroalerjen                      | 69          | 33,7      |
| Besin +aeroalerjen               | 5           | 2,4       |

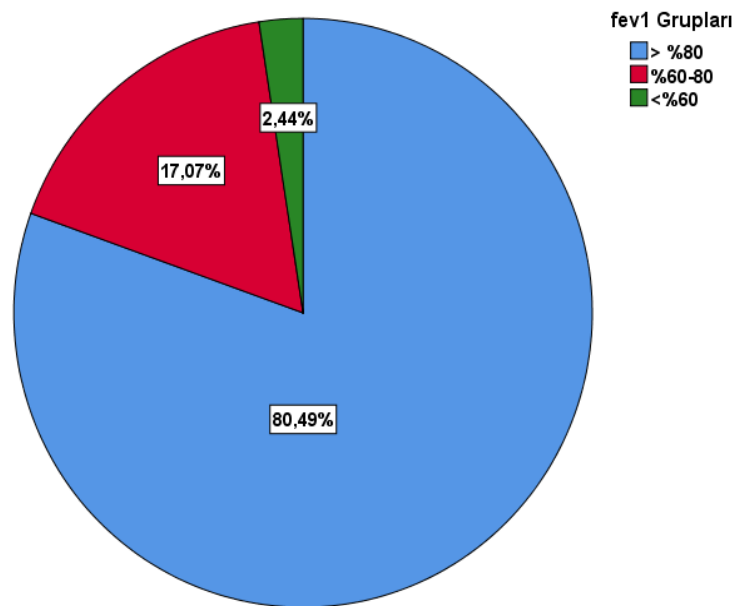
Hastaların 150'sine (%58,8) SFT, 23'üne (%9,0) İOS ve 15'ine (%5,9) hem SFT hem de İOS uygulanmışken 67'sine (%26,3) herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

Tablo 11.'de laboratuvar ve klinik parametrelerin tanımlayıcı istatistiksel analizleri ele alınmıştır.

**Tablo 11.** Laboratuvar ve klinik parametrelerin tanımlayıcı istatistiksel analizi

| Parametreler              | Ortalama | Std. Sapma | Medyan | Minimum | Maksimum | N   |
|---------------------------|----------|------------|--------|---------|----------|-----|
| <b>SPIROMETRE</b>         |          |            |        |         |          |     |
| FVC                       | 86,3     | 13,5       | 87     | 45      | 125      | 163 |
| FEV <sub>1</sub>          | 101,8    | 80,5       | 97     | 59      | 1106     | 163 |
| FVC/FEV <sub>1</sub>      | 108,8    | 7,8        | 111    | 82      | 118      | 162 |
| PEF                       | 84,1     | 16,0       | 83     | 45      | 126      | 162 |
| MEF <sub>25-75</sub>      | 95,0     | 22,1       | 98     | 38      | 142      | 164 |
| <b>İMPULS-OSSİLOMETRE</b> |          |            |        |         |          |     |
| R5hz                      | 109,4    | 19,4       | 108,95 | 73,6    | 149      | 38  |
| R20hz                     | 107,5    | 20,9       | 103,35 | 73,8    | 158,8    | 38  |
| X5hz                      | 75,7     | 81,1       | 69,5   | -61,3   | 470      | 38  |

Spirometrik değerlendirme yapılmış olan hastaların %80.49 unda FEV<sub>1</sub> normalken (>%80 ), %17,07 sinde hafif (%60-80) ve %2.44 unda orta derecede (<%60) obstrüksiyon tespit edilmiştir (Şekil-12).

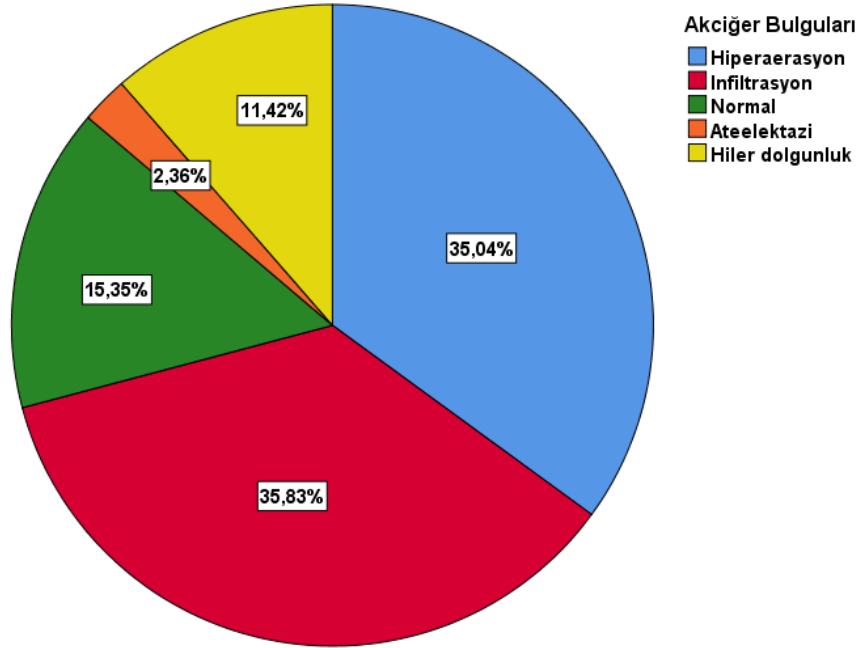


**Şekil 12:** SFT yapılan hastaların FEV<sub>1</sub> in oransal dağılımı

Akciğer grafi bulguları incelendiğinde %35 oran ile hiperaerasyon ve %35 oranla infiltrasyon ön plana çıkmıştır. Bunu hiler dolgunluk ve atelektazi takip etmiştir (Tablo -12 ve Şekil -13)

**Tablo 12:** Akciğer bulgularının dağılımı

| Değişkenler       | Alt Grup        | (n) | (%)  |
|-------------------|-----------------|-----|------|
| Akciğer Bulguları | Hiperaerasyon   | 89  | 35,0 |
|                   | Infiltrasyon    | 91  | 35,8 |
|                   | Normal          | 39  | 15,4 |
|                   | Atelektazi      | 6   | 2,4  |
|                   | Hiler dolgunluk | 29  | 11,4 |



**Şekil 13:** Akciğer bulgularının dağılımı

Atak esnasında Solunum Viral Panel bakılan 87 hastadan, 16 (%18) hastada RSV, 27 (%31) hastada ise Rhinovirüs saptanmıştır ve diğer bulgular tabloda gösterilmiştir.

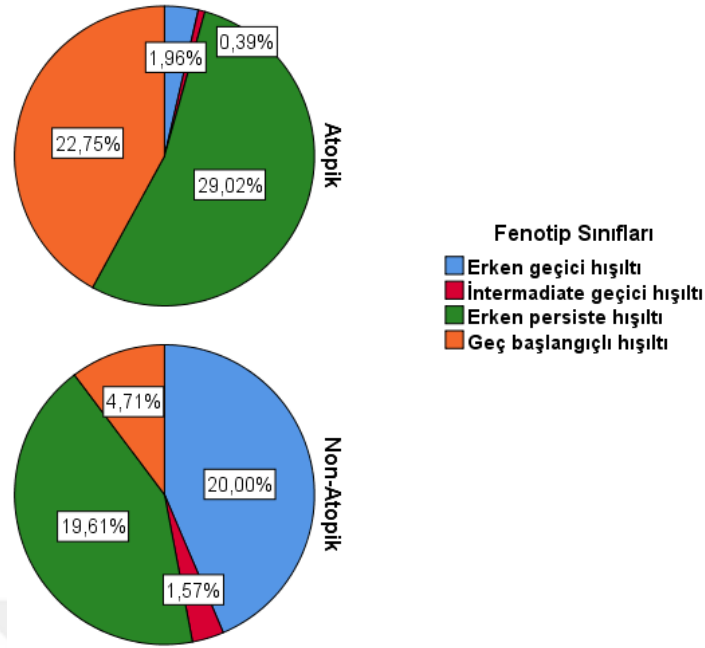
**Tablo 13:** Klinik ve diyagnostik verilerin tanımlayıcı analizleri

| Değişkenler | Alt Grup                    | (n) | (%)  |
|-------------|-----------------------------|-----|------|
| SVP         | Yok                         | 28  | 32,2 |
|             | RSV                         | 16  | 18,4 |
|             | Rhino                       | 27  | 31   |
|             | Boca                        | 3   | 3,4  |
|             | Parainfluenza               | 6   | 6,8  |
|             | Influenza                   | 4   | 4,5  |
|             | Human metapnömovirüs (hMPV) | 1   | 1,1  |
|             | Enterovirus                 | 2   | 2,3  |

Hastaların şikayetlerinin başlangıç zamanı ve persistansına göre değerlendirme yapıldığında; erken geçici hışıltı %22 (n:56), intermediate geçici %1.9 (n:5), erken persistan %48 (n:124) ve geç başlangıçlı %27 (n:70) olarak bulunmuştur. Sadece atopi değerlendirildiğinde 138 hastanın (%54,1) atopik olduğu tespit edilmiştir. Son bir yılda dört ve daha fazla sayıda hışıltı geçiren hastalarda bakılan modifiye API 160 hastada (%62,4) pozitif saptanmıştır. Ayrıca PİAMA sınıflamasına göre 0 ve 7 arasında 1 hasta, 8 ve 15 arasında 31 hasta ve 16-23 arasında 223 hasta dağılım göstermiştir.

**Tablo 14:** Klinik verilerin tanımlayıcı analizleri ve dağılımları

| Değişkenler | Alt Grup                    | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|-------------|-----------------------------|-------------|-----------|
| Fenotip     | Erken geçici hışıltı        | 56          | 22        |
|             | İntermadiate geçici hışıltı | 5           | 1.9       |
|             | Erken persiste hışıltı      | 124         | 48        |
|             | Geç başlangıçlı             | 70          | 27        |
|             | Atopik-NonAtopik            |             |           |
|             | Atopik                      | 138         | 29,4      |
|             | Non-atopik                  | 117         | 45,9      |
| mAPI        | Pozitif                     | 160         | 62,4      |
| PİAMA       |                             |             |           |
|             | 0-7                         | 1           | 0,4       |
|             | 8-15                        | 31          | 12,2      |
|             | 16-23                       | 223         | 87,5      |



**Şekil 14:** Fenotip gruplarının atopik ve nonatopik oranlarının dağılımı

Çalışmamızda 138 hastanın atopik, 117 hastanın non atopik olduğu tespit edilmiştir. Fenotip sınıflarının atopik dağılımı incelendiğinde; Erken geçici hışiltı grubunun %3,6, intermadiate hışiltı grubunun %0,7, erken persiste hışiltı grubunun %53,6, geç başlangıçlı hışiltı grubunun ise %42,1 oranla atopik olduğu tespit edilmiştir. (Şekil-14)

Çalışmamıza dahil edilen 255 hastaya uygulanan kontrol edici tedaviler değerlendirildiğinde 251 hastaya (%98,8) inhale kortikosteroid ve 148 hastaya (%58) montelukast verildiği tespit edilmiştir. İzlemde olan 22 hastaya (%8,6) immunoterapi uygulanmıştır.

**Tablo 15:** Kullanılan ilaçların tanımlayıcı analizleri

| Değişkenler            | Alt Grup | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|------------------------|----------|-------------|-----------|
| İnhaler Kortikosteroid | Var      | 251         | 98,8      |
|                        | Yok      | 3           | 1,2       |
| Montelukast            | Var      | 148         | 58,0      |
|                        | Yok      | 107         | 42,0      |
| Immunoterapi           | Var      | 22          | 8,6       |
|                        | Yok      | 233         | 91,4      |

Fenotip grupları arasında cinsiyet, doğum ağırlığı, anne -baba akrabalık, kardeş sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı. Erken hışıltı gruplarında prematürite ve anne sütünü 6 aydan kısa süreli alma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla:  $p=0,023$  ;  $p=0,039$ ).

**Tablo 16:** Fenotip sınıfları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ve risk parametrelerinin belirlenmesi

| Değişkenler        | Alt Gruplar      | Fenotip Sınıfları    |                             |                        |                         | p Değeri |
|--------------------|------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
|                    |                  | Erken geçici hışıltı | İntermadiate geçici hışıltı | Erken persiste hışıltı | Geç başlangıçlı hışıltı |          |
| Cinsiyet           | Kız              | 25 (44,6)            | 3 (60,0)                    | 54 (43,5)              | 25 (35,7)               | 0,555    |
|                    | Erkek            | 31 (55,4)            | 2 (40,0)                    | 70 (56,5)              | 45 (64,3)               |          |
| Doğum Ağırlığı     | < 2500 g         | 8 (17,0)             | 0 (0)                       | 15 (17,6)              | 6 (14,6)                | 0,756    |
|                    | $\geq$ 2500 g    | 39 (83,0)            | 5 (100)                     | 70 (82,4)              | 35 (85,4)               |          |
| Maturite           | Matür            | 43 (78,2)            | 5 (100)                     | 106 (85,5)             | 67 (95,7)               | 0,023    |
|                    | Prematür         | 12 (21,8)*           | 0 (0)                       | 18 (14,5)#             | 3 (4,3)                 |          |
| Anne sütü Süreleri | AS Almayan       | 4 (8,2)*             | 0 (0)                       | 0 (0)                  | 1 (1,9)                 | 0,039    |
|                    | $\leq$ 6 Ay Alan | 16 (32,7)*           | 1 (20,0)                    | 30 (28,3)              | 10 (18,9)               |          |
|                    | >6 Ay Alan       | 29 (59,2)\$          | 4 (80,0)                    | 76 (71,7)              | 42 (79,2)               |          |
| Kardeş Sayısı      | Yok              | 20 (35,7)            | 3 (60,0)                    | 42 (33,9)              | 19 (27,1)               | 0,725    |
|                    | 1                | 28 (50,0)            | 1 (20,0)                    | 61 (49,2)              | 37 (52,9)               |          |
|                    | $\geq$ 2         | 8 (14,3)             | 1 (20,0)                    | 21 (16,9)              | 14 (20,0)               |          |
| Akrabalık          | Yok              | 49 (87,5)            | 4 (80,0)                    | 105 (84,7)             | 66 (94,3)               | 0,243    |
|                    | Var              | 7 (12,5)             | 1 (20,0)                    | 19 (15,3)              | 4 (5,7)                 |          |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

\*Anlamlı yüksektir, # Anlamlı yüksektir ve \$; anlamlı düşüktür.

Atakların mevsimsel dağılımı açısından fenotipler arasında fark yoktu. Erken geçici hışıltı grubunda atak süresi ( $>7$  gün) diğer gruplara göre daha uzundu ( $<0,0001$ ). Hastaneye yatış oranı erken geçici, intermediate geçici ve erken persiste hışıltı gruplarında geç başlangıçlı hışıltı grubuna göre anlamlı daha yüksekti ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 17:** Fenotip sınıfları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ve risk parametrelerinin belirlenmesi

| Değişkenler            | Alt Gruplar  | Fenotip Sınıfları    |                             |                        |                         | p Değeri          |
|------------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
|                        |              | Erken geçici hışiltı | İntermadiate geçici hışiltı | Erken persiste hışiltı | Geç başlangıçlı hışiltı |                   |
| Ara Dönem              |              |                      |                             |                        |                         |                   |
| Semptom                |              | 49                   |                             |                        |                         |                   |
|                        | Yok          | (87,5)               | 3 (60,0)                    | 89 (71,8)              | 41 (58,6)               | <b>0,004</b>      |
|                        | Var          | 7 (12,5)             | 2 (40,0) *                  | 35 (28,2)              | 29 (41,4) *             |                   |
| Hastaneye Yatış Durumu |              |                      |                             |                        |                         |                   |
|                        | Yok          | 9 (16,1)             | 1 (20,0)                    | 47 (37,9)              | 44 (62,9)               | <b>&lt;0,0001</b> |
|                        | Var          | 47 (83,9)*           | 4 (80,0)*                   | 77 (62,1)*             | 26 (37,1)               |                   |
| Atak Mevsimi           |              |                      |                             |                        |                         |                   |
|                        | Fark Etmiyor | 20 (35,7)            | 1 (20,0)                    | 26 (21,0)              | 12 (17,1)               | 0,080             |
|                        | Fark Ediyor  | 36 (64,3)            | 4 (80,0)                    | 98 (79,0)              | 58 (82,9)               |                   |
| Atak Süresi            |              |                      |                             |                        |                         |                   |
|                        | =< 7 gün     | 21 (37,5)            | 4 (80,0)*                   | 88 (71,0)*             | 59 (85,5)*              | <b>&lt;0,0001</b> |
|                        | >7 gün       | 35 (62,5)*           | 1 (20,0)                    | 33 (26,6)              | 10 (14,5)               |                   |
|                        | Değişken     | 0 (0)                | 0 (0)                       | 3 (2,4)                | 0 (0)                   |                   |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Fenotip grupları arasında atopik dermatit açısından fark yokken, alerjik rinit geç başlangıçlı grupta istatistiksel anlamlı olarak daha sıkı (p<0,001) (Tablo-18). Erken geçici ve persistan hışiltı gruplarında SÇGH, diğer fenotip gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,004). Reflü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Fenotip grupları arasında evde sigara içilmesi ve evcil hayvanın olması durumlarında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 18.** Fenotip sınıfları arasında kategorik klinik değişkenlerin karşılaştırılması

| Değişkenler               | Alt Grup | Fenotip Sınıfları    |                             |                        |                         | P Değeri |
|---------------------------|----------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
|                           |          | Erken geçici hışıltı | İntermadiate geçici hışıltı | Erken persiste hışıltı | Geç başlangıçlı hışıltı |          |
| Atopik Dermatit           | Yok      | 47 (83,9)            | 3 (60,0)                    | 101 (81,5)             | 57 (81,4)               | 0,620    |
|                           | Var      | 9 (16,1)             | 2 (40,0)                    | 23 (18,5)              | 13 (18,6)               |          |
| Alerjik Rinit             | Yok      | 46 (82,1)            | 3 (60,0)                    | 51 (41,1)              | 13 (18,6)               | <0,0001  |
|                           | Var      | 10 (17,9)            | 2 (40,0)                    | 73 (58,9)              | 57 (81,4)*              |          |
| SÇGH                      | Yok      | 46 (82,1)            | 5 (100)                     | 108 (87,1)             | 70 (100)                | 0,008    |
|                           | Var      | 9 (16,1)*            | 0 (0)                       | 11 (8,9)*              | 0 (0)                   |          |
| Gastro-özofageal Reflü    | Yok      | 46 (82,1)            | 5 (100)                     | 114 (91,9)             | 66 (94,3)               | 0,086    |
|                           | Var      | 10 (17,9)            | 0 (0)                       | 10 (8,1)               | 4 (5,7)                 |          |
| Evde Sigara İçiliyor mu?  | Yok      | 47 (83,9)            | 4 (80,0)                    | 93 (75,0)              | 57 (81,4)               | 0,522    |
|                           | Var      | 9 (16,1)             | 1 (20,0)                    | 31 (25,0)              | 13 (18,6)               |          |
| Evde Evcil Hayvan var mı? | Yok      | 54 (96,4)            | 5 (100)                     | 117 (94,4)             | 63 (90,0)               | 0,429    |
|                           | Var      | 2 (3,6)              | 0 (0)                       | 7 (5,6)                | 7 (10,0)                |          |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 19.'da fenotip geçici ve kalıcı grupları arasında atopik dermatit, alerjik rinit, GÖRH, SÇGH, evde sigara içilme durumu ve evde evcil hayvan varlığı durumları karşılaştırılmıştır. Kalıcı grupta, alerjik rinit görülme sıklığı anlamlı olarak geçici gruba göre yüksek bulundu ( $p < 0,0001$ ). Geçici grupta, GÖRH ve SÇGH görülme sıklığı anlamlı olarak kalıcı gruba göre yüksek bulundu ( $p = 0,032$ ). Gruplar arasında atopik dermatit, evde sigara içilme durumu ve evde evcil hayvan varlığı durumlarında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 19:** Fenotip geçici ve kalıcı grupları arasında Atopik dermatit, A. rinit, GÖRH, SÇGH, Sigara, Evcil hayvan varlığının karşılaştırılması

| Değişkenler       | Alt Grup | Fenotip Sınıfları      |                         | p Değeri |
|-------------------|----------|------------------------|-------------------------|----------|
|                   |          | Geçici                 | Kalıcı                  |          |
| Atopik Dermatit   | Yok      | 50 (82,0)              | 157 (81,3)              | 0,913    |
|                   | Var      | 11 (18,0)              | 36 (18,7)               |          |
| Alerjik Rinit     | Yok      | 49 (80,3)              | 64 (33,0)               | <0,0001  |
|                   | Var      | 12 (19,7)              | 130 (67,0) <sup>#</sup> |          |
| GÖRH              | Yok      | 51 (83,6)              | 180 (92,8)              | 0,032    |
|                   | Var      | 10 (16,4) <sup>#</sup> | 14 (7,2)                |          |
| SÇGH              | Yok      | 52 (85,2)              | 183 (94,3)              | 0,029*   |
|                   | Var      | 9 (14,8) <sup>#</sup>  | 11 (5,7)                |          |
| Evde Sigara       | Yok      | 51 (83,6)              | 150 (77,3)              | 0,295    |
|                   | Var      | 10 (16,4)              | 44 (22,7)               |          |
| Evde Evcil Hayvan | Yok      | 59 (96,7)              | 180 (92,8)              | 0,372*   |
|                   | Var      | 2 (3,3)                | 14 (7,2)                |          |

Pearson's ki-kare ve ya \*Fisher's kesin ki kare analizi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır. #; anlamlı durumu göstermektedir.

Tablo 20.'de fenotip grupları arasında ailede ve aile bireylerinde astımın olup olmaması incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 20:** Fenotip sınıflandırmalar arasında ailede ve aile bireylerinde astım durumun karşılaştırılması

| Değişkenler | Astım Durum | Fenotip Sınıfları    |                             |                        |                         | p Değeri |
|-------------|-------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
|             |             | Erken geçici hışıltı | İntermadiate geçici hışıltı | Erken persiste hışıltı | Geç başlangıçlı hışıltı |          |
| Ailede      | Yok         | 42 (75,0)            | 3 (60,0)                    | 77 (62,1)              | 38 (54,3)               | 0,123    |
|             | Var         | 14 (25,0)            | 2 (40,0)                    | 47 (37,9)              | 32 (45,7)               |          |
| Anne        | Yok         | 53 (94,6)            | 5 (100)                     | 102 (82,3)             | 59 (84,3)               | 0,320    |
|             | Var         | 3 (5,4)              | 0 (0)                       | 22 (17,7)              | 11 (15,7)               |          |
| Baba        | Yok         | 53 (94,6)            | 5 (100)                     | 112 (90,3)             | 64 (91,4)               | 0,868    |
|             | Var         | 3 (5,4)              | 0 (0)                       | 12 (9,7)               | 6 (8,6)                 |          |
| Kardeş      | Yok         | 54 (96,4)            | 5 (100)                     | 119 (96,0)             | 65 (92,9)               | 0,868    |
|             | Var         | 2 (3,6)              | 0 (0)                       | 5 (4,0)                | 5 (7,1)                 |          |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 21.'de fenotip grupları arasında ailede ve aile bireylerinde atopik olup olmaması incelendiğinde sadece annede atopik durumun olması erken persiste ve geç başlangıçlı hışiltı gruplarında anlamlı olarak yüksekti.

**Tablo 21:** Fenotip sınıflandırmalar arasında ailede ve aile bireylerinde atopik durumun karşılaştırılması

| Değişkenler | Atopi Durum | Fenotip Sınıfları    |                             |                        |                         | p Değeri     |
|-------------|-------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
|             |             | Erken geçici hışiltı | İntermadiate geçici hışiltı | Erken persiste hışiltı | Geç başlangıçlı hışiltı |              |
| Ailede      | Yok         | 41 (73,2)            | 2 (40,0)                    | 74 (59,7)              | 40 (57,1)               | 0,175        |
|             | Var         | 15 (26,8)            | 3 (60,0)                    | 50 (40,3)              | 30 (42,9)               |              |
| Anne        | Yok         | 46 (82,1)            | 5 (100)                     | 81 (65,3)              | 44 (62,9)               | <b>0,032</b> |
|             | Var         | 10 (17,9)            | 0 (0)                       | 43 (34,7)*             | 26 (37,1)*              |              |
| Baba        | Yok         | 50 (89,3)            | 3 (60,0)                    | 91 (73,4)              | 56 (80,0)               | 0,076        |
|             | Var         | 6 (10,7)             | 2 (40,0)                    | 33 (26,6)              | 14 (20,0)               |              |
| Kardeş      | Yok         | 48 (85,7)            | 5 (100)                     | 98 (79,0)              | 59 (84,3)               | 0,453        |
|             | Var         | 8 (14,3)             | 0 (0)                       | 26 (21,0)              | 11 (15,7)               |              |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 22.'de Eozinofili ve yaş gruplarına göre IgE değerlendirildiğinde erken persiste hışiltı ve geç başlangıçlı hışiltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,0001$ ). Aeroalerjen spesifik IgE pozitifliği erken persiste ve geç başlangıçlı hışiltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu. Gıda spesifik IgE ( Fx5 )testinde ise erken geçici hışiltı grubunda negatiflik anlamlı düşük bulundu. Aeroalerjen ve/veya besin duyarlılığı varlığı geç başlangıçlı grupta diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,0001$ ). mAPI erken geçici hışiltı grubunda %75, İntermadiate geçici hışiltı grubunda %80 oranında negatifken , erken persiste hışiltı grubunda %71.8 ve geç başlangıçlı hışiltı grubunda %80 oranında pozitif. mAPI pozitifliği erken persiste ve geç başlangıçlı hışiltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu ve diğer fenotip gruplarından farklı bulundu ( $p < 0,0001$ ). Erken ve intermediate geçici hışiltı grubunda PİAMA 8-15 arası düşük skorlar mevcutken, Erken persiste ve geç başlangıçlı hışiltı grubunda 16-23 yüksek skorlar mevcuttu ve fenotip aralarında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ )

**Tablo 22:** Fenotip sınıfları arasında kategorik klinik test sonuçlarının karşılaştırılması

| Değişkenler        | Alt Grup | Fenotip Sınıfları    |                             |                        |                         | p Değeri          |
|--------------------|----------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
|                    |          | Erken geçici hışıltı | İntermadiate geçici hışıltı | Erken persiste hışıltı | Geç başlangıçlı hışıltı |                   |
| Eozinofil          | Normal   | 43 (78,2)            | 5 (100)                     | 70 (57,4)              | 35 (50,7)               | <b>0,003</b>      |
|                    | Yüksek   | 12 (21,8)            | 0 (0)                       | 52 (42,6)*             | 34 (49,3)*              |                   |
| IgE                | Normal   | 39 (72,2)            | 4 (80,0)                    | 55 (46,2)              | 15 (23,1)               | <b>&lt;0,0001</b> |
|                    | Yüksek   | 15 (27,8)            | 1 (20,0)                    | 64 (53,8)*             | 50 (76,9)*              |                   |
| Spesifik IgE (+)   | Negatif  | 52 (92,9)            | 4 (80,0)                    | 63 (50,8)              | 16 (22,9)               | <b>&lt;0,0001</b> |
|                    | Pozitif  | 2 (3,6)              | 0 (0)                       | 58 (46,8)*             | 51 (72,9)*              |                   |
| Fx5                | Negatif  | 30 (53,6)            | 4 (80,0)                    | 81 (65,3)              | 40 (57,1)               | <b>0,003</b>      |
|                    | Pozitif  | 19 (33,9)*           | 0 (0)                       | 19 (15,3)              | 7 (10,0)                |                   |
| Spesifik IgE & Fx5 | Negatif  | 36 (65,5)            | 5 (100)                     | 62 (50,8)              | 15 (22,4)               | <b>&lt;0,0001</b> |
|                    | Pozitif  | 19 (34,5)            | 0 (0)                       | 60 (49,2)              | 52 (77,6)*              |                   |
| mAPI               | Pozitif  | 14 (25,0)            | 1 (20,0)                    | 89 (71,8)*             | 56 (80,0)*              | <b>&lt;0,0001</b> |
|                    | Negatif  | 42 (75,0)            | 4 (80,0)                    | 35 (28,2)              | 14 (20,0)               |                   |
| PIAMA              | 0-7      | 1 (1,8)              | 0 (0)                       | 0 (0)                  | 0 (0)                   | <b>&lt;0,0001</b> |
|                    | 8-15     | 20 (35,7)            | 1 (20,0)                    | 8 (6,5)                | 2 (2,9)                 |                   |
|                    | 16-23    | 35 (62,5)            | 4 (80,0)                    | 116 (93,5)             | 68 (97,1)               |                   |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

Fenotip grupları arasında akciğer bulgularında anlamlı farklılık yokken, erken geçici hışıltı grubunda geçirilmiş RSV ve rhinovirüs enfeksiyonu varlığı ( $p=0,030$ ), erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı grubunda mite, evcil hayvan epiteli, küf ve polen alerjisi anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,0001$ ) (Tablo 23 ve Tablo 24).

**Tablo 23:** Fenotip sınıfları arasında akciğer bulguları ve solunum yolu alerjenlerinin karşılaştırılması

| Değişkenler       | Alt Grup        | Fenotip Sınıfları    |                              |                        |                         | p Değeri     |
|-------------------|-----------------|----------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
|                   |                 | Erken geçici hışiltı | İntermadi ate geçici hışiltı | Erken persiste hışiltı | Geç başlangıçlı hışiltı |              |
| Akciğer Bulguları | Hiperaerasyon   | 23 (41,1)            | 2 (40,0)                     | 42 (33,9)              | 22 (31,9)               | 0,097        |
|                   | Infiltrasyon    | 25 (44,6)            | 2 (40,0)                     | 44 (35,5)              | 20 (29,0)               |              |
|                   | Normal          | 6 (10,7)             | 1 (20,0)                     | 19 (15,3)              | 13 (18,8)               |              |
|                   | Ateelektazi     | 2 (3,6)              | 0 (0)                        | 4 (3,2)                | 0 (0)                   |              |
|                   | Hiler dolgunluk | 0 (0)                | 0 (0)                        | 15 (12,1)              | 14 (20,3)               |              |
| SVP               | Negatif         | 9 (26,5)             | 1 (100)                      | 9 (24,3)               | 9 (60,0)                | <b>0,030</b> |
|                   | Pozitif         | 25 (73,5*)           | 0 (0)                        | 28 (75,7)              | 6 (40,0)                |              |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 24:** Fenotif sınıfları arasında alerjen tiplerinin dağılımının karşılaştırılması

| Değişkenler                  | Alt Grup | Fenotip Sınıfları    |                              |                        |                         | p Değeri          |
|------------------------------|----------|----------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
|                              |          | Erken geçici hışiltı | İntermadi ate geçici hışiltı | Erken persiste hışiltı | Geç başlangıçlı hışiltı |                   |
| Mite Alerjisi                | Hayır    | 24 (42,9)            | 2 (40,0)                     | <b>71 (57,3)*</b>      | 38 (54,3)*              | <b>&lt;0,0001</b> |
|                              | Evet     | 2 (3,6)              | 0 (0)                        | 35 (28,2)              | 30 (42,9)               |                   |
| Evcil Hayvan Epitel Alerjisi | Hayır    | 24 (42,9)            | 2 (40,0)                     | <b>84 (67,7)*</b>      | 41 (58,6)*              | <b>&lt;0,0001</b> |
|                              | Evet     | 1 (1,8)              | 0 (0)                        | 22 (17,7)              | 27 (38,6)               |                   |
| Küf Alerjisi                 | Hayır    | 24 (42,9)            | 2 (40,0)                     | 83 (66,9)*             | <b>49 (70,0)*</b>       | <b>&lt;0,0001</b> |
|                              | Evet     | 1 (1,8)              | 0 (0)                        | 23 (18,5)              | 19 (27,1)               |                   |
| Polen Alerjisi               | Hayır    | 23 (41,1)            | 2 (40,0)                     | <b>65 (52,4)*</b>      | 27 (38,6)               | <b>&lt;0,0001</b> |
|                              | Evet     | 2 (3,6)              | 0 (0)                        | 41 (33,1)              | 41 (58,6)               |                   |

Pearson ki-kare analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 25.'de fenotip grupları arasında piama ve mapi skor grupları arasında karşılaştırma yapılmış ve olasılıklar oranı (odds ratio) katsayıları belirlenmiştir. Piama skoru 16-23 olanlar fenotip kalıcı grupta anlamlı yüksek bulunmuş ve astım riskini 9,91 kat artırmıştır. Mapi nin pozitif olması da astım riskini 9,71 kat anlamlı artırmaktadır.

**Tablo 25:** Fenotip grupları arasında piama ve mapi skor gruplarının karşılaştırılması ve risk değerlendirilmesi

|       | Piama<br>Skor | Fenotip<br>Geçici | Kalıcı     | Total                | p                 | Odds<br>Ratio | %95 GA Odds<br>Ratio |
|-------|---------------|-------------------|------------|----------------------|-------------------|---------------|----------------------|
|       | 8-15          | 21 (35,0)         | 10 (5,2)   | 31 (12,2)            |                   |               |                      |
| Piama | 16-23         | 39 (65,0)         | 184 (94,8) | 223<br>(87,8)<br>159 | <b>&lt;0,0001</b> | 9,91          | 4,33-22,69           |
| Mapi  | Pozitif       | 14 (23,3)         | 145 (74,7) | (62,6)               | <b>&lt;0,0001</b> | 9,71          | 4,92-19,23           |
|       | Negatif       | 46 (76,7)         | 49 (25,3)  | 95 (37,4)            |                   |               |                      |

Pearson Ki Kare ve risk analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  anlamlıdır.

Tablo 26.'de astım riskini artıran/tetikleyen parametreler ele alınmıştır. Ailede atopi olması 6,7 kat, kardeşte atopi olması 6,2 kat, ailede astım öyküsünün olması 15,0 kat, alerjik riniti olanın 12,6 kat, spesifik IgE pozitif olanın 63,8 kat, Fx5 testi pozitifliği 9,0 kat , atak sayısı yüksek olması 1,4 kat ve ağır atak varsa 8,4 kat olmak üzere astım için risk faktörleri olarak saptanmıştır.

**Tablo 26:** Astım durumu riskini artıran değişkenlerin belirlenmesi ve çok değişkenli lojistik regresyonu yaklaşımı

| Çok Değişkenli Yaklaşım    | B      | S.E.  | Wald   | p Değeri          | Odds<br>Ratio | %95 GA<br>Odds Ratio |              |
|----------------------------|--------|-------|--------|-------------------|---------------|----------------------|--------------|
|                            |        |       |        |                   |               | Alt<br>Sını<br>r     | Üst<br>Sınır |
| Ailede Atopi (Evet)        | 1,899  | 0,892 | 4,528  | <b>0,033</b>      | 6,7           | 1,2                  | 38,4         |
| Kardeş Atopi (Evet)        | 1,819  | 0,902 | 4,068  | <b>0,044</b>      | 6,2           | 1,1                  | 36,1         |
| Ailede Astım Öyküsü (Evet) | -2,710 | 1,014 | 7,144  | <b>0,008</b>      | 15,0          | 2,1                  | 109,7        |
| Alerjik Rinit (Evet)       | -2,536 | 0,804 | 9,958  | <b>0,002</b>      | 12,6          | 2,6                  | 61,0         |
| splgE (+) Durumu (Evet)    | -4,156 | 1,066 | 15,210 | <b>&lt;0,0001</b> | 63,8          | 7,90<br>0            | 514,0        |
| Fx5 (Evet)                 | 2,199  | 0,779 | 7,968  | <b>0,005</b>      | 9,0           | 1,95<br>8            | 41,51<br>2   |
| Atak Sayısı                | 0,329  | 0,070 | 22,164 | <b>&lt;0,0001</b> | 1,4           | 1,21<br>2            | 1,594        |
| Ağır Atak Varlığı (Evet)   | -2,126 | 0,753 | 7,965  | <b>0,005</b>      | 8,4           | 1,90<br>0            | 36,7         |
| Katsayı (Constant)         | 2,405  | 1,459 | 2,716  | 0,099             | 11,1          |                      |              |

Lojistik regresyon analizi ve backward;conditional metodu uygulanmıştır.  
 $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. TARTIŞMA

Hışiltı pediatri rutininde okul öncesi dönemde çocuklarda çok sık görülür ve çocuk polikliniklerine en sık başvuru sebeplerinden biridir. Üç yaşına kadar her üç çocuktan biri en az bir hışiltı atağı geçirmektedir. ve altı yaşına kadar ise bu oran %50'lere kadar çıkar (13). Süt çocukluğu döneminde tek bir atak şeklinde olabileceği gibi tekrarlayan ataklar. şeklinde de görülebilir. Yaşamın ilk iki yılında üç veya daha fazla hışiltı atağı, tekrarlayan hışiltı olarak tanımlanmaktadır (4).

Hışiltı astımın da en önemli klinik bulgusu olmakla birlikte hışiltı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Süt çocukluğu döneminde hışiltı atakları geçirmiş olan çocukların bir kısmında ileride astım gelişebilmektedir. Hışiltı ile ilişkili olan farklı fenotip grupları olması nedeni ile altı yaş altında gerçek astım tanısı koymak bu yaş grubunda zordur. Bu nedenle çocuğun izleminde büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayandırılmalıdır. Bu nedenle erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışiltı ile başvuran çocukların yakın klinik izleminin yapılması ve altı yaşından sonra tekrar değerlendirilmesi önemlidir (8). Okul öncesi çocuklarda hışiltı fenotipleri hışiltının başlama zamanı, süresi, atopik durum ve semptom özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Hayatın ilk yıllarında olan hışiltının gidişatını gösterme ve kontrolünü sağlayacak hedeflerin belirlenebilmesi için fenotip ayrımının yapılması gereklidir, ancak klinik pratikte, bu fenotipler arasında her zaman tam olarak ayırım yapılamayabilir ya da fenotipler. arasında üst üste binme ve birbirine geçişler olabilir (8). Hışiltının gidişatını gösterme ve hışiltının kontrolü sağlayacak hedeflerin belirlenebilmesi için çok zorda olsa bu ayırım yapılmaya çalışılmalıdır (8). Son yıllarda özellikle ilk yaşlardaki hışiltılı hastalık epidemiyolojisi konusunda bilgiler çok artmıştır, hamilelikte yada doğumda başlayan ve okul çağına kadar devam eden çalışmalar. bu hastalığın risk faktörleri ve prognozu hakkında yeni bakış açısı sağlamıştır. Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan Mayıs 1980 ve Eylül 1984 yılları arasında doğan 1246 çocuk astım gelişimi ve risk faktörleri açısından takibe alınmış ve prospektif olarak izlenerek 3,6,11,13 yaşlarında değerlendirilen TUCSON çalışmasında hışiltı fenotipleri oluşturulmuş olup bu fenotipler; geçici erken hışiltı, atopik olmayan hışiltı, atopik hışiltı ve hışiltısı olmayan çocuklar şeklinde gruplandırılmıştır (2).

Bu hastalığın prognozunu öngerebilmek için risk faktörlerinin iyi tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda üç yaşından önce başlayan tekrarlayan hışıltının altı yaşında kalıcılığı açısından saptanmış olan risk faktörleri erken alerjik duyarlanma (8), viral enfeksiyonlar (8) (118)), genetik çevre etkileşimi (43), (119), maternal sigara içimi (47), (52) (53), sigara dumanına maruziyet ( (45) (46), (47), (54)), erkek cinsiyet ( (3)), prematurite ve düşük doğum ağırlığı ( (56), (120)), anne sütü almama ( (36), (37) , (38) , (39)), ailede atopi ( (35), (121) (122), (123) , (124)) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda hışıltı fenotipleri erken geçici hışıltı , intermediate geçici hışıltı, erken persiste hışıltı ve geç başlangıçlı hışıltı şeklinde oluşturuldu. Yaşamın ilk üç yılında tekrarlayan hışıltı ile başvuran çocuklarda konjenital malformasyon, gastroözafageal reflü, aspirasyon sendromları, kalp yetmezliği, kistik fibroz, immun yetmezlik gibi hastalıklar dışlanarak çalışmaya dahil edilmedi ve çalışmaya dahil edilen çocukların altı yaş sonrasında retrospektif incelenmesi yapılarak, hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri doğrultusunda hışıltının kalıcılığındaki risk faktörleri ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Böylece hışıltı fenotiplerinin görülme sıklığı, tekrarlayan hışıltının risk faktörleri, hışıltı ve astım ilişkisi , astım için risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Razi ve arkadaşlarının yaptığı ve tekrarlayan hışıltısı olan 236 çocuğu dahil ettiği çalışmada, 112 (%47,5) nonatopik hışıltı, 94 (%39,8) atopik hışıltı, 30 (%12,8) geçici erken hışıltı fenotipi belirlenmiştir ( (125)). Tucson çalışmasında ise hışıltılı çocukların %40,1'i geçici erken hışıltı, %28,1'i nonatopik hışıltı, % 30,9'u atopik hışıltı olarak saptanmıştır (69). Literatürde farklı fenotip grupları bulunmaktadır. Severcan ve arkadaşlarının 1997-2015 yılları arasında 651 hışıltılı çocuğu değerlendirdikleri çalışmalarında %34.9 unun erken geçici hışıltı , %22.3 ünün atopik hışıltı , %18 inin non -atopik , %11.7 sinin geç başlangıçlı , %11.1 inin de intermediate başlangıçlı hışıltı olduğunu saptamışlardır (117). Hastaların şikayetlerinin başlangıç zamanı ve persistansına göre değerlendirme yapıldığında; erken geçici hışıltı %22 (n:56), intermediate geçici %1.9 (n:5), erken persistan %48 (n:124) ve geç başlangıçlı %27.4 (n:70) olarak bulunmuştur. Erken persiste grup atopik ve nonatopik olarak alt gruplandırıldığında 74 (%59.7) hastanın atopik ve 50 (%40.3) hastanın nonatopik olduğu tespit edilmiştir. Sadece atopi değerlendirildiğinde 138 hastanın (%54,1) atopik olduğu tespit edilmiştir.

Literatürdeki çalışmalardan elde edilen sonuçlarda, hışıltı oluşumu için erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu görüşü çoğunluktadır ((3) (57), (67)). Lewis ve arkadaşlarının hışıltılı solunum yakınması olan çocuklarda hışıltı risk faktörlerini araştırdığı bir çalışmada erkek cinsiyet risk faktörü olarak tespit edilmiştir (53). Ancak erkek cinsiyetin hışıltı atak sıklığı için risk faktörü olarak kabul edilmediği çalışmalar da mevcuttur (126). Ülkemizde yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde erkek cinsiyet oranının İnal ve arkadaşlarının (90)yaptığı çalışmada %60.6, Çevik ve arkadaşlarının (91)yaptığı çalışmada %74, Birgül ve arkadaşlarının (127) yaptığı çalışmada ise %67.2 şeklinde tespit edilmiştir. Araştırmaya, 2014-2020 yılları arasında Çocuk Alerji Polikliniğine hışıltı nedeni ile başvuran 255 hastanın cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde %42,0'sini (n=107) kızlar, %58 (n=148)' ini erkekler oluşturmakta olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bu durum erkeklerdeki düşük akciğer volümü, rölatif hava yolu darlığı, immün matürasyondaki gecikme, yüksek hava yolu direnci, hormonal farklılıklar veya vasküler / bronşial tonus farkı ile açıklanabilir (18) .

Çalışmamızda hastaların ilk hışıltı atağı geçirme yaş aralığı 7-12 aylık çocukların yaklaşık %50'lik oran ile ilk sırada oldukları saptanmıştır. 1 yaş ve üstü çocukların oranı ise yaklaşık %60'ları bulmaktadır. Hastalarda ilk hışıltının görüldüğü yaş ortancası 12 ay (IQR =30 ) ( min: 1 ay , max 180 ay ) şeklinde tespit edilmiştir. Hastaların geçirmiş olduğu ortalama atak sayısı  $14,7 \pm 7,8$  idi . Birgül ve arkadaşlarının tekrarlayan hışıltı nedeni ile dahil ettikleri 239 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada, ilk hışıltı atağı geçirme yaş ortalaması  $7.69 \pm 4.72$  ay olarak tespit edilmiştir (127). Kılıç ve arkadaşlarının en az üç hışıltı atağı geçiren 261 çocuk hastayı dahil ettiği çalışmalarında hışıltı yakınmasının başlama yaşı  $5.3 \pm 3.8$  ay olarak tespit edilmiştir (128). Farklı bir çalışmada, ilk atağın başlama yaşı ortalama  $8 \pm 5.6$  ay olarak tespit edilmiştir (129). Bu durumu hastalarımızın %27 sinin geç başlangıçlı grupta olması nedeni ile çalışmamızda ilk atağın gelişme yaşı diğer çalışmalardan daha yüksek saptanmıştır.

Kılıç ve arkadaşları, hastaların ortalama hastaneye yatış sayısını  $4.1 \pm 1.9$  (0-10) olarak bildirmiştir (128). Birgül ve arkadaşlarının tekrarlayan hışıltı nedeniyle başvuran 239 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, hastaneye yatış sayısının ortalama  $1.41 \pm 0.84$  (minimum-maksimum, 1-5). olduğu tespit edilmiştir (127). Çalışmamızda, 154 (%60.3) hastanın en az bir kez (medyan 1, minimum 0 ve maksimum 10) hışıltı /

hırıltı nedeniyle hastaneye yatırıldığı bulundu. Bu bulgular hışıltı atağı ile başvuran hastalarda hastaneye yatış riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Brezilya’da yapılan bir çalışmada, hışıltılı çocukların hastaneye yatışlarının en sık sonbahar. mevsiminde olduğu bildirilmiştir (130). Heymann ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer araştırmada ise üç yaş altında olan hastaların en sık Aralık-Mart ayları arasında hastaneye yatışlarının yapıldığı tespit edilmiş ve bunun sebebinin üç yaş altı çocuklarda RSV nin hışıltıya neden olan en sık viral ajan olup ,RSV nin kış mevsiminde daha sık enfeksiyona neden olmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık kış döneminde hışıltı sıklığının artış gösterdiği saptanmıştır

Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan hışıltının birçok nedeni olmakla birlikte en sık nedeni bronşiolittir ve bronşiolitin en sık etkeni ise RSV’dir (83). Viral solunum yolu enfeksiyonları özellikle küçük çocuklarda akut hışıltının en sık nedenidir. Heyman ve arkadaşlarının 2ay -18 yaş arası hışıltı saptanan hastalarda yaptıkları çalışmada 3 yaş altı çocukların %84 ünde viral ajan izole edilmiş ve hışıltı için dominant risk faktörünün viral enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir (23).Özellikle küçük çocuklarda en sık karşılaşılan etkenin RSV , büyük çocuklarda ise rhinovirüs olduğu görülmüştür (23).Çalışmamızda hışıltı nedeni ile takip edilen çocuklarda bakılan SVP de 16 hastada RSV, 27 hastada ise Rhinovirüs saptanmıştır ve sonuç olarak literatür ile uyumludur .

Literatürde prenatal özelliklere ait birçok çalışma yapılmış olup, prematürite ve düşük doğum ağırlığının çevresel faktörlerden bağımsız olarak hışıltılı solunum için risk faktörü olduğu bilinmektedir ( (56), (58)). Prematürite ve düşük doğum ağırlığına neden olabilecek intrauterin faktörlerin akciğer gelişimini de etkileyebileceği ve bronş hiperreaktivitesine sebep olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (35). Lewis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada düşük doğum ağırlığını (<2500 gr) hışıltı için risk faktörü olarak bildirmişlerdir (53). Elder ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada prematüre bebeklerin term bebeklere göre hayatlarının ilk bir yılında daha fazla tekrarlayan hışıltı atağı geçirdikleri bildirilmiştir (58). Lewis ve arkadaşları ise yine benzer şekilde düşük doğum ağırlığını (<2500 gr) hışıltı için risk faktörü olarak belirlemiştir (53). Ülkemizden Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prematürite ve düşük doğum ağırlığının tekrarlayan hışıltı açısından risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (91). Çalışmamızda hışıltı nedeni ile polikliniğe başvuran ve izleme alınan 33 hışıltılı hastanın (%12,9) prematüre olduğu

ve 29 hastanın (%11.4) düşük doğum ağırlıklı olduğu tespit edildi. T.C. Sağlık Bakanlığı 2018 verilerine göre ülkemizde prematür doğum oranı %15,6 olarak bildirilmiştir (131). Çalışmamız verileri Türkiye verileri ile uyusmaktadır.

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda anne sütü alan bebeklerde hışiltı ataklarının daha az olduğu gösterilmiştir (35). Wright ve arkadaşlarının 1200' ün üzerinde süt çocuğu ile yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin ilk 4 ay hışiltı atak sayısını azalttığını göstermiştir ancak bu koruyucu etkinin 4 aya kadar. sürdüğü ve 4. aydan sonra devam etmediğini saptamıştır (40). Çalışmamızdaki çocukların %99'u anne sütü almıştır. Anne sütü alma süreleri 0 ay ile 48 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $12.2 \pm 8.10$  aydır. Anne sütü alma süreleri karşılaştırıldığında 6 ay üzerinde anne sütü alan hasta sayısı 151 (%59.2) , 6 ay altında anne sütü alan hasta sayısı 57 (%22.4) ve hiç anne sütü almayan hasta sayısı 5 (%2) şeklinde tespit edilmiştir. Anne sütünü 6 aydan az ve hiç almayanların oranı yaklaşık %25'i bulmaktadır. Bizim çalışmamızda fenotip sınıfları arasında karşılaştırıldığında anne sütünü 6 aydan az alan hasta sayısı erken geçici hışiltı ve erken persiste hışiltı gruplarında diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu.

Çalışmamızdaki çocukların yaklaşık %67 sinin kardeşi bulunmakta idi. Yapılan çalışmalarda kardeş sayısının artması hışiltı atağını artıran faktör olarak bulunmuştur (132). Bizim çalışmamızda fenotip grupları arasında kardeş sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,725$ )

Hastanın kendisinde ya da aile bireylerinde atopi öyküsünün bulunmasının hışiltı riskini arttırdığı kabul edilmektedir (124). Hançerli-Törün ve arkadaşlarının hışiltı atağı olan 0-36 ay arasındaki çocukları dahil ettikleri bir araştırmada, atopi öyküsünün ileride astım gelişmesi açısından güçlü bir gösterge olduğu tespit edilmiştir (133). Çevik ve arkadaşlarının yaptığı başka bir araştırmada ise, annede astım bulunması tekrarlayan hışiltı için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (91). Çalışmamızda tekrarlayan hışiltı atakları olan 142 hastada (%55.6) alerjik rinit, 47 hastada (%18,4) atopik dermatit olduğu tespit edildi ve hastaların 98'inin (%38.4) ailesinde en az bir alerjik hastalık olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, eşlik eden alerjik hastalık ya da ailede atopi varlığının, son bir yılda hışiltılı atak sıklığını ve ilk atak başlama yaşını etkilediğine dair bir bulguya ulaşılamadı.

Birinci derece akrabalarda özellikle de anne ve kardeşlerde astım varlığı çok önemlidir. Literatürde geniş kohort çalışmalarda, aile bireylerinde astım bulunmasının tekrarlayan hışiltılı solunumda risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Annede astım

öyküsü olan beş yaş altındaki çocuklarda tekrarlayan hışiltı ile annedeki astım arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (123). Ülkemizde Razi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise ailede astım ile hışiltı oluşumu arasında bir ilişki saptanmamıştır (125). Çalışmamızda ailede atopi ve astım olma durumu yaklaşık %40 oranla benzer duruma sahip olduğu görülmüştür. Fenotip grupları arasında ailede ve aile bireylerinde astımın olup olmaması incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Birinci derece akrabalar için yapılan değerlendirmede 36 hastanın (%14.1) annesinde astım , 21 hışiltılı çocuğun (%8.2) babasında astım ve 12 hışiltılı çocuğun (%4.7) kardeşinde astım tespit edilmiştir. Aile bireyleri içinde annede atopi ve astım olma olasılığı diğer aile bireyelerine göre yüksektir. Annede atopik durumun olması erken persiste ve geç başlangıçlı hışiltı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda saptanmıştır (p=0.032)

Yapılan birçok çalışmada evde sigara içilmesi ve çocukta sigara dumanına maruziyet olması ve gebelikte sigara kullanılmasının hışiltı atak sıklığını artırdığı gösterilmiştir ( (47), (54), (134)). Pasif sigara içimine maruz kalan süt çocuklarında , özellikle anne sigara içiyorsa hışiltı için bir risk faktörü olmakla birlikte ev içinde sigara ile karşılaşma astım insidansını ve rekürrensini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (54). Wright ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada 14 aya kadar izlenen tekrarlayan hışiltı atakları olan 496 olgu izlenmiş ve özellikle ilk 2-3 aylık dönemde annenin sigara içimine maruz kalmanın hışiltı açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (135). Ülkemizden Topal ve arkadaşlarının yaptığı ve ağır ve hafif hışiltı atağı yakınması ile başvuran hastaları karşılaştırdıkları bir araştırmada, pasif olarak sigara dumanına maruz kalma oranının ağır hışiltı atağı ile başvuran çocuklarda daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (136). Bizim çalışmamızda, hışiltı şikâyeti ile başvuran 54 hastanın (%21.2) evinde sigara içildiği tespit edildi. Literatürde Razi ve ark.'nın , Çevik ve ark.'nın ve Öneş ve ark.'nın yaptığı araştırmalarda da astım ve tekrarlayan hışiltı ile ev içi sigara maruziyeti ve hamilelikte sigara içimi arasında bir ilişki tespit edilememiştir ( (91) (125) (137)).

Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda, evde hayvan besleme ile astım arasındaki ilişki kesin olarak belirlenememiştir. Öneş ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, astım olan ve astım olmayan çocuklar arasında evinde evcil hayvan bulunma yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (137). Yine daha önce yapılan çalışmalarda hayatın erken dönemlerinde ev içinde hayvan allerjenleri ile olan temasın, ileride astım gelişimini engellediğini bildiren görüş daha fazladır (138).

Köpek allerjenu ile erken yaşlarda olan temasın, özellikle aile bireylerinde astım öyküsü olmayan çocuklarda tekrarlayan hışıltı riskini azalttığı ve kedi ile küçük yaşlarda teması olan çocuklarda da astım insidansının artmadığı belirtilmekte olup ( (138) (139)), bunun tam tersini bildiren araştırmalar da vardır ( (71) (141)). Çalışmamızda da 255 hastadan 16 hastanın (%6.3) evinde evcil hayvan besleniyordu. Bunların 2 sinde (%12.5) erken geçici hışıltı ve 7 sinde (%43.8) erken persiste hışıltı tespit edildi. Fenotip grupları arasında evde evcil hayvanın olması açısından fark saptanmadı.

İmmün yetmezlik tanısı olan çocukların üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve bu sebeple de hışıltıya yatkın oldukları düşünölerek tekrarlayan hışıltı atakları nedeni ile başvuran çocukların Immunglobulin düzeylerine bakılması gerektiği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (142). Whelan ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada da hipogamaglobulinemisi olan hastaların %57'sinin hışıltı nedeniyle de takip edilmekte olduğu gösterilmiştir (143). Ülkemizde yapılan bir tez araştırmasında, tekrarlayan hışıltı nedeni ile izlenmekte olan 72 ayın altındaki 585 hastanın IgA, G, M düzeylerine bakılmış, bu hastaların %33,7'sinde en az bir Ig düşüklüğü saptanmıştır (144). Keleş ve arkadaşları yaptıkları araştırmada hipogamaglobulinemi nedeniyle takip edilen hastaların %53'ünde astım tanısı olduğunu tespit etmişlerdir (145). Köksal ve arkadaşları son bir yıl içinde en az 3 kez bronşiolit atağı öyküsü olan 86 çocuğu dahil ettikleri bir çalışmada, 16 (%18.6) hastada Ig düzeylerinin yaşa göre düşük olduğunu tespit etmiştir (146). Çalışmamızda hastaların 2 sinde (%1) IgA ve 1 'inde (%0.5) IgM düşüklüğü saptandı. Takip ettiğimiz 26 hastada süt çocukluğunun geçici hipogammaglobulinemisi mevcut olup bu çocuklardan fenotip grupları arasında 10 hastanın erken geçici hışıltı grubunda ve 16 hastanın erken persiste hışıltı grubunda olduğu tespit edildi. Fenotip grupları arasında immünite bozukluğu olma durumunda erken geçici ve erken persiste hışıltı grupları ile diğer fenotip grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Hışıltı atağı nedeni ile başvuran çocuklarda detaylı alınan öykü ve fizik muayene bulguları ile düşünölün etiyoolojiye yönelik ve tanıyı desteklemek ya da ayırıcı tanıyı ekarte etmek için tetkikler planlanabilir (102). Allerjik hastalıkların tanısında en sık kullanılan tetkiklerden biri total IgE düzeyidir . Serum total IgE düzeyi alerjik hastalıklar dışında da yükselebilmektedir bu nedenle yüksek düzeyler alerjik hastalık tanısı koydurmadığı gibi , Total Ig E düzeyinin normal olması alerjik hastalıkları dışlamayacağı bilinmektedir (147). Ülkemizden Bayram ve arkadaşlarının

yaptığı araştırmada ise, alerjik astımlı çocukların %52,5'inde serum total IgE yüksekliği ve %31,7'sinde periferik kanda eozinofili saptanmıştır (148). Kılıç ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada da , hastaların %36.4'de periferik kanda eozinofil yüksekliği, %35.6'da serum total IgE yüksekliği bulunmuştur (128). İnal ve arkadaşlarının tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda yaptığı araştırmada, atopik hışıltılı grupta viral hışıltılı gruba göre serum total IgE düzeyleri ve eozinofili düzeyleri anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (90). Çalışmamızda erken persiste hışıltı grubu ile geç başlangıçlı hışıltı gruplarında eozinofili daha sıkı ( $p=0,003$ ). Çalışmamızda tekrarlayan hışıltı ile başvuran çocukların başvuru anındaki IgE düzeyleri 130 hastada yaş grubuna göre yüksek saptanmıştır. Fenotip grupları ile IgE arasında yapılan karşılaştırmada, erken geçici hışıltı grubunda 15 hastada (%11.5) , erken persiste hışıltı grubunda 64 hastada (%49) , geç başlangıçlı hışıltı grubunda 50 hastada ( %38.4) IgE yüksek olarak bulunmuş olup erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarında diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda allerjen duyarlılığının tespiti için, spesifik IgE düzeyleri ölçülebileceği gibi prik testi de yapılabilir. Alerjen spesifik IgE düzeyleri, deri prik testlerine göre daha pahalı testler olmakla birlikte prik testine üstünlüğü yoktur, ancak ağır egzaması, dermatografizmi veya deri prik testiyle anafilaksi gelişme riski yüksek olan hasta gruplarında spIgE ölçümü tercih edilir ( (149), (150), (151), (152)). Çalışmamızda 131 (%64.2) hışıltılı çocukta prik testinde pozitif sonuç bulundu. Mite alerjisi olan 67 (%32.8) hasta, evcil hayvan epitel hücre alerjisi olan 50 (%24.5) hasta tespit edilmiştir. Küf alerjisi olan 43 (%21.07) hasta tespit edilirken 84 (%41.17) hastada polen alerjisi olduğu belirlenmiştir. Razi ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada tekrarlayan hışıltılı 236 çocukta deri prik testinde 40 (%16,9) çocukta ev tozu, 30 (%12,7) çocukta polen, 22 (%9,3) çocukta inek sütü, 15 (%6,3) çocukta yumurta alerjisi gösterilmiştir (154). Benzer şekilde Birgül ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, deri prik testlerinde ev tozu duyarlılığı %45.6, ot polenleri duyarlılığı %32.9, ağaç poleni duyarlılığı %31.6, hayvan epiteli duyarlılığı ve yumurta duyarlılığı %1.3 tespit edilmiştir (127). Çalışmamızda prik testi sonuçları incelendiğinde, en sık mikst allerjen ve ev tozu ile duyarlanma tespit edilmiştir. Erken geçici hışıltı grubunda 3 hastada, erken persiste hışıltı grubunda 71 hastada , geç başlangıçlı hışıltıda 55 hastada solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma gösterilmiştir. Deri prik testi pozitif saptanan 131 hastadan 4'ü (%3) geçici erken hışıltı ,72 hasta (%54.9) erken persiste hışıltı , 55 hasta (%41.9) geç başlangıçlı hışıltı grubundaydı.

Geçici erken hışıltı grubundaki 2 çocukta solunum yolu allerjisi , diğer 2 çocukta ise besin alerjisi gösterildi. Sonuç olarak çalışmamızda astım ile prik testi pozitifliği arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda başvuru anında spesifik IgE’de pozitiflik toplam 111 (%43.5) çocukta saptanmıştır. Spesifik IgE + olan 111 hastadan 107 sinde (%96.4) atopik hışıltı tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çocuklardan 2 si (%1.8) geçici erken hışıltı grubunda , 58’i (%52.3) erken persiste hışıltı grubunda , 51’i (%45.9) geç başlangıçlı hışıltı grubunda idi. Spesifik IgE (+) durumu erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu ve diğer fenotip gruplarından farklı bulundu. Çalışmamızda hışıltının kalıcılığı ve astım gelişmesi açısından başvuru anındaki spesifik IgE pozitifliğinin anlamlı risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Tekrarlayan hışıltı atakları nedeni ile başvuran çocuklardan bir kez de olsa akciğer grafisi istenmelidir. İnal ve arkadaşlarının hışıltılı çocukları değerlendirmiş olduğu bir araştırmada, 82 hastada (%48.2) akciğer grafisi normal saptanmış, 28 hastada (%16.5) peribronşiyal kalınlaşmalar, 38 hastada (%22.3) infiltratif görünüm, 20 hastada (%11.8) bilateral havalanma fazlalığı, 2 hastada (%1.2) ise atelettazi görülmüştür (90). Çalışmamızda akciğer grafisi bulunan 254 hastadan 39 (%15.4) hastanın grafisi normal , 215’inin (%84.6) akciğer grafisinde patoloji tespit edilmiştir. Patolojik bulgu olarak literatür ile uyumlu olarak en sık infiltrasyon (91,%35.8) saptanırken, sıklık sırasına göre hiperaerasyon, hiler dolgunluk ve atelettazi diğer bulguları oluşturmaktaydı.

Beslenme sonrası kusma, beslenememe, büyüme ve gelişme geriliği olan ve özellikle beslenme sonrası olan öksürükte artma ve hışıltı yakınması olan ve bronkodilatör tedaviye yanıt alınamayan hışıltılı hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)düşünölmeli ve bu açıdan mutlaka incelenmelidir. Literatür incelendiğinde GÖRH tespit edilerek anti-reflü tedavisi başlanmış olan hastaların respiratuvar semptomlarında iyileşme olduğu görülmüştür (89).Çevik ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, hışıltılı çocuklardan GÖRH düşünölen 43 hastaya sintigrafi çekilmiş ve gastroözofageal reflü sintigrafisinin 24’ünde reflü pozitifliği saptanmıştır (91). Ülkemizde 3-48 ay arasında tekrarlayan hışıltı atakları olan hastaların değeriendirildiği bir araştırmada reflü sıklığı %21.1 olarak bildirilmiştir (92). Birgül ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada beslenme sonrası kusma, hışıltı, öksürük artışı, gece öksürükleri olan çocuklarda GÖRH düşünölmüş olup, araştırma amacıyla gastroözofageal reflü sintigrafisi çekilmiş ve 14

hastada (%5,9) gastroözofageal reflü tespit edilmiştir (127). GÖRH saptanan 24 hastadan 10 (%17.9) hasta erken geçici hışiltı ,10 (%8.1) hasta erken persiste hışiltı grubunda, 4 (%5.7) hasta geç başlangıçlı hışiltı grubundaydı ve fenotipler arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanılmamıştır.

2000 yılında Tucson doğum kohortu kullanılarak Astım Prediktif İndeksi geliştirilmiş, 2014 yılında da modifiye edilmiştir. mAPI 'ye göre İlk 3 yaşta API negatifse %91 olasılıkla 6 yaşında. astımlı olmayacaktır. Eğer ilk 3 yaşta API pozitifse %70 olasılıkla 6 yaşında astımlı olacaktır . Hışiltılı çocukta astım.gelişme oranı üç veya daha fazla atak için %76, bir veya iki atak için %59 olarak saptanmıştır (19).Bizim çalışmamızda erken persistan grupta %71.8 , geç başlangıçlı grupta da mAPI pozitifliği vardı , geçici hışiltı grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Hışiltılı çocuklarda astımı öngörebilen bir test olarak söyleyebiliriz. mAPI pozitifliği astım riskini 9.7 kat arttırmaktadır.

2002-2006 yılları arasında 7295 yenidoğanın alındığı Alman Kohortunda göre hastaların cinsiyetleri , ebeveyn eğitimi, ebeveynde astım bulunması , preterm doğum öyküsü , hışiltı sıklığı ve egzemaları değerlendirilerek yapılan modifiye PİAMA skoruna göre , total skorun 16-23 arasında olması hastalarda %25-60 oranında astım riskini göstermiştir (153). Bizim çalışmamızda da erken persiste ve geç başlangıçlı hışiltı grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Hışiltılı çocuklar ile yapılan kohort çalışmalarında astım risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Tucson kohortunda ebeveynde astım öyküsü, doktor tanılı atopik dermatit , en az bir aeroalerjen duyarlılığı /besin alerjen duyarlılığı, eozinofili, soğuk algınlığı dışında hışiltı astım risk faktörlerini oluştururken, Modifiye PİAMA kohortunda erkek cinsiyet, preterm doğum, hışiltı sıklığı, Viral ÜSYE siz hışiltı, parental astım, düşük ebeveyn eğitimi düzeyi ve egzema varlığı risk faktörlerini oluşturmaktaydı. Severcan ve arkadaşları, ebeveyn ve kardeşte atopi , annede astım, bireysel alerjik rinit ve atopik dermatit varlığı ve hışiltı atakları arasında solunum semptomlarını risk faktörü olarak bildirmiştir (117). Bizim çalışmamızda Spesifik IgE pozitifliği ,Ailede atopi , kardeşte atopi, Ailede astım, alerjik rinit, ağır atak varlığı risk faktörleri olarak saptanıldı ve PİAMA nın 16-23 arasında olması astım riskini 9.9 kat arttırmaktadır.

Tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda, koruyucu tedavi olarak inhale kortikosteroid tedavisinin başlanması önerilen hasta; son bir yıl içinde bir günden uzun süren, uykuyu etkileyen ve en az üç hışiltı atağı geçiren, izleminde astım gelişme riski yüksek olduğu düşünülen ve astım prediktif indeksi pozitif olan çocuklar ile dört

haftadan uzun süren ve haftada ikiden fazla semptomatik tedavi alması gereken veya son altı ay içinde sistemik kortikosteroidlere ihtiyaç gösteren en az iki atağı olan çocuklar olarak kabul edilmektedir (154). Literatür incelendiğinde iki görüş mevcuttur. Bu görüşler erken dönemde başlanan inhale kortikosteroidlerin geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu ve yeniden modellenmeyi (remodeling). Önlediğini (154) ve erken dönemde başlanan inhale kortikosteroidlerin astımın doğal seyrini etkilemediği, ancak kullanılan dönemde semptomların önüne geçtiği için yaşam kalitesini arttırdığıdır (101). Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda kullanılan bir diğer ilaç da lökotrien reseptör antagonistleridir. Bu ilaçlar bronkospazm, mukus sekresyonu ve havayolunda ödem oluşmasına neden olan güçlü proinflamatuvar mediatörlerin reseptöre bağlanmasını önleyerek etkilerini gösterirler . Lökotrien reseptör antagonistleri hafif persistan astımda inhale steroide alternatif olarak, orta ve ağır astımda da steroide ek olarak kullanılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda montelukastın atak sıklığını azalttığı ancak hava yolundaki inflamasyonu ya da akciğer fonksiyonlarını iyileştirici etkisinin olmadığı düşünülmektedir (155). İlaçlar başladıktan 4-6 hafta sonra hastanın hışıltı atak ve semptomları ile birlikte hastanın tedaviye uyumu ve ilacın kullanım tekniğinin değerlendirilmesi gerekmektedir (101). Çalışmamızda hışıltı nedeniyle takibe alınan 255 hastadan 251 inin en az bir kez kontrole geldiği, tedavi süresinin ortalama 6.9+4 yıl olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 255 hastaya uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde 251 hastaya (%98.8) inhale kortikosteroid ve 148 hastaya (%58) montelukast verildiği tespit edilmiştir. İzlemde olan 22 hastaya (%8.6) immunoterapi uygulandığı saptanmıştır.

Sonuç olarak hışıltı, altta yatan nedenin araştırılması ve klinik seyrinin yapılması gereken bir semptomdur. Hışıltılı çocuklar değerlendirilirken mutlaka önlenebilir risk faktörlerinin sorgulanması gerekir ve buna göre önlemlerin alınarak tekrarlayan atakların önüne geçilebilir ve morbidite azaltılabilir. Amaç hışıltısı devam eden çocukları yakın takip ederek , klinik izlem ile astımı öngörmek , önlenebilir risk faktörlerini tanımak ve astım gelişme riski olan hastaları diğerlerinden ayırarak bu hastaların tedavisiz kalmasını ve ilerleyen dönemde geri dönüşümsüz bronş hasarının ortaya çıkmasını önlemektir.

## 6. SONUÇLAR

1- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğine 2014-2020 tarihleri arasında tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuran, konjenital malformasyon, gastroözofageal reflü, trakeobronşial bası, aspirasyon sendromları, kalp yetmezliği, kistik fibroz (öykü, muayene ve ileri incelemelerle) dışlandığı hışıltılı çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hışıltının seyri, altı yaş sonrasında hastalığın durumu, hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar. verileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

2- Yıllara göre kliniğe başvuru oranları görülmektedir. 2018 yılına ait veriler incelendiğinde diğer yıllara göre en fazla hasta kabulünün yapıldığı görülmektedir. 2014-2018 arası yıllarda düzenli olarak bir artış yaşandığı görülmektedir.

3- Çalışmamıza toplam 255 çocuk dahil edilmiştir. Hastaların şikayetlerinin başlangıç zamanı ve persistansına göre değerlendirme yapıldığında; erken geçici hışıltı %22 (n:56), intermediate geçici %1.9 (n:5), erken persistan %48 (n:124) ve geç başlangıçlı %27 (n:70) olarak bulunmuştur. Erken persiste grup atopik ve nonatopik olarak alt gruplandırıldığında 74 (%59.7) hastanın atopik ve 50 (%40.3) hastanın nonatopik olduğu tespit edilmiştir. Sadece atopi değerlendirildiğinde 138 hastanın (%54,1) atopik olduğu tespit edilmiştir.

4-Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde kız hasta sayısı n=107 (%42,0) ve erkek hasta sayısı n=148 (%58,0) olarak bulundu. Yaş gruplarında 7-12 aylık çocukların yaklaşık %50'lik oran ile ilk sırada oldukları ve 1 yaş ve üstü çocukların oranı ise yaklaşık %60'ları bulmaktadır.

5-Çalışmamızda ağır atak geçiren 142 hastadan 45 hasta (%31.6) erken geçici hışıltı grubunda , 2 hasta (%1.4) intermadiate geçici hışıltı grubunda, 69 hasta (%48.5) erken persiste hışıltı grubunda ve 26 hasta (%18.3) geç başlangıçlı hışıltı grubunda saptanılmış olup; fenotip grupları arasında ağır atak durumunda anlamlı farklılık bulunmuş ve erken persiste hışıltı diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanılmıştır. Hastaların geçirmiş olduğu ortalama atak sayısı  $14,7 \pm 7,8$  ve medyan 15 minimum 2 ve maksimum 40 atak sayısı olduğu bulunmuştur.

6-Çalışmamızda hastaların yaş gruplarında 7-12 aylık çocukların yaklaşık %50'lik oran ile ilk sırada oldukları ve 1 yaş ve üstü çocukların oranı ise yaklaşık

%60'ları bulmaktadır. Hastaların kliniğe geliş yaşı ortalama  $74,6 \pm 49,3$  ay olarak bulunmuştur ve minimumu 3 ve maksimum 204 aylık hasta kliniğe gelmiştir. Hastalar, ilk atak yaşı ortalama  $27,9 \pm 33,4$  ay ve medyan 12 ay, minimum 0 ve maksimum 168 ay olarak bulunmuştur.

7- Çalışmamızda, 154 (%60.3) hastanın en az bir kez hışıltı nedeniyle hastaneye yatırıldığı ve hastaneye yatış sayısının hastaneye yatış durumu açısından değerlendirildiğinde ortalama  $1,2 \pm 1,5$  ve medyan 1, minimum 0 ve maksimum 10 olarak bulundu. Bu bulgular altında hışıltı atağı ile başvuran hastalarda hastaneye yatış riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

8-Çalışmamızda atağın mevsimsel olma durumu incelendiğinde yaklaşık %77'lik bir oran ile atağın mevsimle fark ettiği görülmektedir. Takip edilen 255 hışıltılı çocukta en sık (119 ,%46.7) kış mevsiminde ve (54, %21.2) ilkbahar mevsiminde hışıltı nedeniyle başvurduğu görülmüş olup çalışmamız literatür ile uyumlu saptanmıştır.

9-Çalışmamızdaki çocukların doğum kiloları 616 gr ile 4800 gr arasında değişmekte olup, ortalaması  $3140 \pm 682.13$  gramdır. Bu hastalardan 33 ünün (%12,9) prematüre olduğu ve 29 hastanın (%11.4) düşük doğum ağırlıklı olduğu tespit edildi. Çalışmamızda ilk atağın geçirilme yaşı ve prematürite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

10-Çalışmamızdaki çocukların %99'u anne sütü almıştır. Anne sütü alma süreleri 0 ay ile 48 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $12.2 \pm 8.10$  aydır. Anne sütünü 6 aydan az ve hiç almayanların oranı yaklaşık %25'i bulmaktadır. Bizim çalışmamızda anne sütünü 6 aydan az alan fenotip sınıflarından erken geçici hışıltı ve erken persiste hışıltı gruplarında diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu.

11-Çalışmamızdaki çocukların kardeş sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması  $0.90 \pm 0.81$ , medyanı 1 çocuktur. Bizim çalışmamızda fenotip grupları arasında kardeş sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,725$ ,  $\chi^2=3,643$ )

12-Çalışmamızda tekrarlayan hışıltı atağı nedeni ile takip edilen 142 hastada (%55.6) alerjik rinit, 47 hastada (%18,4) atopik dermatit olduğu görüldü. Hastaların 98'inin (%38.4) ailesinde en az bir alerjik hastalık olduğu saptandı. Çalışmamızda, eşlik eden alerjik hastalık ya da aile bireylerinde atopi varlığının, son bir yılda hışıltılı atak sıklığını ve ilk atak başlama yaşını etkilediğine dair bir bulguya ulaşılamadı.

13-Çalışmamızda 36 hastanın (%14.1 ) annesinde astım , 21 hışıltılı çocuğun (%8.2) babasında astım ve 12 hışıltılı çocuğun (%4.7) kardeşinde astım tespit edilmiştir. Aile bireyleri içinde annede atopik ve astım olma olasılığı diğer aile bireylerine göre yüksektir ancak fenotip grupları arasında ailede ve aile bireylerinde astımın olup olmaması incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

14-Çalışmamızda, hışıltı şikâyeti ile başvuran 54 hastanın (%21.2) hastanın ise evinde sigara içildiği tespit edildi. Çalışmamızda hışıltı fenotipleri ile sigara maruziyeti kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanılmaması nedeniyle altı yaşında hışıltı kalıcılığında da sigara maruziyeti arasında pozitif korelasyon bulunmamıştır.

15-Çalışmamızda hastalar evde sigara içilmesi /sigara dumanı maruziyeti ve evde hayvan besleme açısından incelendi. 255 hastanın 16 hastanın (%6.3) evinde evcil hayvan besleniyordu. Çalışmamızda hışıltılı çocukların evlerinde hayvan beslenme yönünden değerlendirildiğinde, evinde hayvan beslenen 16 çocuğun 11'inde (%68.8) atopik hışıltı tespit edildi. Evinde hayvan beslenen 16 hastanın 2 si (%12.5) erken geçici hışıltı ve 7 si (%43.8) erken persiste hışıltı tespit edilmiştir. Fenotip grupları arasında evde evcil hayvanın olması durumlarında anlamlı fark saptanılmamıştır.

16-Çalışmamızda 26 hastada immunité bozukluğu saptanılmış olup fenotip grupları arasında 10 hastanın erken geçici hışıltı grubunda ve 16 hastanın erken persiste hışıltı grubunda olduğu tespit edildi. Fenotip grupları arasında immünite bozukluğu olma durumunda erken geçici ve erken persiste hışıltı grupları ile diğer fenotip grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Bu bulgular erken dönemde tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda hışıltıya yatkınlığın gelişmesinde süt çocukluğu hipogammaglobulinemisinin de önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

17-Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde, hastaların %31.7sinde eozinofil yüksekliği saptandı. Eozinofil sayısı 300'ün üzerinde 112 hasta, 400'ün üzerinde ise 81 hastanın olduğu belirlenmiştir. Başvuru anında eozinofil sayısı 400 üzerinde olan 81 hastadan 12 (%14.8) si erken geçici hışıltı grubunda , 43 hasta (%53) erken persiste hışıltı grubunda ve 26 hasta (%32) geç başlangıçlı hışıltı grubunda yer almaktaydı. Eozinofil sayılarında 300 ve 400 cut-off değerlerine göre oluşturulan gruplar ile fenotip grupları arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı. Atopik ve nonatopik hışıltı grupları arasında yapılan karşılaştırmada 400 üzerinde

eozinofil sayısı olan 81 hastadan 54 (%66.6) hasta atopik hışıltı ve 27 hasta (%33.3) nonatopik hışıltı grubundaydı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

18-Çalışmamızda tekrarlayan hışıltısı olan çocukların başvuru anındaki Ig E düzeyi bakılan 243 hastadan 130 hastanın (%53.5 ) IgE değeri 100 üzerinde sonuçlanmıştır. Fenotip grupları ile IgE arasında yapılan karşılaştırmada, erken geçici hışıltı grubunda 15 hastada (%11.5) , erken persiste hışıltı grubunda 64 hastada (%49), geç başlangıçlı hışıltı grubunda 50 hastada (%38.4) IgE 100 üzerinde sonuçlanmıştır. IgE cut-off 100' e göre yapılan gruplamada 100'ün üzerinde ve altında olma durumuna göre fenotip sınıfları arasında karşılaştırma yapılmış ve erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarında diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

19-Çalışmamızda 131 (%51.3) hışıltılı çocukta prik testinde pozitif sonuç bulundu. Deri prik testi pozitif saptanan 131 hastadan 4'ü (%3) geçici erken hışıltı ,72 hasta (%54.9) erken persiste hışıltı , 55 hasta (%41.9) geç başlangıçlı hışıltı grubundaydı. Geçici erken hışıltı grubundaki 2 çocukta solunum yolu allerjeni , diğer 2 çocukta ise besin alerjisi gösterildi.

20-Çalışmamızda deri prik testi yapılan 8 hastada besin alerjisi, 25 (%9.8) hastada ev tozu duyarlılığı , 20 (%7.8) hastada polen duyarlılığı, 8 (%3.1) hastada hayvan epiteli , 6 (%2.3) hastada küf mantarı duyarlılığı ve 70 (%27.4) hastada da birden fazla allerjen ile duyarlanma tespit edildi. Çalışmamızda prik testi sonuçları değerlendirildiğinde, en sık polen ve mikst allerjen ile duyarlanma tespit edilmiştir. Erken geçici hışıltı grubunda 3 hastada, erken persiste hışıltı grubunda 71 hastada , geç başlangıçlı hışıltıda 55 hastada solunum yolu alerjenleri ile duyarlanma gösterilmiştir. Sonuç olarak astım ile prik testi pozitifliği arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

21-Takip edilen çocuklarda başvuruda spesifik IgE'de pozitiflik toplam 111 (%43.5) çocukta tespit edilmiştir. Spesifik IgE + olan 111 hastadan 107 sinde (%96.4) atopik hışıltı tespit edilmiş ve istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çocuklardan 2 si (%1.8) geçici erken hışıltı grubunda , 58'i (%52.3) erken persiste hışıltı grubunda , 51'i (%45.9) geç başlangıçlı hışıltı grubunda idi. Spesifik IgE (+) durumu erken persiste ve geç başlangıçlı hışıltı gruplarında anlamlı yüksek bulundu ve diğer fenotip gruplarından farklı bulundu.

22-Çalışmamızda akciğer grafisi bulunan 254 hastadan 215'sinin (%84.6) akciğer grafisinde patoloji tespit edilmiştir. Akciğer bulguları olarak en sık infiltrasyon

(91,%42) saptanırken, sıklık sırasına göre hiperaerasyon ,hiler dolgunluk ve atelektazi diğer bulguları oluşturmaktaydı.

23-GÖRH tanısında 24 saatlik pH monitörizasyonu ve ÖMD gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Kliniğimizde hışıltı nedeni ile takip edilen 255 hastadan 24 ü GÖRH kabul edilmiştir. Çalışmamızda GÖRH düşünülen 9 hastaya PH metre ve 12 hastaya ÖMD yapılmıştır. ÖMD yapılan 12 hastadan 9 unda , PH metre yapılan 9 hastadan 4 hastada GÖR bulguları saptanılmış ve tedavi başlanmıştır. Ph metre ve ÖMD yapılmayan 11 hastada reflü semptomları olup anti reflü yanıtı olması nedeni ile GÖRH kabul edilmiştir.

24- Çalışmamıza dahil edilen 255 hastaya uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde 251 hastaya (%98.8) inhalekortikosteroid ve 148 hastaya (%58) montelukast verildiği tespit edilmiştir. İzlemde olan 22 hastaya (%8.6) immunoterapi uygulandığı saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Kwong CG, Bacharier LB. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. Vol. 19, Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2019.
2. Martinez FD, Godfrey S. Wheezing Disorders in the Pre-School Child. Wheezing Disorders in the Pre-School Child. 2003.
3. Marini J. Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, RE.; Kliegman, RM.; Jensen, RM., editors. Philadelphia: Saunders. 2004;
4. Hiat P. Recurrent or persistant lower respiratory tract symptoms. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds): Oski&#39;s Pediatrics: Principles and Practice, 3rd edition, lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 1999:1279-99.
5. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. Vol. 62, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007.
6. Dizdar EA TA. Hışiltılı çocuk fenotipleri ve tedavisi. Güncel Çocuk Sağlığı 2007;1 (2):15-24.
7. Karabel M KSTTSVKDUÜTİFGM 2013. Hışiltılı infantlarda risk faktörlerinin değeriendirilmesi. Journal of Clinical Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi 4: 347-51.
8. Sonnappa S. Preschool wheeze: Phenotypes and beyond. Vol. 4, Pediatric Health. 2010.
9. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astma. Katkı Pediatri Dergisi. 1997;18: 712-23.
10. Wilson NM. The significance of early wheezing. Vol. 24, Clinical and Experimental Allergy. 1994.
11. Türктаş İ SZKAF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World Asthma Meeting. 9-13 Aralık1998 Barselona/ İspanya. EurRespir J 1998 ; (Suppl 29): 52.
12. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatric Allergy and Immunology. 1997;8 (4).
13. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. New England Journal of Medicine. 1995;332 (3).
14. Krawiec M LRF. Wheezing in İnfants. In : Behrman R. E, Kliegman R. M, Jenson.
15. Topçuoğlu S AAKSKN. 2009. Hışiltılı Çocuklarda Respiratuar Sinsisyal Virüs, Parainfluenza Virüs, İ nfluenza Virüs ve İ nsan Metapnömovirüs Sıklığının Araş tırılması. Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi 3: 153-60.
16. Clough JB. The effect of gender on the prevalance of atopy and asthma . Clin Exp Allergy 1993; 23. 883-85.
17. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: Incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. Thorax. 1992;47 (7).
18. Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. Vol. 50, Pediatric Clinics of North America. 2003.

19. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: An epidemiology approach. Vol. 36, *Allergologia et Immunopathologia*. 2008.
20. Tang EA MEWDSJM. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In Adkinson NF, Busse WW (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. China: Elsevier, 2011.
21. Moss MH GJLRF. Asthma in infancy and childhood. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds) *Middleton&#39;s Allergy: Principles and Practice*, 6th ed. Philadelphia , Mosby, Inc. 2003: 1225-256.
22. Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005.
23. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TAE, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114 (2).
24. Smyth RL OPJBronchiolitisL 2006; 368: PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312–322.
25. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178 (11).
26. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 1996;150 (5).
27. Erdem SB, Can D, Girit S, Çatal F, Şen V, Pekcan S, et al. Does atopy affect the course of viral pneumonia? *Allergologia et Immunopathologia*. 2018;46 (2).
28. Kneyber MCJ SER de G and HMoll. Long-term effects of respirator syncytial viru s (RSV) bronchioliti s in infants and young children: a quantitative review. *ActaPaediatr* 2000;89:654-60.
29. Wats DM GD. Wheezing, bronchiolitis and bronchitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. 2008: 1773- 777.
30. Louis R , Shute J, Biagi S ve ark. Cell infiltration, ICAM-1 expression, and eosinofil chemotactic activity in asthmatic sputum. *Am J RespirCrit Care Med* 1997; 155:466-72.
31. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedón JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics*. 2006;117 (6).
32. Leung DYM. Allerji ve atopik hastalığın immunolojik temeli: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of pediatrics* 17th edition 2008 Nobel Tıp Kitabevi.743-47.
33. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJM. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *European Respiratory Journal*. 2002;20 (2).
34. Welliver RC, Ogra PL. Respiratory syncytial virus-specific IgE antibody responses at the mucosal surface: predictive value for recurrent wheezing and suppression by ribavirin therapy. *Adv Exp Med Biol*. 1987;216 B.
35. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. Vol. 39, *Pediatric Clinics of North America*. 1992.

36. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *Journal of Pediatrics*. 2001;139 (2).
37. van Odiijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LÅ, et al. Breastfeeding and allergic disease: A multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. Vol. 58, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003.
38. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: Integration between mother and the breast-fed infant. In: *Vaccine*. 2003.
39. Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF- $\beta$  in human milk is associated with wheeze in infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112 (4).
40. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Relationship of Infant Feeding to Recurrent Wheezing at Age 6 Years. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1995;149 (7).
41. Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE, Nduati R. Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East African Medical Journal*. 1999;76 (11).
42. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://www.ginasthma.com>.
43. Platts-Mills TAE, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. Vol. 105, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000.
44. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161 (5).
45. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: Viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*. 1993;92 (4).
46. Dezateux C, Stocks J, Wade AM, Dundas I, Fletcher ME. Airway function at one year: Association with premorbid airway function, wheezing, and maternal smoking. *Thorax*. 2001;56 (9).
47. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89 (1).
48. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1999;93 (1).
49. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;147 (4).
50. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall SL. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respiratory Research*. 2006;7.
51. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153 (1).

52. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163 (2).
53. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. In: *European Respiratory Journal*. 1995.
54. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53 (3).
55. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *American Journal of Epidemiology*. 1992;136 (10).
56. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *British Medical Journal*. 1993;306 (6881).
57. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160 (5 I).
58. Elder DE. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 1996;74 (3).
59. Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: A review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. Vol. 54, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999.
60. Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *European Journal of Pediatrics*. 1986;145 (5).
61. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;155 (1).
62. Celedón JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167 (9).
63. Strachan DP, Carey IM. Home environment and severe asthma in adolescence: A population based case-control study. *BMJ*. 1995;311 (7012).
64. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: Changes since 2008. In: *European Respiratory Journal*. 2014.
65. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. Vol. 5, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017.
66. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: Lessons from an epidemiological approach. Vol. 5, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2004.
67. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life follow-up through adolescence. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172 (10).

68. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: A prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359 (9321).
69. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. Vol. 111, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003.
70. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: A distinct phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119 (3).
71. Bayram I GKS ve ark. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of schoolage in Adana in Southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
72. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: Is the hygiene hypothesis enough? *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2006;16 (5).
73. Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2010, <http://toraks.org.tr/upload/Files/book/file/410201117401-Astim-Rehberi.pdf>. Erişim Tarihi: 18.11.2012.
74. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2006.
75. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://www.ginasthma.com>.
76. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: When cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. Vol. 120, *Pediatrics*. 2007.
77. de Benedictis FM, Selvaggio D, de Benedictis D. Cough, wheezing and asthma in children: Lesson from the past. Vol. 15, *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004.
78. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162 (4 I).
79. Cortés Alvarez N, Martín Mateos MA, Plaza Martín AM, Giner Muñoz MT, Piquer M, Sierra Martínez JI. Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in the first three years of life. *Allergologia et Immunopathologia*. 2007;35 (6).
80. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, 2009 <http://toraks.dergisi.org/text.php3?id=631>, Erişim Tarihi: 13.12.2011.
81. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2009;98 (1).
82. Payne CB. Bronchiolitis, in: Hilman B (ed.) *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment*. WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 205-218.
83. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. *Epidemiology*. Vol. 22, *Clinical and Experimental Allergy*. 1992.
84. Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 1993;14 (4):134-9.
85. Kiper N, Köse M., Çocuk Göğüs Hastalıkları Pratik El Kitabı, İstanbul, Medya Tower, 2009.
86. Khanbabaee G, Tabatabaei SA, Rahimpour F, Khatami A, Jadali F, Ghorroobi J, et al. Congenital pulmonary airway malformation. *Bratislava Medical Journal*. 2013;114 (10).

87. Wright AL. Epidemiology of Asthma and Recurrent Wheeze in Childhood. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2002;22 (1).
88. Subramanyan R, Venugopalan P, Narayan R. Vascular Rings: An important Cause of Persistent Respiratory Symptoms in Infants and Children. *Indian Pediatrics*. 2003;40 (10).
89. Jain A, Patwari AK, Bajaj P, Kashyap R, Anand VK. Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2002;48 (1).
90. İnal A, Güneşer SK, Altıntaş AU, Yılmaz M, Karakoç GB. Hışiltılı çocuklarda etiyoloji: Dört yıllık verilerimiz. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009; 3: 24-30.
91. Çevik D, Ecevit Ç, Altınöz S, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. Hışiltılı çocuklarda risk faktörleri ve etiyoloji. *Toraks Dergisi* 2007; 8: 149- 55.
92. Karaman Ö, Uzun N, Değirmenci B, Uğuz A, Durak H. 1999. Results of the gastroesophageal reflux assessment in wheezy children. *The Indian Journal of Pediatrics* 66: 351-5.
93. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. Vol. 11, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010.
94. Boufersaoui A, Smati L, Benhalla KN, Boukari R, Smail S, Anik K, et al. Foreign body aspiration in children: Experience from 2624 patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77 (10).
95. Ayata A. Çocukluk çağında lenfadenopatiler: S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2004;11 (2):26-29.
96. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2005;95 (6).
97. CA SH, LB G. Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST*. 2006;129.
98. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Archives of Disease in Childhood*. 2001;84 (1).
99. Güngör A, Güngör T, Atar M, Çatak Aİ, Kocabaş CN, Civelek E. 2018. Definition of the Wheezing Sound by the Community. *Asthma Allergy Immunology* 16: 145-50.
100. Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, Parry L, Eid N. Comparison of lung function in infants exposed to maternal smoking and in infants with a family history of asthma. *Chest*. 1999;116 (1).
101. UYSAL P KÖ. Hışiltılı Çocuğa Yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 7: 99-105.
102. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. Vol. 104, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2010.
103. Delacourt C, Labbé D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 1995;35 (4).
104. Wilson NM. Virus infections, wheeze and asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2003;4 (3).
105. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence -based medicine. *MJA* 2004; 180: 399-404.

106. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: Management of the acute episode. In: Paediatric Respiratory Reviews. 2000.
107. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. Vol. 335, British Medical Journal. 2007.
108. Kini NM, Robbins JM, Kirschbaum MS, Frisbee SJ, Kotagal UR. Inpatient Care for Uncomplicated Bronchiolitis. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2001;155 (12).
109. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2020. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
110. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. J Pediatr. 2004;145:172-7.
111. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing. Pediatric Pulmonology. 2005;39 (5).
112. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. Vol. 383, The Lancet. 2014.
113. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Pediatric Pulmonology. 2011;46 (1).
114. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000;162 (1).
115. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics. 2001;108 (3).
116. Brodlić M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
117. Severcan EU, Bal CM, Gülen F, Tanaç R, Demir E. Identifying wheezing phenotypes in a pediatric Turkish cohort. Journal of Asthma. 2021;
118. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. Group Health Medical Associates. BMJ. 1989;299 (6705).
119. Austin JB, Russell G. Wheeze, cough, atopy, and indoor environment in the Scottish Highlands. Archives of Disease in Childhood. 1997;76 (1).
120. von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. The Journal of Pediatrics. 1993;123 (2).
121. Cochran D. Diagnosing and treating chesty infants. Vol. 316, British Medical Journal. 1998.
122. Lopez N, de Barros-Mazon S, Marluce dos Santos Vilela M, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. European Respiratory Journal. 2002;20 (3).

123. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: Role of interactions. *Clinical and Experimental Allergy*. 2004;34 (6).
124. van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1990;85 (4).
125. Razi CH, Harmancı K, Yılmaz G, Renda R, Okan Akın O. Tekrarlayan Hırıltılı Solunumu Olan Çocuklarda Atopi Sıklığı: Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2009;3 (4):10-15.
126. Sherrieff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 1/2 years. *International Journal of Epidemiology*. 2001;30 (6).
127. Birgül K, Altınel N, Bülbül L, Şahin M, Hatipoğlu SS. 2014. Hışıltılı Çocuklarda Etiyoloji ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi. *Medical Journal of Bakirkoy* 10.
128. Kılıç M, Taşkın E. Tekrarlayan Hışıltılı Çocuklarda Etiyolojik Değerlendirme. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 9: 96-103.
129. de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JÂ, Silva AR, Bianca AC dela. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Revista de Saude Publica*. 2016;50.
130. Souza PG de, Cardoso AM, Sant'Anna CC. Prevalência de sibilância e fatores associados em crianças indígenas Guarani hospitalizadas por doença respiratória aguda no Sul e Sudeste do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2014;30 (7).
131. T.C SAĞLIK BAKANLIĞI İstatistik A, Raporlama ve Stratejik Yönetim Dairesi Başkanlığı. Eylül/2018. Sağlık Göstergeleri.
132. Simon MR, Havstad SL, Wegienka GR, Ownby DR, Johnson CC. Risk factors associated with transient wheezing in young children. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008;29 (2).
133. Hançerli-Törün S, Özçeker D, Uysalol M, Tamay Z, Şık G, Somer A, Çıplak M, Çıtak A, Salman N, Güler N. 2015. Predictive factor for first wheezing episode. *Turkish Journal of Pediatrics* 57: 367-73.
134. Hallit S, Leynaert B, Delmas MC, Rocchi S, de Blic J, Marguet C, et al. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort. *PLoS ONE*. 2018;13 (4).
135. Wright RJ, Cohen S, Carey V, Weiss ST, Gold DR. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: A prospective birth-cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165 (3).
136. Topal E, Çatal F, Aslan M, Özdemir R, Karadağ A, Demirtaş G, Şenbaba E, Ahmet K. 2015. Okul öncesi dönemde ağır hışıltı atağı ile ilişkili risk faktörleri. *Abant Tıp Dergisi* 4: 1-5.
137. Oneş U, Sapan N, Somer A, Dişçi R, Salman N, Güler N, Yalcin I. 1997. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 52: 570-5.
138. Marks GB. What should we tell allergic families about pets? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108 (4).

139. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL, Remes ST. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108 (4).
140. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: A cohort study. *Lancet*. 2000;356 (9239).
141. Hirsch T. Indoor allergen exposure in West and East Germany: A cause for different prevalences of asthma and atopy? *Reviews on Environmental Health*. 1999;14 (3).
142. Karaman O, Uğuz A, Uzuner N. IgG subclasses in wheezing infants. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 345-9.
143. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, Mcgeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: Characteristics and analysis of normalization. *Journal of Clinical Immunology*. 2006;26 (1).
144. ÇELİK MY. OKUL ÖNCESİ TEKRARLAYAN VİZİNG TANISIYLA İZLENEN HASTALARDA İMMÜNGLOBULİN DÜŞÜKLÜĞÜ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI, ANKARA.
145. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: Similarities and differences. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21 (5).
146. KÖKSAL B. Tekrarlayan Bronşioliti/Hışıltısı Olan Okul Öncesi Çocuklarda İmmünglobulin Düzeylerinin Hışıltı Fenotiplerine Göre Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*: 1-6.
147. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy J v., Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: Biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129 (3 SUPPL.).
148. Bayram A, Oymak S, Gülmez İ, Demir R, Büyükoğlu H. 2010. Astımda Atopi ve Alerjik Rinit Sıklığı. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi* 32: 027-34.
149. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: Report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;101 (6).
150. Demoly P, Bousquet J RA. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Adkinson NF, Bochner BS, et al (eds) *Allergy, Principles and Practice* 7th ed St Louis: Mosby. 2008.
151. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;67 (1).
152. Devenney I, Fälth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2000;85 (6 I).

153. Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D, Levie D, Wijga A, Koppelman GH, et al. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms: Validating and updating the PIAMA risk score. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132 (6).
154. Urbano FL. Review of the NAEPP 2007 Expert Panel Report (EPR-3) on asthma diagnosis and treatment guidelines. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2008;14 (1).
155. Pelkonen AS, Malmstrom K, Sarna S, Kajosaari M, Klemola T, Malmberg LP, et al. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *European Respiratory Journal*. 2013;41 (3).



## EKLER

### EK-1 :Etik Kurul Onayı

Ege Üniv. Evrak Tarih ve Sayısı: 24.02.2022-E.571719



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-571719-172  
Konu : Onay Kararı 22-2.1T/42

Prof. Dr. Esen DEMİR  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız " **Hısıltılı Çocuklarda Etyolojik Değerlendirme**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU  
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı ( 1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSR2392BF2  
Adres:Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No: 35046 Bornova-İzmir  
Kep Adresi:egeuniversitesi@egeuniversitesi.tr03.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-e>  
Bilgi için: Halide TATAR  
Unvanı: Şef

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

|                   |                                                     |                                                                                                                            |
|-------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                               | Hıştılı Çocuklarda Etiyolojik Değerlendirme                                                                                |
|                   | SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI               | Prof. Dr. Esen DEMİR                                                                                                       |
|                   | YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR                             | Prof. Dr. Figen GÜLEN, Ass. Dr. Özlem ÇİÇEK, Doç. Dr. Handan Duman Şenol<br>Uzm. Dr. Ezgi Topyıldız, Uzm. Dr. Mehmet Geyik |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı                                                 |
|                   | DESTEKLEYİCİ                                        |                                                                                                                            |
|                   | ARAŞTIRMA TİPİ                                      | Retrospektif                                                                                                               |

|                          |                          |                                     |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı                | Tarihi                              |
|                          | ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU  | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                          | BİLGİLENDİRME FORMU      | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                          | VERİ İZLEME FORMU/ ANKET | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                          | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ        | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                          | DİĞER                    | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                          | Karar Nu: 22-2.1T/42     | Tarih: 24.02.2022                   |

**KARAR BİLGİLERİ**  
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, **araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda** araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince oy birliği ile karar verilmiştir.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyileştirme Uygulamaları Kılavuzu

| ÇALIŞMA ESASI                                    |                               |                                                                           |           |                                                                     |                                                                     |                |  |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------|--|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                  |                               | Prof. Dr. Güzide AKSU                                                     |           |                                                                     |                                                                     |                |  |
| Unvanı / Adı / Soyadı<br>EK Üyelik               | Uzmanlık Dalı                 | Kurumu                                                                    | Cinsiyeti | Disiplin (*)                                                        | Kabul (*)                                                           | İmza           |  |
| Prof. Dr. Güzide AKSU<br>Başkan                  | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi<br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.      | K         | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI |  |
| Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU<br>(Başkan Yardımcısı) | Klinik Biyokimya              | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D. | K         | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI |  |
| Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKSİOĞLU<br>Üye (Raportör)  | Ebelik A.D.                   | Sağlık Bilimleri Fakültesi<br>Ebelik Anabilim Dalı                        | K         | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI |  |
| Prof. Dr. Zeliha KERRY<br>Üye                    | Farmakoloji                   | Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD                       | K         | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI |  |
| Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU<br>Üye             | Halk Sağlığı A.D.             | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi<br>Halk Sağlığı AD                         | K         | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI |  |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/ Adı/Soy  
Prof. Dr. Güzide AKSU

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu: 22-2.1T/42  
Revizyon: 24.02.2022  
Sayfa: 1/2



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                 |                                   | Higüblü Çocuklarda Etiyolojik Değerlendirme                                         |          |                                                                     |                                                                     |                  |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------|
| KARAR BİLGİLERİ                       |                                   | Karar Nu: 22-2.17/42                                                                |          |                                                                     |                                                                     |                  |
| Unvanı / Adı / Soyadı<br>EK Üyelüğü   | Uzmanlık<br>Dalı                  | Kurumu                                                                              | Onsıyeti | İlgili<br>(*)                                                       | Katılım<br>(**)                                                     | İmza             |
| Prof. Dr. Çağdaş EKER<br>Üye          | Ruh Sağlığı ve<br>Hastalıkları    | Ege Üniversitesi Tıp<br>Fakültesi Ruh Sağlığı ve<br>Hastalıkları A.D.               | E        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |
| Prof. Dr. H. Oya TÜRKÖĞLU<br>Üye      | Periodontoloji                    | Ege Üniversitesi Diş Hek.<br>Fakültesi Periodontoloji<br>A.D.                       | K        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |
| Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ<br>Üye | İç Hastalıkları                   | Ege Üniversitesi Tıp<br>Fakültesi İç Hastalıkları<br>A.D.                           | K        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | ONLINE KATILMADI |
| Prof. Dr. Şafak DAĞHAN<br>Üye         | Halk Sağlığı<br>Hemşireliği A.D.  | Ege Üniversitesi Hemşirelik<br>Fakültesi Halk Sağlığı<br>Hemşireliği AD             | K        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |
| Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜR YENİEL<br>Üye    | Kadın Hastalıkları<br>ve Doğum    | Ege Üniversitesi Tıp<br>Fakültesi Kadın<br>Hastalıkları ve Doğum<br>A.D.            | E        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |
| Doç. Dr. Banu SARSIK<br>KUMBARACI     | Patoloji                          | Ege Üniversitesi Tıp<br>Fakültesi Tıbbi Patoloji<br>Anabilim Dalı                   | K        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |
| Doç. Dr. Gülbin RUDARLI<br>NALÇAKAN   | Hareket ve<br>Antrenman Bilimleri | Ege Üniversitesi Spor<br>Bilimleri Fakültesi Hareket<br>ve Antrenman Bilimleri AD.  | K        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |
| Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ           | Anestezi                          | Ege Üniversitesi Tıp<br>Fakültesi Anesteziyoloji ve<br>Reanimasyon Anabilim<br>Dalı | E        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |
| Doç. Dr. Tahir ATİK<br>Üye            | Çocuk Sağlığı Ve<br>Hastalıkları  | Ege Üniversitesi Tıp<br>Fakültesi<br>Çocuk Sağlığı Ve<br>Hastalıkları A.D.          | E        | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H | ONLINE KATILDI   |

- \* Araştırma ile İlgili  
\*\* Toplantıya Katılmadı  
\*\*\* Raporlu

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olan Kurul üyesi araştırmacı olan Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Madde 8/c bendi gereğince araştırma ile ilgili bulunmayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olan Doç. Dr. Tahir ATİK tarafından değerlendirilmiştir. Kurul tarafından atanmıştır. Araştırma ile ilgili olarak gerekli olan tüm belgelerin Kurul tarafından atanmıştır. Araştırma ile ilgili olarak gerekli olan tüm belgelerin Kurul tarafından atanmıştır.

Etilik Kurul Başkanı  
Unvanı / Adı/Soyadı  
Prof. Dr. Gülden

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

| Belge Kodu | Rev. Tarihi / No.su | Sıra No |
|------------|---------------------|---------|
| 22         | 28.09.2011/03       | 37      |

## **Ek 2: Olgu Rapor Formu**

### **A.DEMOGRAFİK BİLGİLER :**

- OLGU NO :
- ADI SOYADI :
- TC KİMLİK NO :
- PROTOKOL NO :
- DOĞUM TARİHİ :
- YAŞ :
- CİNSİYET :
- DOĞUM HAFTASI VE DOĞUM AĞIRLIĞI
- KAÇINCI ÇOCUK VE KARDEŞ SAYISI
- ATOPİ ÖYKÜSÜ
- DAHA ÖNCE VAR OLAN HASTALIKLARI
- HIŞILTI NEDENİ İLE HASTANEYE YATIŞ SAYISI
- EVDEKİ KİŞİ SAYISI
- ANNE VE BABA EĞİTİM DÜZEYİ VE SOSYOEKONOMİK DÜZEY

### **B.ÜNİTEYE GELİŞ KLİNİK VE LABORATUAR VERİLERİ:**

● ÜNİTEYE GELİŞ BİRİMİ : ACİL : SERVİS : YBU : HASTANE DIŞI SEVK :  
DİĞER:

●GELİŞ LABORATUAR BULGULARI :

HEMOGRAM : CRP: SVP: IG G : IG A: IG M : IG E: SFT :

HMG : HB : PLT : WBC :

KCFT: AST : ALT : GGT : ALBUMİN :

BFT : ÜRE : CREATİNİN : ÜRİK ASİT :

İYON : NA: K : CL : CA : P : MG :

SVP :

### **İZLEMİNDE KULLANILAN TEDAVİLER :**

SALBUTAMOL :

İNHALER STEOROİD:

MONTELUKAST:

### **C.TANI AŞAMASINDAKİ TESTLER VE GÖRÜNTÜLEMELER:**

PAAG :

SFT :

DERİ PRİCK TESTİ:

NAZAL SMEAR:

TORAKS BT :

ÖMD :

PH METRE :

VARSA BULGULAR :



### EK-3:Bilgilendirilmiş Olur Formu

| BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (3-8 YAŞ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!</b></p> <p>Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.</p> |
| <p><b>Bu çalışmanın adı ne?</b></p> <p>‘‘Hışıltılı Çocuklarda Etyolojik Değerlendirme’’</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Bu çalışmanın amacı ne?</b></p> <p>Sen ve senin gibi nefes alma güçlüğü olan ve hava tedavisi uyguladığımız hastalar için daha iyi tedavi planı oluşturmak .</p>                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?</b></p> <p>Senin dosyan incelenecek ve sana bir uygulama yapılmayacaktır.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?</b></p> <p>Yoktur</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Ne kadar zamanınızı alacaktır?</b></p> <p>Herhangi bir zamanınızı almayacak</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?</b></p> <p>Yaklaşık 1000 dosya incelenecektir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),</b></p> <p>Herhangi bir materyal alınmayacaktır.</p>                                                                                                                                        |
| <p><b>Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?</b></p> <p>Herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır?</b></p> <p>Bir yarar sağlamayacaktır</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?</b></p> <p>Yoktur</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?</b></p> <p>Hayır</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Eğer katılmak istemezseniz ne olur?</b></p> <p>Herhangi bir durum oluşmaz. Tedavi ve takibiniz tarafımızdan devam edecektir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?<br><b>Yoktur</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?</b><br><b>Hayır</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?</b><br><b>Hayır</b><br>Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bilgilerin gizliliği:</b> Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri</b><br><b>1- Adı, soyadı: Prof. Dr. ESEN DEMİR</b><br><b>2- Ulaşılabilir telefon numarası:</b><br><b>3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Çalışmaya Katılma Onayı:</b><br><br>Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.<br><br>Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. |

| GÖNÜLLÜNÜN   |  | İMZASI |
|--------------|--|--------|
| ADI & SOYADI |  |        |
| ADRESİ       |  |        |
| TELEFONU     |  |        |
| TARİH        |  |        |

| Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin |  | İMZASI |
|----------------------------------------------------------------|--|--------|
| ADI & SOYADI                                                   |  |        |
| ADRESİ                                                         |  |        |
| TELEFONU                                                       |  |        |
| TARİH                                                          |  |        |

| Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının |  | İMZASI |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------|
| ADI & SOYADI                                                                                      |  |        |
| ADRESİ                                                                                            |  |        |
| TELEFONU                                                                                          |  |        |
| TARİH                                                                                             |  |        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (9-12 YAŞ )</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!</b></p> <p>Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.</p> |
| <p><b>Bu çalışmanın adı ne?</b></p> <p>‘‘Hışiltılı Çocuklarda Etyolojik Değerlendirme’’</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Bu çalışmanın amacı ne?</b></p> <p>Senin gibi hışiltılı çocuklarda inhaler tedavi uyguladığımız hastalar için daha iyi tedavi planı oluşturmak .</p>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Size nasıl bir uygulama yapılacak?</b></p> <p>Senin dosyan incelenecek ve sana bir uygulama yapılmayacaktır.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?</b></p> <p>Yoktur</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Ne kadar zamanınızı alacak?</b></p> <p>Herhangi bir zamanınızı almayacak</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?</b></p> <p>Yaklaşık 1000 dosya incelenecektir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),</b></p> <p>Herhangi bir materyal alınmayacaktır.</p>                                                                                                                                           |
| <p><b>Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?</b></p> <p>Herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?</b></p> <p>Bir yarar sağlamayacaktır</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?</b></p> <p>Yoktur</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?</b></p> <p>Hayır</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Eğer katılmak istemezseniz ne olur?</b></p> <p>Herhangi bir durum oluşmaz. Tedavi ve takibiniz tarafımızdan devam edecektir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| <b>Yoktur</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|--------|--------------|--|--|--------|--|----------|--|-------|--|
| <b>Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?</b><br><b>Hayır</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| <b>Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?</b><br><b>Hayır</b><br>Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| <b>Bilgilerin gizliliği:</b> Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| <b>Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri</b><br><b>1- Adı, soyadı: Prof. Dr. ESEN DEMİR</b><br><b>2- Ulaşılabilir telefon numarası:</b><br><b>3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| <b>Çalışmaya Katılma Onayı:</b><br><br>Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.<br><br>Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| <table><tr><th colspan="2">GÖNÜLLÜNÜN</th><th>İMZASI</th></tr><tr><td>ADI &amp; SOYADI</td><td></td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>ADRESİ</td><td></td></tr><tr><td>TELEFONU</td><td></td></tr><tr><td>TARİH</td><td></td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | GÖNÜLLÜNÜN |        | İMZASI | ADI & SOYADI |  |  | ADRESİ |  | TELEFONU |  | TARİH |  |
| GÖNÜLLÜNÜN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            | İMZASI |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| ADI & SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| ADRESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| TELEFONU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |
| TARİH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |        |        |              |  |  |        |  |          |  |       |  |

| Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin                                   |  | İMZASI |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------|
| ADI & SOYADI                                                                                      |  |        |
| ADRESİ                                                                                            |  |        |
| TELEFONU                                                                                          |  |        |
| TARİH                                                                                             |  |        |
| Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının |  | İMZASI |
| ADI & SOYADI                                                                                      |  |        |
| ADRESİ                                                                                            |  |        |
| TELEFONU                                                                                          |  |        |
| TARİH                                                                                             |  |        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (13-18 YAŞ )</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. |
| <b>Bu çalışmanın adı ne?</b><br><b>‘‘Hışiltılı Çocuklarda Etyolojik Değerlendirme’’</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bu çalışmanın amacı ne?</b><br>Senin gibi hışiltılı çocuklarda inhaler tedavi uyguladığımız hastalar için daha iyi tedavi planı oluşturmak .                                                                                                                                                                                             |
| <b>Size nasıl bir uygulama yapılacak?</b><br>Senin dosyan incelenecek ve sana bir uygulama yapılmayacaktır.                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?</b><br>Yoktur                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ne kadar zamanınızı alacak?</b><br>Herhangi bir zamanınızı almayacak                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?</b><br>Yaklaşık 1000 dosya incelenecektir.                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),</b><br>Herhangi bir materyal alınmayacaktır.                                                                                                  |
| <b>Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?</b><br>Herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?</b><br>Bir yarar sağlamayacaktır                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?</b><br>Yoktur                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?</b><br>Hayır                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Eğer katılmak istemezseniz ne olur?</b><br>Herhangi bir durum oluşmaz. Tedavi ve takibiniz tarafımızdan devam edecektir.                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yoktur</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?</b><br><b>Hayır</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?</b><br><b>Hayır</b><br>Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bilgilerin gizliliği:</b> Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri</b><br><b>1- Adı, soyadı: Prof. Dr. ESEN DEMİR</b><br><b>2- Ulaşılabilir telefon numarası:</b><br><b>3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Çalışmaya Katılma Onayı:</b><br><br>Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.<br><br>Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. |

| GÖNÜLLÜNÜN   |  | İMZASI |
|--------------|--|--------|
| ADI & SOYADI |  |        |
| ADRESİ       |  |        |
| TELEFONU     |  |        |
| TARİH        |  |        |

| Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin |  | İMZASI |
|----------------------------------------------------------------|--|--------|
| ADI & SOYADI                                                   |  |        |
| ADRESİ                                                         |  |        |
| TELEFONU                                                       |  |        |
| TARİH                                                          |  |        |

| Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında<br>bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının |  | İMZASI |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------|
| ADI & SOYADI                                                                                         |  |        |
| ADRESİ                                                                                               |  |        |
| TELEFONU                                                                                             |  |        |
| TARİH                                                                                                |  |        |

#### Ek-4:Tez Benzeşim Formu

### HIŞILTILI ÇOCUKLARDA ETYOLOJİK DEĞERLENDİRME

#### ORJİNALLIK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>19</b>       | % <b>18</b>         | % <b>6</b> | % <b>1</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|   |                                                                                            |             |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1 | <a href="http://acikerisim.kku.edu.tr">acikerisim.kku.edu.tr</a>                           | % <b>7</b>  |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 2 | <a href="http://acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080">acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080</a> | % <b>4</b>  |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 3 | <a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a>                                     | % <b>2</b>  |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 4 | <a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a>                             | % <b>1</b>  |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 5 | <a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a>                                     | % <b>1</b>  |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 6 | <a href="http://abakus.inonu.edu.tr">abakus.inonu.edu.tr</a>                               | <% <b>1</b> |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 7 | <a href="http://9lib.net">9lib.net</a>                                                     | <% <b>1</b> |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 8 | <a href="http://openaccess.firat.edu.tr">openaccess.firat.edu.tr</a>                       | <% <b>1</b> |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |
| 9 | <a href="http://www.selcukmedj.org">www.selcukmedj.org</a>                                 | <% <b>1</b> |
|   | İnternet Kaynağı                                                                           |             |

|    |                                                                                                                                                                                                    |      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 10 | Submitted to Yildirim Beyazıt Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi                                                                                                                                        | <% 1 |
| 11 | "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish<br>Journal of Biochemistry, 2015<br>Yayın                                                                                                            | <% 1 |
| 12 | <a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                 | <% 1 |
| 13 | <a href="http://www.diclemedj.org">www.diclemedj.org</a><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                       | <% 1 |
| 14 | <a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a><br>İnternet Kaynağı                                                                                 | <% 1 |
| 15 | <a href="http://acikerisim.uludag.edu.tr">acikerisim.uludag.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı                                                                                                         | <% 1 |
| 16 | <a href="http://slidetodoc.com">slidetodoc.com</a><br>İnternet Kaynağı                                                                                                                             | <% 1 |
| 17 | İNAL, Ayfer, KENDİRLİ, Seval, Güneşer,<br>ALTINTAŞ, Derya, Ufuk, YILMAZ, Mustafa and<br>KARAKOÇ, Gülbin, Bingöl. "Hışılıtlı çocuklarda<br>etiyołoji: Dört yıllık verilerimiz", RNA, 2009.<br>Yayın | <% 1 |
| 18 | AKCAN, Abdullah Barış. "Bronkopulmoner<br>Displazi", İstanbul Eğitim ve Araştırma<br>Hastanesi, 2013.<br>Yayın                                                                                     | <% 1 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                             |      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 28 | libratez.cu.edu.tr<br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                                      | <% 1 |
| 29 | www.journalagent.com<br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                                    | <% 1 |
| 30 | Kim, Kyeong Uoon. "Measurement of Quality of Life in Patients With End-Stage Cancer :", Cancer Nursing, 2013.<br>Yayın                                                                                                                      | <% 1 |
| 31 | adaptagro.editorum.ru<br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                                   | <% 1 |
| 32 | app.trdizin.gov.tr<br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                                      | <% 1 |
| 33 | www.tchdergisi.org<br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                                      | <% 1 |
| 34 | BİRGÜL, Korhan, ALTINEL, Nazan, BÜLBÜL, Lida, ŞAHİN, Mustafa and HATİPOĞLU, Sadık Sami. "Hışıltılı çocuklarda etyoloji ve demografik özelliklerin değerlendirilmesi", Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2014.<br>Yayın | <% 1 |
| 35 | docs.neu.edu.tr<br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                                         | <% 1 |
| 36 | kongre.akademikiletisim.com<br>İnternet Kaynağı                                                                                                                                                                                             | <% 1 |

- 37 "POSTER SUNUM ÖZETLERİ / POSTER PRESENTATION ABSTRACTS", Turkish Journal of Biochemistry, 2017  
Yayın <% 1
- 
- 38 GRZ, Aysenur, Fusun IGDE, Mustafa DIKICI, and Fusun YARIS. "APPROACH TO WHEEZY INFANT IN PRIMARY CARE", Turkish Journal of Family Medicine & Primary Care, 2013.  
Yayın <% 1
- 
- 39 TEZCAN, Seda, ÜLGER, Mahmut, ÜÇBİLEK, Enver, ASLAN, Gönül, SERİN, Mehmet Sami, SEZGİN, Orhan, DELİALİOĞLU, Nuran, ALTINTAŞ, Engin, HELVACI, İlter and EMEKDAŞ, Gürol. "Mersin İlinde Hepatit B Virus Genotip D ile Kronik Enfekte Hastalarda Bazal Kor Promotor/Prekor Gen Bölgesi Mutasyonlarının Karakterizasyonu", Mikrobiyoloji Derneği, 2015.  
Yayın <% 1
- 
- 40 UYSAL, Pınar and KARAMAN, Özkan. "Okul Öncesi Hışıltılı Çocuk Tanısına ve Korunmasına Güncel Yaklaşım", Galenos Yayıncılık, 2012.  
Yayın <% 1
- 

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde