



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ACİL POLİKLİNİĞİNE ÖNCEKİ YIL  
WHEEZİNG İLE BAŞVURAN OKUL ÖNCESİ  
ÇOCUKLARDA PROGNOZ**

**Dr. Muhammet Ali ÇETİN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ**

**ADANA-2021**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

## **ÇOCUK ACİL POLİKLİNİĞİNE ÖNCEKİ YIL WHEEZİNG İLE BAŞVURAN OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA PROGNOZ**

**Dr. Muhammet Ali ÇETİN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2018-11238 nolu  
Projesi ile desteklenmiştir.**

**ADANA-2021**

## TEŞEKKÜR

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım aileme teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında destek olan, bilgilerini benle paylaşp yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Derya Ufuk Altıntaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerinden dolayı Doç. Dr. Dilek Özcan hocama teşekkür ederim.

Tezin istatistik değerlendirmesindeki yardımlarından dolayı Hülya Binokay hanıma teşekkür ederim.

Dr. Muhammet Ali ÇETİN

# İÇİNDEKİLER

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR.....                                     | I  |
| İÇİNDEKİLER .....                                 | II |
| TABLolar LİSTESİ.....                             | IV |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                            | V  |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                         | VI |
| ÖZET .....                                        | IX |
| ABSTRACT.....                                     | XI |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                            | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                           | 2  |
| 2.1. Vizing.....                                  | 2  |
| 2.1.1. Tanım ve Patofizyoloji .....               | 2  |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                        | 3  |
| 2.1.3. Etiyoloji .....                            | 3  |
| 2.1.4. Risk Faktörleri .....                      | 4  |
| 2.1.4.1. Viral Enfeksiyonlar.....                 | 5  |
| 2.1.4.1.1. Rinovirüs (RV) .....                   | 8  |
| 2.1.4.1.2. Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)..... | 10 |
| 2.1.4.1.3. İnfluenza .....                        | 12 |
| 2.1.4.1.4. İnsan Parainfluenza Virüs (HPIV).....  | 13 |
| 2.1.4.1.5. İnsan Metapnömovirüs (HMPV) .....      | 15 |
| 2.1.4.1.6. İnsan Coronavirüs (HCoV).....          | 16 |
| 2.1.4.2. Anne Sütü .....                          | 19 |
| 2.1.4.3. Probiyotik Kullanımı .....               | 19 |
| 2.1.4.4. Pasif Tütün İçiciliği .....              | 20 |
| 2.1.4.5. D Vitamini .....                         | 21 |
| 2.1.4.6. Atopi ve İmmünolojik Faktörler .....     | 23 |
| 2.1.4.7. Polenler .....                           | 25 |
| 2.1.4.8. Akarlar .....                            | 26 |
| 2.1.4.9. Küfler .....                             | 26 |
| 2.1.4.10. Kedi ve Köpek antijenleri .....         | 27 |

|                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.1.4.11. Hamam böceği .....                                                                  | 27  |
| 2.1.4.12. Kemirgenler .....                                                                   | 27  |
| 2.1.5. Hışılı Fenotipleri.....                                                                | 28  |
| 2.1.6. Tekrarlayan Hışılı Çocuklarda Astım İçin Risk Faktörleri .....                         | 33  |
| 2.1.7. Hışılı Çocukta Tanı Yöntemleri .....                                                   | 35  |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                                                      | 37  |
| 3.1. Hastaların Seçimi .....                                                                  | 37  |
| 3.2. Veri Formu .....                                                                         | 37  |
| 3.3. Nazofarengeal Sürüntü Örneklerinin Alınması.....                                         | 40  |
| 3.4. Viral RNA Ekstraksiyonu .....                                                            | 40  |
| 3.5. Solunum Yolu Virüsleri Real-Time PCR Protokolü.....                                      | 41  |
| 3.6. Hastaların Bulgularının Değerlendirilmesi .....                                          | 43  |
| 3.7. İstatistiksel Analiz.....                                                                | 43  |
| 4. BULGULAR.....                                                                              | 44  |
| 4.1. Hastaların Genel Değerlendirilmesi .....                                                 | 44  |
| 4.2. Solunum Yolu Virüslerinin Dağılımı .....                                                 | 52  |
| 4.3. Çalışmaya Alınan Hastaların, Virüs, Hışılı Ve Son Bir Yılda Geçirilen Atak Sıklığı ..... | 55  |
| 4.4. Hışılı Semptomu Olan Hastaların Atak Sayısına Göre Virüs Dağılımı.....                   | 55  |
| 4.5. Laboratuvar Verileri Elde Edilen Olguların İncelenmesi .....                             | 56  |
| 4.6. Atopisi Olan Hastaların Değerlendirilmesi .....                                          | 57  |
| 4.7. Astım Öngörücü Bulguları Olan Hastaların Analizi.....                                    | 62  |
| 4.8. Tekrarlayan Hışılı Olan, Virüs Saptanmış Hastaların Atak Sıklıkları .....                | 69  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                             | 71  |
| 6. SONUÇLAR.....                                                                              | 84  |
| 7. KAYNAKLAR .....                                                                            | 87  |
| 8. EKLER.....                                                                                 | 119 |
| 8.1. Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu .....                                                     | 119 |
| 8.2. Ek 2. Hasta Veri Formu .....                                                             | 120 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                                                                                                                                  | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Tablo 1. Çocuklarda ve bebeklerde hışılıtlı solunum nedenleri .....                                                                                     | 4                      |
| Tablo 2. Astım prediktif index .....                                                                                                                    | 34                     |
| Tablo 3. Modifiye astım prediktif index (mAPI) .....                                                                                                    | 34                     |
| Tablo 4. Demografik özellikler ve başvuru semptomlarının dağılımları .....                                                                              | 45                     |
| Tablo 5. Hastaların özgeçmişleri .....                                                                                                                  | 46                     |
| Tablo 6. Hastaların kronik hastalıkları .....                                                                                                           | 47                     |
| Tablo 7. Modifiye ISAAC anketi sonuçları .....                                                                                                          | 48                     |
| Tablo 8. Çevresel etkenler .....                                                                                                                        | 49                     |
| Tablo 9. Ailede atopi durumu .....                                                                                                                      | 50                     |
| Tablo 10. Sosyo-ekonomik faktörler .....                                                                                                                | 51                     |
| Tablo 11. Büyümenin değerlendirmesi .....                                                                                                               | 51                     |
| Tablo 12. Fizik muayene bulguları .....                                                                                                                 | 52                     |
| Tablo 13. Hastaların önceki yıl geçirdiği viral bronşiolitte saptanan tekli solunum virüslerinin dağılımı .....                                         | 53                     |
| Tablo 14. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-ikili enfeksiyon .....                                                                                     | 53                     |
| Tablo 15. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-üçlü enfeksiyon .....                                                                                      | 54                     |
| Tablo 16. Virüs, hışılıtlı ve son bir yılda geçirilen atak sıklığı .....                                                                                | 55                     |
| Tablo 17. Hışılıtlı semptomu olan hastaların atak sayısına göre virüs dağılımı .....                                                                    | 56                     |
| Tablo 18. Hışılıtlı olan, 4 ve üzeri atağı olan hastalarda ikili virüs dağılımı .....                                                                   | 56                     |
| Tablo 19. Hışılıtlı olan, 4 ve üzeri atağı olan hastalarda üçlü virüs dağılımı .....                                                                    | 56                     |
| Tablo 20. Laboratuvar değerleri .....                                                                                                                   | 57                     |
| Tablo 21. Atopisi olan hastaların demografisi ve başvuru semptomları .....                                                                              | 58                     |
| Tablo 22. Atopisi olan hastaların özgeçmişi .....                                                                                                       | 59                     |
| Tablo 23. Ailede atopi durumu .....                                                                                                                     | 60                     |
| Tablo 24. Atopisi olan hastaların demografisi .....                                                                                                     | 60                     |
| Tablo 25. Atopisi olan hastaların başvuru semptomu ve kronik hastalıkları .....                                                                         | 61                     |
| Tablo 26. Atopisi olan hastaların virüs özelliklerinin istatistiksel analizi .....                                                                      | 61                     |
| Tablo 27. Atopisi olan hastaların son bir yıllık tıbbi özgeçmişleri .....                                                                               | 62                     |
| Tablo 28. AÖB'si olan hastaların demografik özellikleri ve başvuru semptomları .....                                                                    | 62                     |
| Tablo 29. AÖB'si olan hastaların özgeçmişleri .....                                                                                                     | 64                     |
| Tablo 30. AÖB'si olan hastaların ailelerindeki atopi durumu .....                                                                                       | 65                     |
| Tablo 31. AÖB'si olan hastaların demografik bulgularının istatistiksel analizi .....                                                                    | 65                     |
| Tablo 32. AÖB'si olan hastaların semptom ve kronik hastalık açısından istatistiksel analizi .....                                                       | 66                     |
| Tablo 33. AÖB'si olan hastaların ve ailelerinin, astım ve atopik yapılarının istatistiği .....                                                          | 67                     |
| Tablo 34. AÖB'si olan ve olmayanların virüs dağılımı açısından istatistiği .....                                                                        | 67                     |
| Tablo 35. AÖB'si olan hastaların geçirilen enfeksiyon, hastaneye yatış ve kullandıkları antibiyotik açısından istatistiksel analizi .....               | 68                     |
| Tablo 36. AÖB'si olan hastaların ev özelliklerinin istatistiksel analizi .....                                                                          | 68                     |
| Tablo 37. Bir yıl önce hışılıtlı şikâyeti ile başvuran ve hışılıtlı tekrar eden, virüs saptanmış hastaların atak sıklığının istatistiksel analizi ..... | 69                     |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Şekil No

### Sayfa No

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Viral solunum enfeksiyonları ile astım gelişimi arasındaki ilişki .....           | 5  |
| Şekil 2. Tekrarlayan hışıltı ve astımda, virüs ve konak faktörleri.....                    | 6  |
| Şekil 3. Bronşiyolit ve çocukluk çağı hışıltılı solunumdan astıma virüs etyolojisi.....    | 7  |
| Şekil 4. Havayolu epitel hücreleri ile RV ve RSV etkileşimleri .....                       | 9  |
| Şekil 5. Coronavirüs majör yapısal proteinlerinin şematik bir diyagramı.....               | 16 |
| Şekil 6. Tucson çalışmasına göre hışıltı fenotiplerinde yaşlara göre hışıltı sıklığı ..... | 29 |
| Şekil 7. Eşlik eden kronik hastalıklar yüzdeleri .....                                     | 47 |
| Şekil 8. Ailede atopi durumu .....                                                         | 50 |
| Şekil 9. Pozitif fizik muayene bulguları olan hastaların dağılımı .....                    | 52 |
| Şekil 10. Solunum virüslerinin tekli dağılımı .....                                        | 53 |
| Şekil 11. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-ikili enfeksiyon .....                        | 54 |
| Şekil 12. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-üçlü enfeksiyon.....                          | 54 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                                 |                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>1,25 (OH) <sub>2</sub> D</b> | : 1,25-dihidroksi Vitamin D                        |
| <b>25(OH) D</b>                 | : 25-hidroksi Vitamin D                            |
| <b>AD</b>                       | : Atopik Dermatit                                  |
| <b>AdV</b>                      | : Adenovirüs                                       |
| <b>ALSPAC</b>                   | : Avon Longitudinal Study of Parents and Children  |
| <b>AÖB</b>                      | : Astım Öngörücü Bulgu                             |
| <b>API</b>                      | : Astım Prediktif İndex                            |
| <b>AS</b>                       | : Acil Servis                                      |
| <b>ASY</b>                      | : Alt Solunum Yolu                                 |
| <b>ASYE</b>                     | : Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu                     |
| <b>BPD</b>                      | : Bronkopulmoner Displazi                          |
| <b>CAPPS</b>                    | : Canadian Asthma Primary Prevention Study         |
| <b>CDC</b>                      | : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi               |
| <b>COVID-19</b>                 | : Coronavirus Disease 2019                         |
| <b>CRP</b>                      | : C Reaktif Protein                                |
| <b>DFT</b>                      | : Direkt Floresan Test                             |
| <b>EISL</b>                     | : The International Study of Wheezing in Infants   |
| <b>ELİSA</b>                    | : Enzyme-Linked İmmunoabsorbant Assay              |
| <b>EV</b>                       | : Enterovirüs                                      |
| <b>F</b>                        | : Füzyon                                           |
| <b>FEV</b>                      | : Zorlu Ekspiratuar Volüm                          |
| <b>FVC</b>                      | : Zorlu Vital Kapasite                             |
| <b>GM-CSF</b>                   | : Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor |
| <b>GÖR</b>                      | : Gastroözefagial Reflü                            |
| <b>HA</b>                       | : Hemaglutinin                                     |
| <b>HBOV</b>                     | : İnsan Bocavirüs                                  |
| <b>HCoV</b>                     | : İnsan Coronavirüs                                |
| <b>HMPV</b>                     | : İnsan Metapnovirüs                               |
| <b>HN</b>                       | : Hemaglutinin Nöraminidaz                         |
| <b>HPIV</b>                     | : İnsan Parainfluenza Virüs                        |

|                 |                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>ICAM-1</b>   | : Interselüler Adezyon Molekülü-1                                    |
| <b>IFN</b>      | : İnterferon                                                         |
| <b>IFT</b>      | : İndirekt İmmunofloresan Test                                       |
| <b>Ig</b>       | : İmmünglobilin                                                      |
| <b>IL</b>       | : İnterlökin                                                         |
| <b>ISAAC</b>    | : Modifiye International Study of Asthma and Allergies in Childhood. |
| <b>KOAH</b>     | : Kronik obstriktif akciğer hastalığı                                |
| <b>LDRL</b>     | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör                              |
| <b>M</b>        | : Matrix                                                             |
| <b>mAPI</b>     | : Modified Asthma Predictive Index                                   |
| <b>MAS</b>      | : Multizentrische Allergie Studie                                    |
| <b>MeDALL</b>   | : Mechanisms of the Development of ALLergy                           |
| <b>MERS-CoV</b> | : Ortadoğu Solunum Sendromu Coronavirüs                              |
| <b>N</b>        | : Nükleokapsid                                                       |
| <b>NA</b>       | : Nörominidaz                                                        |
| <b>P</b>        | : Fosfoprotein                                                       |
| <b>PARS</b>     | : Pediatrik Astım Risk Skoru                                         |
| <b>PASTURE</b>  | : Protection against Allergy: Study in Rural Environments            |
| <b>PCR</b>      | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu                                        |
| <b>PMN</b>      | : Polimorfonükleer Hücreler                                          |
| <b>PTH</b>      | : Paratiroid Hormon                                                  |
| <b>RNA</b>      | : Ribonükleik Asit                                                   |
| <b>RSV</b>      | : Respiratuar Sinsityal Virüs                                        |
| <b>RT-PCR</b>   | : Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyon                               |
| <b>RV</b>       | : Rinovirüs                                                          |
| <b>SARS</b>     | : Akut Ağır Solunum Yetersizliği Sendromu                            |
| <b>SARS-CoV</b> | : Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom Coronavirüs                      |
| <b>TCRS</b>     | : Tucson Children's Respiratory Study                                |
| <b>TGF</b>      | : Transforming Growth Faktör                                         |
| <b>Th</b>       | : T Helper                                                           |
| <b>Treg</b>     | : T Regülatör                                                        |
| <b>TSLP</b>     | : Timik Stromal Lenfopoietin                                         |

**URECA** : Urban Environment and Childhood Asthma  
**VDR** : D Vitamini Reseptörü  
**VP** : Viral Polipeptid  
**WHO** : Dünya Sağlık Örgütü



## ÖZET

### Çocuk Acil Polikliniğine Önceki Yıl Wheezing ile Başvuran Okul Öncesi Çocuklarda Prognoz

**Amaç:** Vizing, okul öncesi çocukluk çağında sık rastlanan ve astımın habercisi olma nedeni ile önemli bir bulgudur. Çalışmamızda çocuk acil servise önceki yıl vizing ile başvuran okul öncesi çocuklarda vizingin prognozunu araştırmayı, üstüste iki yıl vizing geçirme için risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma grubu, Kasım 2018- Nisan 2020 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Çocuk Acil polikliniğine vizingle başvuran 199 çocuktan oluşturuldu. İkinci yıl, önceki sene vizingle başvuran 199 hastadan 132'si ile tamamlandı.

Hastaların izlemlerinde kullanılmak üzere hazırlanan formda; cinsiyet, doğum ve başvuru tarihi, başvuru semptomları, perinatal ve erken çocukluk dönemi risk faktörleri, çevresel etkenler, ebeveyn eğitim düzeyi, ailenin aylık gelir düzeyi, evde yaşayan kişi sayısı gibi sosyoekonomik faktörler, soygeçmiş ve vizing ile ilgili özgeçmiş, atopik yatkınlık için modifiye ISAAC soruları, fizik muayene bulguları, atak şiddet skoru ve mevcut ise laboratuvar bulguları yer aldı.

Vizing atağı ile başvuran hastalardan nazofarengeal sürüntü alındı. Alınan örneklerden, respiratuar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs (RV), influenza A ve B, insan metapnömovirüs (HMPV), insan coronavirüs (HCOV), parainfluenza virüs (HPIV) varlığı, Viroloji laboratuvarı'nda PCR testleri kullanılarak araştırıldı.

Hastaların bulguları hem genel olarak hem de atopiye yatkın olanlar ayrılarak oluşturulan grup ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalarda astım gelişimini öngörebilmek için; Son bir yılda 'dört ve üzeri' hışıltılı atak geçirmek, atak esnasında 'her zaman' nefes darlığı olması veya 'haftada bir veya daha fazla gece' uykudan uyandıran atağın olması semptomlarından herhangi birini karşılayan hastaları içeren bir grup oluşturuldu ve bu grup 'astım öngörücü bulgu (AÖB)' olarak adlandırıldı. Bu şikayetlere sahip olan ve olmayan hastaların verilerinin karşılaştırması yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

**Bulgular:** Çalışmada 79'u (% 59,8) erkek toplam 132 hasta mevcuttu. Atopisi olan grupta 22'si (% 71) erkek toplamda 31 hasta, astım öngörücü bulguları (AÖB) olan grupta ise 30'u (% 73,2) erkek toplamda 41 hasta mevcuttu.

Çalışmaya alınan 132 hastamızın 85'inde (% 64,4) virüs saptanmış (en sık RV, takiben RSV, İnfluenza A, HCOV, HPIV, HMPV ve influenza B), virüs saptananların

53'ünün (% 62,4) başvurusunda tekrarlı hışılı semptomu mevcut olduğu görülmüştür. Tekrarlı hışılı olan hastaların 17' si (% 32,1) ikinci izlem yılında 4 ve üzeri hışılı atağı geçirdiğı saptanmıştır. Dört ve üzeri atak saptanan bu hastalardaki virüs dağılımlarına baktığımızda en sık RV, ardından HPIV, RSV, İnfluenza A, HMPV ve HCOV olduğu görülmektedir. 7 (% 41,1) hastada ikili, 1 (% 5,8) hastada çoklu enfeksiyon görüldü.

Üst üste iki yıl (iki ardışık çalışmada) 4 ve üzeri hışılı atağı geçiren 9 hastada en sık saptanan virüs RV olup, bunu RSV, HPIV, İnfluenza A saptandı.

AÖB'si olan 30 (% 73,2) hastada eşlik eden kronik hastalık, 25 (% 61) hastada son bir yılda hastaneye yatış öyküsü, 18 (% 43,9) hastada da atopi mevcuttu.

**Sonuç:** Bulgularımız bize göstermiştirki RV, RSV ve HPIV bronşioliti geçirmek hışılı ataklarının sonraki yılda da tekrar etmesi için önemli risk faktörüdür. Astım gelişmesi için önemli olabilir. Çalışmamızda AÖB'yi arttıran diğer faktörler ise; altta yatan kronik hastalık, son bir yılda alt solunum yolu enfeksiyonları ile hastaneye yatış ve kendisinde atopik bünye ya da solunum yolu ile ilgili atopik hastalık olması olarak saptandı.

Okul öncesi çağda en az bir defa hışılı geçirme ile ilişkili faktörlere bakıldığında, üç aydan daha kısa süre anne sütü almak ve egzemanın varlığı, annenin gebelik boyunca sigara içmesi, anne ve/veya babada rinit varlığı, anne baba eğitim düzeyi, evdeki kişi sayısı ve kardeş sayısı ilk atağı etkilemediğı, ilk hışılı epizoduna kadar geçen süreyi kısaltan temel risk faktörünün yaşamın ilk 3 ayında soğuk algınlığı geçirmek olduğu saptanmış.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, Risk Faktörleri, Solunum Yolu Virüsü, Wheezing

## ABSTRACT

### **Prognosis in Preschool Children Presenting to the Pediatric Emergency Department with Wheezing in the Previous Year**

**Objective:** Wheezing is a significant symptom that is prevalent in preschool childhood and a precursor of asthma. This study aims to investigate the prognosis of wheezing in preschool children admitted to the pediatric emergency department with wheezing in the previous year and to identify the risk factors for wheezing in two consecutive years.

**Material and Method:** The study group consisted of 199 children admitted to Çukurova University Balcalı Hospital Pediatric Emergency Department with wheezing between November 2018 and April 2020. The second year of the study was completed with 132 out of 199 patients presenting to the same department with wheezing in the previous year. In the form prepared to be utilized in the follow-up of the patients, socioeconomic factors such as gender, date of birth and application, presenting symptoms, perinatal and early childhood risk factors, environmental factors, parental education level, monthly household income level, the number of people living at home, and also wheezing and family history, modified ISAAC questions for atopic predisposition, physical examination findings, attack severity score, and laboratory findings, if available. Nasopharyngeal swabs were taken from patients who presented with a wheezing episode. The presence of respiratory syncytial virus (RSV), rhinovirus (RV), influenza A and B, human metapneumovirus (HMPV), human coronavirus (HCoV), and human parainfluenza virus (HPIV) from the samples taken were investigated using PCR tests in the Virology Laboratory. The findings obtained from patients were evaluated both in general and comparatively with group consisted by separating those predisposed to atopy. In order to predict the development of asthma in the patients included in the study, a group was formed that included patients who experienced any of the symptoms such as having 'four or more' wheezing episodes in the last year, having shortness of breath 'always' during the attack, or having an attack that wakes the patient up 'once or more a week', and this group was named 'asthma predictive finding (APF)'. The comparison of the data collected from the patients with and without these complaints was conducted. The data were statistically examined using the IBM SPSS Statistics Version 20.0 package software. Numerical measurements were addressed as mean and standard deviation (median and minimum-maximum where necessary), whereas categorical measurements were coded as numbers and percentages. In order to compare categorical measures between groups, chisquare test statistics was used. In the comparison of numerical measurements between the groups, the T-test was used in independent groups if the hypotheses were validated, and the Mann Whitney U test was used if the hypotheses were not validated. The statistical significance level was taken as 0.05 in all the tests.

**Results:** There were 132 patients in the study, 79 of whom (59.8 %) were males. There were a total of 31 patients, 22 (71 %) men, in the group, which consisted of patients with atopy, and a total of 41 patients, 30 (73.2 %) men, in the group with

asthma predictive findings (APF). The virus was detected in 85 (64.4 %) of our 132 patients included in the study (most commonly RV, RSV, Influenza A, HCoV, HPIV, HMPV and influenza B), and it was observed that 53 (62.4 %) of those with the virus had recurrent wheezing symptoms at their admission. It was determined that 17 (32.1 %) of the patients with recurrent wheezing had 4 or more wheezing episodes in the second follow-up year. Considering the virus distributions in these patients with four or more attacks, it was observed that RV is the most prevalent, followed by HPIV, RSV, Influenza A, HMPV and HCoV. Dual infection was detected in 7 (41.1 %) patients, while multiple infections were detected in 1 (5.8 %) patient. It was found that the most common virus was RV, followed by RSV, HPIV, and Influenza A in 9 patients who had 4 or more wheezing episodes for two consecutive years (two consecutive studies). There was a concomitant chronic disease in 30 (73.2 %) patients with APF, a history of hospitalization in the last year in 25 (61 %) patients, and atopy in 18 (43.9 %) patients.

**Conclusion:** The findings indicated that having RV, RSV and HPIV bronchiolitis is a significant risk factor for the recurrence of wheezing episodes in the following year. It might be crucial for the development of asthma. This study determined some other factors that increased APF such as an underlying chronic disease, hospitalization with lower respiratory tract infections in the last year, and having atopic predisposition or respiratory atopic disease. Considering the factors associated with wheezing at least once in preschool age, it was determined that breastfeeding for less than three months and the presence of eczema, smoking during pregnancy, presence of rhinitis in the mother and/or father, parent education level, number of people in the house and number of siblings did not affect the first episode. However, it was found that the main risk factor shortening the time to the first wheezing episode was having a cold in the first 3 months of life.

**Keywords:** Asthma, Risk Factors, Respiratory Tract Virus, Wheezing

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Solunum yolu hastalıkları, bebekler ve küçük çocuklar özellikle duyarlı olmakla birlikte, dünya çapında ölüm ve morbiditenin başlıca nedenidir.<sup>1</sup> Hışiltı, pediatrik pratikte sık görülen bir durum olup nefes verme sırasında göğüsten yayılan tiz ve sürekli bir müzikal ses olarak tanımlanabilir.<sup>2</sup> Erken çocukluk döneminde hışiltı ile ilişkili solunum yolu hastalıklarını tanımlamak için geçmişte çok sayıda isim (hırıltılı bronşit, bronşiolit, öksürük varyantı astım, tekrarlayan hışiltı ve sadece “astım”) kullanılmıştır.<sup>3</sup>

Üç çocuktan biri, üç yaşından önce en az bir akut hışiltı atağı yaşar.<sup>4</sup> Çocukların neredeyse % 50’si yaşamın ilk 6 yılında hışiltı yaşamasına rağmen, sadece % 40’ı çocukluktan sonra hışiltılı solunum semptomlarının devam ettiğini bildirecektir.<sup>2</sup>

Hışiltı geçiren çocukların çoğunda durum geçici olmasına rağmen, bazı çocuklarda tekrarlayan hışiltı gelişir.<sup>5</sup> Okul öncesi dönemde meydana gelen tekrarlayan hışiltı atakları önemli bir sağlık sorunu teşkil eder ve acil servis ziyaretlerinin ve hastaneye yatışların en sık nedenlerinden birini oluşturur.<sup>6</sup>

Tüm yaş gruplarında tekrarlayan hışiltıya neden olan durumlara bakıldığında astım, enfeksiyon, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), yabancı cisim aspirasyonu, bronkopulmoner displazi (BPD), bronşiolit obliterans, immün yetmezlik, primer siliyer diskinezi, vokal kord disfonksiyonu, kardiyak etiyolojiler ve yapısal anormallikler olduğu görülür.<sup>7</sup>

Çalışmamız 16 Kasım 2018- 30 Nisan 2020 tarihleri arasında, önceki yıl çocuk acil polikliniğine wheezing şikâyeti ile başvuran okul öncesi çocukların, tekrardan çağrılıp anket uygulayarak hışiltısının tekrarlama durumunu, hışiltıyı etkileyen atopi gibi faktörleri, fizik muayene bulguları, mevcut ise laboratuvar testleri, daha önce alınmamış ve hışiltısı tekrar etmiş ise nazofarengeal sürüntü ile viral etkenleri saptamayı ve hışiltının prognozunu, astıma ilerleyip ilerlemeyeceğini amaçladık.

Uzun vadeli amacımız, acil servise vizingle başvuran okul öncesi çocukların takiplerini sağlamak ve bir kohort veri tabanı oluşturmaktır. Astım gelişmesi açısından planlanan bu kohordun, vizing prognozuna ışık tutması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Vizing

#### 2.1.1. Tanım ve Patofizyoloji

Solunum yolu hastalıkları, genellikle Oskültasyon yoluyla teşhis edilebilen, dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Solunum muayenesinde inspeksiyon ve oskültasyon tanıda önemli iki muayene yöntemi olup, tanı ve ayırıcı tanıda önem taşır. Oskültasyon ile duyulan sesin frekansı, yoğunluğu, süresi ve kalitesine bağlı olarak solunum seslerinin patolojik veya sağlıklı olduğu anlaşılır.<sup>8,9</sup>

Hışiltı (vizing), oskültasyon ile sırtta ve göğüste duyulabilen, hava yolunun daralması nedeni ile oluşan, çoğunlukla solunumun ekspiryum fazında olmak üzere inspiryum fazında da duyulabilen, yüksek perdeli, devamlı, müzikal bir sestir.<sup>8,10</sup> Hava yollarında gelişen inflamasyon, mukozal ödem ve bronkospazma bağlı olarak daralan havayollarından geçen havanın oluşturduğu türbülans ve titreşim nedeni ile oluşur.<sup>10</sup> Pek çok çocukluk çağı solunum hastalığında duyulabilir. Astım, bronşiolit ve kistik fibrozis bunlardan bir kaçıdır.

İnfanlarda hışiltı uluslararası çalışma grubu (The International Study of Wheezing in Infants, EISL), 1 yıl içinde üç veya daha fazla hışiltı gelişmesini “tekrarlayan hışiltı” olarak tanımladı.<sup>11</sup>

Hışiltılı solunum, bebeklerde ve çocuklarda solunum hastalığının yaygın bir semptomudur.<sup>4,12</sup> Hışiltılı solunumun bu kadar yaygın bir sorun olmasının nedenleri, bu yaştaki solunum yollarının akciğer mekaniği ile ilgilidir. Fransız Doktor Poiseuille göre, bir tüpteki hava akışına karşı oluşan direnç, tüpün yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır. Beş yaşına kadar bebeklerde ve küçük çocuklarda periferik hava yolları, toplam hava yolu direncinin % 50'sine kadar katkıda bulunur, böylelikle küçük hava yollarını etkileyen bronşiyolit gibi hastalık durumlarında artmış hava yolu darlığı hava akımında direnç artışına neden olur.<sup>13-15</sup>

İlk atağı 1 yaş öncesi olmak üzere iki yaşına kadar hışiltının eşlik ettiği en az üç alt solunum yolu hastalığının ortaya çıkması süt çocuğunun hışiltılı hastalığı (Wheezy infant) olarak tanımlanır.<sup>16</sup>

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Üç çocuktan biri, üç yaşından önce en az bir akut hışıltılı solunum geçirir.<sup>4,12</sup>

Bir yaş altı çocukların yaklaşık % 37-56'sında en az bir hışıltı atağı görülür. Altı aylık bir dönemde, infantların % 8-16'sında tekrarlayan hışıltı görülür.<sup>17-20</sup>

Çocukların neredeyse % 50'si yaşamın ilk 6 yılında hışıltı yaşamasına rağmen, bunların sadece % 40'ı daha sonraki çocukluk döneminde hışıltı semptomları devam edecektir.<sup>21</sup>

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda beş yaş altı çocuklarda hışıltılı solunum prevalansı %15-32 arasında olduğu ifade edilmiştir.<sup>22</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988 ile 1994 yılları arasında ülke çapında yapılan bir araştırmada, 2 ile 3 yaşındaki çocuklar arasında hışıltılı solunum sıklığı % 26 iken 9 ile 11 yaşındakiler arasında bu oranın % 13 olduğu gösterilmiştir.<sup>23-25</sup>

Daha büyük çocuklarda dünya çapında yapılan bir çalışmada, küresel bir hışıltı prevalansı, 6 ila 7 yaşındaki çocuklarda % 11,6 iken 13 ile 14 yaş arasındaki çocuklarda %13,7 olarak bulunmuştur.<sup>24</sup>

2005 ile 2009 yılları arasında Avrupa'nın 9 bölgesinde 12 binden fazla yenidoğanın doğumdan itibaren takip edildiği bir kohort çalışmasında, bu bebeklerin yaşamlarının ikinci yılında hışıltı prevalansının < % 2 (Lodz ve Vilnius bölgesinde ) ile % 17 (Reykjavik bölgesinde) arasında değişen büyük bir varyasyon bulunmuştur.<sup>26</sup>

Martinez ve ark.<sup>27</sup> yaptığı bir çalışmada, yaşamın ilk 3 yılında hışıltı geliştiren bebekler, 6 yaşında tekrar değerlendirildiklerinde % 40'ında inatçı hışıltı mevcuttu.

### 2.1.3. Etiyoloji

Hışıltı, bebeklerin ve çocukların solunum sistemi hastalıklarında sık rastlanan bir semptomdur. Bu genellikle selim gidişli, kendi kendini sınırlayan bir durumun, bazen de daha ciddi bir solunum sistemi hastalığının belirtisi olabilir. Özellikle ilk ile üç yaşındaki çocuklarda tekrarlayan ya da persiste eden hışıltı tanısal açıdan ciddi sorun oluşturarak anne, baba ve hekim açısından anksiyete nedeni olmaktadır.<sup>28</sup>

Astım, alerji, gastroözefagial reflü (GÖR) ve enfeksiyonlar hışıltının en sık nedenleri arasında yer alır.<sup>29</sup> Hışıltılı çocukların tamamında astım gelişmez, ayrıca çocukluk döneminde hışıltı şikâyeti olmayıp astım gelişen çocuklar da mevcuttur.<sup>30</sup>

Hışiltı genellikle bronşiyolitın karakteristik bir bulgusudur, ancak bronşiolit tanısı için zorunlu değildir.<sup>31</sup> Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), genellikle kışın meydana gelen, yaşamın ilk yılında bronşiyolit'in en yaygın nedenidir.<sup>32</sup> Viral enfeksiyonlar sürekli olarak hışiltı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>33,34</sup>

Yaşamın ilk yıllarında meydana gelen hışiltı genellikle solunum yolu enfeksiyonu tarafından tetiklenir.<sup>35</sup> Okul öncesi çocuklarda hastaneye yatış veya acil servis (AS) ziyaretlerine neden olan hışiltılı solunum olaylarının çoğu viral solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir.<sup>36</sup> Akut astım alevlenmeleri olan çocuklarda en sık izole edilen virüsler Rinovirüs (RV), RSV, İnsan Coronavirüs (HCOV), İnsan Metapnömovirüs (HMPV), İnsan Parainfluenza Virüsü (HPIV) ve Adenovirüstür.<sup>35,36</sup>

Hışiltılı solunumun daha az sık görülen nedenleri arasında konjenital anatomik anormallikler, yabancı cisim aspirasyonu, diğer pulmoner bozukluklar (örn, Bronkojenik kist.) kardiyak, immün ve gastrointestinal bozukluklar; özellikle atipik vakalarda veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bu olasılıklar dikkate alınmalıdır.<sup>7</sup>

Kistik fibroz, primer siliyer diskinezi ve bronkopulmoner displazi gibi ciddi kronik hastalıklar, kardiyak anormallikler, obliteratif bronşiolit ve GÖR gibi hastalıkların hepsine hışiltı eşlik edebilir.<sup>37</sup> Çocuklarda ve bebeklerde hışiltılı solunum nedenleri Tablo 1'de sıralanmıştır.<sup>38,39</sup>

**Tablo 1. Çocuklarda ve bebeklerde hışiltılı solunum nedenleri**

|                                        |                              |
|----------------------------------------|------------------------------|
| <b>Yaygın nedenler</b>                 | <b>Nadir nedenler;</b>       |
| Alerjiler                              | Bronşiolit obliterans        |
| Astım veya reaktif hava yolu hastalığı | Doğuştan vasküler anomaliler |
| Gastroözofageal reflü hastalığı        | Konjestif kalp yetmezliği    |
| Enfeksiyonlar                          | Kistik fibrozis              |
| Bronşiolit                             | İmmün yetmezlik hastalıkları |
| Bronşit                                | Mediastinal kitleler         |
| Pnömoni                                | Primer siliyer diskinezi     |
| Üst solunum yolu enfeksiyonları        | Trakeobronşial anomaliler    |
| Obstrktif uyku apnesi                  | Tümer/Malignite              |
|                                        | Vokal kord disfonksiyonu     |
| <b>Yaygın olmayan nedenler:</b>        |                              |
| Bronkopulmoner displazi                |                              |
| Yabancı cisim aspirasyonu              |                              |

#### 2.1.4. Risk Faktörleri

Süt çocuklarında hışiltı gelişiminde risk faktörleri arasında; Pnömoni, oral kortikosteroid kullanımı, üst solunum yolu enfeksiyonu, kreşe gitme, astım veya alerjisi

olan bir ebeveyne sahip olma, çalışan anne, erkek cinsiyet, yeterince anne sütü almama ve evde küflü bir ortamın varlığı olarak sayılabilir.<sup>17,19</sup>

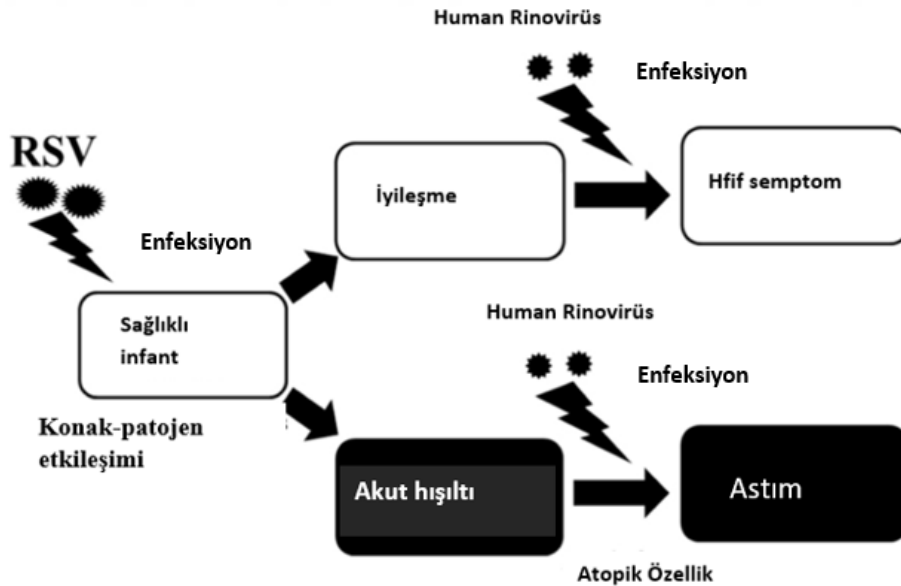
Tekrarlayan hışıltı için ise; astım gelişme riski öngörüsü için pozitif bir *Astım Prediktif İndeksi (API)* kullanılmaktadır. Atopi varlığı, sigara ve hava kirliliği gibi çevresel maruziyet sayılabilir.<sup>40</sup> API değerlendirmesi ileride detaylı bahsedilecektir.

Almanya’da yapılan büyük bir kohort çok merkezli alerji çalışmasında (MAS), yaşamın erken dönemlerinde herhangi bir alerjik duyarlılığın, ileri yaşta astım olma riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.<sup>41</sup>

#### 2.1.4.1. Viral Enfeksiyonlar

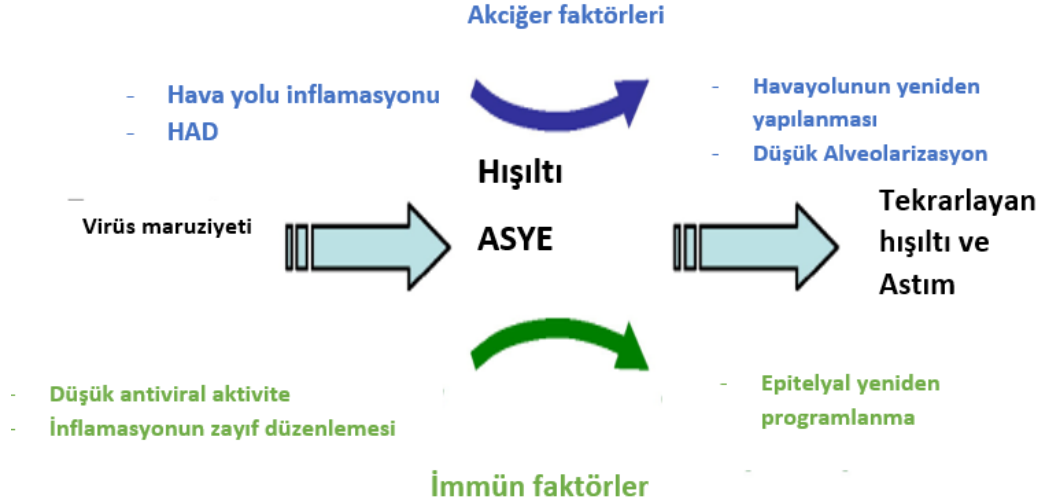
Çocukların % 50’si yaşamlarının ilk 6 yılında en az bir kez hışıltı atağı geçirir.<sup>42</sup> Bunların % 30 ila % 40’ında tekrarlayan hışıltı gelişebileceği bildirilmektedir.<sup>4</sup> Sonunda çocuklarda astım prevalansı yaklaşık % 5 ila % 10’dur.<sup>30</sup>

Bazı virüslerin (RSV, RV) bronşial hipersensitiviteye yol açması ve sonradan astıma yatkınlık yaratabileceği bildirilmekte olup, neden bazı çocuklarda bu yöne ilerleme olduğu konusu hala çözülmemiştir.



Şekil 1. Viral solunum enfeksiyonları ile astım gelişimi arasındaki ilişki<sup>43</sup>

İnfantlarda solunum yolu hastalıklarının ciddiyetini belirleyen konak-patojen etkileşimleri ve müteakip astım riski, özellikle RSV’ye bağlı solunum virüsü enfeksiyonu ile artmıştır. Çoğu akut hışıltı nispeten kısa bir süre içinde düzelse de hışıltılı solunum ve konakçı immünolojik koşullar (örneğin atopik özellikler öyküsü) astım riskini artırır.



**Şekil 2. Tekrarlayan hışıltı ve astımda, virüs ve konak faktörleri<sup>44</sup>**

Viral enfeksiyonların şiddetini ve uzun vadeli sonuçları belirlemede akciğer ve bağışıklık faktörleri arasındaki etkileşimler. ASYE, Alt solunum yolu enfeksiyonu. HAD, Havayolu aşırı duyarlılığı.

Viral tespit için hassas moleküler yöntemlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, solunum virüslerinin akut ve kronik solunum yolu hastalıklarındaki rolünü değerlendirme fırsatı son on yılda artmıştır.<sup>45-47</sup>

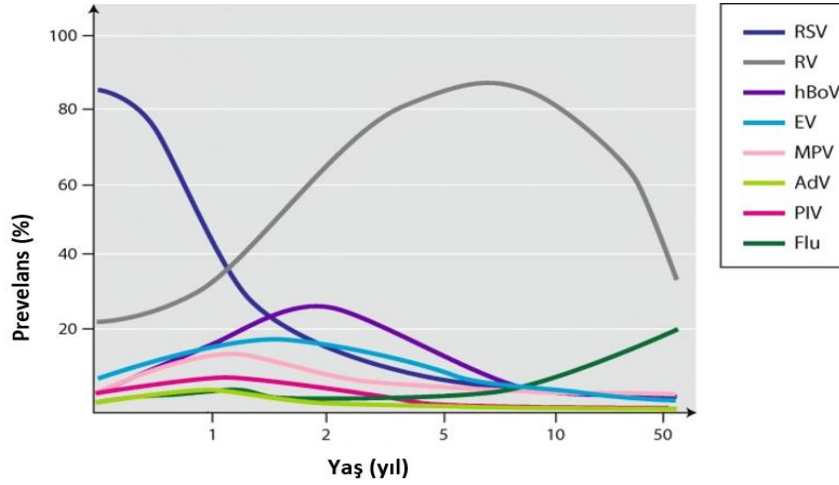
RV, RSV, HMPV, İnfluenza virüs, HPIV, Adenovirüs, İnsan bocavirüsü (HBoV),<sup>45</sup> HCoV ve Enterovirüs dâhil olmak üzere birçok virüs hışıltılınn eşlik ettiği akut solunum hastalığına neden olur.<sup>45,48</sup>

Küçük çocuklarda, virüs koenfeksiyon oranı % 10-40 civarındadır.<sup>49</sup> Asemptomatik kişilerde, özellikle virüs tespitinin önemli olduğu hasta çocuklarda PCR kullanılarak virüs tespit oranlarının % 35 seviyesinin üzerinde olduğu düşünülmektedir.<sup>31</sup>

Bronşiyolit, küçük bronşiyollerin ve bunların çevresindeki dokuların enflamasyonu ile karakterize virüs kaynaklı enfeksiyondur.<sup>50</sup> Bronşiyolit, hışıltılı solunum, takipne ve akciğerlerde hiperinflasyon ile karakterize klinik bir durumdur.<sup>51</sup> Şiddetli akut bronşiyolit veya erken hışıltı, artmış astım riski ile ilişkilidir.<sup>31</sup>

RV<sup>52</sup> ve RSV<sup>53</sup> en sık saptanan patojenlerdir. RSV daha küçük çocuklarda ve kış aylarında daha yayginken, RV daha büyük çocuklarda daha yaygındır.<sup>46</sup>

Sonraki en yaygın virüsler, HBoV ve HMPV (tespit oranları % 10-25'e ulaşabilir), ardından her biri % 10'dan daha azı tekabül eden oran ile HPIV virüsü, adenovirüs, HCoV ve influenza virüsüdür.<sup>49,54</sup>



**Şekil 3. Bronşiyolit ve çocukluk çağı hışıltılı solunumdan astıma virüs etyolojisi<sup>55</sup>**

RSV, Solunum sinsityal virüs; RV, Rinovirüs; hBoV, İnsan bocavirüs; Grip: İnfluenza virüs; EV, Enterovirüs; HMPV, insan metapnomovirüs; HPIV, insan parainfluenza virüs; AdV, adenovirüs.

Erken bebeklik döneminde RSV ile hastaneye yatırılmış olmak, astım gelişimi için artmış bir risktir. Bebeklik dönemindeki semptomatik RV enfeksiyonu geçirmiş olmak, sonraki astım gelişiminin de güçlü bir prediktörüdür.<sup>56</sup>

RV ve RSV'nin daha sonra tekrarlayan hışıltı ile ilişkisini gösteren çok sayıda kanıt vardır. Hışıltılı çocukların % 50' sinde RV ve RSV dışında kalan virüsler tespit edilebilir, fakat bu durum diğer virüsler ve astım arasındaki ilişki ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.<sup>57,58</sup>

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, RV-C enfeksiyonuna bağlı IgE duyarlılığı ve hışıltılı bebeklerde astım gelişme riskinin en yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>59</sup>

RV enfeksiyonu ve alerjene maruz kalma, epitel hücrelerini interlökin (IL) 25 ve IL-33 üretecek şekilde artırır, böylece T yardımcı hücre tip 2 (Th2) tipi inflamasyonu teşvik eder.<sup>60</sup>

17q21 lokusundaki varyasyon, bebeklikten okul çağına kadar artmış atopik olmayan tekrarlayan hışıltı riskiyle ilişkilidir. Aynı zamanda erken yaşamda RV ilişkili hışıltı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>61</sup> Astım için bilinen en güçlü gen lokusu 17q21 olup, özellikle çocukluk çağına başlayan astım ve şiddetli alevlenmelerle seyreden astım ile ilişkilidir.<sup>62</sup>

İnfluenza ve RSV gibi solunum virüsleri, hava yolu epitelinde sitopatik hasara neden olur, inflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini teşvik eder ve alerjenlerin, enfeksiyöz ajanların ve iritanların antijen sunan hücrelere maruziyetini artırır. Viral

enfeksiyonlar ayrıca Timik Stromal Lenfopoietin (TSLP), IL-25 ve IL-33 gibi epitelyal aracılarn salınmasını da indükleyebilir. Buna karşılık, epitel hücrelerinde IL-25, IL-33 ve TSLP üretimi, eozinofili yayabilir ve Th2 yanıtlarını uyarak IL-4, IL-5 ve IL-13'ün alerjik salınımını artırabilir.<sup>60,63-65</sup>

Hava yolu inflamatuvar yanıtı, Th1 ve Th2 alt grupları olan Th hücreleri tarafından, tip 1 ve tip 2 bağışıklık yanıtında rol olarak düzenlerler. Th1 hücreleri, IL-2, interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), lenfotoksin- $\alpha$  salgılar ve fagositik ve anti-viral aktivite ile karakterize edilen tip 1 bağışıklığı uyarır.<sup>66</sup>

Aksine, Th2 hücreleri esas olarak IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılar ve yüksek antikor titreleri ve eozinofili ile karakterize edilen tip 2 bağışıklığı uyarır.<sup>67</sup>

Th2 tipi bağışıklık tepkisi parazitler tarafından indüklenir ve alerjik rinit ve astım gibi atopik hastalıkla ilişkilidir.<sup>68</sup>

Retrospektif veriler, HMPV alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan küçük çocukların beş yaşında astım geliştirme riskinin arttığını göstermektedir.<sup>69</sup>

Prospektif bir çalışmadaki veriler, HMPV'nin daha yüksek bir hışıltı riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir, fakat altı yaşında astım gelişimi riskinin arttığı belirlenmemiştir.<sup>12</sup>

Astım alevlenmeleri sırasında HMPV'nin varlığı dünya çapında yaklaşık % 5 tir.<sup>70</sup> Oysaki Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE) geçiren ve HMPV varlığı gösterilmiş çocuklarda çok daha yüksek oranda astım tanısı mevcuttu. Amerika Birleşik Devletleri'nde ASYE olan ve HMPV gösterilmiş çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, % 14 ile % 33'ünde astım veya hışıltı tanımlanmıştır.<sup>71,72</sup>

#### **2.1.4.1.1. Rinovirüs (RV)**

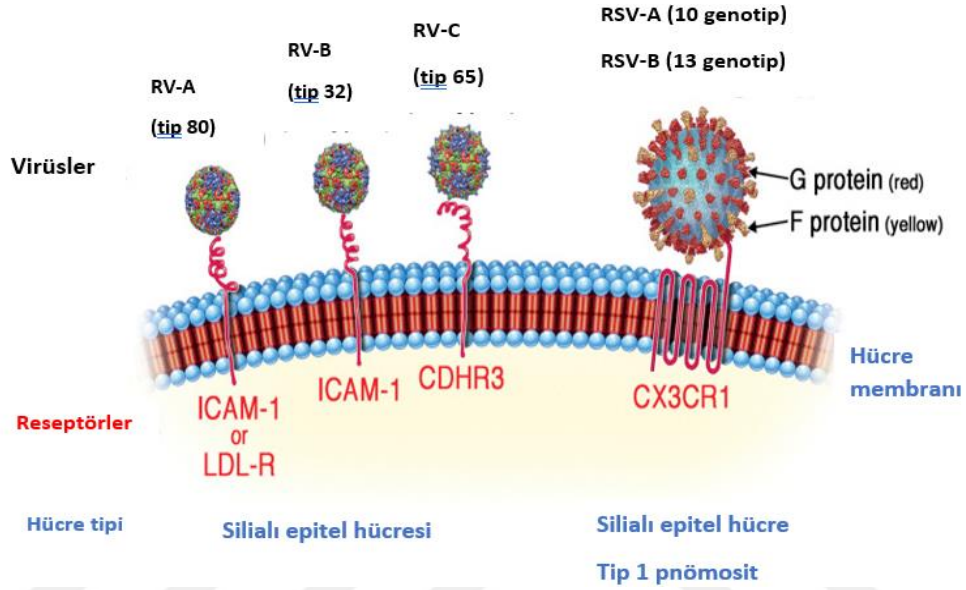
RV, ilk olarak 1950'de izole edilen, Picornaviridae ailesinden RNA virüsüdür. Yüzden fazla serotipleri vardır. Kapsidi ikosahedral simetriye sahiptir ve dört rinoviral polipeptidin (Örn. VP1'den VP4'e kadar.) her birinin 60 kopyasını içerir. Küçük, tek sarmallı RNA genomu vardır içeren virüslerdir.<sup>73</sup>

Nazofarenks, virüsün ilk enfeksiyon bölgesidir. Virüs, enfeksiyondan iki ila üç hafta sonra üst hava yolundan temizlenir.<sup>74</sup>

Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), çoğu RV'ün bağlanması için konak reseptörüdür. ICAM-1, membrana bağlı formda (mICAM-1) veya çözünür

formda (sICAM-1) mevcut olabilir. ICAM-1 genellikle adenoid ve nazofaringeal mukozanın siliyer olmayan epitel hücrelerinde exprese edilir. Ayrıca ICAM-1 endotel hücrelerinde, germinal merkezde ve siliyer epitelin bazal yüzeyinde de bulunur.<sup>75</sup>

RV ile enfekte olan bronşiyal epitel hücrelerinde yapılan in vitro çalışmada, RV enfeksiyonunu takiben ICAM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>76</sup>



**Şekil 4. Havayolu epitel hücreleri ile RV ve RSV etkileşimleri<sup>31</sup>**

ICAM-1, hücreler arası yapışma molekülü 1; LDL-R, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü.

RV enfeksiyonuna yanıt olarak, polimorfonükleer hücreler (PMN'ler) için bir kemoatraktan olan İL-8 salgılır.<sup>77</sup> RV ile aşıl原因an gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda enfeksiyon sırasındaki semptomların, nazal salgılarda IL-8 konsantrasyonundaki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>78</sup> Yapılmış bir çalışmada RV ile enfekte gönüllülerin nazal mukoza ve submukozasında kininlerin üretildiği gösterilmiştir. Bradikinin burun mukozasına uygulandığında soğuk algınlığını taklit eden rinit, burun tıkanıklığı ve boğaz ağrısı gibi semptomlara neden olduğu gösterilmiştir.<sup>79,80</sup> Asemptomatik enfeksiyonlar artmış kinin konsantrasyonlarına neden olmaz.<sup>81</sup>

RV enfeksiyonu geçirenler asemptomatik olabilecekleri gibi, soğuk algınlığının belirtileri ile semptomatik olabilirler. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde daha çok asemptomatik enfeksiyon görülürken, küçük çocuklar ise genelde semptomatiktir.<sup>82</sup> RV,

her yaşıta soğuk algınlığı, sinüzit, orta kulak iltihabı yaparken yenidoğan döneminde, yaşlılarda ve immün yetmezliği olan kişilerde ASYE yol açabilir.<sup>83,84</sup>

RV, ayrıca astımlı çocuklarda ve yetişkinlerde azalmış akciğer fonksiyonu dâhil olmak üzere solunum semptomlarının şiddetinde ve süresinde artışa neden olabilir.<sup>85</sup>

Bir çalışmaya göre, yaşamın ilk 3 yılında RV ile ilişkili hışıltılı çocuklar, diğer virüsleri olanlara veya hiç hışıltılı solunum göstermeyenlere göre daha kötü akciğer fonksiyon değerlerine (Zorlu ekspiratuar volüm (FEV) 1, FEV0.5, FEF25-75) sahipti.<sup>86,87</sup>

Çocuklarda astım alevlenmelerinin yarısından fazlası spesifik olarak RV enfeksiyonu ile ilişkilidir.<sup>85</sup>

Son olarak, 15-18 yıllık takibi olan başka bir kohort çalışması, RV'nin neden olduğu bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda ergenlik döneminde astım riskinin, RSV bronşiolitine kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>88</sup>

Son yıllarda yayınlanan araştırmalar, RV enfeksiyonlarının astım gelişimi için RSV ile ilişkili enfeksiyonlardan daha büyük bir risk içerdiğini göstermektedir.<sup>89,90</sup>

Hem alerjen maruziyeti hem de yüksek immünglobulin (Ig) E seviyeleri olan astım hastalarında RV enfeksiyonu, daha şiddetli solunum semptomları gelişmesine neden olabilir. Bu durum bozulmuş antiviral bağışıklığın bir sonucu olabilir.<sup>85</sup>

Vietnamlı çocuklarda RV kaynaklı şiddetli pnömoninin neden olduğu ölümler, nadir de olsa RV'nin de ciddi enfeksiyonlara neden olabileceğini göstermektedir.<sup>91</sup>

#### **2.1.4.1.2. Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)**

RSV ilk kez 1956 yılında bir şempanzede izole edildi. Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirinae alt ailesinin Pneumovirus cinsleri içerisinde yer alan, negatif polariteli, tek sarmallı, segmentli olmayan zarflı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Virüs genomu 11 proteini kodlayan 10 gen içerir. Viral zarf, G glikoprotein, füzyon (F) glikoprotein ve küçük hidrofobik (SH) protein olmak üzere 3 protein içerir. G proteini, konakçı hücre bağlanmasında işlev görür iken, F proteini füzyon ve hücre girişinden sorumludur. Buna karşılık SH proteini bu işlemlerin hiçbirinde gerekli değildir. RSV virüsü, büyük (L) protein, nükleokapsid (N), fosfoprotein (P), matris (M) ve M2-1 gibi beş yapısal protein ve NS1 ve NS2 gibi yapısal olmayan iki protein içerir.<sup>92</sup>

RSV, A ve B olmak üzere iki antijenik alt gruba sahiptir. Her iki alt tipin suşları sıklıkla birlikte dolaşır, ancak genellikle alt tiplerden biri daha baskındır.<sup>93,94</sup>

RSV'nin bulaşması esas olarak, virüs içeren sekresyonlar veya eşyalarla temastan sonra nazofaringeal veya oküler mukoz membranlara inokülasyonu ile olur.<sup>95</sup>

Doğrudan temas, en yaygın bulaş yoludur, ancak aerosol damlacıklarının da bulaştığı belirtilmiştir.<sup>96-98</sup> RSV, ellerde ve cansız yüzeylerde birkaç saat hayatta kalabilir.<sup>99</sup> El yıkama ve temas önlemleri bu nedenle sağlık bakımı ile ilişkili yayılmayı önlemek için önemli önlemlerdir.<sup>100</sup> İnkübasyon süresi birkaç gün ile bir haftadır.<sup>101</sup>

RSV'nin laboratuvar tanısı, solunum salgılarının analizi ile yapılır. Sağlıklı çocuklarda, nazal yıkama genellikle en verimli yoldur, ancak mümkün değilse nazofaringeal sürüntü veya yıkama yeterli olabilir.<sup>102</sup>

Entübe olan veya bronkoskopi yapılan hastalarda ise trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj yapılmalıdır.<sup>103,104</sup>

RSV tanısında hücre kültürü altın standarttır, fakat izole etmek zordur. Bu nedenle RSV enfeksiyonunun doğrulanması gerektiğinde PCR tercih edilmeli.<sup>105</sup>

PCR mevcut değilse, hızlı antijen saptama testleri (RADT'ler) makul bir alternatiftir.<sup>106</sup>

Çocukların % 95'inden fazlasının 2 yaşına kadar RSV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. RSV enfeksiyonundan hastaneye yatış için bildirilen bağımsız risk faktörleri prematüre ve küçük yaştır. Şiddetli RSV enfeksiyonu için en önemli isk faktörü yaştır.<sup>107</sup> Katkıda bulunan faktörler kalabalık yaşam, dumana maruz kalma (yemek buharı ve sigara dumanı), annede astım varlığı ve düşük sosyoekonomik durumdur.<sup>108,109</sup>

Yaş, RSV enfeksiyonu sırasında en büyük risk faktörü olmasına rağmen, erken doğum, kronik akciğer hastalığı ve hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalıkları da risk faktörleridir.<sup>110-112</sup> RSV ile hastaneye yatışlar için başka bir risk faktörü düşük doğum ağırlığı (Özellikle doğum ağırlığı <10. persantil olanlar).<sup>113</sup>

Doğuştan veya edinilmiş immün yetmezliği olan bebekler de ciddi hastalık riski altındadır.<sup>114</sup>

Ek olarak, trizomi 21 (Down sendromu), diğer kromozomal anormallikler, malformasyonlar, interstisyel akciğer hastalığı, nöromusküler hastalık, karaciğer hastalığı ve doğuştan metabolizma hasarlıkları genel olarak iki kat artmış hastaneye yatış

riski ile ilişkilendirilmiştir. RSV, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hava yolu hastalıklarının alevlenmesinin başlıca nedenidir.<sup>115</sup>

Bununla birlikte, astım geliştirme riski en yüksek olanlar, sağlıklı çocuklara kıyasla önemli ölçüde yüksek RSV yükü yaşayan hışıltılı ve atopili çocuklardır.<sup>116</sup>

RSV enfeksiyonlarının tedavisi temelde destekleyicidir.

#### **2.1.4.1.3. İnfluenza**

İnfluenza virüsleri, zarflı, pleomorfik, tek iplikli, negatif polariteli RNA içeren, Orthomyxoviridae ailesinin üyeleridir. İnfluenza enfeksiyonuna genellikle influenza A ve B neden olur. Özellikle İnfluenza A virüsleri, zarf glikoproteinleri, hemaglutinin ve nöraminidazın antijenik özelliklerinde periyodik değişikliklere uğrama konusunda kayda değer bir yeteneğe sahiptir. İnsanları enfekte eden influenza A virüsleri arasında hemaglutininlerin üç ana alt tipi (H1, H2 ve H3) ve iki nöraminidaz alt tipi (N1 ve N2) tarif edilmiştir. İnfluenza B virüsleri, antijenik değişiklikler için daha düşük bir eğilime sahiptir ve yalnızca hemaglutinin içindeki antijenik değişiklikler tanımlanmıştır. İnfluenza C'nin çocuklarda ve daha nadir olarak yetişkinlerde akut solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>117</sup>

İnfluenza hızlı antijenik drift (minör antijenik değişim) ve shift (majör antijenik değişim) ile insan immün cevabından kaçabilir.<sup>118</sup>

İnfluenza C'nin prevalansı genellikle influenza A veya B'ninkinden daha düşük olmasına rağmen, influenza C epidemileri de meydana gelebilir.<sup>119</sup>

İnfluenza A veya B ve nadiren influenza C virüsleri akut bir solunum yolu hastalığı olarak gribe neden olur. İnfluenza virüsleri, Dünya çapında neredeyse her yıl ılıman iklimlerde kış mevsiminde salgınlar yapar. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya çapında influenza aktivitesini izler. 2020 yılında Güney yarımkürede influenza sezonu boyunca, influenza enfeksiyonları muhtemelen koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tedbirleri nedeni ile düşük olarak izlendi.<sup>120,121</sup>

18 yaş altında influenza atak oranı yıldan yıla değişmekte olup, tipik bir influenza mevsiminde % 10 ile % 40 arasında değişmektedir.<sup>122</sup>

İnfluenza virüsleri, solunum salgılarıyla (hapşıma, öksürme, konuşma, dokunma yoluyla) veya kontamine nesnelerle temas yoluyla kişiden kişiye bulaşır.<sup>123</sup>

İnfluenza, solunum sırasında havaya salınan küçük partiküllü aerosollerle de yayılabilir. Çocuklar, hastalığın yayılması için önemli vektörlerdir.<sup>124,125</sup>

İnkübasyon süresi genellikle bir ile dört gündür (ortalama iki gün) ve hızlı ve yüksek bulaşabilirlik ile sonuçlanır. Hastaların semptomların başlamasından önce ve birkaç gün sonra bulaşıcı olabilirler. Bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda ve küçük çocuklarda, özellikle bağışıklığın yetersiz olması nedeniyle daha uzun süreli virüs yayılımı olabilir.<sup>126-128</sup>

İnfluenza virüsü enfeksiyonunun klinik belirtileri, çocuğun yaşına ve influenza virüsü ile daha önceden karşılaşmış olup olmamasına göre farklılık gösterir. Komplike olmayan influenza virüsü enfeksiyonunun klasik semptomları, öksürük, boğaz ağrısı ve rinit gibi solunum yolu hastalığının belirtilerinin eşlik ettiği ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, miyalji ve halsizliği içerir.<sup>129-131</sup>

İnfluenza aşılmasına rağmen influenza gelişen çocuklarda semptomlar daha az şiddetli olabilir.<sup>132</sup>

Nüfusa dayalı sürveyansta, 2003-2010 yılları arasında influenza ile hastaneye yatırılan 2 yaş çocukların % 22'sinde astım alevlenmesi meydana gelirken, influenza ile hastaneye yatırılan çocukların % 5'inde solunum yetmezliği meydana geldi.<sup>133</sup>

Uzun zamandır tüm yaş gruplarında astım alevlenmelerinin bir tetikleyicisi olarak tanımlanmıştır. Astım alevlenmeleri olan kişilerde, influenza virüsünün tespit oranı dünya çapında yaklaşık % 10'dur.<sup>70</sup>

İnfluenza virüsünün astım alevlenmesinde sık görülmesine rağmen, influenza virüsü küçük çocuklarda akut hışıltılı solunum hastalığının nadir bir nedenidir.<sup>47</sup>

#### **2.1.4.1.4. İnsan Parainfluenza Virüs (HPIV)**

HPIV virüsleri, HMPV, kabakulak, kızamık ve RSV içeren geniş bir virüs grubu olan Paramyxoviridae ailesi içinde, paramiksovirus cinsine ait, segmentsiz, negatif polariteli, tek iplikli RNA virüsüdür. Genetik ve antijenik analizlere dayanarak, HPIV'ler Respirovirus (HPIV-1 ve HPIV-3) ve Rubulavirus (HPIV-2 ve HPIV-4) cinsi olarak 4 alt tipe ayrıca HPIV 4' te HPIV-4A ve HPIV-4B olarak iki alt tip vardır.<sup>134,135</sup>

RNA zinciri, nükleokapsid protein (NP), fosfoprotein (P), matris proteini (M), füzyon glikoproteini (F), hemaglutinin nöraminidaz (HN) glikoprotein ve RNA polimeraz (L) gibi altı temel proteini kodlar. HN ve füzyon glikoproteinleri, sırasıyla

konakçı epitel hücrelerinin yüzeyindeki sialik asit kalıntılara bağlanmaya ve viral zarfın konak hücre membranı ile füzyonuna aracılık eden yüzey proteinleridir.<sup>136</sup>

HN proteini ayrıca sialik asit kalıntısını bölerek hücreden yeni virionların salınmasını da kolaylaştırır.<sup>137</sup>

Bulaşma, doğrudan kişiden kişiye temas veya büyük damlacık yoluyla gerçekleşir. Gerek bakım evlerinde gerek kreşler ve ev içi bulaşlarda bulaş yolu iyi tanımlanmıştır.<sup>138</sup>

HPIV, üst ve alt solunum yolları epitel hücrelerine bağlanır ve çoğalır.<sup>136</sup> HPIV'e karşı konak savunmasına hem humoral hem de hücrel bağışıklık aracılık eder.<sup>134</sup>

HPIV, çocuklarda önemli solunum yolu patojenleridir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda HPIV, RSV' den sonra alt solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir.<sup>139-141</sup>

Yetişkinlerde, HPIV genellikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur, ancak altta yatan kronik hastalıkları olan bazı yetişkin hastalarda ve ileri yaşlarda daha şiddetli hastalığa neden olabilir.<sup>142,143</sup> İmmün sistemi baskılanmış konakçılarda, özellikle hematolojik maligniteleri, hematopoetik kök hücre transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu olanlarda şiddetli hastalık riskinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca, yetersiz beslenme, aşırı kalabalık, A vitamini eksikliği, çevresel toksinler ve sigara dumanı maruziyeti gibi sosyoekonomik faktörlerin de çocukları HPIV enfeksiyonlarına yatkın hale getirdiği gösterilmiştir.<sup>134,139,144</sup>

Hem epidemiyolojik hem de deneysel veriler, HPIV virüs kaynaklı astım alevlenmelerinin önemli bir nedeni olarak kabul edilir.<sup>137</sup> HPIV, bronşit hastası örneklerinin % 7,7'sinde, astım hastası örneklerinin % 7,1'inde, pnömoni hastası örneklerinin % 6,8'inde ve bronşiolit hasta örneklerinin % 4,4'ünde bulunduğunu ortaya koymuştur.<sup>145</sup>

Glezen ve ark.<sup>146</sup> pnömoni, trakeobronşit, bronşiyolit, krup ve astım ve KOAH alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılan 1029 hastayı incelediği bir çalışmada, ciddi akut solunum rahatsızlıklarının RSV ve influenzadan sonra üçüncü en yaygın (% 7,6) nedeninin HPIV olduğunu göstermiştir.

#### 2.1.4.1.5. İnsan Metapnömovirüs (HMPV)

2001 yılında Hollandalı araştırmacılar, çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili yeni bir virüs keşfettiler ve bunu HMPV olarak adlandırdılar.<sup>147</sup> Daha sonraki araştırmalar HMPV'nin dünya çapında bir dağılımla en az 60 yıldır solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu bir etken olduğunu gösterdi.<sup>147,148</sup>

2016 yılına kadar Paramyxoviridae ailesinin üyesi olarak kabul edilen HMPV, 2016 yılında Metapneumovirus (HMPV'yi içerir) ve Orthopneumovirüs (RSV'yi içerir) ile ayrı bir aile olarak yeniden sınıflandırıldı. HMPV, zarflı, pleomorfik şekilli, helikal bir nükleokapside sahip, negatif kutuplu, segmentsiz genomu ile tek zincirli RNA virüsüdür.<sup>147</sup> Filogenetik analiz, HMPV 'nin A ve B olarak iki alt gruba ayrıldığı, A ve B genetik gruplarının da A1, A2, B1 ve B2 alt gruplarının olduğunu göstermiştir.<sup>149,150</sup>

HMPV genomu dokuz proteini kodlayan sekiz gen içerir. Genomdaki genler N - P - M - F - M2 - SH - G - L'dir. Proteinler şunlardır: nükleoprotein (N proteini), fosfoprotein (P proteini), matriks proteini (M proteini), füzyon glikoproteini (F proteini), varsayılan transkripsiyon faktörü (M2-1 proteini), RNA sentez düzenleyici faktör (M2-2 proteini), küçük hidrofobik glikoprotein (SH proteini), bağlanma glikoproteini (G proteini) ve viral polimeraz (L proteini).<sup>151</sup>

RNA çekirdeği M proteini ile çevrilidir ve bir lipit zarfı ile kaplanmıştır. Bu zarf, sivri uçlar şeklinde üç yüzey glikoproteini (F, SH ve G) içerir. HMPV, G ve F proteinlerinin yardımıyla hücre yüzeyindeki heparan sülfat reseptörlerine bağlanır. Füzyon işleminden sonra viral nükleokapsid, konakçı hücrenin sitoplazmasına girer ve replikasyona uğrar. Yeni sentezlenen viral genom, viral P, N, L ve M2 proteinleri ile birleşir ve konakçı hücre zarına doğru hareket eder. Virion artık zarın dış tarafında açığa çıkan F, SH ve G proteinleri ile hücreden tomurcuklanır.<sup>152,153</sup>

HMPV, kişiden kişiye solunum damlacıkları yoluyla yayılır. HMPV'nin kuluçka süresi 3 ila 5 gün arasında değişir ve kişiden kişiye değişir. HMPV tüm kıtalarda izole edilmiştir ve mevsimsel bir dağılıma sahiptir. Salgınlar çoğunlukla ilkbahar ve kış döneminde, kuzey yarımkürede Ocak- Mart aylarında, güney yarımkürede ise Haziran-Temmuz aylarında meydana gelir.<sup>154,155</sup>

HMPV yaygın olarak pediatrik popülasyonda bulunur ve 2 yaşından küçük çocuklarda yüksek duyarlılık oranları vardır. Yetişkinlerdeki HMPV enfeksiyonu normalde sadece hafif grip benzeri semptomlar gösterir. Bununla birlikte, bazı yetişkin

vakalarda (özellikle yaşlı yetişkinler), KOAH gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.<sup>156</sup>

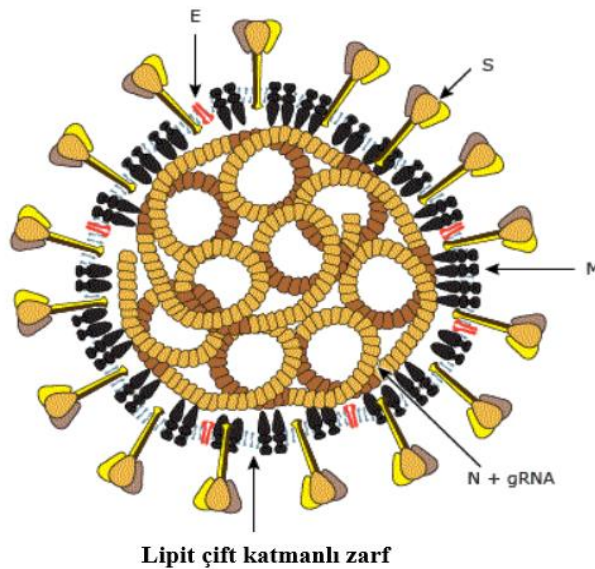
Çocuklarda HMPV enfeksiyonunun semptomlarına baktığımızda öksürük, rinit, ateş, hışıltıdır.<sup>71,157</sup>

Şiddetli HMPV enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında erken doğum, genç yaş, önceden var olan nozokomiyal enfeksiyon ve altta yatan kronik pulmoner, kalp veya nörolojik hastalıklar yer alır.<sup>158</sup>

Bir HMPV enfeksiyonunun klinik belirtileri, özellikle küçük çocuklarda RSV enfeksiyonundan ayırt edilemez. HMPV hastalarına genellikle bronşiyolit, bronşit ve pnömoni teşhisi konur. Ateş, öksürük, hipoksi, üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltı gibi yaygın semptomlar gösterirler.<sup>159</sup> Bununla birlikte, en sık hastaneye yatış nedenleri bronşiyolit ve pnömonidir.<sup>160</sup> Bazı çalışmalarda hışıltılı solunum ve astımın alevlenmesi ile bir ilişki kaydedilmiştir.<sup>161,162</sup>

#### 2.1.4.1.6. İnsan Coronavirüs (HCoV)

Coronavirüsler, adını elektron mikroskopideki karakteristik taç benzeri görünümünden (Şekil 5) alan 26-32 kilobaz büyüklüğünde genoma sahip, pozitif polariteli, tek zincirli RNA virüsleridir.<sup>163</sup>



Şekil 5. Coronavirüs majör yapısal proteinlerinin şematik bir diyagramı<sup>163</sup>  
S: Spike protein, M: Membran protein, E: Zarf Protein, N: Nükleokapsid protein.

2003 yılına kadar ikisi İnsan Coronavirüsü ( HCoV-229E and HCoV-OC43) olmak üzere tam genomu tanımlı 10 coronavirüs mevcuttu.<sup>164-166</sup> Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (SARS) salgını sonrası, Aralık 2008'e kadar, küresel olarak dağılmış iki insan coronavirüsü, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1'inde olduğu tam genom dizilimli 16 coronavirüs eklendi.<sup>167</sup>

2012 yılında yaşanan salgında izole edilen Mers-CoV, SARS-CoV'a benzer olarak alt solunum yollarını enfekte edebilir ve insanlarda ciddi bir solunum sendromuna neden olabilir.<sup>168</sup>

Aralık 2019 da Çinin Wuhan kentinde başlayan, 7 Ocak 2020 de WHO tarafından 2019 yeni coronavirüs (2019-nCoV) ismi ile anılan<sup>169</sup>, takip eden zamanda Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırılarak dünyada bir salgın daha oluşturmıştır.<sup>169,170</sup>

HCoV, filogenetik olarak Nidovirales içinde bir aile olarak sınıflandırılır. Alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinse ayrılan alt ailesi mevcuttur. HCoV'ler bu cinslerden sadece ikisinde bulunur: Alfa coronavirüsler (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve beta coronavirüsler (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, Orta Doğu solunum sendromu coronavirüs (MERS-CoV), şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs (SARS-CoV)) ve SARS- CoV-2.<sup>171</sup>

Genom, S, M, N, HE ve E. olmak üzere dört veya beş yapısal proteini kodlar. HCoV-229E, HCoV-NL63 ve SARS coronavirüsü, sırasıyla S, M, N ve E proteinlerini kodlayan dört gene sahiptir. HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ayrıca HE proteinini kodlayan beşinci bir gen içerir. Spike (S) proteini, viral zarf boyunca uzanır ve coronavirüsün karakteristik "taç" görüntüsünü oluşturan glikoproteinlerdir. HCoV, konak hücre reseptörlerine S proteini ile bağlanır ve konak hücre membranı ile virüsün füzyona aracılık eder. Nötralize edici antikoru uyaran ana antijenler ve ayrıca sitotoksik lenfositlerin önemli hedefleri S proteini üzerindedir.<sup>172</sup>

Membran (M) proteini, zarfın dış yüzeyinde çıkıntı yapan ve virüse şeklini veren bir proteindir. M proteini viral birleşmede de önemli bir rol oynar.<sup>173</sup>

Nükleokapsid proteini (N), nükleokapsidi oluşturmak için RNA genomu ile birleşir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynayabilir ve virüs tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime girebilir.<sup>173,174</sup>

N proteininin kısımlarını tanıyan sitotoksik T lenfositleri tanımlanmıştır.<sup>175</sup>

Hemaglutinin-esteraz glikoprotein (HE) yalnızca beta coronavirüslerde bulunur. İnfluenza virüsünün hemaglutinine benzerdir. Küçük zarf (E) proteini. SARS-CoV'de, virüsün düzgün bir şekilde toplanması ve salınması için M ve N ile birlikte E proteini gerekmesine rağmen, işlevi bilinmemektedir.<sup>176</sup>

HCoV kuşlar ve memeliler arasında yaygındır ve yarasalar en geniş genotip çeşitliliğine ev sahipliği yapar.<sup>177</sup>

HCoV solunum enfeksiyonları esas olarak kışın meydana gelir, ancak bazen sonbahar veya ilkbaharda daha küçük zirveler görülür ve enfeksiyonlar yılın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir.<sup>178,179</sup>

Soğuk algınlığına neden olan coronavirüsler, muhtemelen enfekte salgılarla veya büyük aerosol damlacıklarıyla doğrudan temas yoluyla RV'ye benzer bir şekilde yayılır. Böylece aile içindeki diğer bireylere kolayca yayılabilirler.<sup>180</sup>

Hastane ortamlarında, pediatrik hastalar arasında yayılma, muhtemelen enfekte bakıcıları tarafından bulaşma meydana gelir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile test yapıldığında, her yaştan bireylerin asemptomatik olarak coronavirüs taşıdığı görülür.<sup>181</sup>

Asemptomatik bebekleri ve çocukları içeren solunum yolu enfeksiyonu çalışmaları, RV gibi HCoV'lerin de sıklıkla diğer solunum virüsleri ile birlikte enfeksiyon nedeni olduğu ve sıklıkla solunum semptomlarının yokluğunda bulunduğunu işaret etmektedir.<sup>182,183</sup>

Beş yaşın altındaki nüfus için hastaneye yatış gerektirecek HCoV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu yılda 1000 çocukta 1,5 olarak hesaplanmıştır.<sup>179,182</sup> Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir nedenidir.<sup>184</sup>

Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde geçici olarak akut astım ataklarıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>185</sup> Ayrıca yeni keşfedilen soğuk algınlığı coronavirüslerinden biri olan HCoV-NL63, çocuklarda krup ile ilişkilendirilmiştir.<sup>186,187</sup>

Bağışıklık, enfeksiyondan hemen sonra gelişir, ancak zamanla azalır. Yeniden enfeksiyon yaygındır.<sup>188</sup>

Soğuk algınlığı coronavirüs enfeksiyonları için etkili bir tedavi olmadığından, bu enfeksiyonların tanısının konulması sınırlı fayda sağlamaktadır. Bilinen dört soğuk algınlığı insan coronavirüs suşunu tespit edebilmesi nedeniyle, RT-PCR diğer teşhis yöntemlerinin yerini almıştır.<sup>189</sup>

#### 2.1.4.2. Anne Sütü

Alerjik kalıttan bağımsız olarak tüm bebekler için emzirme tavsiye edilir.<sup>190</sup> Anne sütü, yaşamın erken dönemlerinde solunum yolu hastalıklarında azalma sağlar.<sup>191,192</sup> Anne sütü, ayrıca gastrointestinal floraya sağladığı katkı ve ortaya çıkardığı immünmodulator faktörlerin etkisi ile atopiye karşı koruyucudur.<sup>193</sup>

Virüslere karşı sağladığı pasif immünite ile anne sütü, hışıltılı solunum ataklarını azaltır.<sup>194</sup> On iki prospektif çalışmanın sistematik bir incelemesi, yaşamın ilk aylarında sadece anne sütü almanın astım oranlarının azalmasıyla ilişkili olduğunu ve koruyucu etkinin en yüksek riskli çocuklarda olduğunu bulmuştur.<sup>195</sup>

Başka bir multidisipliner çalışmada, emzirme ve alerjik hastalıklarla ilgili 4000'den fazla makale incelenmiş ve yaşamın ilk 4 ayında emzirmenin astım riskini azalttığı şeklinde sonuçlanmıştır.<sup>196</sup>

Alerjik hastalıkların önlenmesine yönelik uluslararası klinik uygulama (Clinical practice guidelines internationally) kılavuzları, özellikle atopik annelerin bebekleri için, yaşamın ilk 4 ila 6 ayı boyunca yalnızca anne sütüyle beslenmeyi önermektedir.<sup>197,198</sup>

#### 2.1.4.3. Probiyotik Kullanımı

Probiyotik ile ilgili yapılmış çalışmalarda probiyotik türü, uygulama yolu veya süresi gibi farklılıklar mevcuttur. Bu nedenle, en etkili probiyotik suşu veya suşları, uygulama yolu ve klinik öneri süresini belirlemek zor olmuştur.<sup>199</sup>

Probiyotikler, mikrobiyota kompozisyonunun korunmasında, potansiyel patojenlere karşı epitel hücre bariyerinin modülasyonunda, Th1/Th2 dengesinde, doğuştan gelen bağışıklık ve dendritik hücre olgunlaşmasında önemli olabilir.<sup>200</sup>

Probiyotiklerin bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirebileceği, bunun da bağırsak mukozasında bakteri translokasyonunun azaltacağı ve bağışıklık toleransını koruyabileceği gösterilmiştir.<sup>201</sup>

Emziren annelere verilen probiyotik takviyesi, anne sütündeki IgA düzeylerini ve Transforming Growth Faktör beta 1'i (TGF- $\beta$ 1) artırabilir.<sup>202,203</sup>

Anne sütü ve kolostrumdaki daha yüksek seviyelerde IgA antikorları, antijenlerin bebeğin bağırsak yüzeyine girmesini önleyerek muhtemelen alerjik hastalık riskini azaltabilir.<sup>204</sup>

#### 2.1.4.4. Pasif Tütün İçiciliği

Sigara kullanımı, önlenabilir küresel ölümlerin önde gelen bir nedenidir.<sup>205</sup> Düşük ve orta gelirli ülkelerde gebelik sırasında sigara içme prevalansı % 1,3 olup bu ülkeler içinde yer alsan Güneydoğu Asya'da bölgesel olarak bu oran % 2,7 ile en yüksektir.<sup>206</sup>

Tütün içimini azaltmaya yönelik dünya çapındaki girişimlere rağmen, çocukların % 40 kadarının hala tütün dumanına maruz kaldığı tahmin edilmektedir.<sup>207</sup> Pasif sigara içiciliği, annenin sigara kullanması ve annenin sigara dumanına maruz kalması ile *in utero* dönemde başlar. Anneden, ev içi veya dış ortamdan kaynaklı, antenatal veya yaşamın erken evrelerinde sigara dumanına maruziyet, *in utero* dönemde fetal solunumun baskılanması veya doğrudan genotoksitesiden kaynaklı akciğer büyümesinin bozulması ile sonuçlanarak solunum hastalığı gelişmesine yatkınlık yaratır.<sup>208-210</sup>

Hava yolu yapısındaki değişiklikler, hava akışının azalmasına ve direncin artmasına neden olarak pulmoner fonksiyonun azalmasına neden olur.<sup>211</sup>

Dahası, tütün dumanına maruz kalmanın etkilerini, Th1 ve Th2 yanıtlarında alerjik hastalıklara ve çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığı artırarak, erken yaşlarda bağışıklık fonksiyonunun bozulmasıyla ilişkilendiren kanıtlar vardır.<sup>212</sup>

Tütün dumanına *in utero* maruziyet, yaşa bağlı olarak hava yolu aşırı duyarlılığını artırdığı ve astımlı çocuklarda inhale kortikosteroidlerin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir.<sup>213</sup>

Sistematik bir derlemede, doğum sonrası maternal sigara içiminin bronşiolit ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur.<sup>214</sup>

Annenin doğum sonrası sigara kullanımı, hışıltılı solunum sıklığını altı yaşından önce % 30, okul çağında ise % 13 arttırmıştır. Antenatal ve postnatal dönemde sigara maruziyetini astım ve hışıltılı insidansı ile karşılaştıran yakın tarihli bir meta analizde, antenatal veya postnatal dönemde sigara dumanına maruz kalan çocuklarda hışıltılı solunum gelişme riski % 30-80 ve astım gelişme riski % 21-85 artmıştır. Bununla birlikte, hışıltılı solunum gelişimi için en güçlü risk, doğum sonrası tütün dumanına maruz kalan 2 yaş altındaki çocuklarda görülürken, astım gelişme riski ise doğum öncesi annenin sigara içmesi ile ilişkiliydi.<sup>215</sup>

Öte yandan, başka bir çalışma, 2004 yılında 603000 ölümün pasif sigara içiciliğine atfedilebileceğini tahmin ediyor, bu da dünya ölümlerinin % 1'ine tekabül ediyor ve bunun % 28'i çocuklarda meydana geldiği ifade edilmektedir.<sup>207</sup>

#### 2.1.4.5. D Vitamini

Kemik dokusu ve büyüme plaklarının mineralizasyonunda bozulma olarak tanımlanan bir durum olan raşitizm, bebeklerde ve çocuklarda kemik zayıflığına neden olabilir. “Raşitizm” kelimesi ilk olarak 1634’te kullanıldı.<sup>216</sup>

1922’de McCollum ve ark.<sup>217</sup> kalsiyum birikimini destekleyen bir vitaminin varlığını öne sürdükleri makalelerinde “D vitamini” terimi kullanıldı. D vitamini, kolesterolden sentezlenen steroid yapıda bir prohormondur. Kolekalsiferol (vitamin D3) hayvansal kaynaklarda ve ergokalsiferol (vitamin D2) ise bitkilerde bulunan iki temel formudur.

Çoğunlukla güneşe maruz kalma yoluyla endojen sentezlendiği gibi, sardalye, ringa balığı, ton balığı, uskumru, somon ve morina karaciğeri yağı, yumurta sarısı, karaciğer veya organ etleri gibi yağlı balıklar gibi gıdalarda da bulunur.<sup>218,219</sup>

Ultraviyole B etkisi ile epidermiste, yarı ömrü 12-16 saat olan inaktif bir form olan Vitamin D3 oluşmaktadır. Takiben karaciğerde (25 hidroksilaz enzimi ile), D vitamininin dolaşımdaki başlıca formu olan 25-hidroksi vitamin D (25(OH) D) sentezlenir. 25(OH) D yarılanma ömrü 2-3 haftadır. Uzun yarı ömrü nedeniyle 25 (OH) D, D vitamini düzeyini değerlendirmede kullanılacak en güvenilir yoldur. 25 (OH) D, kemik ve bağırsakta aktiviteye sahiptir fakat bu aktivite vitamin D’nin en aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D’nin (1,25 (OH)<sub>2</sub>D) % 1’inden azını oluşturur. Son olarak böbrekte (1 alfa hidroksilaz ile) biyolojik olarak aktif formu olan ve kalsitriol olarak bilinen 1,25 (OH)<sub>2</sub>D’ye dönüşür. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D’nin yarı ömrü 4 ile 6 saattir.<sup>220</sup>

1,25 (OH)<sub>2</sub>D, hedef hücrelere girer, D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanır ve retinoik asit reseptörü (RXR) ile etkileşime yol açan konformasyonel bir modifikasyonu indükler. VDR, steroid-tiroid-retinoid asit reseptör süper ailesinin hücre içi bir polipeptit parçasıdır. Hücre DNA’sını hedeflemek için VDR/VDR homodimerleri veya VDR/RXR heterodimerleri olarak bağlanarak özel protein sentezlerine yol açar. D vitamininin en bilinen işlevi, kalsiyum ve fosfat serum seviyeleri arasındaki dengeyi sağlayarak kemik sağlığını iyileştirir. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D’nin hücre içi VDR’ye bağlanması 900’den fazla geni düzenler.<sup>221-223</sup>

Paratiroid hormon (PTH) artışı (çoğunlukla plazma kalsiyum konsantrasyonundaki düşüşe bağlı olarak) ve hipofosfatemi, 1 alfa hidroksilazı uyatarak 1,25 (OH)<sub>2</sub>D üretimini artırır.<sup>224</sup>

D vitamininin en önemli biyolojik rolü, enterosit farklılaşmasını ve bağırsakta kalsiyum emilimini sağlayarak, kalsiyum dengesini düzenlemektir. Paratiroid bez, hipokalsemiye iyonize kalsiyumun plazma seviyesini algılayıp PTH salgılar. PTH, böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimini uyararak 1,25 (OH)<sub>2</sub>D üretimini artırır.<sup>225</sup>

Batılı yaşam tarzı, kapalı alanlarda daha fazla zaman geçirme ve güneş kremi kullanımı olmak üzere artan güneşten kaçınma davranışları olan ülkelerde D vitamini eksikliği sık gözlenmektedir. D vitamini eksikliği dünya çapında yaygındır. D vitamini eksikliği genel olarak <20 ng/ml seviyeler olarak tanımlanır. Gebe ve emziren anneler ve onların yeni doğan bebekleri özellikle yüksek D vitamini eksikliği riski altındadır. ABD’li gebe kadınların ulusal olarak temsili bir örneğinde, gebelerin % 69’unda 25-hidroksivitamin D seviyeleri düşük (yani ≤30 ng / mL) seviyelerdeydi. D vitamini eksikliği, astım ve alerji prevansında artışa katkıda bulunur.<sup>226-228</sup>

D vitamini son zamanlarda fizyolojik homeostazın sürdürülmesi için gerekli görülmektedir. D vitamini eksikliği, kanser, hipertansiyon, bulaşıcı, otoimmün, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklarla dâhil olmak üzere çok çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirildi.<sup>221,222</sup>

Gelişmiş ülkelerde yaygın olmayan hastalıklar olmasına rağmen, şiddetli D vitamini eksikliği bebeklerde veya çocuklarda raşitizme ve yetişkinlerde osteomalaziye neden olabilir. Bununla birlikte, subklinik D vitamini eksikliği daha yaygındır ve osteoporoz ve daha yüksek düşme veya kırık insidansı ile ilişkili olabilir. Kemik mineral birikimi hamilelikte, özellikle üçüncü trimesterde başlar.<sup>229</sup>

İnsanlarda kemik kütlesi, doğumdan yetişkinliğe kadar yaklaşık 40 kat artar ve en yüksek kemik kütlesinin % 90’ı yaşamın ikinci on yılının sonunda elde edilir. Çocukluk ve ergenlik, kemik mineral birikimi için kritik dönemlerdir.<sup>230,231</sup>

Camargo tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, kordon kanı 25 (OH) D seviyesi ile 3 ayda üst solunum yolu enfeksiyonu geliştirme riski ve 15 aylıkken hışıltılı solunum arasında ters bir ilişki bulunmuştur.<sup>232</sup>

25 (OH) D <20 ng/mL ile doğan yenidoğanlar, 25 (OH) D > 30 ng/mL’ye kıyasla, 1 yaşında altı kat daha yüksek RSV ile ilişkili bronşiolit riskine sahipti.<sup>233</sup>

2017’de 25 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, D vitamini takviyesinden sonra akut solunum yolu enfeksiyonu insidansının azaldığını göstermiştir ve bu, şiddetli D vitamini eksikliği olan hastalardı (<10 ng / mL).<sup>219</sup>

Bununla birlikte, D vitamini eksik annelerden doğan bebekler, erken bebeklik döneminde D vitamini desteği almamışsa, 8 haftalık yaşamdan sonra D vitamini eksikliği yaşayabilir.<sup>234</sup>

Bebeklerin sadece bebek bezi giyerek haftada 30 dakika veya tamamen giyinik halde haftada 2 saat güneş ışığına maruz kalmaları ile yeterli miktarda D vitamini alabildikleri bildirilmektedir.<sup>235</sup>

AAP, yaşamın ilerleyen dönemlerinde olası cilt kanseri riski endişesi nedeniyle, 6 aydan küçük bebeklerin doğrudan güneş ışığına maruz kalmamaları gerektiğini önermektedir. D vitamini takviyesi önermektedir.<sup>236</sup>

#### **2.1.4.6. Atopi ve İmmünolojik Faktörler**

Alerjik hastalıklar, birçok bölgede hala artan prevalansları, hastaların fiziksel ve psikolojik sağlığı üzerindeki etkileri, hastaların yaşam kalitesine negatif etkileri ve sosyoekonomik sonuçları nedeniyle büyük endişe kaynağıdır.<sup>237</sup>

Atopi, astım, dermatit, gıda alerjileri veya rinit gibi alerji ile ilgili hastalıkların gelişiminin genetik yatkınlık önemlidir.<sup>238</sup>

Atopi, gelişmiş ülkelerde genel popülasyonun % 10 ile 30 arasında olduğu tahmin edilen önemli bir bölümünü etkiler. Atopik bireylerin yaklaşık % 80'inde, ortalama popülasyonun sadece % 20'sine kıyasla, ailede alerji öyküsü vardır. Monozigotik ikizlerde ise sadece % 50 uyum vardır. Atopik hastalıklara yatkınlık genetikdir.<sup>239</sup>

Bu hastalıklar, çevresel alerjenlere verdikleri abartılı bağışıklık yanıt ile tanımlanır ve sonunda alerjene özgü IgE üretimi ile ilişkilendirilir. Genetik faktörler ve çevresel ajanlar, alerjene özgü IgE duyarlılığını belirler.<sup>240</sup>

Belirli bir alerjene karşı IgE duyarlılığı, alerjene maruz kalma üzerine mutlaka klinik reaktivite ile sonuçlanmaz ve bu tür tanımlanmış “atopik” çocukların bir kısmında herhangi bir alerjik hastalık gelişmez.<sup>241</sup>

Atopik hastalıklar sıklıkla atopik bir yürüyüş olarak gelişir.<sup>242</sup> Semptomlar atopik dermatit (AD) ve gıda alerjisinin gelişmesiyle başlayan ve ardından alerjik rinit ve astım ile devam eden bir süreci izleyebilir.<sup>243</sup>

Çok sayıda kanıt, çocuklarda astım için önemli bir risk faktörü olarak kişisel atopi geçmişinin rolünü desteklemektedir.<sup>244</sup> Hava yolu iltihabı, astımın belirgin bir özelliğidir. Alerjik astım, bronşta lokalize atopinin bir belirtisidir.<sup>245</sup>

Alerjik astım gelişiminin immünolojik temeli, artan sayıda eozinofil ve IIL-4, IL-5 ve IL-13 üreten CD4 + T hücreleri ile karakterize inflamasyon ile infiltre olmuş akciğerlerde dengesiz bir Th2 yanıtıdır.<sup>246,246</sup>

Th2 lenfosit yanıtlarına eşlik eden enflamatuvar infiltrat, esas olarak eozinofillerden oluşur, ancak aynı zamanda mast hücreleri, bazofiller, nötrofiller, monositler ve makrofajları da içerir. Bu duyarlılaşma genellikle atopik dermatit (egzama), alerjik rinokonjunktivit ve gıda alerjisi gibi diğer klinik atopi belirtileri ile ilişkilidir. Th2 lenfosit yanıtlarına eşlik eden enflamatuvar infiltrat, esas olarak eozinofillerden oluşur, ancak aynı zamanda mast hücreleri, bazofiller, nötrofiller, monositler ve makrofajları da içerir.<sup>247</sup>

Bunu desteklemek için, TH1 sitokinlerini (örn. IFN-g) indüklediği ve eozinofilleri ve IL-4 üreten Th2 hücrelerini baskıladığı bilinen eksojen IL-12 ile tedavi edilen fareler, azalmış pulmoner inflamasyon ve azalmış antijen kaynaklı hava yolu aşırı duyarlılığı gösterdi.<sup>248</sup>

B hücreleri tarafından IgE üretimi, adaptif IL-4 ile indüklenen Th2 bağışıklığının bir ayırt edici özelliğidir ve genellikle inflamasyonlu hava yolunda mast hücrelerinin ve bazofil infiltratlarının rol oynadığını gösterir.<sup>246</sup>

T2 tipi inflamasyon, akarlar, mantarlar, evcil hayvanlar ve polenler gibi çevresel alerjenlere karşı duyarlılıkla ilişkili olarak çocukların % 80'inden fazlasında ve astımlı yetişkinlerin çoğunda görülür.<sup>249,250</sup>

Annenin sigara içmesi, özellikle nonatopik çocuklarda 6 yaşında artan hışıltı oranlarıyla ilişkilidir.<sup>251,252</sup>

Çocukluk çağı enfeksiyonları ve belirli mikrobiyal antijenlere maruz kalma, alerji ile güçlü bir negatif korelasyon oluşturur, bu nedenle batı dünyasından alerjik yükün artması sıklıkla çocukluk çağı enfeksiyonlarının azalması ile ilişkilendirilen “Hijyen hipotezini” doğurdu. Hijyen hipotezi, son birkaç on yılda sanayileşmiş dünyada artan astım ve alerjik hastalık insidansını gösteren büyük epidemiyolojik verilere dayanmaktadır. Aynı dönemde, artan antibiyotik kullanımı, gelişmiş hijyen tutumu ve şehirleşme, muhtemelen çocuklukta daha önce yaygın olan enfeksiyonlara, çeşitli çevresel mikroorganizmalara ve bunların ürünlerine maruz kalmayı azaltmıştır.<sup>253,254</sup>

Bu olaylar, mikrobiyolojik çeşitlilik ve hijyen hipotezi olarak da bilinen atopik hastalık arasında ters bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.<sup>255</sup> Son 50 yılda,

sanayileşmiş ülkelerde saman nezlesi, astım, egzama ve gıda alerjileri dahil olmak üzere bağışıklık aracılı ve iltihaplı hastalıklarda bir artış yaşandı.<sup>256</sup>

Alerjik koşullardaki bu ani artış, aşılar, antimikrobiyaller ve hijyen uygulamalarındaki tıbbi gelişmelerin etkisiyle, dünya çapında bulaşıcı hastalıkların insidansında düşüş olmasından dolayıdır.<sup>257</sup>

#### 2.1.4.7. Polenler

Alerjenler, spesifik IgE antikorları ile reaksiyona girerek alerjik bir duruma neden olan antijenlerdir. Çok çeşitli hayvanlardan, böcekler, akarlar, bitkiler veya mantarlardan kaynaklanırlar.<sup>258,259</sup>

Havadaki biyolojik parçacıklar rüzgâr, yağmur, mekanik faktörlerle ana kaynaklarından havaya salınırlar. Parçacıklar havaya fırlatıldıktan sonra, serbestleşme noktasından uzaklaştıkça konsantrasyonları azalır. Parçacık dağılımı büyük ölçüde havanın hareketine, türbülansa ve havadaki tüm parçacıklar için geçerli olan fiziksel yasaları takip eden termal konveksiyona bağlıdır.<sup>260</sup>

Taşınma şekline bağlı olarak, anemofil ve entomofil polenler ayırt edilebilir. Aerodinamik bir biçime sahip olan anemofil polenler rüzgârla taşınır ve büyük miktarlarda yayıldıklarından büyük bir tehlike oluştururlar, uzun mesafeler (yüzlerce kilometre) seyahat edebilirler ve sonuç olarak polen kaynağından uzaktaki kişileri etkileyebilirler. Ancak polen emisyonuna en yakın olan hastalar genellikle en şiddetli semptomları gösterirler. Entomofil polenler, böcekler tarafından taşınan, renkli ve parfümlü çiçeklerin çektiği, erkekten dişi çiçeğe kadar olan polenlerdir.<sup>261,262</sup>

Son yıllarda, park ve bahçelerde, halka açık yerlerde ve işyerlerinde ve evlerde süs bitkilerinin artan kullanımı, yeni aeroalerjen kaynakları sağladı.<sup>263</sup>

Polenin boyutu ortalama olarak 10 ile 100 µm arasında değişmektedir. Bu, burun deliklerinde ve özellikle de gözlerde birikimini açıklar. Polen alerjisi olan hastaların çoğu rinokonjunktivitten muzdariptir.<sup>264</sup>

Alerjik rinit ve astımın devam etmesine neden olabilmekte ve/veya buna katkıda bulunmaktadır.<sup>265</sup>

Polen alerjisinin dikkate değer bir klinik etkisi vardır. Çoğu gelişmiş Avrupa ülkesi olmak üzere 15 ülkeyi kapsayan bir çalışmada, çimen poleni alerjisi % 16,9'luk bir oran ile en yaygın solunum yolu alerjenlerinden biri olduğu saptanmıştır.<sup>266</sup>

#### 2.1.4.8. Akarlar

Ev tozu akarları, epidemiyolojik olarak astım gelişimi ve alevlenmeleri ve alerjik rinit ile ilişkilendirilmiştir. ABD’de bir doğum kohortunda, 10 µg/g seviyelerde toz akarı alerjenlerine erken maruz kalma, 7 yaşında artmış astım ve hışıltı riski ile ilişkiliyken, daha düşük seviyeler’e (2 ila <10 µg/g) maruziyet ise artan alerjik rinit riski ile ilişkiliydi.<sup>267</sup>

Ev içi başlıca akar türleri Dermatophagoides ve Euroglyphus, özellikle şiltelerde, yastıklarda, halılarda veya yumuşak oyuncaklarda bol miktarda bulunur. Sıcak (20°C’nin üzerinde) ve nemli koşullarda (% 80 bağıl nem) büyümeleri maksimumdur. Nem % 50’nin altına düştüğünde akarlar kurur ve ölür.<sup>268,269</sup>

Bir gram ev tozu başına 100 akar (veya gram toz başına 2 µg Der p 1) bir bebeği duyarlı hale getirmek için yeterlidir. Tozdaki akar sayısı ne kadar fazlaysa, hışıltılı solunumun ilk atağı o kadar erken gelişir.<sup>249</sup>

#### 2.1.4.9. Küfler

Küfler, havalandırma/iklimlendirme kanallarında ve su borularında büyüyebilirler. Evlerdeki mikroskopik mantarlar, tüm yıl boyunca spor üretebilir ve kalıcı semptomlardan sorumludur. Küfler ayrıca bitkiler üzerinde, hayvan/sebze atıkları, mobilyalar, duvar kâğıtları, yatak tozu ve yumuşak oyuncaklar üzerinde de gelişir.<sup>259</sup>

Epidemiyolojik çalışmalar ve meta-analizler, atopi ne olursa olsun, iç mekân rutubetinin/küfünün artmış astım gelişimi ve alevlenmeleri, mevcut ve her zaman astım tanısı, nefes darlığı, hışıltı, alerjik rinit, egzama ve üst solunum yolu semptomları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>270</sup>

İtalya’da küf ve rutubet maruziyetinden yaşamın erken döneminde kaçınmanın, çocuklarda hışıltıyı % 6, astım, öksürük ve balgamı % 4, rinokonjonktiviti % 4 azalttığı, ergenlerde ise hışıltıyı % 4, astımı ise % 6 azaltacağı gösterildi.<sup>271</sup>

En çok araştırılan alerjenik mantarlar Alternaria, Aspergillus, Botrytis, Cladosporium, Epicoccum, Fusarium ve Penicillium’dur.<sup>272</sup> İğ E aracılı mayalara duyarlılaşma, özellikle atopik dermatitte gösterilmiştir.<sup>273-275</sup>

#### 2.1.4.10. Kedi ve Köpek antijenleri

Evcil hayvanların sayısı ve çeşitliliği, özellikle batı ülkelerin kentsel çevrelerinde, son 30 yılda önemli ölçüde artmıştır. Pek çok Avrupa ülkesinde, her dört konuttan birinin kediye sahip olduğu tahmin edilmektedir. Köpekler daha da fazla bulunur. Köpekler ve salgıları, alerjik reaksiyonlara neden olabilen güçlü alerjenler taşıyabilir veya içerir.<sup>276</sup>

Kediler ve köpekler astım, rinit veya rinokonjunktivit, öksürük, ürtiker ve anjiyoödem neden olacak önemli alerjen kaynağıdır. Kedi alerjenlerinin başlıca kaynakları kedilerdeki yağ bezleri, tükürük ve perianal bezler olmakla beraber ana rezervuarı kürktür. Ana kedi alerjeni (Fel d 1) havada 2,5 µm'den daha düşük partiküllerle taşınır ve uzun süre havada kalabilir. Fel d 2 ise bir başka önemli alerjendir.<sup>268,277</sup> Ana köpek alerjeni (Can f 1) esas olarak köpeğin kürkünde bulunmakla beraber tükürük, cilt ve idrarında da bulunabilir. Bu alerjen, havadaki parçacıklar içinde taşınabilir.<sup>278,279</sup> Kedi ve köpeklere alerjisi olan hastalar, farklı hayvanlardan gelen alerjenlere karşı da sıklıkla IgE reaktivitesi gösterirler.<sup>280,281</sup>

#### 2.1.4.11. Hamam böceği

4500 hamam böceği türünden 4'ünün zararlı olduğu bilinmektedir: *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana* ve *Supella longipalpa*.<sup>282</sup>

Hamam böceği alerjeni, gastrointestinal salgılarda ve ayrıca kitin kabuğunda bulunur. Alerjen, havayla taşınmayan büyük parçacıklar halinde dağıtılır. Hamam böcekleri, saklanma yerlerinde kümelenme ve karanlıkta yiyecek arama eğilimindedir. Gün içinde hamam böceklerinin görülmesi, çok büyük sayılarda bulunduklarını düşündürür. Alerjen genellikle istila edilmiş bir evde dağılmıştır.<sup>283</sup>

Hamam böcekleri ve astım üzerine yapılan çalışmaların çoğu şehir içi ortamlara odaklanmış olsa da, hamam böcekleri, insanların sosyoekonomik statülerinden bağımsız olarak banliyö ve kırsal ortamlarda bulunan binalarda da bulunabilir.<sup>282</sup>

#### 2.1.4.12. Kemirgenler

Tavşanlar (*Oryctolagus cuniculus*, Ory c) ve kobaylar, hamsterler, sıçanlar (*Rattus norvegicus*, Rat n), fareler (*Mus musculus* vb.) ve gerbil gibi diğer kemirgenler güçlü

duyarlılaştırıcılarıdır. Post, idrar, serum ve tükürükte allerjenler bulunur. Kemirgenler arasında çapraz duyarlılıklar yaygındır.<sup>284,285</sup>

### 2.1.5. Hışılı Fenotipleri

Okul öncesi çocuklar arasında hışılı ve astım, başlangıç yaşı, semptomların ifadesi, atopik özelliklerin varlığı, tedavi yanıtı ve uzun vadeli sonuçları bakımından farklılık gösteren birçok fenotipi olan heterojen durumlardır.<sup>27,286,287</sup>

Erken yaşta hışılı solunum fenotiplerinin değişken ifadesi hastaların değerlendirilmesini ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Farklı fenotipik özelliklerin ve hastalık ekspresyon kalıplarının tanınması, tekrarlayan hışılının okul öncesi çocukta gelecekteki astım tanısına rehberlik edebileceği, bunları tahmin etmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir.<sup>288</sup>

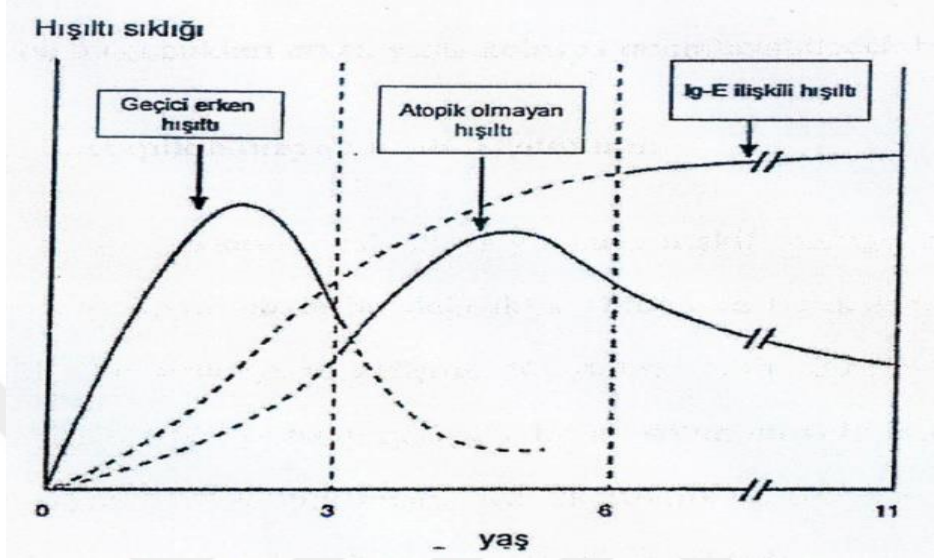
Tucson Çocuk Solunum Çalışma Grubu Mayıs 1980 ile Ekim 1984 yılları arasında 1246 yenidoğan'ın kaydedildiği prospektif bir çalışmada, takip sonucu ilk 3 ve 6 yılda hışılı semptomlarının varlığına bağlı olarak dört farklı hışılı fenotipi tanımlandı. Bu en eski sınıflandırmadır. Bu sınıflamaya göre:<sup>27</sup>

- Hışılısız çocuklar (% 51) - Hiç hışılısı olmayan tamamen sağlıklı çocuklar.
- Erken geçici hışılı (% 20) - 3 yaşından önce hışılısı olan ama 6 yaşında hışılısı olmayan çocuklar.
- Persistent hışılı çocuklar (% 14) - 3 yaşından önce hışılısı başlayan 6 yaşında hışılısı halen devam eden çocuklar.
- Geç başlangıçlı hışılı çocuklar (% 15) - 3 ile 6 yaş arasında hışılısı olan çocuklar.

Tucson kohortunun sonraki ileriye dönük çalışmaları, üç hışılı grubunun tanımlarının yeniden düzenlenmesine neden oldu:<sup>289-291</sup>

- Geçici hışılı fenotipi - yaşamın ilk yılında başlayan ve okul öncesi dönemde düzelen hışılı. Azalmış akciğer fonksiyonu, dar bir intrapulmoner havayolu, annenin gebelik süresince sigara kullanması, kreşe gitme ve kardeş sahibi olma ile ilişkilendirilmiştir.
- Nonatopik kalıcı hışılı fenotipi - infant dönemde başlayıp okul çocukluğu ortası dönemde hışılının kaybolması. Alerjik duyarlılık ve metakolin aşırı duyarlılığında kayıp ile ilişkilendirilmiştir.

- IgE ilişkili/ atopik persistant hışıltı fenotipi- infant dönemde başlayıp yaşla birlikte görölme sıklığı artar. Kişisel ve ailevi atopi öyküsü, metakolin aşırı duyarlılığı, akciğer fonksiyon gelişiminin yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir.



Şekil 6. Tucson çalışmasına göre hışıltı fenotiplerinde yaşlara göre hışıltı sıklığı<sup>289</sup>

**Geçici hışıltı:** Yaşamın ilk 2-3 yılında hışıltı şikâyeti olan birçok çocukta bu tür birkaç atak olur ve 3 yaşından sonra hışıltı olmaz. Yaşamın ilk yılında hışıltılı solunum gelişen çocukların % 80'inden fazlası bu kategoriye girer. İkinci yılda hışıltılı solunum gelişenlerin yaklaşık % 60'ı ve üçüncü yılda hışıltılı solunum gelişenlerin % 30-40'ı da bu gruptadır.

Bu çocukların ileriye dönük olarak incelendiklerinde, ailede astım öyküsü, atopik dermatit, eozinofili, yüksek IgE seviyeleri veya alerjik diyatezin başka herhangi bir belirtecine sahip olmaları daha olası değildir. Tucson Çocuk Solunum Çalışmasında (Tucson Children's Respiratory Study, TCRS) bulunan bu durum için ana risk faktörleri, herhangi bir ASYE hastalığı gelişmeden önce düşük akciğer fonksiyonu seviyeleri, hamilelik sırasında annenin sigara içmesi ve daha genç bir annedir.

TCRS'nin önemli bir bulgusu, bu çocukların doğumda sahip oldukları düşük akciğer fonksiyonu seviyelerinin, akranlarına göre zamanla düzeldiği, ancak büyüme yıllarında hiç hışıltılı nefes almayan çocuklara yetişemediğidir.

Bu grup çocuklarda, yaşamın ilk 6 yılında hiç hışıltılı solunum bildirimi olmayan çocuklara kıyasla 11 ve 16 yaşlarında daha fazla hışıltılı solunum görülmedi.

Bu çocukların yetişkin yaşamında ne olacağını tahmin etmek zordur, ancak daha küçük hava yolları nedeniyle özellikle sigara içmeye başarlarsa kronik obstrüktif akciğer hastalığı geliştirme riski artmış olabilir.<sup>292</sup>

**Atopik hışıltı;** Son 20 yılda birçok başka çalışmanın da gösterdiği gibi, TCRS’de atopik astım geliştirmeye devam edecek çocukların çoğu ilk semptomlarını yaşamlarının ilk 6 yılında göstermiştir.<sup>293</sup>

Bu çocuk grubu erken atopik hışıltı ve geç atopik hışıltı olarak 2 alt gruba ayrıldı. Erken atopik hışıltı, semptomları yaşamın ilk 3 yılında başlayanlar, geç atopik hışıltı ise semptomları 3 yaştan sonra başlayanlardır.

Her iki grup 6 yaşında yaygın aeroallerjenlere karşı eşit derecede duyarlıydı, ancak semptomları 3 yaşından önce başlayan grup, 6 ve 11 yaşlarında en düşük akciğer fonksiyon seviyelerini ve en yüksek IgE düzeylerini gösteren gruptu. Bu çalışmalarda, semptomların ilk 3 yaşta başlaması, tekrarlayan havayolu darlığı ve akciğer fonksiyonlarının azalması, allerjene erken duyarlılığın önemli risk faktörü olduğu örülmektedir.<sup>4</sup>

**Nonatopik hışıltı:** İkinci bir grup çocuk, erken yaşamda bir ASYE geçirdikten sonra yaşamın üçüncü yılından sonra hışıltılı nefes almaya devam eder. Başlangıçta ısrarcı hışıltı dediğimiz bu grup kendi içinde heterojendir. Bu çocuklar 6 yaşında yaklaşık % 60’ı atopiktir ve % 40’ı nonatopiktir.<sup>27</sup>

Bu nonatopik hışıltılı çocuklardan akut alt solunum yolu hastalıkları geçirip etyolojisinde RSV olanlar, 6 yaşında hışıltılı solunum olasılığının 3 ila 5 kat daha fazla olduğunu, ancak bu artmış riskin yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığını ve 13 yaşında neredeyse önemsiz olduğu görüldü.

Erken yaşamda RSV etyolojili akut ASYE’si olan ve 3 yaşından sonra hışıltılı nefes almaya devam eden çocukların, diğer çocuklara göre atopik olma olasılığının daha yüksekti.

Bu sonuçlar, nonatopik hışıltıların viral enfeksiyonla ilişkili olarak akut hava yolu tıkanıklığı geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu, çünkü bu artmış riski belirleyen hava yolu tonusunun kontrolünde bir değişikliğe sahip olduklarını ve tonustaki bu anormalliğin yaşla birlikte azalabileceğini düşündürdü.<sup>294</sup>

### **Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC),**

ALSPAC, Birleşik Krallık'ta nüfus temelli bir kohortun ileriye dönük boylamsal bir çalışmasıdır. 8594 çocuğun, doğum ile altı ay arasında ve yine 30 ile 42 ay arasında çocuk hışıltılı anne raporlarına baktı.

Akciğer fonksiyonu ve alerjen duyarlılığı gibi objektif ölçümlerin dahil edilmesi ve daha sofistike istatistiksel yöntemlerin kullanılması, verilerin Tucson çalışmasına göre daha fazla zaman noktasında ve daha kısa aralıklarla toplanması Tucson sınıflandırmasına ek olarak uzun süreli erken hışıltı ve orta başlangıçlı hışıltı olarak adlandırılan iki fenotipin eklenmesine yol açtı. Avon sınıflaması:<sup>295</sup>

- Asla/Seyrek hışıltı (% 59)
- Geçici erken hışıltı (% 16)
- Uzamış erken hışıltı (% 9)
- Orta başlangıçlı hışıltı (% 3)
- Geç başlangıçlı hışıltı (% 6)
- Persistent hışıltı (% 7)

### **Multizentrische Allergiestudie (MAS) and Protection against Allergy: Study in Rural Environments (PASTURE)**

Bu çalışmayla, sağlıklı Alman bebekleri ve kırsaldaki Avrupalı çocukların yaşamın ilk altı yılında izlenen iki kohortun gizli sınıf analizlerini kullanarak iyi huylu, semptomatik ve şiddetli atopi fenotiplerini tanımlandı. Bu kohortlardaki çocukların sadece % 5'inde şiddetli atopi fenotipi bulunmasına rağmen, % 20'lik bir kısmı astım ile ilişkiliydi.<sup>296</sup>

### **Mechanisms of the Development of ALLergy (MeDALL)**

MeDALL veritabanı, 14 Avrupa kohortundan 44.000'den fazla katılımcıdan veri toplamaktadır. Aeroalerjenlere karşı polisensitizasyonun değil, fakat monosensitizasyonun, erken yaşamda astım semptomlarının başlamasına ve diğer alerjik komorbid hastalıkların (örn., Rinit, egzama gibi) varlığına bağlı olduğu bulundu. Araştırmacılar, viral enfeksiyonların okul öncesi astım benzeri semptomların prediktif değerini karıştırmış olabileceğini varsayarak, küçük çocuklarda astım riski için bir tahmin algoritması geliştiremediler.<sup>297</sup>

### **Canadian Asthma Primary Prevention Study (CAPPS)**

CAPPS, doğumdan 15 yaşına kadar takip edilen, alerjik hastalığı olan birinci derece akrabaları nedeniyle astım için yüksek risk olarak kabul edilen ve birincil önleme müdahalesi uygulanan 545 bebekten oluşan bir kohortta düşük progresif hışıltı (% 69), erken geçici hışıltı (% 10) ve erken persistant hışıltı (% 21) olmak üzere üç hışıltılı solunum fenotipi tanımlamıştır.<sup>298</sup>

### **Urban Environment and Childhood Asthma (URECA)**

Doğumdan yedi yaşa kadar takip edilen 442 çocuktan oluşan yüksek riskli, şehir içi kohortta, gizli grup karışık modelleri kullanılarak, beş hışıltılı solunum fenotipi tanımlandı:<sup>299</sup>

- Düşük hışıltı/düşük atopi,
- Düşük hışıltı/yüksek atopi,
- Geçici hışıltı/düşük atopi,
- Yüksek hışıltı/düşük atopi,
- Yüksek hışıltı/yüksek atopi

Erken dönem çevresel maruziyetlerin bu fenotipleri farklılaştırdığı bulunmuştur.<sup>299</sup>

### **Semptom Temelli Fenotipler**

Geriye dönük tanımlanan epidemiyolojik fenotipler yerine, ileriye dönük uygulanabilen ve tedavi kararında yararlı olan hışıltı fenotipleri tanımlanmıştır.

Avrupa Solunum Derneği semptom temelli iki fenotip tanımlamıştır:<sup>36</sup>

- Epizodik (viral) hışıltı - Arada hışıltının olmadığı ayrı zaman aralıklarında genellikle viral enfeksiyonları ile ilişkilendirilen hışıltının geliştiği bir tanımdır.
- Çoklu tetikleyicili hışıltı - Virüs, alerjen, egzersiz ve sigara dumanı gibi tetikleyicilerin hem ayrı ayrı hışıltı semptomları sırasında hem de epizotlar arasında gösterildiği fenotiptir.

### **Trousseau hışıltı fenotipleri**

Fransa'daki Trousseau Astım Programına tekrarlayan hışıltı ile takip edilen 36 aylıktan küçük 551 çocuğun kesitsel analizinde, epidemiyolojik ve semptom temelli fenotiplerle benzerlikleri olan, üç hışıltılı solunum fenotipi tanımlanmıştır.<sup>300</sup>

- Hafif epizodik viral hışıltı (% 59,3)
- Kontrolsüz hışıltı (% 28,5)
- Atopik çoklu tetikli hışıltı (% 12,2)

### **2.1.6. Tekrarlayan Hışıltılı Çocuklarda Astım İçin Risk Faktörleri**

Astım semptomları erken çocukluk döneminde heterojendir.<sup>301</sup> Erken yaşamda farklı astım alt tiplerinin belirlenmesi, astım gelişiminin potansiyel yollarını incelemek için önemlidir.<sup>302</sup> Astım riski taşıyan çocukların doğum kohortunda, yaşamın ilk 3 yılında hışıltılı solunum ataklarının % 90'ında viral bir etiyoloji tespit edilmiştir.<sup>90</sup>

Viral solunum yolu enfeksiyonları, uzun zamandır küçük çocuklarda, tipik olarak RV ve RSV olmak üzere hışıltılı solunum gelişiminin en sık tetikleyicisi olarak tanımlanmıştır.<sup>303</sup> Okul öncesi yıllarda hışıltılı solunum atakları yaşayan çocuklarda, hışıltılı solunum paternleri ile akciğer fonksiyonu seviyeleri 6 yaşında belirlendi ve 16 yaşında tekrar değerlendirildiğinde önemli ölçüde değişmediği görülmüştür.<sup>304</sup>

Aslında, yetişkinliğe kadar devam eden astımın en iyi belirleyicileri, erken başlangıç yaşı, ev tozu akarlarına karşı hassasiyet, azalmış akciğer fonksiyonu, ve çocukluk çağında tedaviden bağımsız olarak bronşiyal aşırı duyarlılığın varlığıdır.<sup>305</sup>

Astımı olan daha büyük çocukların, astımı olmayan çocuklara göre daha düşük akciğer fonksiyonu seviyeleri mevcuttur.<sup>306</sup> Yaşamın erken dönemlerinde viral solunum yolu enfeksiyonları, tekrarlayan hışıltı ve nihayetinde çocukluk çağı astım gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>307</sup>

Büyük kohortlardan elde edilen verileri kullanarak, astım gelişimi riski yüksek olan çocukları ileriye dönük olarak tanımlamaya yardımcı olacak birkaç model geliştirilmiştir. TCRS'den elde edilen verilere dayanarak, API, 6 yaşına kadar inatçı astım olasılığını tahmin etmeye yardımcı olmak için geliştirildi.<sup>308</sup>

**Tablo 2. Astım prediktif index**

| <b>Majör Kriterler</b>                  | <b>Minör Kriterler</b>               |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| 1) Anne veya babada doktor tanılı astım | 1) Doktor tanılı alerjik rinit       |
| 2) Doktor tanılı atopik dermatit        | 2) Soğuk algınlığı ilişkisiz hışiltı |
|                                         | 3)Eozinofili ( $\geq$ % 4)           |

Majör kriterleri, hekim tarafından teşhis edilen atopik dermatit veya ebeveynlerin en az birinde hekim tanılı astımdı. Minör kriterler, hekim tarafından tanısı konulmuş alerjik rinit, soğuk algınlığı ilişkisiz hışiltılı solunum ve periferik kanda eozinofilidir ( $\geq$ % 4).<sup>309</sup>

API, TCRS kohortunda yaşamın ilk üç yılında en az bir kez hışiltılı solunumu olan çocuklarda majör ve minör kriterleri temel alarak ‘katı’ ve ‘gevşek’ indeks geliştirilmiştir. Pozitif bir gevşek indeks, yaşamın ilk üç yılında ailenin ifadesi ile en az bir hışiltısı olan çocukların, bir majör veya iki minör kriteri karşılaması olarak tanımlandı. Pozitif katı bir indeks, bu kriterlerin tekrarlayan hışiltısı olan çocukta olması olarak tanımlandı. Pozitif gevşek indeksi olan çocukların 6, 8, 11 veya 13 yaşında, sonraki bir ankette aktif astıma sahip olma olasılığı dört kat daha yüksekti (duyarlılık % 42, özgüllük % 85). Pozitif katı indeksi olan çocukların, okul çağındaki bu anketlerden en az birinde aktif astım olma olasılığı yedi kat daha yüksekti (duyarlılık % 16, özgüllük % 97).<sup>308,310,311</sup>

Sonraki zamanlarda Expert Panel Report 3 (EPR3) ile 2007 yılında var olan kriterler besin alerjisi, inhaler alerjenler gibi yeni kriterlere göre yeniden düzenlemiş ve ‘Modifiye Astım Öngörü İndeksi (mAPI)’ oluşturulmuştur. Pozitif bir mAPI için, 3 yaşında veya daha küçük bir çocuk, 1 majör veya 2 minör kriterle sahip olmanın yanı sıra bir önceki yıl en az 4 hışiltı atağı yaşamış olmalıdır. Yüksek riskli bir kohortta, pozitif bir mAPI gelecekteki astım büyük ölçüde (örneğin, % 30 ön test olasılığından % 90 test sonrası olasılığa) artırdı.<sup>312</sup>

**Tablo 3. Modifiye astım prediktif index (mAPI)**

| <b>Majör kriterler</b>                | <b>Minör kriterler</b>                        |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Doktor tanılı anne veya babada astım. | Soğuk algınlığı ilişkisiz hışiltı             |
| Doktor tanılı atopik dermatit         | Periferik yaymada eozinofili ( $>$ %4)        |
| Inhaler alerjen duyarlılığı           | Gıda alerjisi (süt, yumurta veya yer fıstığı) |

Pediatric Astım Risk Skoru (PARS), 762 çocuktan oluşan bir doğum kohortunda astım sonuçlarını tahmin etmek için Cincinnati Çocukluk Çağı Alerjisi ve Hava Kirliliği Çalışmasından (Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study, CCAAPS) elde edilen veriler kullanıldı.<sup>313</sup>

Ebeveyn astımı, egzama ve hışıltılı solunumun yanı sıra, astımı olan çocukları öngören diğer faktörler arasında erken hışıltılı solunum, 2 veya daha fazla yiyeceğe veya aeroalerjenlere duyarlılık ve Afrika Amerikan ırk yer alıyordu. PARS, hafif ile orta derecede astımı olan çocukları tahmin etmede API'den daha iyi performans göstermiştir. Dört yaşına kadar olan çocuklarda değerlendirilen ve okul çağına göre astım teşhisi öngörülen 12 astım tahmin modelinin sistematik bir incelemesidir. Prediktörlerden bazıları, komorbid atopik hastalık, ailede astım veya alerji öyküsü, eozinofili, toplam immünoglobulin E ve gıda veya aeroalerjen duyarlılığı gibi faktörleri içeriyordu.<sup>314</sup>

Astım risk faktörlerine baktığımız zaman, doğumda artan anne yaşının (> 30 yaş), daha genç anne yaşına kıyasla çocuklarda daha düşük astım riski ve daha yüksek yetişkin akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğunu gösteren sınırlı sayıda yayınlar mevcuttur.<sup>315,316</sup>

Annenin gebelik dönemi D vitamini kullanması astımdan korumaktayken,<sup>317</sup> annenin astım olması ve gebelik süresince astımının kötü kontrollü olması, astım riskini arttırmaktadır. Atopi, stres, obezite, genetik yatkınlık, allerjene maruziyet, iç ve dış hava kirliliği, tütün dumanı maruziyeti ve mesleki risk faktörleri gibi nedenler astım riskini arttırmaktadır.<sup>318-320</sup>

### **2.1.7. Hışıltılı Çocukta Tanı Yöntemleri**

Aile öyküsü, başlangıç yaşı, mevsimlerle ilişkisi, ne zamandan beri var olduğu, beslenme ile ilişkisi gibi ayrıntılı bir öykü alınması ayırıcı tanıyı daraltmak için çok önemlidir.<sup>38,321</sup> Dikkatli ve ayrıntılı bir fizik muayene çok önemli olmakla beraber, gerekirse bebekler ebeveynlerinin kucağında muayene edilmelidirler.<sup>322,323</sup> Vital bulgulardan oksijen saturasyonu için infant ve küçük çocuklarda nabız oksimetre ile takip önemlidir. Spesifik bir virüs veya bakteriden şüphe duyuluyorsa uygun tanısal testler yapılmalıdır. Kistik fibrozis düşünülüyorsa ter testi, immün yetmezlik için ise immünglobulin paneli alınabilir.<sup>324</sup>

Göğüs radyografisi, bronkodilatörlere yanıt vermeyen açıklanamayan hışıltılı solunum veya tekrarlayan hışıltılı solunum ile başvuran çocuklarda endikedir.<sup>38,325</sup> Düz film radyografi, akciğerin konjenital anomalilerini, parankimal akciğer hastalığını ve bazı yabancı cisimleri ve kardiyak anormallikleri tanımlayabilir.<sup>38</sup>

Yabancı cisim şüpesi ısrarla devam etmesi halinde bronkoskopi yapılabilir. Bronkoskopi, endobronşiyal lezyonlardan, mukozal inflamasyondan veya dinamik daralmadan kaynaklanan sıkışmayı ortaya çıkarır. Bronkoalveolar lavaj, enfeksiyon, hemosideroz veya aspirasyon teşhise yardımcı olabilir.<sup>326</sup>

Öykü veya fizik muayene astımı düşündürüyorsa, klinik kılavuzlar solunum fonksiyon testini önermektedir.<sup>327</sup> Okul öncesi çağıdaki (2-6 yaş) çocuklar, istemli solunum manevralarını, daha büyük çocuklar ve yetişkinlere kıyasla verimli bir şekilde gerçekleştiremedikleri için spirometri zor olarak görülmekteydi. Bununla birlikte, günümüzde daha iyi spirometri ekipmanlarının mevcudiyeti, kabul edilebilirlik ve tekrarlanabilirlik için değiştirilmiş kriterler ile eğitimli personel tarafından okul öncesi çocuklarda bile güvenilir spirometri testleri yapmak mümkündür.<sup>328-330</sup>

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hastaların Seçimi**

Çalışmamız prospektif bir çalışma olup Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 20 Eylül 2018 tarihli, 11 numaralı toplantıda, 3 numaralı karar ile onaylanmıştır. 16 Kasım 2018- 30 Nisan 2020 tarihleri arasında, önceki yıl çocuk acil polikliniğine hışıltı ile başvuran okul öncesi 132 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya kabul edilen çocuklar ve aileleri, çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirildi ve ailelerden çocuklarının çalışmaya katılımı ile ilgili onam alındı. Çalışma grubundaki çocuklar profilaktik olarak nazal ya da inhaler kortikosteroid kullanmamaktaydılar.

İlk yıl çalışma grubunu oluşturan 199 çocuk aranarak polikliniğe çağrıldı. İkinci yıl çalışmasına katılan 132 çocuk hastanın 12'si (% 9,09) 6 defa, 34'ü (% 25,75) 5 defa, 2'si (%1,51) 4 defa, 17'si (% 12,87) 3 defa, 67'si (% 50,75) ise 2 defa başvurmuş olup, ilk ve kontrol fizik muayeneleri yapılmış, boy ve kilo ölçümlerine, vital bulgularına (ateş, nabız, tansiyon, saturasyon) bakılmış ve anket soruları yöneltilip cevaplamaları sağlanmıştır.

#### **3.2. Veri Formu**

Çalışmaya alınan her hastanın ilk ve takip eden başvuruları için bilgilerin toplanabileceği veri formu oluşturuldu. Oluşturulan bu veri formuna tarafımıza başvuran hastaların detaylı bilgilerine ilaveten alerjik yatkınlık açısından kendileri ve ailelerinden alınan bilgiler kaydedildi.

Veri formu; cinsiyet, doğum tarihi, başvuru tarihi bilgilerinden sonra başvuru semptomları, perinatal ve erken çocukluk dönemi risk faktörleri, çevresel etkenler, sosyoekonomik faktörler, aile öyküsü, hışıltı ile ilgili özgeçmiş (modifiye ISAAC anketi) bölümlerini içermekteydi. Hastaların ayrıca fizik muayene ve mevcut ise laboratuvar bulguları veri formuna kaydedildi. Veri formu Ek 2'de gösterilmiştir.

İkinci olarak hışıltılı hastalardan viral etkenleri saptamak amacı ile nazofarengeal sürüntü örneği alındı.

**Başvuru semptomları:** Hışıltı, dispne, öksürük, rinit varlığı sorgulandı.

**Perinatal ve Erken Çocukluk Dönemi Risk Faktörleri:** Prematüre doğum öyküsü (<2500 gr doğum veya <37 hafta gestasyonel yaş), doğum şekli, kaçınıcı doğum olduğu, anne sütü ile beslenme süresi, influenza aşısı yapıp yapılmadığı, sigara maruziyeti, nöromotor gerilik, immün yetmezlik, kronik akciğer hastalığı, epilepsi, kalp hastalığı, GÖR veya başka bir kronik hastalık varlığı sorgulandı.

Ayrıca bir önceki sene başvurusundaki hışıltı atağının hayatında ilk veya tekrarlayan atak mı olduğu, bu şikâyet ile AS'ye başvurusunda hastaneye yatışı olup olmadığı, son bir yılda hışıltı nedeni ile hastane yatış öyküsü olup olmadığı soruldu.

Alerjik rinit, astım, atopik dermatit ve diğer alerjik tanılarının olup olmadığı soruldu.

**Çevresel Etkenler:** Kardeş sayısı, evde evcil hayvan varlığı, evcil hayvanı var ise cinsi, annenin gebelik ve postnatal dönemde sigara kullanımı, babanın sigara kullanımı soruldu. Hasta ve varsa kardeşin kreşe veya okula gidip gitmediği sorgulandı.

Yaşadıkları evin yapısı: müstakil/apartman dairesi, köy/şehir, zemin/en üst kat, güneş görüp görmediği, etrafında bahçe-ağaç varlığı ve sanayi-fabrika yakınında olup olmadığı soruldu.

Bir yaşına kadar doktor tanıli ilaç (D vit, demir ilacı ve probiyotik) kullanımı, son bir yılda geçirdiği enfeksiyonlar (gribal enfeksiyon, pnömoni, bronşit, otit ve sinüzit) ve son bir yıldır kullandığı antibiyotik sorgulandı. Son bir yıldır vitamin desteği alıp almadığı ve gün içinde fiziksel aktivite süresi sorgulandı.

**Sosyoekonomik Faktörler:** Anne ve babanın eğitim düzeyi, ailenin ortalama aylık geliri ve evde yaşayan birey sayısı sorgulandı. Ebeveynlerin öğrenim durumları, okuryazar, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olmak üzere 5 grupta sınıflandırıldı. Ortalama aylık gelirleri, hiç olmayanlar, asgari ücret altı, asgari ücret ve asgari ücret üstü olarak 4 grupta sınıflandırıldı.

**Aile Öyküsü:** Annenin gebelik boyunca antibiyotik kullanım öyküsü, annede, babada ve kardeşte astım mevcudiyeti soruldu. Ailede atopi (anne, baba ve kardeşte rinit, egzema, ürtiker, besin ve ilaç alerjisi) mevcudiyeti soruldu.

**Hışıltı özellikleri ile ilgili, modifiye International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi uygulandı (Ek 2):**<sup>331</sup> Ankette; soğuk algınlığı ilişkisiz öksürük varlığı, son 12 ayda geçirilen soğuk algınlığı sayısı soruldu.

Eğer son 12 ayda göğüsten gelen hışıltı olmuşsa bu hastalara ayrıca sorular soruldu. Son 12 ayda olan hışıltı sürekli mi soğuk algınlığı sonrası mı gelişti, egzersiz, ev tozu, polen, hayvan teması, yiyecek-içecek, gülme, ağlama, heyecan gibi duygu durum değişikliğinin hışıltıyı tetikleyip tetiklemediği soruldu. Son 12 ayda geçirilen atak sayısı sorulup; hiç, 1-3, 4-12, >12 şeklinde 4 grupta sınıflandırılıp, yılda 4'ten fazla atak geçirilmesi 'ağır' olarak nitelendirildi.

Atakların nefes darlığına neden olup olmadığı sorulup hiçbir zaman, ara sıra, her zaman şeklinde 3 grupta sınıflandırıldı.

Hışıltı nedeni ile uykudan uyanma sıklığı sorgulandı. Hiç, haftada 1 gecedan az, haftada 1 veya daha fazla gece şeklinde gruplandırıldı.

Son 12 ayda günlük hayatının nasıl etkilendiği sorulup hiç, az, orta, çok şeklinde 4 grupta değerlendirildi.

**Fizik Muayene:** Hastanın genel ve bilinç durumu, ateş, nabız, kan basıncı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, kilo, boy ve persentil değerleri kaydedildi. Dispne, çekilme, siyanoz, burun kanadı solunumu, ral-ronküs, kulakla duyulan hışıltı, ajitasyon semptomları var-yok şeklinde kaydedildi. Hastanın solunum sistemi, kbb ve cilt muayenesi yapıldı. Baş boyun ile alakalı trakeostomi, yarık damak-dudak, anjio ödem, yüzdeki anomaliler, cil muayenesinde ödem, eritem, ürtiker, egzema bulguları kaydedildi.

**Laboratuvar Bulguları:** Hastaların başvuru anında hastane sisteminden geçmiş başvuruları incelenerek, son bir yılda herhangi bir zamanda yapılmış ise lökosit değeri, absolu nötrofil, lenfosit, eozinofil sayıları, hemogloblin, hematokrit, trombosit değerleri ve C-reaktif protein (CRP) değeri kaydedildi. Son bir yılda, herhangi bir zamanda çekilmiş akciğer grafisi mevcut ise değerlendirilip infiltrasyon var, yok şeklinde kaydedildi.

Son bir yılda herhangi bir zamanda yapılmış ise, aeroalerjenler (ağaç polenleri, çayır, yabani ot polenleri, atmosferdeki mantar karışımları, ev tozu akarları) için phadiatop (CAP; Phadia), gıda karışımı paneli (süt, yumurta, buğday, fıstık, soya, balık) için FX5 (CAP; Phadia), RAST FEIA yöntemi ile bakıldı. 0,35 kU/I ve üzerindeki değerler pozitif altındaki değerler negatif olarak kabul edildi. Total Ig E ve serum vitamin D düzeyleri kaydedildi. Total IgE düzeyleri Cobas C 411 cihazı ile Elektrokemiluminesans/Sandviç yöntemi ile belirlendi.

### 3.3. Nazofarengeal Sürüntü Örneklerinin Alınması

Bu çalışmada kullanılan veriler için, Kasım 2017- Ocak 2019 tarihlerinde yapılan “çocuk acil polikliniğine wheezingle başvuran okul öncesi çocuklarda etiyooloji” ismindeki tez kapsamında nazofarengeal örnekleri alındı. Örnek alınmasından önce aileye, örnek alma işleminin basamakları ayrıntılı olarak anlatılıp bilgilendirildi ve onam alındı.

İşlem sırasında hasta kendini arkaya doğru çekmemesi için bir yere yaslanarak oturması sağlandı. Yaş olarak küçük olan hastalarda ise yakınlarından çocukları kucaklarına alarak kol ve bacak hareketlerini engelleyecek şekilde sabitlenmesi istendi. Fazla burun akıntısı olan hastalara, fazla mukusun hücrelerin toplanmasını engelleyeceğinden kâğıt mendille burnunu temizlemesi veya yıkamaları istendi. İşlem sırasında ağızdan nefes alması ve gözlerini kapaması söylenen hastanın alnından tutup steril nazofarengeal naylon flocked eküvyon yüze dik açıda burun deliğine yavaşça kondu. Eküvyon, kontaminasyonu engellemek amacı ile burun iç yüzeyine değdirilmeden burun ve kulak memesi arasındaki mesafe kadar nazal boşluğu tabanına paralel şekilde direnç hissedilinceye kadar arkaya doğru ilerletildi. Direnç hissedildiğinde eküvyon 10-15 saniye nazıkçe döndürülerek hücrelerin toplanması sağlandı. Hiçbir yere temas ettirilmeden yavaşça geri çekilen eküvyon, içinde 3 ml phosphate buffered saline (PBS) bulunan hastanın adı soyadı ile etiketlenmiş transport tüpüne kondu.

### 3.4. Viral RNA Ekstraksiyonu

Nazofaringeal sürüntü örneklerinden İnfluenza A ve B, human respiratuar sinsityal virüs (RSV), human metapnomovirüs (HMPV), human coronavirüs (HCoV), human parainfluenza virüs (HPIV) ve rhinovirüs için RNA ekstraksiyonu yapıldı.

Viral RNA ekstraksiyonu için Bosphore viral RNA Ekstraksiyon Spin Kit (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı.

Bosphore Viral RNA Ekstraksiyon Spin Kiti çalışılincaya kadar oda sıcaklığında bekletildi. Nazofaringeal sürüntü örnekleri ekstrakte edilinceye kadar -70°C’de saklandı. Kit ilk açıldığında, 1.1 ml PK Storage Buffer solüsyonu Proteinaz K tüpüne eklendi ve vorteks ile karıştırıldı. Carrier RNA tüpüne 1 ml RNaz’dan arındırılmış

dH<sub>2</sub>O eklendi ve vortekslendi. Hazırlanan Carrier RNA (2 mg/ml) ve Proteinaz K (10 mg/ml) sırasıyla -20°C ve +4°C’de saklandı.

1. Hasta örneğinden 400 µl alınıp 1.5 ml’lik mikrosantrifüj tüpüne konuldu. Üzerine 40 µl Proteinaz K ve 10 µl Carrier RNA eklendi.
2. Karışımın üzerine 400 µl Buffer LB1 eklendi, vortekslendi ve önceden ayarlanmış ısı bloğunda 56 °C’de 10 dk inkübe edildi (Lizis).
3. İnkübasyon süresi sonunda karışımın üzerine 500 µl Buffer IR2 konuldu, vortekslendi ve 5 dk oda ısısında inkübe edildi (İnhibitörlerin uzaklaştırılması).
4. Karışımın 650 µl’si spin kolonun bulunduğu tüpe konuldu ve 8000 rpm’de 1 dk santrifüjlendi. Membrandan aşağıya geçen sıvı pipetle çekilerek tıbbi atığa atıldı, spin kolon yeni bir toplama tüpünün içine konuldu.
5. Karışımın kalan kısmı tekrar aynı kolona aktarıldı, 8000 rpm’de 1 dk santrifüjlendi. Aşağıya geçen sıvı toplama tüpü ile birlikte tıbbi atığa atıldı ve spin kolon yeni bir toplama tüpünün içerisine konuldu.

### **3.5. Solunum Yolu Virüsleri Real-Time PCR Protokolü**

Real-time PCR ana reaksiyon karışımları kontaminasyonun engellenmesi için ekstraksiyon işleminin yapıldığı ayrı bir kabinde hazırlandı. PCR reaksiyonunda ısı iletiminden kaynaklanabilecek sorunların en az düzeye indirilmesi için ince duvarlı DNase ve RNase enzimlerinden arındırılmış steril 0.2 mL’lik PCR tüpleri (Axygen) kullanıldı. Real-time RT-PCR testi Montania 4836 (Anatolia Geneworks, Turkey) cihazında gerçekleştirildi.

İnfluenza A ve B virüs için İnfluenza A/B r-gene, human respiratory syncytial virüs (RSV) ve human metapneumovirüs (HMPV) için RSV/hMPV r-gene, human coronavirüs (HCoV) ve human parainfluenza virüs (HPIV) için HCoV/HPIV r-gene ve rhinovirüs ve enterovirüs RNA amplifikasyonu için Rhino&EV/Cc r-gene real-time RTPCR kitleri (Argene, BioMérieux, France) kullanıldı. Her real-time PCR protokolü için aynı ısı döngüsü programı uygulandı.

Real-time RT-PCR amplifikasyonu (İnfluenza A/B, RSV, HMPV, HPIV, HCoV);

1. Real-time RT-PCR kitleri buzdolabından çıkarıldıktan sonra reagenlerin çözünmesi beklendi. Ardından vortekslenip kısa bir süre spin atıldı. Reverse transkriptaz enzimi 1/10 oranında distile su ile dilüe edildi.
2. Her bir hasta örneği, pozitif ve negatif kontroller için içerisinde her bir virusa ait spesifik primer ve probalar bulunan 15 µl amplifikasyon premix ve 0.15 µl dilüe edilmiş reverse transkriptaz'dan oluşan karışımdan 15 µl alınarak steril 0.2 mL'lik PCR tüplerine eklendi.
3. PCR mix üzerine sırasıyla hastalara ait RNA eksraktlarından 10 µL, negatif kontrolden 10 µL ve pozitif kontrolden 10 µl eklendi.
4. Toplam 25 µl PCR reaksiyon karışımı içeren PCR tüpleri Montania 4836 cihazına yerleştirildi. Cihaz reverse transkripsiyon için 50°C'de 5 dakika, Taq polimerazın aktivasyonu için 95°C'de 15 dakika ve ardından amplifikasyon için her siklus 95 °C'de 10 saniye denatürasyon, 60°C'de 40 saniye annealing ve 72°C'de 25 saniye elongasyon olmak üzere 45 siklustan oluşan ısı döngüsü programında çalıştırıldı. Floresan okuma ısı döngüsünün annealing aşamasında gerçekleşti.
5. Test başladıktan yaklaşık 2 saat sonra sonuçlar değerlendirildi. Pozitiflik için cut-off değeri 0.12 olarak belirlenmiştir. Test sonuçları FAM ve HEX kanallarında değerlendirildi ve eşik değerin üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi.
6. Pipet ucu membrana değdirilmeden 450 µl Buffer W3 eklendi (1. yıkama) ve 8000rpm'de 1 dk santrifüjlendi. Aşağıya geçen sıvı toplama tüpü ile birlikte tıbbi atığa atıldı ve spin kolon yeni bir toplama tüpünün içerisine yerleştirildi.
7. 7. Pipet ucu membrana değdirilmeden 450 µl Buffer W3 eklendi (2. yıkama) ve 8000 rpm'de 1 dk santrifüjlendi. Aşağıya geçen sıvı toplama tüpü ile birlikte tıbbi atığa atıldı ve spin kolon yeni bir toplama tüpünün içerisine yerleştirildi.
8. Spin kolon boş olarak 12.500 rpm'de 2 dk santrifüj edildi. Alttaki toplama tüpü aşağıya geçen sıvıyla birlikte tıbbi atığa atıldı.
9. Spin kolon temiz bir 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpünün içine konuldu ve etanolün buharlaşması için oda sıcaklığında 1 dk beklendi.

10. Pipet ucu membrana değdirilmeden 60 µl Buffer EL4 eklendi ve oda sıcaklığında 5 dk beklendi (Elüsyon). Ardından 12.500 rpm’de 1 dk santrifüjlendi.
11. Aşağıya geçen sıvı RNA örneğidir. RNA ekstraktları real-time RT-PCR işleminde kullanılmak üzere hemen kullanılacaksa +4°C’ye veya daha sonra kullanılacaksa -20°C’ye kaldırıldı.

### **3.6. Hastaların Bulgularının Değerlendirilmesi**

Hastaların öncelikle genel değerlendirmesi yapıldı, daha sonra atopili hastalardan bir grup oluşturuldu, analizleri ve istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı.

Ayrıca çalışmaya alınan hastalarımızda astım gelişimini öngörebilmek için; son bir yılda ‘4 ve üzeri hışıltılı atak’ geçirmek, atak esnasında ‘her zaman nefes darlığı’ olması veya ‘haftada 1 veya daha fazla gece uykudan uyandıran atak olması’ semptomlarından herhangi birini karşılayan hastaları içeren bir grup oluşturuldu ve bu grup ‘astım öngörücü bulgu (AÖB)’ olarak adlandırıldı. Bu şikâyetlere sahip olan ve olmayan hastaların istatistiksel analizi yapıldı.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

## 4. BULGULAR

Çalışmamız 16/11/2018- 30/04/2020 tarihleri arasında yapılmıştır. Önceki yıl çocuk acil servise vizing ile başvuran 199 okul öncesi çocuk 3 aylık aralıklarla çağrıldı, çalışma kayıt föyü ve içindeki anket dolduruldu. Fizik muayene ve semptomlu başvurularda viral tarama yapıldı. Çalışmamız 132 hasta ile tamamlandı.

Çalışmadaki hastaların bulguları SPSS dosyasına kaydedildi. Verilerin istatistiksel çalışmaları 3 aşamalı olarak yapıldı.

- a) Hastaların genel değerlendirilmesi,
- b) Atopisi olan hastaların değerlendirilmesi ve istatistiği,
- c) Astım öngörücü bulguları olan hastaların değerlendirilmesi ve istatistiği,

### 4.1. Hastaların Genel Değerlendirilmesi

Çalışma grubunu oluşturan 132 çocuk hastanın 12'si (% 9,09) 6 defa, 34'ü (% 25,75) 5 defa, 2'si (% 1,51) 4 defa, 17'si (% 12,87) 3 defa, 67'si (% 50,75) ise 2 defa olmak üzere ilk ve kontrol fizik muayeneleri yapılmış olup, boy ve kilo ölçümlerine, vital bulgularına (ateş, nabız, tansiyon) bakılmış ve anket soruları yöneltilip cevaplamaları sağlanmıştır.

Hastaların yaşları 13 ile 74 ay arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $30,70 \pm 14,38$  ay ve 79'u (% 59,8) erkekti. Kardeş sayısı 0 ile 12 arasında değişmekte olup, ortalaması  $1,77 \pm 1,77$  ve medyan 1 kardeş olduğu saptanmıştır.

Semptomlar içerisinde 68 (% 51,5) hasta ile en sık hışıltı ve öksürük görülmüş olup, bunları 59 (% 44,7) hasta ile rinit, 8 (% 6,1) hasta ile dispne izlemiştir.

Hışıltıya eşlik eden semptomlara bakıldığında, 51 (% 75) hastada öksürük, 42 (% 61,8) hastada rinit, 7 (% 10,3) hastada ise dispne semptomu görülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 4. Demografik özellikler ve başvuru semptomlarının dağılımları**

|                                              | Ortalama ± SS<br>(min-max) |
|----------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Cinsiyet n (%)</b>                        |                            |
| Erkek                                        | 79 (59,8)                  |
| Kız                                          | 53 (40,2)                  |
| <b>Yaş n (%)</b>                             | 30,70 ± 14,38<br>(13 -74)  |
| <b>Başvuru Semptomları n (%)</b>             |                            |
| Hışiltı                                      | 68 (51,5)                  |
| Öksürük                                      | 68 (51,5)                  |
| Alerjik Rinit                                | 59 (44,7)                  |
| Dispne                                       | 8 (6,1)                    |
| <b>Hışiltıya eşlik eden semptomlar n (%)</b> |                            |
| Öksürük                                      | 51 (75)                    |
| Alerjik Rinit                                | 42 (61,8)                  |
| Dispne                                       | 7 (10,3)                   |

### **Özgeçmiş özellikleri incelendiğinde;**

Hastaların 27' si (% 20,5) 37 gestasyonel hafta altında, 26'sı (% 19,7) 2500 gram altında doğum öyküsünün mevcut olduğu görülmüştür. Anne sütü ile beslenme süreleri incelendiğinde 39 (% 29,5) hasta üç aydan kısa, 61 (% 46,2) hasta altı aydan kısa süreli anne sütü almıştır. Hastaların 121' inin (% 96) annesi gebeliğinde D vitamini ve demir ilacı, 91'i (% 72,8) folik asit kullanmıştır.

Hastaların 1 yaşına kadar, 131'i (% 99,2) D vitamini, 128'i (% 97) demir ilacı, 59'u (% 45) probiyotik kullanmıştır. Probiyotik kullananların 67'si (% 51,1) başvurusunda hışiltı semptomu mevcut iken, 31'nin (% 23,7) atopisi, 67'sinin (% 51,1) kronik hastalığı mevcuttu.

Hastaların son bir yıl içinde 108'i (% 81,8) gribal enfeksiyon, 28'i (% 21,2) pnömoni, 66'sı (% 50) bronşit, 7'si (% 5,3) otit, 2'si (% 1,5) sinüzit geçirmiştir.

Hastaların 54'ü (% 40,9) 1 ile 3 arasında, 55'i (% 41,7) 4 ile 10 arasında, 14'ü (% 10,6) 10'nun üstünde sayıda son bir yılda antibiyotik kullanmıştır.

Son bir yılda vitamin desteği alan hasta sayısı 77 (% 58,3) olduğu görülmüştür. Vitamin desteği alanların 17'si (% 22,1) başvuru esnasında hışiltısı mevcut iken, 20'sinin (% 26) atopisi, 43'ünün (% 55,8) kronik hastalığı mevcut olduğu görülmüştür.

Bir yıl önce hışiltı şikâyeti ile çocuk AS'ye başvuran hastaların 72'si (% 54,5) hastaneye yatırılmış, takibimize çağrılan hastaların 47' si (% 35,6) son bir yıl içinde hışiltı şikâyeti ile hastaneye yatışı olduğunu ifade etmiştir.

Hastaların, 19’unda (% 14,4) alerjik rinit, 6’sında (% 4,5) astım, 4’ünde (% 3) atopik dermatit, 5’inde (% 3,9) doktor tanılı diğer alerjik hastalıklar eşlik etmektedir (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların özgeçmişleri**

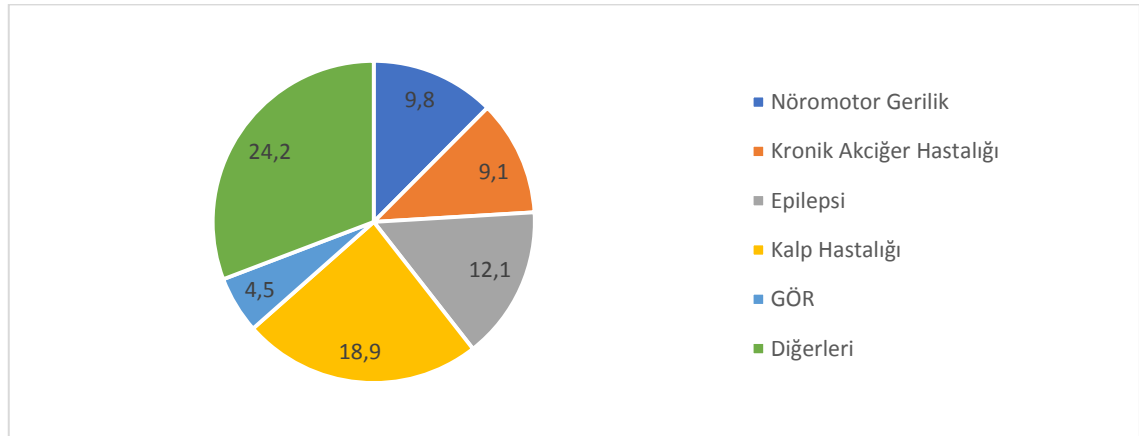
|                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Gebelik haftası &lt;37 hafta n (%)</b>                              | 27 (20,5)  |
| <b>Doğum kilosu &lt;2500gr n (%)</b>                                   | 26 (19,7)  |
| <b>Doğum Şeklin n (%)</b>                                              |            |
| Normal                                                                 | 52 (39,4)  |
| Sezeryan                                                               | 80 (60,6)  |
| <b>Anne Sütü n (%)</b>                                                 |            |
| <3ay                                                                   | 39 (29,5)  |
| 3-6 ay                                                                 | 22 (16,7)  |
| 6-12 ay                                                                | 28 (21,2)  |
| >1 yıl                                                                 | 43 (32,6)  |
| <b>Anne gebe iken ilaç kullanımı n (%)</b>                             |            |
| D vitamini                                                             | 121 (96)   |
| Demir İlacı                                                            | 121 (96)   |
| Folik Asit                                                             | 91 (72,8)  |
| <b>Bir yaşına kadar kullanılan ilaç n (%)</b>                          |            |
| D vitamini                                                             | 131 (99,2) |
| Demir İlacı                                                            | 128 (97)   |
| Probiyotik                                                             | 59 (45)    |
| <b>Probiyotik alanlar n (%)</b>                                        |            |
| Hışltı                                                                 | 67 (51,1)  |
| Atopisi olanlar                                                        | 31 (23,7)  |
| Kronik hastalığı olanlar                                               | 67 (51,1)  |
| <b>Son bir yılda geçirilen enfeksiyonlar n (%)</b>                     |            |
| Gribal enfeksiyonlar                                                   | 108 (81,8) |
| Pnömoni                                                                | 28 (21,2)  |
| Bronşit                                                                | 66 (50)    |
| Otit                                                                   | 7 (5,3)    |
| Sinüzit                                                                | 2 (1,5)    |
| <b>Son bir yılda aldığı antibiyotik sayısı n (%)</b>                   |            |
| 1-3                                                                    | 54 (40,9)  |
| 4-10                                                                   | 55 (41,7)  |
| 10 <                                                                   | 14 (10,6)  |
| <b>Son bir yılda vitamin desteği alması n (%)</b>                      | 77 (58,3)  |
| <b>Bir sene önce başvuruda Hışltı nedeni ile hastanede yatış n (%)</b> | 72 (54,5)  |
| <b>Son bir sene Hışltı nedeni ile hastanede yatış n (%)</b>            | 47 (35,6)  |
| <b>Eşlik eden Alerjik Hastalık n (%)</b>                               | 31 (23,5)  |
| Alerjik Rinit                                                          | 19 (14,4)  |
| Astım                                                                  | 6 (4,5)    |
| Atopik Dermatit                                                        | 4 (3)      |
| Diğer                                                                  | 5 (3,9)    |

#### **Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde;**

Hastaların 65’inde (% 49,2) kronik hastalık (kalp hastalığı, epilepsi, nöromotor gerilik, kronik akciğer hastalığı, gastroözefajial reflü (GÖR) ve diğerleri) mevcuttu. Bazı hastaların birden fazla tanısı mevcuttu (Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların kronik hastalıkları**

|                                         |                   |
|-----------------------------------------|-------------------|
| <b>Eşlik eden Kronik Hastalık n (%)</b> | <b>65 (49,25)</b> |
| Kalp hastalığı                          | 25 (18,9)         |
| Epilepsi                                | 16 (12,1)         |
| Nöromotor gerilik                       | 13 (9,8)          |
| Kronik akciğer hastalığı                | 12 (9,1)          |
| Gastro Özefajial Reflü                  | 6 (4,5)           |
| <b>Diğerleri:</b>                       | <b>32 (24,2)</b>  |
| Aort koarktasyonu                       | 1 (0,7)           |
| Metabolik hastalık                      | 4 (2,7)           |
| Biotidinaz eksikliği                    | 1 (0,7)           |
| Fenilketonüri                           | 1 (0,7)           |
| Glutasyon sentetaz eksikliği            | 1 (0,7)           |
| İzovalerik asidemi                      | 1 (0,7)           |
| Lizozomal depo hastalığı                | 1 (0,7)           |
| Molibden kofaktör eksikliği             | 1 (0,7)           |
| Pompe hastalığı                         | 2 (1,4)           |
| FMF                                     | 1 (0,7)           |
| RTA Tip 1                               | 1 (0,7)           |
| Vezikoüretal reflü                      | 1 (0,7)           |
| Hidronefroz                             | 1 (0,7)           |
| KBH                                     | 3 (2,1)           |
| Nefrotik sendrom                        | 1 (0,7)           |
| Orak hücreli anemi                      | 1 (0,7)           |
| Talasemi                                | 1 (0,7)           |
| ITP                                     | 1 (0,7)           |
| Hipotiroidi                             | 4 (2,7)           |
| Kistik fibrozis                         | 1 (0,7)           |
| Costman hastalığı                       | 1 (0,7)           |
| Bilier atrezi                           | 1 (0,7)           |

**Şekil 7. Eşlik eden kronik hastalıklar yüzdeleri**

**Hastaların astıma yatkınlık açısından kullandığımız modifiye ISAAC anketinin sonuçları incelendiğinde;**

Son 12 ayda 59 (% 44,7) hasta 3'ün üzerinde soğuk algınlığı geçirmiş, 25 (% 18,9) hasta soğuk algınlığı olmadan öksürük geçirmiştir. 106 (% 80,3) hastada son 12 ayda hışıltı öyküsü mevcut iken, 20 (% 18,9) hastanın sürekli hışıltısı mevcuttu.

Göğüsten gelen hışıltıyı tetikleyen faktörler arasında 38 (% 35,8) hasta ile en sık ev tozu, ardından 27 (% 25,5) hasta ile polen ve egzersiz gelmekteydi. Hastaların 34'ü (% 40,4) son 12 ayda 4 ve üzeri hışıltı atağı geçirmiş, 11'inde (% 10,4) atak esnasında her zaman nefes darlığı gelişmiş, 10'u (% 9,4) haftada 1 veya daha fazla gece uykudan uyandıran atak geçirmiştir. 19 (% 17,9) hastanın ise günlük aktivitesi çok fazla etkilenmiştir (Tablo 7).

**Tablo 7. Modifiye ISAAC anketi sonuçları**

|                                                 | <b>Ortalama ± SS<br/>(Min-Max)</b> |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Son 12 ayda soğuk algınlığı sayısı</b>       | 4,30 ± 3,38<br>(0-20)              |
| <b>Son 12 ayda soğuk algınlığı sayısı n (%)</b> |                                    |
| <3                                              | 73 (55,3)                          |
| >3                                              | 59 (44,7)                          |
| <b>Soğuk algınlığı ilişkisiz öksürük n (%)</b>  | 25 (18,9)                          |
| <b>Son 12 ayda hırıltı öyküsü n (%)</b>         | 106 (80,3)                         |
| <b>Hırıltı özelliği n (%)</b>                   |                                    |
| Soğuk algınlığı sonrası                         | 86 (81,1)                          |
| Sürekli                                         | 20 (18,9)                          |
| <b>Hırıltıyı tetikleyen faktörler n (%)</b>     |                                    |
| Egzersiz                                        | 27 (25,5)                          |
| Ev tozu                                         | 38 (35,8)                          |
| Polen                                           | 27 (25,5)                          |
| Hayvanla temas                                  | 4 (3,8)                            |
| Yiyecek içecek                                  | 22 (20,8)                          |
| Gülme-Ağlama- Heyecan                           | 13 (12,3)                          |
| <b>Son 12 ayda hırıltı atak sayısı n (%)</b>    |                                    |
| 1-3                                             | 50 (59,5)                          |
| 4-12                                            | 28 (33,3)                          |
| 12<                                             | 6 (7,1)                            |
| <b>Atak esnasında nefes darlığı n (%)</b>       |                                    |
| Hiç                                             | 37 (34,9)                          |
| Ara sıra                                        | 58 (54,7)                          |
| Her zaman                                       | 11 (10,4)                          |
| <b>Uykudan uyandıran atak n (%)</b>             |                                    |
| Hiç                                             | 51 (48,1)                          |
| Haftada 1 gecedan az                            | 45 (42,5)                          |
| Haftada 1 veya daha fazla gece:                 | 10 (9,4)                           |
| <b>Günlük aktiviteyi etkileme n (%)</b>         |                                    |
| Hiç                                             | 24 (22,6)                          |
| Az                                              | 27 (25,5)                          |
| Orta                                            | 36 (34)                            |
| Çok                                             | 19 (17,9)                          |

#### **Çevresel özellikler incelendiğinde;**

Hastaların 27' si (% 20,5) tek çocuktur. Bir kardeşi olan 44 (% 33,3), iki kardeşi olan 30 (% 22,7), üç ve üzeri kardeşi olan 31 (% 23,5) hasta mevcuttur.

Hastalardan 12'sinin (% 9,1) evinde hayvan beslediği görülmüştür.

Annelerin 27'sinin (% 20,25) gebelik döneminde, 29'unun (% 22) ise postnatal dönemde sigara kullanım öyküsü mevcut iken, babaların 76'sının (% 57,6) sigara kullandığı görülmüştür.

Hastalarımızın 9'u (% 6,8), kardeşlerinin ise 74'ü (% 56,8) kreşe veya okula gittiği ifade edilmiştir.

Hastalarımızın 117' si (% 89,3) şehir merkezinde, 14'ü (% 10,7) köyde ikamet ettiği ifade etmiştir.

Evlerin 85'i (% 64,9) müstakil, 46'sı (% 35,1) apartman dairesi olarak belirtilmiştir. Evlerin 13' ü (% 9,9) güneş görmüyor, 102'si (% 77,9) etrafı bahçeli, 9'u (% 6,9) sanayi ve fabrika yakınında olduğu ifade edilmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8. Çevresel etkenler**

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>Kardeş Sayısı n (%)</b>         |            |
| 0                                  | 27 (20,5)  |
| 1                                  | 44 (33,3)  |
| 2                                  | 30 (22,7)  |
| 3 ve üzeri                         | 31 (23,5)  |
| <b>Hayvan Besleme n (%)</b>        | 12 (9,1)   |
| <b>Anne Sigara n (%)</b>           |            |
| Gebelik dönemi                     | 27 (20,5)  |
| Postnatal dönem                    | 29 (22)    |
| <b>Baba Sigara n (%)</b>           | 76 (57,6)  |
| <b>Kreş Öyküsü n (%)</b>           |            |
| Hasta                              | 9 (6,8)    |
| Kardeş                             | 74 (56,1)  |
| <b>Ev Özellikleri n (%)</b>        |            |
| <b>Şehir n (%)</b>                 | 117 (89,3) |
| <b>Köy n (%)</b>                   | 14 (10,7)  |
| <b>Müstakil ev n (%)</b>           | 85 (64,9)  |
| <b>Apartment dairesi n (%)</b>     | 46 (35,1)  |
| <b>Güneş görmüyor n (%)</b>        | 13 (9,9)   |
| <b>Etrafı bahçeli n (%)</b>        | 102 (77,9) |
| <b>Sanayi fabrika yakını n (%)</b> | 9 (6,9)    |

#### **Ailede atopi durumu incelendiğinde;**

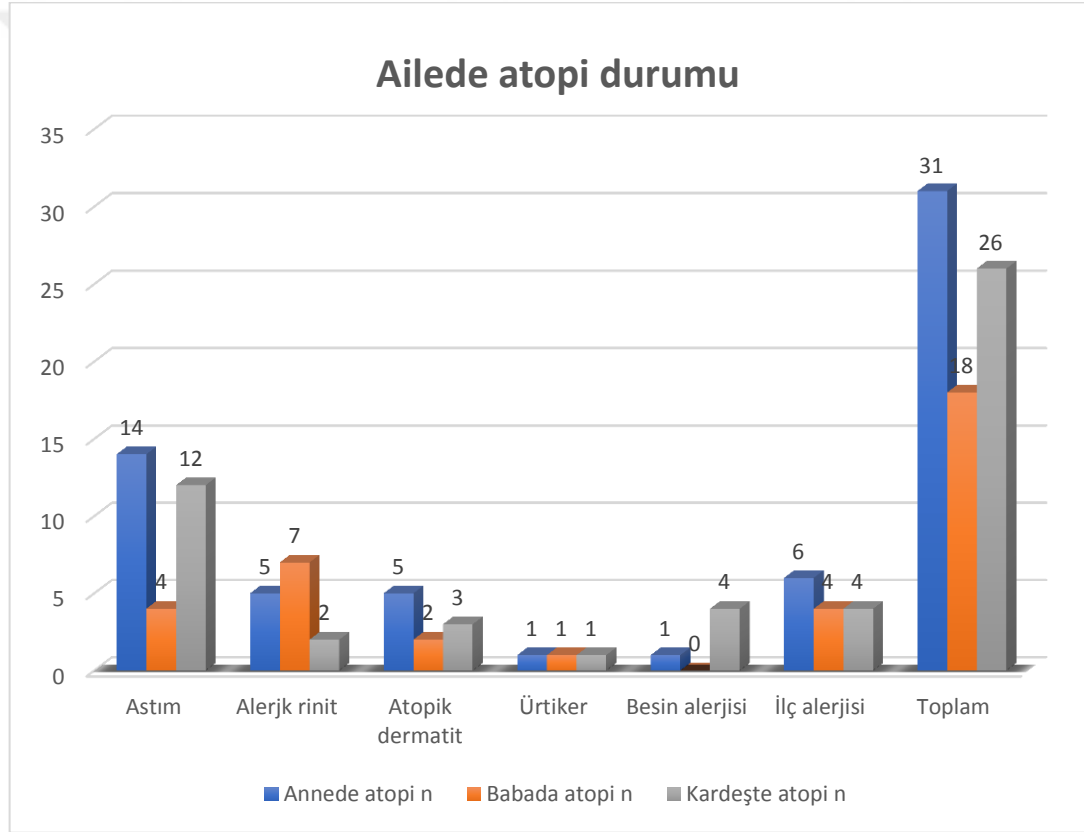
Annelerin 14'ünde (% 10,6) astım, 5'inde (% 3,8) alerjik rinit ve atopik dermatit, 1'inde (% 0,8) ürtiker, 1'inde (% 0,8) besin alerjisi, 6'sında (% 4,5) ilaç alerjisi olduğu görülmüştür.

Babaların 4' ünde (% 3,1) astım, 7'sinde (% 5,3) alerjik rinit, 2'sinde (% 1,5) atopik dermatit, 1'inde ürtiker ve 4'ünde (% 3) ilaç alerjisi olduğu görülmüştür.

Kardeşlerin 12'sinde (% 9,1) astım, 2'sinde (% 1,5) alerjik rinit, 3'ünde (% 2,3) atopik dermatit, 1'inde (% 0,8) ürtiker, 4'ünde (% 3) besin alerjisi ve ilaç alerjisi olduğu görülmüştür (Tablo 9).

**Tablo 9. Ailede atopi durumu**

|                 | <b>Annede atopi<br/>n (%)</b> | <b>Babada atopi<br/>n (%)</b> | <b>Kardeşte atopi<br/>n (%)</b> |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Astım           | 14 (10,6)                     | 4 (3,1)                       | 12 (9,1)                        |
| Alerjik Rinit   | 5 (3,8)                       | 7 (5,3)                       | 2 (1,5)                         |
| Atopik Dermatit | 5 (3,8)                       | 2 (1,5)                       | 3 (2,3)                         |
| Ürtiker         | 1 (0,8)                       | 1 (0,8)                       | 1 (0,8)                         |
| Besin Alerjisi  | 1 (0,8)                       | 0                             | 4 (3)                           |
| İlaç Alerjisi   | 6 (4,5)                       | 4 (3)                         | 4 (3)                           |



**Şekil 8. Ailede atopi durumu**

**Anne-baba eğitim düzeyi ve sosyo ekonomik durumlarına bakıldığında;**

Annelerin 17'si (% 12,9) okur yazar, 41'i (% 31,1) ilkokul, 25'i (% 18,9) ortaokul, 24'ü (% 18,2) lise, 25'i (% 18,9) ise üniversite mezunu iken babaların 3'ü (% 2,3) okur yazar, 35'i (% 26,5) ilkokul, 31'i (% 23,5) ortaokul, 39'u (% 29,5) lise, 24'ü (% 18,2) ise üniversite mezunudur.

Hastaların 86'sı (% 65,1) asgari ücret ve altında geliri olduğunu ifade etmiştir.

Hastalarımız 'hanede yaşayan birey sayısı' sorusuna verdikleri cevaplara bakıldığında, 76'sı (% 57,6) 4 kişi ve altında, 56'sı (% 42,5) 5 kişi ve üzerindedir (Tablo 10).

**Tablo 10. Sosyo-ekonomik faktörler**

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| <b>Anne eğitim n (%)</b>               |           |
| <b>Okur yazar</b>                      | 17 (12,9) |
| <b>İlkokul</b>                         | 41 (31,1) |
| <b>Ortaokul</b>                        | 25 (18,9) |
| <b>Lise</b>                            | 24 (18,2) |
| <b>Üniversite</b>                      | 25 (18,9) |
| <b>Baba eğitim n (%)</b>               |           |
| <b>Okur yazar</b>                      | 3 (2,3)   |
| <b>İlkokul</b>                         | 35 (26,5) |
| <b>Ortaokul</b>                        | 31 (23,5) |
| <b>Lise</b>                            | 39 (29,5) |
| <b>Üniversite</b>                      | 24 (18,2) |
| <b>Ortalama aylık gelir n (%)</b>      |           |
| <b>Geliri olmayanlar</b>               | 9 (6,8)   |
| <b>Asgari Ücret altı</b>               | 35 (26,5) |
| <b>Asgari ücret</b>                    | 42 (31,8) |
| <b>Asgari Ücret üstü</b>               | 46 (34,8) |
| <b>Evde Yaşayan birey sayısı n (%)</b> |           |
| <b>2-4</b>                             | 76 (57,6) |
| <b>4- 6</b>                            | 41 (31,1) |
| <b>6 &lt;</b>                          | 15 (11,4) |

Başvuru sırasında hastaların boy ve kilo yüzdeleri ve persantilleri Tablo 11'de gösterilmiştir;

**Tablo 11. Büyümenin değerlendirilmesi**

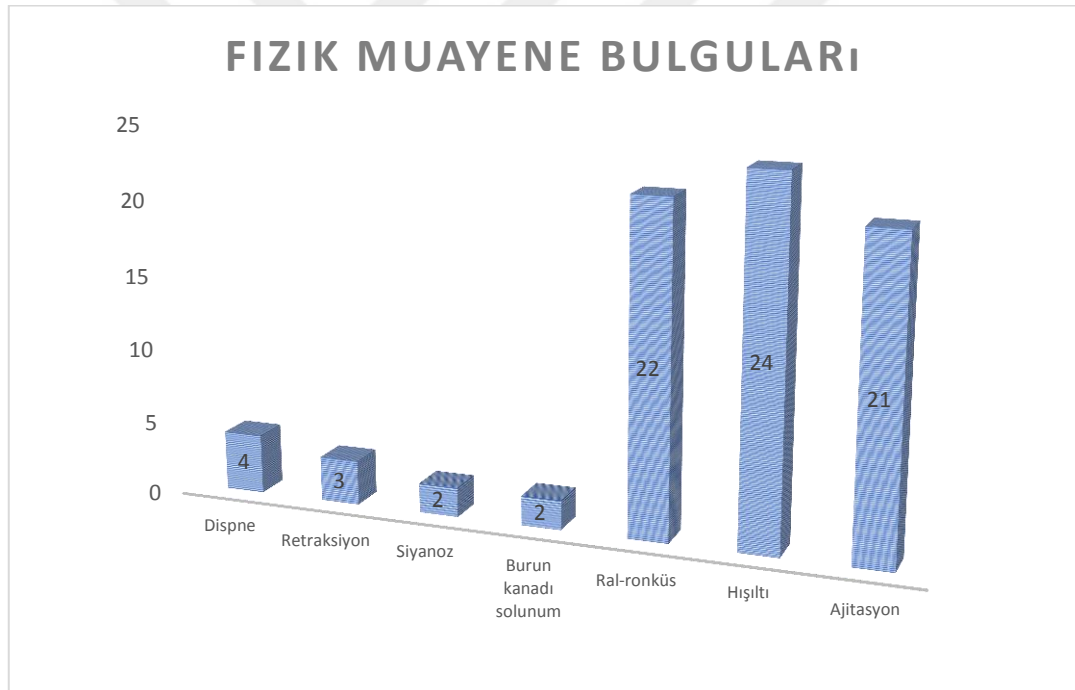
|                             | <b>Ortalama ± SS<br/>Medyan<br/>(min-max)</b> |                            | <b>Ortalama ± SS<br/>Medyan<br/>(min-max)</b> |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Kilo (kg)</b>            | <b>13,20 ± 3,64<br/>12,5<br/>(7,5-36)</b>     | <b>Boy (cm)</b>            | <b>89,81 ± 10,36<br/>87<br/>(70-118)</b>      |
| <b>Kilo persentil n (%)</b> |                                               | <b>Boy persentil n (%)</b> |                                               |
| <5 persentil                | <b>20 (15,2)</b>                              | <5 persentil               | <b>24 (18,2)</b>                              |
| 5-95 persentil              | <b>107 (81,1)</b>                             | 5-95 persentil             | <b>102 (77,3)</b>                             |
| >96 persenti                | <b>5 (3,8)</b>                                | >95 persenti               | <b>6 (4,5)</b>                                |

### Başvuru sırasında fizik muayene bulguları,

Hastalarımızın başvurularındaki fizik muayenelerinde 4'ü (% 3) dispne, 3'ü (% 2,3) retraksiyon, 2'si (% 1,5) siyanoz ve burun kanadı solunumu, 22'si (% 16,7) ral-ronküs, 24'ü (% 18,2) hışıltı, 21'inde (% 15,9) semptom olarak ajitasyon saptandı (Tablo 12, Şekil 9).

**Tablo 12. Fizik muayene bulguları**

|                      | n(%)      |
|----------------------|-----------|
| Dispne               | 4 (3)     |
| Retraksiyon          | 3 (2,3)   |
| Siyanoz              | 2 (1,5)   |
| Burun kanadı solunum | 2 (1,5)   |
| Ral-ronküs           | 22 (16,7) |
| Hışıltı              | 24 (18,2) |
| Ajitasyon            | 21 (15,9) |



**Şekil 9. Pozitif fizik muayene bulguları olan hastaların dağılımı**

### 4.2. Solunum Yolu Virüslerinin Dağılımı

Çalışmaya katılan 132 hastanın 85'inden (% 64,4) bir önceki yıl alınan nazofaringeal sürüntü örneğinde solunum yolu virüsü olduğu görüldü.

Çalışmamıza alınan hastaların, önceki yıl çocuk AS'ye başvurularında tespit edilen virüs dağılımlarına baktığımızda ise; RV 40 (% 30,3), RSV 31 (% 23,5),

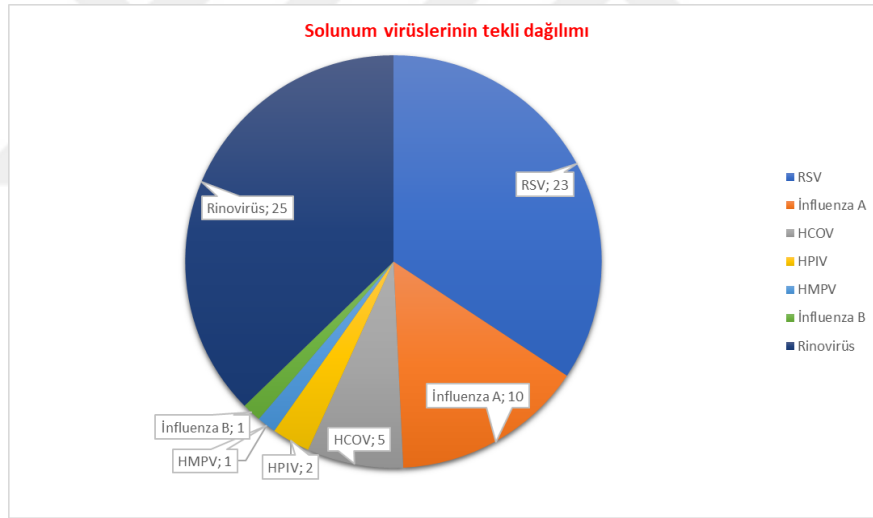
İnfluenza A 14 (% 10,6), HCOV 11 (% 8,3), HPIV 7 (% 5,3), HMPV 3 (% 2,3), İnfluenza B 1 (% 0,8) hastada saptandı.

Hastalarda monoenfeksiyona bakıldığında 25 (% 37,3) hastada RV, 23 (% 34,3) hastada RSV, 10 (% 14,9) hastada İnfluenza A, 5 (% 7,4) hastada HCOV, 2 (%2,9) hastada HPIV, 1'er (% 1,4) hastada HMPV ve İnfluenza B saptandı.

İkili ve üçlü virüs enfeksiyonları sırası ile Tablo 14 ve 15'te verilmektedir.

**Tablo 13. Hastaların önceki yıl geçirdiği viral bronşiolitte saptanan tekli solunum virüslerinin dağılımı**

|                    | n (%)     |
|--------------------|-----------|
| <b>Rinovirüs</b>   | 25 (37,3) |
| <b>RSV</b>         | 23 (34,3) |
| <b>İnfluenza A</b> | 10 (14,9) |
| <b>HCOV</b>        | 5 (7,4)   |
| <b>HPIV</b>        | 2 (2,9)   |
| <b>HMPV</b>        | 1 (1,4)   |
| <b>İnfluenza B</b> | 1 (1,4)   |



**Şekil 10. Solunum virüslerinin tekli dağılımı**

**Tablo 14. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-ikili enfeksiyon**

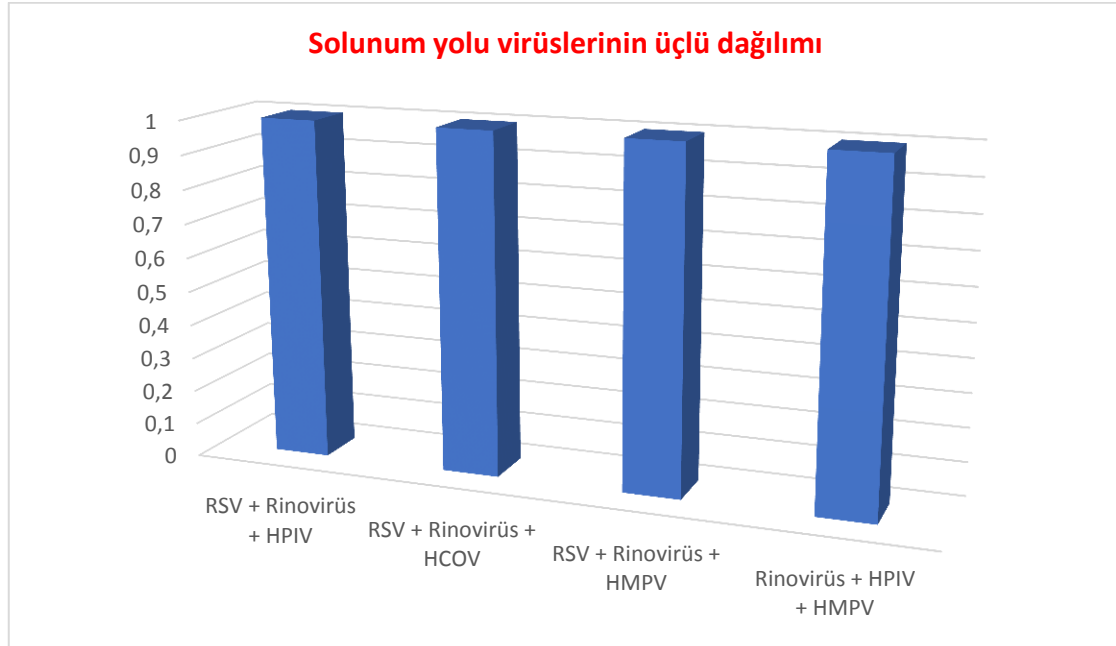
|                                | n (%)    |
|--------------------------------|----------|
| <b>Rinovirüs + RSV</b>         | 6 (15)   |
| <b>Rinovirüs +HPIV</b>         | 5 (12,5) |
| <b>Rinovirüs + HCOV</b>        | 4 (10)   |
| <b>Rinovirüs + HMPV</b>        | 2 (5)    |
| <b>Rinovirüs + İnfluenza A</b> | 2 (5)    |
| <b>RSV +HCOV</b>               | 2 (6,5)  |
| <b>RSV + İnfluenza A</b>       | 1 (3,2)  |
| <b>RSV + HMPV</b>              | 1 (3,2)  |
| <b>RSV + HPIV</b>              | 1 (3,2)  |
| <b>HPIV + HMPV</b>             | 1 (14,3) |
| <b>HCOV + İnfluenza A</b>      | 1 (9,1)  |



**Şekil 11. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-ikili enfeksiyon**

**Tablo 15. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-üçlü enfeksiyon**

|                         | n (%)    |
|-------------------------|----------|
| Rinovirüs + RSV +HPIV   | 1 (16,7) |
| Rinovirüs + RSV + HCOV  | 1 (16,7) |
| Rinovirüs + RSV +HMPV   | 1 (16,7) |
| Rinovirüs + HPIV + HMPV | 1 (20)   |



**Şekil 12. Solunum yolu virüslerinin dağılımı-üçlü enfeksiyon**

### 4.3. Çalışmaya Alınan Hastaların, Virüs, Hışılı Ve Son Bir Yılda Geçirilen Atak Sıklığı

Çalışmaya alınan 132 hastamızın 85'inde (% 64,4) virüs saptanmış, virüs saptananların 53'ünün (% 62,4) başvurusunda hışılı semptomu mevcut olduğu görülmüş, hışılı olan hastaların 17' sinde (% 32,1) son bir yılda 4 ve üzeri hışılı atağı geçirdiği ifade edilmiştir.

Hastaların 47'sinde (% 35,6) virüs saptanmamış, virüs saptanmayanların 15'inin (% 31,9) başvurusunda hışılı semptomu mevcut iken hışılı olanların 6'sında (% 40) son bir sene içinde 4 ve üzerinde hışılı atağı geçirdiği ifade edilmiştir (Tablo 16).

**Tablo 16. Virüs, hışılı ve son bir yılda geçirilen atak sıklığı**

| Çalışmaya alınan toplam hastamız n (%) |                      |                       |                         |                      |                       |                         |                      |                       |                         |                      |                       |
|----------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| Virüs (+)<br>85 (64,4)                 |                      |                       |                         |                      |                       | Virüs (-)<br>47 (35,6)  |                      |                       |                         |                      |                       |
| Hışılı (+)<br>53 (62,4)                |                      |                       | Hışılı (-)<br>32 (37,6) |                      |                       | Hışılı (+)<br>15 (31,9) |                      |                       | Hışılı (-)<br>32 (68,1) |                      |                       |
| Atak<br>yok                            | 1-3<br>arası<br>atak | 4 ve<br>üzeri<br>atak | Atak<br>yok             | 1-3<br>arası<br>atak | 4 ve<br>üzeri<br>atak | Atak<br>yok             | 1-3<br>arası<br>atak | 4 ve<br>üzeri<br>atak | Atak<br>yok             | 1-3<br>arası<br>atak | 4 ve<br>üzeri<br>atak |
| 13<br>(24,5)                           | 23<br>(43,4)         | 17<br>(32,1)          | 11<br>(34,4)            | 14<br>(43,8)         | 7<br>(21,9)           | 3<br>(20)               | 6<br>(40)            | 6<br>(40)             | 21<br>(65,6)            | 7<br>(21,9)          | 4<br>(12,5)           |

### 4.4. Hışılı Semptomu Olan Hastaların Atak Sayısına Göre Virüs Dağılımı

Tarafımıza başvurularında hışılı semptomu olan 68 (% 51,5) hastanın, 16'sı (% 23,5) son bir yılda hiç atak geçirmemiş, 29' unda (% 42,6) bir ile üç arası ve 23'ünde (% 33,8) ise dört ve üzeri atak geçirdiği ifade edilmiştir.

Hiç atak geçirmemiş 14 (% 87,5) hastada virüs dağılımlarına baktığımızda, RSV 7 (% 50), İnfluenza A 4 (% 28,6), RV 3 (% 21,4), HCOV 2 (% 14,3) hastada saptanmıştır.

Bir ile üç arası atak geçiren 23 (% 79,3) hastada virüs dağılımlarına baktığımızda, RSV 11 (% 47,8), RV 7 (% 30,4), HCOV 5 (% 21,7), İnfluenza 4 (% 17,4), HPIV 2 (% 8,7), İnfluenza B 1 (% 4,3), HMPV 1 (% 4,3) hastada saptanmıştır.

Dört ve üzeri atak geçiren 17 (% 69,6) hastada virüs dağılımına baktığımızda, RV 10 (% 58,8), HPIV 5 (% 29,4), RSV 4 (% 23,5), İnfluenza A 2 (% 11,8), HMPV ve HCOV 1'er (% 5,9) hastada saptanmıştır.

Dört ve üzeri atak geçiren 17 hastadaki monoenfeksiyona baktığımızda, 5 (% 29,4) hastada RV, 2'ser (% 11,7) hastada RSV, influenza A ve HPIV, 1 (% 5,8) hastada HCOV saptanmıştır.

**Tablo 17. Hışılırtı semptomu olan hastaların atak sayısına göre virüs dağılımı**

| Hışılırtı (+) n (%)   |                        |                       |                        |                              |                        |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| 68 (51,5)             |                        |                       |                        |                              |                        |
| Atak yok<br>16 (23,5) |                        | 1-3 Atak<br>29 (42,6) |                        | 4 ve üzeri Atak<br>23 (33,8) |                        |
| Virüs (-)<br>2 (12,5) | Virüs (+)<br>14 (87,5) | Virüs (-)<br>6 (20,7) | Virüs (+)<br>23 (79,3) | Virüs (-)<br>6 (26,1)        | Virüs (+)<br>17 (69,6) |
|                       | RSV 7 (43,8)           |                       | RSV 11 (47,8)          |                              | RV 10 (58,8)           |
|                       | İNF A 4 (25)           |                       | RV 7 (30,4)            |                              | HPIV 5 (29,4)          |
|                       | RV 3 (18,8)            |                       | HCOV 5 (21,7)          |                              | RSV 4 (23,5)           |
|                       | HCOV 2 (12,5)          |                       | İNFA 4 (17,4)          |                              | İNF A 2 (11,8)         |
|                       |                        |                       | HPIV 2 (8,7)           |                              | HMPV 1 (5,9)           |
|                       |                        |                       | İNF B 1 (4,3)          |                              | HCOV 1 (5,9)           |
|                       |                        |                       | HMPV 1 (4,3)           |                              |                        |

**Tablo 18. Hışılırtısı olan, 4 ve üzeri atağı olan hastalarda ikili virüs dağılımı**

|                  | n (%)  |
|------------------|--------|
| Rinovirüs + HPIV | 3 (30) |
| Rinovirüs + RSV  | 2 (20) |
| Rinovirüs + HMPV | 1 (10) |
| HPIV + HMPV      | 1 (20) |

**Tablo 19. Hışılırtısı olan, 4 ve üzeri atağı olan hastalarda üçlü virüs dağılımı**

|                         | n (%)   |
|-------------------------|---------|
| Rinovirüs + HPIV + HMPV | 1 (100) |

#### 4.5. Laboratuvar Verileri Elde Edilen Olguların İncelenmesi

Takip edilen 132 çocuğun 87'sinin (% 65,9) laboratuvar verisi olduğu saptanmış. Bunların 87'sinin (% 65,9) tam kan sayımı, 42'sinin (% 31,8) CRP, 27'sinin (% 20,5) 'sının total IgE, 29'unun (% 22) D vitamini değerleri mevcuttu. Ayrıca 51 (% 38,6) hastanın sistemde kayıtlı son bir yıl içinde çekilmiş olan akciğer grafiklerinde infiltrasyon olduğu görülmüştür. Laboratuvar verileri Tablo 20'de özetlenmiştir.

**Laboratuvar değerlerine göre; tam kan sayımına bakılmış 87 (% 65,9) hastada:**

**Beyaz küre sayısına** bakıldığında hastaların 13'ünde (% 14,9) 5500 altında, 70'inde (% 80,5) 5500 ile 15500 arasında, 4'ünde (% 4,6) 15500'ün üstünde olduğu görülmüştür.

**Absolü nötrofil sayısı** hastaların 14'ünde (% 16,1) 1000'nin altında, 69'unda (% 79,3) normal değerlerde, 4'ünde (% 4,6) 8500'ün üzerinde olduğu görülmüştür.

**CRP değeri** 42 (% 31,8) hastada bakılmış olup 11'inde (% 8,3) yüksek olduğu görülmüştür.

**D vitamini** düzeyi 29 (% 22) hastada mevcut olup, birinde (% 3,4)10'nun altında (<10), yirmi beşinde (% 86,2) 10 ile 60'ın arasında (10-60), üçünde (% 10,3) 60'ın üstünde (>60) olduğu görülmüştür.

**Tablo 20. Laboratuvar değerleri**

|                                                           | <b>Ortalama ± SS<br/>Median<br/>(min-maks)</b>  |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>TAM KAN SAYIMI n (%) 87 (65,9)</b>                     |                                                 |
| <b>Beyaz Küre</b>                                         | 1109,89 ± 4589,33<br>10200<br>4100-25400        |
| <b>Hemoglobin</b>                                         | 11,45 ± 1,56<br>11,4<br>7,3-14,7                |
| <b>Hematokrit</b>                                         | 33,8 ± 4,5<br>33<br>22,6-45,3                   |
| <b>Trombosit sayısı</b>                                   | 330655,17 ± 110904,71<br>312000<br>63000-752000 |
| <b>Absolü nötrofil sayısı</b>                             | 5461,49 ± 3970,70<br>4500<br>400-17300          |
| <b>Absolü lenfosit sayısı</b>                             | 4120,97 ± 2442,17<br>3900<br>100-17200          |
| <b>Eozinofil sayısı</b>                                   | 330,34 ± 518,81<br>200<br>0-4200                |
| <b>C- reaktif protein (mg/L) (n %)<br/>42 (31,8)</b>      | 7,1 ± 13,52<br>1,98<br>0,1-72,5                 |
| <b>Total Immunglobulin E (IU/m L) (n %)<br/>27 (20,5)</b> | 34,95 ± 44,34<br>15,50<br>5-181                 |
| <b>D vitamini (ng/mL) (n %)<br/>29 (22)</b>               | 30,5 ± 18,53<br>28<br>5,2-102                   |
| <b>Balgam veya Boğaz Kx patolojisi (n %)</b>              | 5 (3,8)                                         |
| <b>Deri testi patolojisi (n %)</b>                        | 3 (2,3)                                         |

#### **4.6. Atopisi Olan Hastaların Değerlendirilmesi**

Atopisi olan hastaların demografileri ve başvuru semptomları değerlendirildiğinde;

Doktor tanımlı alerjik hastalığı olan 31 (% 23,5) hasta mevcut iken, bu hastaların yaşları 13 ile 60 ay arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları  $28,29 \pm 12,90$  ay ve bu hastaların 22'si (% 71) ile erkek hâkimiyeti mevcuttu.

Hastaların 18'inin (% 58,1) öksürük, 15'inin (% 48,4) hışıltı ve rinit, 3'ünün (% 9,7) dispne şikâyetleri mevcuttu (Tablo 21).

**Tablo 21. Atopisi olan hastaların demografisi ve başvuru semptomları**

|                                  | Ortalama $\pm$ SS<br>(min-max)     |
|----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Cinsiyet n (%)</b>            |                                    |
| Erkek                            | 22 (71)                            |
| Kız                              | 9 (29)                             |
| <b>Yaş n (%)</b>                 | $28,29 \pm 12,90$<br>24<br>(13-60) |
| <b>Başvuru Semptomları n (%)</b> |                                    |
| Öksürük                          | 18 (58,1)                          |
| Hışıltı                          | 15 (48,4)                          |
| Rinit                            | 15 (48,4)                          |
| Dispne                           | 3 (9,7)                            |

#### **Atopisi olan hastaların özgeçmiş özellikleri incelendiğinde;**

Hastaların 21'i (% 67,7) 37 gestasyonel haftanın altında, 22'si (% 71) 2500 gramın altında doğum öyküsü mevcuttu.

Hastaların 26'sının (% 96,3) annesi gebeliğinde D vitamini ve demir ilacı, 22'sinin (% 81,5) annesi ise gebelikte folik asit kullanmıştı.

Anne sütü ile beslenme süreleri incelendiğinde 9 (% 29) hasta üç aydan kısa, 14 (% 45,1) hasta ise altı aydan kısa süreli anne sütü almıştı.

Hastaların 1 yaşına kadar, 31'i (% 100) D vitamini ve demir ilacı alırken 19'unda (% 61,3) probiyotik kullandığı, 20'sinin (% 64,5) son bir yılda vitamin desteği aldığı saptandı.

Son bir yıl içinde hastaların 25'i (% 80,6) gribal enfeksiyon, 18'i (% 58,1) bronşit, 11'i (% 35,5) pnömoni, 1'i (% 3,2) otit geçirdiği bildirildi.

Son bir yıl içinde hastaların 7'si (% 24,1) 1 ile 3 kutu arası, 20'si (% 69) 4 ile 10 kutu arası, 2'si (% 6,5) 11 ve üzeri kutu antibiyotik kullandığı ifade edildi.

Bir sene önce hışıltı şikâyeti ile başvuran hastalardan 20'sinin (% 64,5) hastanede yatış öyküsü mevcut iken son bir yılda bu sayı 16 (% 51,6) idi.

Eşlik eden kronik hastalıklara baktığımızda 10 (% 32,3) hastamızda kalp hastalığı, 6 (% 19,4) hastamızda kronik akciğer hastalığı, 4 (% 12,9) hastamızda epilepsi, 3 (% 9,7) hastamızda nöromotor gerilik, 1 (% 3,2) hastamızda GÖR, 8 (% 25,8) hastamızda diğer kronik hastalıklar saptandı.

Hastaların 19'unda (% 61,3) virüs saptanmış, bunların 7'sinde (% 22,6) Rinovürüs ve RSV, 4'ünde (% 12,9) İnfluenza A, 1'er (% 3,2) hastada HCOV, HMPV ve HPIV saptanmıştır (Tablo 22).

**Tablo 22. Atopisi olan hastaların özgeçmişi**

|                                                                  |                  |
|------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Gebelik haftası &lt;37 hafta n (%)</b>                        | 21 (67,7)        |
| <b>Doğum kilosu &lt;2500gr n (%)</b>                             | 22 (71)          |
| <b>Anne gebe iken ilaç kullanımı n (%)</b>                       |                  |
| D vitamini                                                       | 26 (96,3)        |
| Demir İlacı                                                      | 26 (96,3)        |
| Folik Asit                                                       | 22 (81,5)        |
| <b>Anne Sütü n (%)</b>                                           |                  |
| <3ay                                                             | 9 (29)           |
| 3-6 ay                                                           | 5 (16,1)         |
| 6-12 ay                                                          | 4 (12,9)         |
| >1 yıl                                                           | 13 (41,9)        |
| <b>Bir yaşına kadar kullanılan ilaç n (%)</b>                    |                  |
| D vitamini                                                       | 31 (100)         |
| Demir İlacı                                                      | 31 (100)         |
| Probiyotik                                                       | 19 (61,3)        |
| <b>Son bir yılda vitamin desteği alması n (%)</b>                | 20 (64,5)        |
| <b>Son bir yılda geçirilen enfeksiyonlar n (%)</b>               |                  |
| Gribal enfeksiyonlar                                             | 25 (80,6)        |
| Pnömoni                                                          | 11 (35,5)        |
| Bronşit                                                          | 18 (58,1)        |
| Otit                                                             | 1 (3,2)          |
| <b>Son bir yılda aldığı antibiyotik sayısı n (%)</b>             |                  |
| 1-3                                                              | 7 (24,1)         |
| 4-10                                                             | 20 (69)          |
| 10 <                                                             | 2 (6,5)          |
| <b>İlk başvurusunda hışıltı nedeni ile hastanede yatış n (%)</b> | 20 (64,5)        |
| <b>Son bir yıldır hışıltı nedeni ile hastanede yatış n (%)</b>   | 16 (51,6)        |
| <b>İnfluenza Aşısı n (%)</b>                                     | 1 (3,2)          |
| <b>Hayvan Besleme n (%)</b>                                      | 4 (12,9)         |
| <b>Eşlik eden Kronik Hastalık n (%)</b>                          |                  |
| Kalp Hastalığı                                                   | 10 (32,3)        |
| Kronik Akciğer Hastalığı                                         | 6 (19,4)         |
| Epilepsi                                                         | 4 (12,9)         |
| NöromotorGerilik                                                 | 3 (9,7)          |
| GÖR                                                              | 1 (3,2)          |
| Diğerleri                                                        | 8 (25,8)         |
| <b>Virüs geçmişleri n (%)</b>                                    | <b>19 (61,3)</b> |
| RV                                                               | 7 (22,6)         |
| RSV                                                              | 7 (22,6)         |
| İnf A                                                            | 4 (12,9)         |
| HCOV                                                             | 1 (3,2)          |
| HMPV                                                             | 1 (3,2)          |
| HPIV                                                             | 1 (3,2)          |

**Atopisi olan hastaların ailedeki atopi durumu incelendiğinde;**

Annelerin 5'inde (% 16,1) astım, 3'ünde (% 9,7) alerjik rinit, 1'inde (% 3,2) ürtiker, egzema ve ilaç alerjisi, babaların 3'ünde (% 9,7) alerjik rinit, 1'inde (% 3,2) egzema, kardeşlerin 4'ünde (% 12,9) astım, 1'inde (% 3,2) alerjik rinit, ürtiker, besin alerjisi ve egzema mevcuttu (Tablo 23).

**Tablo 23. Ailede atopi durumu**

| <b>Annede atopi n (%)</b> |          |
|---------------------------|----------|
| Astım                     | 5 (16,1) |
| Alerjik Rinit             | 3 (9,7)  |
| Egzema                    | 1 (3,2)  |
| Ürtiker                   | 1 (3,2)  |
| Besin Alerjisi            | 0        |
| İlaç Alerjisi             | 1 (3,2)  |
| <b>Babada n (%)</b>       |          |
| Alerjik Rinit             | 3 (9,7)  |
| Egzema                    | 1 (3,2)  |
| <b>Kardeşte n (%)</b>     |          |
| Astım                     | 4 (12,9) |
| Rinit                     | 1 (3,2)  |
| Ürtiker                   | 1 (3,2)  |
| Besin Alerjisi            | 1 (3,2)  |
| İlaç Alerjisi             | 1 (3,2)  |

Atopisi olan hastaların demografisinin istatistiksel analizi Tablo 24'te gösterilmektedir.

**Tablo 24. Atopisi olan hastaların demografisi**

|             |          | <b>ATOPI</b>     |                  |               | <b>p değeri</b> |
|-------------|----------|------------------|------------------|---------------|-----------------|
|             |          | <b>Var n (%)</b> | <b>Yok n (%)</b> | <b>Toplam</b> |                 |
| Cinsiyet    | Erkek    | 22 (27,8)        | 57 (72,2)        | 79 (59,8)     | 0,149           |
|             | Kız      | 9 (17)           | 44 (83)          | 53 (40,2)     |                 |
| <2500 gr    | Var      | 9 (34,6)         | 17 (65,4)        | 26 (19,7)     | 0,135           |
|             | Yok      | 22 (20,8)        | 84 (79,2)        | 106 (80,3)    |                 |
| <37 GH      | Var      | 10 (37)          | 17 (63)          | 27 (20,5)     | 0,063           |
|             | Yok      | 21 (20)          | 84 (80)          | 105 (79,5)    |                 |
| Doğum Şekli | Normal   | 10 (19,2)        | 42 (80,8)        | 52 (39,4)     | 0,353           |
|             | Sezaryen | 21 (26,2)        | 59 (73,8)        | 80 (60,6)     |                 |

**Tablo 25. Atopisi olan hastaların başvuru semptomu ve kronik hastalıkları**

|                                   |     | ATOPI     |           |            | p değeri |
|-----------------------------------|-----|-----------|-----------|------------|----------|
|                                   |     | Var n (%) | Yok n (%) | Toplam     |          |
| Hışiltı (Başvuru Semptomu)        | Var | 15 (22,1) | 53 (77,9) | 68 (51,5)  | 0,69     |
|                                   | Yok | 16 (25)   | 48 (75)   | 64 (48,5)  |          |
| Öksürük (Başvuru Semptomu)        | Var | 18 (26,5) | 50 (73,5) | 68 (51,5)  | 0,404    |
|                                   | Yok | 13 (20,3) | 51 (79,7) | 64 (48,5)  |          |
| Rinit (Başvuru Semptomu)          | Var | 15 (25,4) | 44 (74,6) | 59 (44,7)  | 0,637    |
|                                   | Yok | 16 (21,9) | 57 (78,1) | 73 (55,3)  |          |
| Dispne (Başvuru Semptomu)         | Var | 3 (37,5)  | 5 (62,5)  | 8 (6,1)    | 0,39     |
|                                   | Yok | 28 (22,6) | 96 (77,4) | 124 (93,9) |          |
| Soğuk algınlığı ilişkiziz öksürük | Var | 10 (40)   | 15 (60)   | 25 (18,9)  | 0,030    |
|                                   | Yok | 21 (19,6) | 86 (80,4) | 107 (81,1) |          |
| Kronik Hastalık                   | Var | 19 (29,2) | 46 (70,8) | 65 (49,2)  | 0,125    |
|                                   | Yok | 12 (17,9) | 55 (82,1) | 67 (50,8)  |          |
| Nöromotor Gerilik                 | Var | 3 (23,1)  | 10 (76,9) | 13 (9,8)   | 1        |
|                                   | Yok | 28 (23,5) | 91 (76,5) | 119 (90,2) |          |
| Kronik AC hastalığı               | Var | 6 (50)    | 6 (50)    | 12 (9,1)   | 0,034    |
|                                   | Yok | 25 (20,8) | 95 (79,2) | 120 (90,9) |          |
| Epilepsi                          | Var | 4 (25)    | 12 (75)   | 16 (12,1)  | 1        |
|                                   | Yok | 27 (23,3) | 89 (76,7) | 116 (87,9) |          |
| Kalp Hastalığı                    | Var | 10 (40)   | 15 (60)   | 25 (18,9)  | 0,030    |
|                                   | Yok | 21 (19,6) | 86 (80,4) | 107 (81,1) |          |
| GÖR                               | Var | 1 (16,7)  | 5 (83,3)  | 6 (4,5)    | 1        |
|                                   | Yok | 30 (23,8) | 96 (76,2) | 126 (95,5) |          |

**Atopisi olan hastaların virüs açısından istatistiksel analizi incelendiğinde,**

Atopisi olan hastalarda Rinovirüs 7 (% 17,3), RSV 7 (% 22,6), İnfluenza A 4 (% 28,6), İnfluenza B, HMPV 1 (% 33,3), HCOV 1 (% 9,1), HPIV 1 (% 14,3) mevcudiyeti istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Diğer analizler Tablo 26’da verilmiştir.

**Tablo 26. Atopisi olan hastaların virüs özelliklerinin istatistiksel analizi**

|             |     | ATOPI     |            |            | p değeri |
|-------------|-----|-----------|------------|------------|----------|
|             |     | Var n (%) | Yok n (%)  | Toplam     |          |
| Rinovirüs   | Var | 7 (17,3)  | 33 (82,5)  | 40 (30,3)  | 0,285    |
|             | Yok | 24 (26,1) | 68 (73,9)  | 92 (69,7)  |          |
| RSV         | Var | 7 (22,6)  | 24 (77,4)  | 31 (23,5)  | 0,892    |
|             | Yok | 24 (23,8) | 77 (76,2)  | 101 (76,5) |          |
| İnfluenza A | Var | 4 (28,6)  | 10 (71,4)  | 14 (10,6)  | 0,739    |
|             | Yok | 27 (22,9) | 91 (77,1)  | 118 (89,4) |          |
| İnfluenza B | Var | 0         | 1 (100)    | 1 (0,8)    | 1        |
|             | Yok | 31 (23,7) | 100 (76,3) | 131 (99,2) |          |
| HMPV        | Var | 1 (33,3)  | 2 (66,7)   | 3 (2,3)    | 0,555    |
|             | Yok | 30 (23,3) | 99 (76,7)  | 129 (97,7) |          |
| HCOV        | Var | 1 (9,1)   | 10 (90,9)  | 11 (8,3)   | 0,457    |
|             | Yok | 30 (24,8) | 91 (75,2)  | 121 (91,7) |          |
| HPIV        | Var | 1 (14,3)  | 6 (85,7)   | 7 (5,3)    | 1        |
|             | Yok | 30 (24)   | 95 (76)    | 125 (94,7) |          |

**Atopisi olan hastaların geçirdiği enfeksiyonlar, hastaneye yatışları ve kullanılan ilaçların istatistiksel analizine bakıldığında,**

Atopi ile son bir yıl grip, bronşit geçirmek arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Diğer istatistiksel analizler tabloda yer almaktadır (Tablo 27).

**Tablo 27. Atopisi olan hastaların son bir yıllık tıbbi özgeçmişleri**

|                                        |     | ATOPI     |           |            | p değeri     |
|----------------------------------------|-----|-----------|-----------|------------|--------------|
|                                        |     | Var n (%) | Yok n (%) | Toplam     |              |
| Son bir yıl grip                       | Var | 25 (23,1) | 83 (76,9) | 108 (81,8) | 0,847        |
|                                        | Yok | 6 (25)    | 18 (75)   | 24 (18,2)  |              |
| Son bir yıl pnömoni                    | Var | 11 (39,3) | 17 (60,7) | 28 (21,2)  | <b>0,026</b> |
|                                        | Yok | 20 (19,2) | 84 (80,8) | 104 (78,8) |              |
| Son bir yıl bronşit                    | Var | 18 (27,3) | 48 (72,7) | 66 (50)    | 0,315        |
|                                        | Yok | 13 (19,7) | 53 (80,3) | 66 (50)    |              |
| Son bir yıl otit                       | Var | 1 (14,3)  | 6 (85,7)  | 7 (5,3)    | 1            |
|                                        | Yok | 30 (24)   | 95 (76)   | 125 (94,7) |              |
| Son bir yıl sinüzit                    | Var | 0         | 2 (100)   | 2 (1,5)    | 1            |
|                                        | Yok | 31 (23,8) | 99 (76,2) | 130 (98,5) |              |
| Son bir yılda hastanede yatış          | Var | 16 (34)   | 31 (66)   | 47 (35,5)  | 0,033        |
|                                        | Yok | 15 (17,6) | 70 (82,4) | 85 (64,4)  |              |
| Bir yıl önce başvuruda hastanede yatış | Var | 20 (27,8) | 52 (72,2) | 72 (54,5)  | 0,202        |
|                                        | Yok | 11 (18,3) | 49 (81,7) | 60 (45,5)  |              |
| Son bir yıl antibiyotik Kullanımı      |     |           |           |            |              |
| 1-3 arası                              |     | 7 (13)    | 47 (87)   | 54 (43,9)  | 0,11         |
| 4-10 arası                             |     | 20(36,4)  | 35 (63,6) | 55 (44,7)  |              |
| 11 ve üzeri                            |     | 2 (14,3)  | 12 (85,7) | 14 (11,4)  |              |

#### 4.7. Astım Öngörücü Bulguları Olan Hastaların Analizi

AÖB olan hastaların yaşları 13 ile 60 ay arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları  $30,20 \pm 11,51$  ay ve 30'u % 73,2 ile erkek çoğunluğu mevcuttu ( $p=0,036$ ).

Bu hastaların 28'inin (% 68,3) öksürük, 27'sinin (% 65,9) hışıltı ve rinit, 4'ünün (% 9,8) dispne şikâyeti mevcuttu (Tablo 28).

**Tablo 28. AÖB'si olan hastaların demografik özellikleri ve başvuru semptomları**

|                                  | Ortalama $\pm$ SS (min-max) |
|----------------------------------|-----------------------------|
| <b>Cinsiyet n (%)</b>            |                             |
| Erkek                            | 30 (73,2)                   |
| Kız                              | 11 (26,8)                   |
| <b>Yaş n (%)</b>                 | $30,20 \pm 11,51$           |
|                                  | 28,00                       |
|                                  | (13- 60)                    |
| <b>Başvuru Semptomları n (%)</b> |                             |
| Öksürük                          | 28 (68,3)                   |
| Hışıltı                          | 27(65,9)                    |
| Rinit                            | 27 (65,9)                   |
| Dispne                           | 4 (9,8)                     |

### **AÖB'leri olan hastaların özgeçmişleri incelendiğinde,**

Hastaların 16'sının (% 39) 37 gestasyonel haftanın altında, 14'ünün (% 34,1) 2500 gramın altında doğum öyküsü mevcut iken, hastaların 15'i (% 36,6) normal yol ile, 26'sı (%63,4) ise sezaryenle doğum öyküsü mevcuttur. Bu gruptaki hastaların 14'ü (% 34,1) 3 ayın altında süre ile anne sütü aldığı, 19'unun (% 46,3) altı ayın altında anne sütü aldığı bildirilmiştir.

Bir yaşına kadar hastaların 40'ı (% 97,6) D vitamini ve demir ilacı, 21'i (% 51,2) probiyotik kullanmış olup, son bir yılda vitamin desteği alan hasta sayısının 21 (% 61) olduğu görülmüştür. Hastalarımızın bir yaşına kadar D vitamini kullanılması ve annelerin gebelik döneminde D vitamini almış olması, AÖB taşıyanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Son bir yılda 36 (% 87,8) hasta gribal enfeksiyon, 30 (% 73,2) hasta bronşit, 20 (% 48,8) hasta pnömoni, 3 hasta (% 7,3) otit geçirmiştir. Son bir yılda 1 ile 3 arası antibiyotik alan 5 (% 12,2) kişi, 4 ile 10 arası antibiyotik alan 26 (% 63,4), 10 kutu üstünde antibiyotik alan kişi sayısı 10 (% 24,4) olduğu saptanmıştır.

Bir sene önce çocuk acil servise hışıltı şikâyeti ile başvuran hastaların 26'sı (% 63,4) hastaneye yatmış olup ( $p>0,05$ ), son bir yılda hışıltı şikâyeti ile hastaneye yatırılan hasta sayısının 25 (% 61) ( $p<0,05$ ) olduğu saptanmıştır.

Eşlik eden kronik hastalıklar olarak baktığımızda, hastaların 14'ü (% 34,1) kalp hastalığı ( $p=0,003$ ), 10'u (% 24,4) epilepsi ( $p=0,007$ ), 7'si (% 17,1) kronik akciğer hastalığı ( $p=0,048$ ), 6'sı (% 14,6) nöromotor gerilik, 4'ü (% 9,8) GÖR ( $p=0,074$ ), 26'sı (% 63,4) diğerleri olarak saptanmıştır. Hastaların virüs geçmişlerine baktığımızda, 18'inde (% 43,9) Rinovirüs ( $p=0,022$ ), 5'inde (% 12,2) RSV ( $p=0,107$ ) ve HPIV( $p=0,03$ ), 3'ünde (% 7,3) İnfl A ve HCOV, 2'sinde (% 4,9) HMPV görülmüştür (Tablo 29).

**Tablo 29. AÖB'si olan hastaların özgeçmişleri**

|                                                                  | <b>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Gebelik haftası &lt;37 hafta n (%)</b>                        | 16 (39)      |
| <b>Doğum kilosu &lt;2500gr n (%)</b>                             | 14 (34,1)    |
| <b>Doğum Şekli n (%)</b>                                         |              |
| Normal                                                           | 15 (36,6)    |
| Sezeryan                                                         | 26 (63,4)    |
| <b>Anne Sütü n (%)</b>                                           |              |
| <3ay                                                             | 14 (34,1)    |
| 3-6 ay                                                           | 5 (12,2)     |
| 6-12 ay                                                          | 8 (19,5)     |
| >1 yıl                                                           | 14 (34,1)    |
| <b>Bir yaşına kadar kullanılan ilaç n (%)</b>                    |              |
| D vitamini                                                       | 40 (97,6)    |
| Demir İlacı                                                      | 40 (97,6)    |
| Probiyotik                                                       | 21 (51,2)    |
| <b>Son bir yılda vitamin desteği alması n (%)</b>                | 25 (61)      |
| <b>Son bir yılda geçirilen enfeksiyonlar n (%)</b>               |              |
| Gribal enfeksiyonlar                                             | 36 (87,8)    |
| Bronşit                                                          | 30 (73,2)    |
| Pnömoni                                                          | 20 (48,8)    |
| Otit                                                             | 3 (7,3)      |
| <b>Son bir yılda aldığı antibiyotik sayısı n (%)</b>             |              |
| 1-3                                                              | 5 (12,2)     |
| 4-10                                                             | 26 (63,4)    |
| 10 <                                                             | 10 (24,4)    |
| <b>İlk başvurusunda hışiltı nedeni ile hastanede yatış n (%)</b> | 26 (63,4)    |
| <b>Son bir yıldır hışiltı nedeni ile hastanede yatış n (%)</b>   | 25 (61)      |
| <b>İnfluenza Aşısı n (%)</b>                                     | 2 (4,9)      |
| <b>Hayvan Besleme n (%)</b>                                      | 3 (7,3)      |
| <b>Eşlik eden Kronik Hastalık n (%)</b>                          |              |
| Kalp Hastalığı                                                   | 14 (34,1)    |
| Epilepsi                                                         | 10 (24,4)    |
| Kronik Akciğer Hastalığı                                         | 7 (17,1)     |
| Nöromotor Gerilik                                                | 6 (14,6)     |
| GÖR                                                              | 4 (9,8)      |
| <b><i>Diğerleri</i></b>                                          | 26 (63,4)    |
| <b>Virüs geçmişleri</b>                                          |              |
| Rinovirüs                                                        | 18 (43,9)    |
| RSV                                                              | 5 (12,2)     |
| HPIV                                                             | 5 (12,2)     |
| İnf A                                                            | 3 (7,3)      |
| HCOV                                                             | 3 (7,3)      |
| HMPV                                                             | 2 (4,9)      |

**Astım öngörücü bulguları olan hastaların ailelerinde atopi durumu incelendiğinde,**

Annelerin altısında (% 14,6) astım, ikisinde (% 4,9) alerjik rinit, birinde egzema, besin ve ilaç alerjisi mevcuttu. Babaların birinde (% 2,5) astım, yedisinde (% 5,3) alerjik rinit, birinde (% 2,5) egzema, ürtiker ve ilaç alerjisi mevcuttu. Kardeşlerin beşinde (% 12,2) astım mevcuttu (Tablo 30).

**Tablo 30. AÖB'si olan hastaların ailelerindeki atopi durumu**

|                | <b>Anne n (%)</b> | <b>Baba n (%)</b> | <b>Kardeş n (%)</b> |
|----------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Astım          | 6 (14,6)          | 1 (2,5)           | 5 (12,2)            |
| Alerjik Rinit  | 2 (4,9)           | 7 (5,3)           | 0                   |
| Egzema         | 1 (2,4)           | 1 (2,5)           | 0                   |
| Ürtiker        | 0                 | 1 (2,5)           | 0                   |
| Besin Alerjisi | 1 (2,4)           | 0                 | 0                   |
| İlaç Alerjisi  | 1 (2,4)           | 1 (2,5)           | 0                   |

**Astım öngörücü bulguları olan hastaların demografik özellikler açısından istatistiksel olarak analizi,**

2500 gram altında ve 37 gestasyonel haftanın altında doğan bebekler istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek AÖB taşıyorlardı ( $p<0,05$ ).

AÖB taşıyanlarda erkek cinsiyeti daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda AÖB taşıyan hastalardan 26'sı (% 32,5) sezaryen ile doğmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 31).

**Tablo 31. AÖB'si olan hastaların demografik bulgularının istatistiksel analizi**

|             |          | <b>Astım öngörücü bulgular</b> |                  |               |                 |
|-------------|----------|--------------------------------|------------------|---------------|-----------------|
|             |          | <b>Var n (%)</b>               | <b>Yok n (%)</b> | <b>Toplam</b> | <b>p değeri</b> |
| Cinsiyet    | Erkek    | 30 (38)                        | 49 (62)          | 79 (59,8)     | 0,036           |
|             | Kız      | 11 (20,8)                      | 42 (79,2)        | 53 (40,2)     |                 |
| <2500 gr    | Var      | 14 (53,8)                      | 12 (46,2)        | 26 (19,7)     | 0,005           |
|             | Yok      | 27 (25,5)                      | 79 (74,5)        | 106 (80,3)    |                 |
| <37 GH      | Var      | 16 (59,3)                      | 11 (40,7)        | 27 (20,5)     | <0,001          |
|             | Yok      | 25 (23,8)                      | 80 (76,2)        | 105 (79,5)    |                 |
| Doğum Şekli | Normal   | 15 (28,8)                      | 37 (71,2)        | 52 (39,4)     | 0,658           |
|             | Sezeryan | 26 (32,5)                      | 54 (67,5)        | 80 (60,6)     |                 |

**Astım öngörücü bulguları olan hastaların semptom ve kronik hastalık açısından istatistiksel analizine bakıldığında,**

AÖB taşıyan hastalarda hışıltı, öksürük ve rinit semptomları olanlar olmayanlara göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Soğuk algınlığı ilişkisiz öksürüğü olanlarda AÖB taşıyanlar daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

AÖB taşıyan 41 hastanın 30'unda kronik hastalık mevcut olup, taşımayan 35 hastada kronik hastalık mevcuttur. AÖB taşıyan hastalarda kronik hastalığı olanların sayısı fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Kronik hastalıklar içerisinde kronik akciğer hastalığı, epilepsisi, kalp hastalığı mevcut olanlarda AÖB taşıyanlar daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer istatistiksel sonuçlar Tablo 32’de verilmiştir.

**Tablo 32. AÖB’si olan hastaların semptom ve kronik hastalık açısından istatistiksel analizi**

|                                   |     | Astım öngörücü bulgular |           |            | p      |
|-----------------------------------|-----|-------------------------|-----------|------------|--------|
|                                   |     | Var n (%)               | Yok n (%) | Toplam     |        |
| Hışıltı (Başvuru Semptomu)        | Var | 27 (39,7)               | 41 (60,3) | 68 (51,5)  | 0,027  |
|                                   | Yok | 14 (21,9)               | 50 (78,1) | 64 (48,5)  |        |
| Öksürük (Başvuru Semptomu)        | Var | 28 (41,2)               | 40 (58,8) | 68 (51,5)  | 0,01   |
|                                   | Yok | 13 (20,3)               | 51 (79,7) | 64 (48,5)  |        |
| Rinit (Başvuru Semptomu)          | Var | 27 (45,8)               | 32 (54,2) | 59 (44,7)  | <0,001 |
|                                   | Yok | 14 (19,2)               | 59 (80,8) | 73 (55,3)  |        |
| Dispne (Başvuru Semptomu)         | Var | 4 (50)                  | 4 (50)    | 8 (6,1)    | 0,254  |
|                                   | Yok | 37 (29,8)               | 87 (70,2) | 124 (93,4) |        |
| Soğuk algınlığı ilişkisiz öksürük | Var | 16 (64)                 | 9 (36)    | 25 (18,9)  | <0,001 |
|                                   | Yok | 25 (23,4)               | 82 (76,6) | 107 (81,1) |        |
| Kronik Hastalık                   | Var | 30 (46,2)               | 35 (53,8) | 65 (49,2)  | <0,001 |
|                                   | Yok | 11 (16,4)               | 56 (83,6) | 67 (50,8)  |        |
| Nöromotor Gerilik                 | Var | 6 (46,2)                | 7 (53,8)  | 13 (9,8)   | 0,223  |
|                                   | Yok | 35 (29,4)               | 84 (70,6) | 119 (90,2) |        |
| Kronik AC hastalığı               | Var | 7 (58,3)                | 5 (41,7)  | 12 (9,1)   | 0,048  |
|                                   | Yok | 34 (28,3)               | 86 (71,7) | 120 (90,9) |        |
| Epilepsi                          | Var | 10 (62,5)               | 6 (37,5)  | 16 (12,1)  | 0,007  |
|                                   | Yok | 31 (26,7)               | 85 (73,3) | 116 (87,9) |        |
| Kalp Hastalığı                    | Var | 14 (56)                 | 11 (44)   | 25 (18,9)  | 0,003  |
|                                   | Yok | 27 (25,2)               | 80 (74,8) | 107 (81,1) |        |
| GÖR                               | Var | 4 (66,7)                | 2 (33,3)  | 6 (4,5)    | 0,074  |
|                                   | Yok | 37 (29,4)               | 89 (70,6) | 126 (95,5) |        |

**Astım öngörücü bulguları olan hastaların ve ailelerin atopilerinin istatistiksel analizi,**

AÖB taşıyan 41 hastanın 18’inde atopi olup, taşımayanların 13’ünde atopi mevcuttu. AÖB taşıyanlarda atopi oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Astım, alerjik riniti olanlarda AÖB taşıyanlar daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Diğer istatistiksel analizler Tablo 33’te verilmiştir.

**Tablo 33. AÖB'si olan hastaların ve ailelerinin, astım ve atopik yapılarının istatistiği**

|               |     | Astım öngörücü bulgular |           |            | p değeri |
|---------------|-----|-------------------------|-----------|------------|----------|
|               |     | Var n (%)               | Yok n (%) | Toplam     |          |
| Atopik yapı   | Var | 18 (58,1)               | 13 (41,9) | 31 (23,5)  | <0,001   |
|               | Yok | 23 (22,8)               | 78 (77,2) | 101 (76,5) |          |
| Astım         | Var | 5 (83,3)                | 1 (16,7)  | 6 (4,5)    | 0,011    |
|               | Yok | 36 (28,6)               | 90 (71,4) | 126 (95,5) |          |
| Alerjik rinit | Var | 11 (57,9)               | 8 (42,1)  | 19 (14,4)  | 0,006    |
|               | Yok | 30 (26,5)               | 83 (73,5) | 113 (85,6) |          |
| Egzema        | Var | 2 (40)                  | 3 (60)    | 5 (3,8)    | 0,646    |
|               | Yok | 39 (30,7)               | 88 (69,3) | 127 (96,2) |          |
| Ailede astım  | Var | 11 (40,7)               | 16 (59,3) | 27 (20,5)  | 0,223    |
|               | Yok | 30 (28,6)               | 75 (71,4) | 105 (79,5) |          |
| Ailede atopi  | Var | 6 (14,6)                | 27 (81,8) | 33 (25)    | 0,049    |
|               | Yok | 35 (35,4)               | 64 (64,6) | 99 (75)    |          |

**AÖB'si olan ve olmayanların virüs varlığı açısından istatistiksel olarak incelendiğinde,**

AÖB taşıyan 41 çocuğun 18'i RV pozitif iken taşımayan 22 çocuk RV pozitifiti. AÖB'si olan hastalar önceki yıl istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık RV geçirmişti ( $p<0,05$ ).

AÖB taşıyan 41 çocuğun 5'i HPIV pozitif iken taşımayan 2 çocuk HPIV pozitifiti. AÖB'si olan hastalar önceki yıl istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık HPIV geçirmişti ( $p<0,05$ ).

Diğer virüslerin istatistiksel analizleri Tablo 34'te verilmiştir.

**Tablo 34. AÖB'si olan ve olmayanların virüs dağılımı açısından istatistiği**

|             |     | Astım öngörücü bulgular |           |            | p değeri |
|-------------|-----|-------------------------|-----------|------------|----------|
|             |     | Var n (%)               | Yok n (%) | Toplam     |          |
| Rinovirüs   | Var | 18 (45)                 | 22 (55)   | 40 (30,3)  | 0,022    |
|             | Yok | 23 (25)                 | 69 (75)   | 92 (69,7)  |          |
| RSV         | Var | 6 (19,4)                | 25 (80,6) | 31 (100)   | 0,107    |
|             | Yok | 35 (34,7)               | 66 (65,3) | 101 (76,5) |          |
| İnfluenza A | Var | 3 (21,4)                | 11 (78,6) | 14 (100)   | 0,548    |
|             | Yok | 38 (32,2)               | 80 (67,8) | 118 (89,4) |          |
| İnfluenza B | Var | 0                       | 1 (100)   | 1 (0,8)    | 1        |
|             | Yok | 41 (31,3)               | 90 (68,7) | 131 (99,2) |          |
| HMPV        | Var | 2 (66,7)                | 1 (33,3)  | 3 (100)    | 0,228    |
|             | Yok | 39 (30,2)               | 90 (69,8) | 129 (97,7) |          |
| HCOV        | Var | 3 (30)                  | 7 (70)    | 10 (7,6)   | 1        |
|             | Yok | 38 (31,1)               | 84 (68,9) | 122 (92,4) |          |
| HPIV        | Var | 5 (71,4)                | 2 (28,6)  | 7 (5,3)    | 0,03     |
|             | Yok | 36 (28,8)               | 89 (71,2) | 125 (94,7) |          |

**Astım öngörücü bulguları olan hastaların geçirilen enfeksiyon, hastaneye yatış ve kullandıkları antibiyotik açısından istatistiksel analizine bakıldığında,**

Son bir yılda pnömoni geçirenler ve hastaneye yatışı olanlarda AÖB taşıyan çocuklar daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Aynı şekilde Yılda 11 defa ya da daha fazla antibiyotik kullanımı bu grupta daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Diğer istatistiksel analizler Tablo 35’te verilmiştir.

**Tablo 35. AÖB’si olan hastaların geçirilen enfeksiyon, hastaneye yatış ve kullandıkları antibiyotik açısından istatistiksel analizi**

|                                        |     | Astım öngörücü bulgular |           |            | p değeri |
|----------------------------------------|-----|-------------------------|-----------|------------|----------|
|                                        |     | Var n (%)               | Yok n (%) | Toplam     |          |
| Son bir yıl geçirilen enfeksiyon       | Var | 39 (32,8)               | 80 (67,2) | 119 90,2   | 0,343    |
|                                        | Yok | 2 15,4)                 | 11 (84,6) | 13 (9,8)   |          |
| Son bir yıl grip                       | Var | 36 (33,3)               | 72 (66,7) | 108 (81,8) | 0,231    |
|                                        | Yok | 5 (20,8)                | 19 (79,2) | 24 (18,2)  |          |
| Son bir yıl pnömoni                    | Var | 20 (71,4)               | 8 (28,6)  | 28 (21,2)  | <0,001   |
|                                        | Yok | 21 (20,2)               | 83 (79,8) | 104 (78,8) |          |
| Son bir yıl bronşit                    | Var | 30 (45,5)               | 36 (54,5) | 66 (50)    | <0,001   |
|                                        | Yok | 11 (16,7)               | 55 (83,3) | 66 (50)    |          |
| Son bir yıl otit                       | Var | 3 (42,9)                | 4 (57,1)  | 7 (5,3)    | 0,676    |
|                                        | Yok | 38 (30,4)               | 87 (69,6) | 125 (94,7) |          |
| Son bir yıl sinüzit                    | Var | 0                       | 2 (100)   | 2 (1,5)    | 1        |
|                                        | Yok | 41 (31,5)               | 89 (68,5) | 130(98,5)  |          |
| Son bir yılda hastanede yatış          | Var | 25 (53,2)               | 22 (46,8) | 47 (35,6)  | <0,001   |
|                                        | Yok | 16 (18,8)               | 69 (81,2) | 85 (64,4)  |          |
| Bir yıl önce başvuruda hastanede yatış | Var | 26 (36,1)               | 46 (63,9) | 72 (54,5)  | 0,170    |
|                                        | Yok | 15 (25)                 | 45 (75)   | 60 (45,5)  |          |
| Son bir yıl antibiyotik Kullanımı      |     |                         |           |            |          |
| 1-3 arası                              |     | 5 (9,3)                 | 49 (90,7) | 54 (43,9)  | <0,001   |
| 4-10 arası                             |     | 26 (47,3)               | 29 (52,7) | 55 (44,7)  |          |
| 11 ve üzeri                            |     | 10 (71,4)               | 4 (28,6)  | 14 (11,4)  |          |

AÖB olan hastaların ev özelliklerinin istatistiksel analizi Tablo 36’da verilmiştir.

**Tablo 36. AÖB’si olan hastaların ev özelliklerinin istatistiksel analizi**

|                   |     | Astım öngörücü bulgular |           |            | p değeri |
|-------------------|-----|-------------------------|-----------|------------|----------|
|                   |     | Var n (%)               | Yok n (%) | Toplam     |          |
| Şehir             | Var | 36 (30,8)               | 81 (69,2) | 117 (89,3) | 0,763    |
|                   | Yok | 5 (35,7)                | 9 (64,3)  | 14 (10,7)  |          |
| Köy               | Var | 5 (35,7)                | 9 (64,3)  | 14 (10,7)  | 0,763    |
|                   | Yok | 36 30,8)                | 81 (69,2) | 117 (89,3) |          |
| Müstakil Ev       | Var | 29 (34,1)               | 56 (65,9) | 85 (64,9)  | 0,344    |
|                   | Yok | 12 (26,1)               | 34 (73,9) | 46 (35,1)  |          |
| Apartman          | Var | 12 (26,1)               | 34 (73,9) | 48 (35,1)  | 0,344    |
|                   | Yok | 29 (34,1)               | 56 (65,9) | 85 (64,9)  |          |
| Güneş görme       | Var | 6 (46,2)                | 7 (53,8)  | 13 (9,9)   | 0,226    |
|                   | Yok | 35 (29,7)               | 83 (70,3) | 118 (90,1) |          |
| Ev Etrafı Bahçeli | Var | 33 (32,4)               | 69 (67,6) | 102 (77,9) | 0,625    |
|                   | Yok | 8 (27,6)                | 21 (72,4) | 29 (22,1)  |          |
| Sanayi yakını     | Var | 3 (33,3)                | 6 (66,7)  | 9 (6,9)    | 1        |
|                   | Yok | 38 (31,1)               | 84 (68,9) | 122 (93,1) |          |

AÖB taşıyan hastaların 7'sinin (% 17,1) annesi gebelik ve postnatal dönemde sigara kullandığını, babaların ise 22'si (% 53,7) sürekli sigara kullandığı saptandı. Çalışmamızda AÖB taşıyan hastaların anne (gebelik ve postnatal dönemde) ve babalarının sigara içmesi literatürden farklı olarak risk faktörü olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların ailelerinin gelir durumu incelendiğinde, 24 (% 58,6) hastanın gelir düzeyi asgari ücret ve altı, 34 (% 83) hastanın babasının ve annesinin eğitim düzeyi lise ve altı olarak ifade edilmiştir. Çalışmamızda AÖB taşıyan hastalarda anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, evde yaşayan birey sayısı, kardeş sayısı ve gelir düzeyinin istatistiksel analizi anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

AÖB taşıyan hastalarda hışiltıya neden olan faktörlerin analizinde egzersiz, ev tozu, polen ve besinler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p<0,05$ ), gülme ağlama heyecan ve hayvan teması anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

#### 4.8. Tekrarlayan Hışiltısı Olan, Virüs Saptanmış Hastaların Atak Sıklıkları

**Tablo 37. Bir yıl önce hışiltı şikâyeti ile başvuran ve hışiltısı tekrar eden, virüs saptanmış hastaların atak sıklığının istatistiksel analizi**

|                                                     |            | Çalışmamızdaki hastaların son bir yıldaki atak sayısı |           |            | p değeri |
|-----------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------|-----------|------------|----------|
|                                                     |            | Yok                                                   | 1-3 arası | 4 ve üzeri |          |
| Bir yıl önce başvuruda, son bir yıldaki atak sayısı | Yok        | 6 (37,5)                                              | 8 (50)    | 2 (12,5)   | 0,639    |
|                                                     | 1-3 arası  | 5 (21,7)                                              | 12 (52,2) | 6 (26,1)   |          |
|                                                     | 4 ve üzeri | 2 (14,3)                                              | 3 (21,4)  | 9 (64,3)   |          |

Üst üste iki yıl (iki ardışık çalışmada) 4 ve üzeri hışiltı geçiren 9 hasta incelendiğimizde;

Virüs dağılımlarına baktığımızda RV 6 (% 66,7), RSV 3 (% 33,3), HPIV ve İnfluenza A 1'er (% 11,1) hastada saptanmış iken, ikili virüs olarak bakıldığında 2 (% 33,3) hastada RV ve RSV birlikte saptandı.

Bu grupta, atopisi olan hastalara bakıldığında 3 (% 33,3) hastada atopi bulunduğu, bunlardan 2'sinde alerjik rinit, 1'inde ise alerjik rinit ve astım olduğu saptandı.

Hastaların 6'sında (% 66,7) başta epilepsi ve nöromusküler gerilik olmak üzere, kronik akciğer hastalığı, GÖR ve kalp hastalığı gibi altta yatan kronik hastalıklar mevcuttu.

**İkinci izlem yılında 4 ve üzeri hışıltı atağı geçiren 17 hasta incelendiğinde;**

Virüs dağılımlarına baktığımızda RV 10 (% 58,8), HPIV 5 (% 29,4), RSV 4 (% 23,5), İnfluenza A 2 (% 11,8), HMPV ve HCOV 1'er (% 5,9) hastada saptandı.

İkili virüs olarak bakıldığında RV ve HPIV 3 (% 30) hastada, RV ve RSV 2 (% 20) hastada, RV ve HMPV 1 (% 10) hastada, HMPV ve HPIV 1 (% 100) hastada gösterildi.

Bu grupta atopisi değerlendirildiğinde 5 (% 29,4) hastada atopi bulunduğu, bunların 4'ünde alerjik rinit 1'inde astım olduğu saptandı.

Hastaların 11'inde (% 64,7) başta epilepsi ve nöromusküler gerilik olmak üzere kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve GÖR gibi altta yatan kronik hastalıkları mevcuttu.

Bu sonuçlar özellikle RV olmak üzere HPIV ve RSV'nin güncel hışıltıya yol açtığı sonucuna da işaret etmiştir. Ancak bu bulgu RV'nin ileride alerjik duyarlanma ve astım gelişme riski açısından daha kuvvetli bir etkide bulunduğunu göstermektedir. Özellikle RV enfeksiyonu önceki analizlerdeki gibi tekrar eden hışıltı ve AÖB indeksini arttırdığı anlaşılmaktadır. RV iki senelik hışıltı göz önüne alındığında AÖB indeksini atopiden daha çok etkileyen faktör olarak bulundu. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı tekrar eden hışıltı ve AÖB indeksi ile ilişkisi bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Hışiltı, bebek ve çocuklarda sık rastlanan bir semptomdur. Selim gidişli olabileceği gibi, ciddi bir solunum yolu hastalığının belirtisi de olabilir, bu nedenle anne, baba ve hekim açısından anksiyete nedeni olarak görülmüştür.<sup>28</sup> Yapılan çalışmalarda üç çocuktan biri, üç yaşından önce en az bir defa olmak üzere akut hışıltılı solunum geçirmektedir.<sup>4,12</sup> Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda beş yaş altı çocuklarda hışıltılı solunum prevalansı % 15-32 arasında olduğu saptanmıştır.<sup>22</sup> Daha büyük çocuklarda dünya çapında yapılan bir çalışmada, küresel hışiltı prevalansı, 6 ila 7 yaşındaki çocuklarda % 11,6 iken, 13 ile 14 yaş arasındaki çocuklarda % 13,7 olarak bulunmuştur.<sup>24</sup>

Astım, alerji, GÖR ve enfeksiyonlar hışiltının en sık nedenleri arasında yer aldığı belirlenmiştir.<sup>29</sup> Hışiltı, genellikle bronşiyolitinin karakteristik bir bulgusu olup viral enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir.<sup>33,34</sup> Özellikle RSV, yaşamın ilk yılında bronşiyolitinin en yaygın nedenidir.<sup>32</sup> Hışiltı atakları olan okul öncesi çocuklarda, daha büyük çocuklara kıyasla % 50 oranında daha sık poliklinik başvurusu, iki kat fazla acil servis başvurusu ve üç kat fazla hastaneye yatış saptanmıştır.<sup>288</sup>

Tekrarlayan hışiltı, astım gelişimi açısından takip edilmesi gereken bir semptom iken, hışiltı gelişen çocukların tamamında astım gelişmez, ayrıca çocukluk döneminde hışiltı şikâyeti olmayıp astım gelişen çocuklar da mevcuttur.<sup>30</sup> Genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin viral enfeksiyonlar ile birlikte hışiltı atağının ortaya çıkmasında ve hışiltının tekrarlamasında önemli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Hışiltılı çocuklarda astım gelişme riskinin saptanması için risk faktörlerinin belirlenmesi, bu alanda çalışan hekimler için önemini korumaya devam etmektedir.

Özellikle RSV ve RV gibi virüslerin astım semptomlarına ve astım gelişmesine yatkınlık yarattığı kanıtlandığından beri, hangi çocuklarda viral bronşiyolitinin astım gelişme riski yarattığı konusu merak edilmektedir.

Çalışmamızda Kasım 2018- Nisan 2020 tarihleri arasında, önceki yıl çocuk AS'ye hışiltı ile başvuran okul öncesi çocuklarına 3 aylık aralıklarla anamnez (standart anket uygulanması), fizik muayene, semptomlu başvurularda viral tarama yapılması amacı ile PCR çalışılması amaçlanmıştır. Böylece hışiltı semptomu olan hastalarda astım

öngörücü bulguların gelişimi takip edilerek hışıltının astıma doğru ilerleyip ilerlemeyeceği saptanması amaçlanmıştır.

Hışıltı atağı risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda cinsiyet ile ilgili sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyet ile hışıltı arasında ilişki olmadığını saptayan çalışma<sup>332</sup> olduğu gibi, erkek cinsiyetin önemli risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>304,333</sup> Beş yaş altı çocuklarda erkek cinsiyet ve ebeveyn alerjisinin hışıltı üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada erkek cinsiyetin ve ebeveynlerde (özellikle annede) alerjik hastalıkların varlığının çocukta hışıltı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>334</sup>

Erkek çocuklarda solunum yolu çapının, akciğer hacmine oranı kız çocukları ile mukayese edildiğinde daha dar olması, hışıltının süt çocukluğu döneminde erkek çocuklarında daha sık görülmesini açıklamakla beraber, artan yaş ile solunum sisteminin gelişimini tamamlaması ile bu farklılığın ortadan kaybolduğu gözlenmiştir.<sup>335</sup> Çalışmamızın genel değerlendirmesinde, hastaların 79'u (% 59,8) erkek, 53'ü (% 40,2) kız olmak üzere toplamda 132 hasta tarafımıza başvurmuştur. Hastaların yaş ortalamaları  $30,70 \pm 14,38$  ay olarak saptanmıştır. Atopisi olan hastalardan oluşturduğumuz grupta 22 (% 71) erkek, 9 (% 29) kız olmak üzere toplamda 31 (% 23,4) hastamız mevcuttu. AÖB taşıyan hastalardan oluşturduğumuz grupta ise 30 (% 73,2) erkek, 11 (% 26,8) kız olmak üzere 41 hastamız mevcuttu. Hastaların genel değerlendirmesinde, atopisi olan ve AÖB taşıyan hasta grubunda erkek hasta sayısı daha fazlaydı ve bu durum literatürle uyumludur. Çalışmamızda erkek hastalarda AÖB varlığı fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Yapılmış çalışmalarda düşük gestasyonel haftada doğumun, çocukluk döneminde hışıltı ve astım ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>122</sup> Elder ve ark.<sup>336</sup> 33 GH ve 1500 gram altında doğan bebeklerin prospektif olarak incelendiği bir çalışmada, tekrarlayan hışıltı insidansı çok erken doğmuş bebeklerde % 14,5 ve zamanında doğmuş yenidoğanlarda % 3 olarak görülmüştür. Ayrıca çok erken doğmuş bebeklerde tekrarlayan hışıltı için önemli risk faktörleri olarak, ebeveynlerde astım öyküsü, annenin sigara içmesi, evde kardeş mevcudiyeti ve 28. gün, 36. ve 40. gebelik haftalarında neonatal oksijen desteği verilmesi olarak saptamıştır. Aynı şekilde düşük doğum ağırlığının, tekrarlayan hışıltı için risk faktörü olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur.<sup>337,338</sup>

Çalışmamızın genel değerlendirmesinde 27 (% 20,5) hastanın 37 gestasyonel hafta altında, 26 (% 19,7) hastanın ise 2500 gram altında doğum öyküsü mevcuttu. AÖB taşıyan 41 hastadan 16'sının (% 39) 37 gestasyonel hafta altında, 14'ünün (% 34,1) 2500 gram altında doğum öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda AÖB taşıyan hastalarda 2500 gram altında ve 37 gestasyonel haftanın altında doğanlar fazla olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ( $p<0,05$ ).

Kolokotroni ve ark.<sup>339</sup> 2216 çocuğu kapsayan kesitsel araştırmalarında sezaryen ile doğan çocukların, vajinal olarak doğanlara göre hışıltı, astım gelişimi ve atopik olma olasılığı önemli ölçüde daha muhtemel bulunmuştur. Yirmi üç çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, sezaryen ile doğan çocuklarda astım riskinde bir artış olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>340</sup> Çalışmamızda AÖB taşıyan hastalar ve atopisi olan hastalarda sezaryen ile doğmuş olmak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastaların genel değerlendirmesinde en sık başvuru semptomu hışıltı ve öksürük olup 68 (% 51,5) hastada, ikinci sıklıkta görülen başvuru semptomu ise rinit olup 59 (% 44,7) hastada, dispne ise 8 (% 6,1) hastada mevcuttu. Hışıltıya eşlik eden semptomlara bakıldığında, en sık semptom öksürük olup 51 (% 75) hastada, ikinci sıklıkta rinit olup 42 (% 61,8) hastada, dispne ise 7 (% 10,3) hasta ile en az eşlik eden semptom olarak saptanmıştır. Atopili hastalara bakıldığında, en sık başvuru semptomu öksürük olup 18 (% 58,1) hastada, onu hışıltı ve rinit 15 (% 48,4) hastada saptanarak izlemektedir. AÖB olan hastalara bakıldığında, en sık semptom 28 (% 68,3) hastada öksürük olup, 27 (% 65,9) hasta ile rinit ve hışıltı izlemektedir. Başvurularda hışıltı, öksürük ve rinit mevcudiyeti hışıltı atağının daha çok viral enfeksiyon kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. AÖB taşıyan hastalarda hışıltı, öksürük ve rinit semptomları birlikte daha fazla gözükmüş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Perinatal faktörler literatürle birlikte değerlendirildiğinde, bazı çevresel faktörlerin, bağışıklık sistemi gelişiminde kritik bir dönem olan yaşamın ilk aylarında, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini etkilemesi ve daha sık ve şiddetli hışıltı ataklarına neden olması mümkündür.<sup>341</sup> Yaşamın ilk yılına odaklanan çalışmalara baktığımızda astım kalıtımı, erkek cinsiyet, erken doğum, perinatal dönemde tütün dumanına maruziyet, virüslerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları, barınma koşulları, iç hava kalitesi, dış hava kirliliği ve ev duvarlarında küf lekeleri gibi faktörler infant döneminde hışıltı için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır.<sup>342-349</sup>

Pasif tütün içiciliğinin, tekrarlayan hışıltının oluşmasında ve hışıltı ataklarının alevlenmesinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>36</sup> Strachan ve cook'un<sup>252</sup> Embase ve Medline veritabanalarını kullandıkları, 1593 çalışmanın analizinin incelemesinde, annenin sigara kullanımı 6 yaşına kadar artan hışıltılı solunum ile ilişkili olduğu görülmüş, ebeveynlerin sigara kullanımı, atopik olmayan çocuklarda hışıltı ile daha güçlü bir şekilde ilişkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca astımı olan çocuklarda, ebeveynlerin sigara kullanımı, daha şiddetli hastalıkla ilgili olduğu görülmüştür. Burke H. ve ark.<sup>215</sup> çalışmasında, pasif sigara içiciliğinin çocuklarda ve gençlerde hışıltı ve astım insidansını en az % 20 arttırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda AÖB olan çocukların annelerinin 7'si (% 17,1) gebelik ve postnatal dönemde sigara kullanırken, babaların 22'si (% 53,7) sigara kullanmaktaydı. Çalışmamızda AÖB taşıyan hastaların anne (gebelik ve postnatal dönemde) ve babalarının sigara içmesi literatürden farklı olarak risk faktörü olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İlk atakla ilişkili faktörlere bakıldığında, üç aydan daha kısa süre anne sütü almak ve egzamanın varlığı, annenin gebelik boyunca sigara içmesi, anne ve/veya babada rinit varlığı, anne baba eğitim düzeyi, evdeki kişi sayısı ve kardeş sayısı ilk atağı etkilemediği, ilk hışıltı epizoduna kadar geçen süreyi kısaltan temel risk faktörünün yaşamın ilk 3 ayında soğuk algınlığı geçirmek olduğu saptanmıştır.<sup>350</sup>

Literatüre bakıldığında anne sütünü 3 ay üstünde alan bebeklerde, anne sütünün geçici ve geç başlangıçlı vizing ataklarından koruyucu ve atak sıklığını azaltan faktör olduğu görülmüştür.<sup>195,196,351,352</sup> Aile bireylerinde atopi varlığı hışıltı gelişimi için risk oluşturduğunu saptayan çalışmanın<sup>4</sup> varlığı ile birlikte, ebeveynlerde astım, KOAH, saman nezlesi gibi solunum yolu hastalıklarının varlığının tüm hışıltı çeşitlerinde artışa neden olduğu, annede saman nezlesi varlığının geç başlangıçlı hışıltıda, annede astım, KOAH ve babanın KOAH olması kalıcı hışıltıda artışla ilişkisi olduğunu gösteren çalışma mevcuttur.<sup>353</sup>

Hastalarımızın genel değerlendirmesinde 61 (% 46,2) hasta, atopisi olan 14 (% 45,1) hasta ve AÖB olan 19 (% 46,3) hasta 6 ay ve altında anne sütü almıştır. Annelerin 14'ü (% 10,6) astım iken 18'i (% 13,7) atopik yapıdaydı. Babaların 4'ü (% 3,1) astım iken 14'ü (% 10,6) atopik yapıdadır. Çalışmamızda AÖB taşıyanlarda sigara maruziyeti, ailede atopi ve astım varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

D vitamininin, hışıltı, alerjik hastalıklar ve astım gelişimine etkisi hakkında farklı görüşler halen devam etmektedir. Boyle ve ark.<sup>354</sup> yaptığı bir çalışmada annenin ortalama 25-hidroksivitamin D düzeyi astım, şiddetli astım ve egzama olan ve olmayan çocuklarda benzer bulunmuştur. İngiltere’de 466 gebenin katıldığı bir çalışmada D vitamini düzeyi >30ng/ml’nin üstünde olan gebelerin çocuklarında astım ve egzama gelişme riskinin fazla olduğu saptanmıştır.<sup>355</sup> Nisan 2017 ile Eylül 2018 arasında yayınlanan D vitamini ve çocukluk çağı astımı ile ilgili makalelerin bir derlemesinde, maternal D vitamini takviyesinin 3 yaşına kadar hışıltılı solunuma karşı koruyucu olduğu, ayrıca siyahi prematüre bebeklerde doğum sonrası, altı aylık bir D vitamini takviyesinin yaşamlarının 1. yılında tekrarlayan hışıltı riskini % 34 azalttığını göstermiştir.<sup>356</sup>

Çalışmamızın genel değerlendirmesinde 132 hastanın 121’inin (% 96) annesi gebelik döneminde D vitamini aldığını, 132 hastanın 131’inin (% 99,2) 1 yaşına kadar D vitamini kullandığı ifade edilmiştir. AÖB taşıyan hastalarımızın bir yaşına kadar D vitamini kullanması ve annelerin gebelik döneminde D vitamini almış olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Literatüre bakıldığında eşlik eden alerjik hastalıkların hışıltı ve astım sıklığını artırdığını gösteren çalışma mevcuttur.<sup>357</sup> Rusconi ve ark.<sup>353</sup> yaptığı bir çalışmada, 6 yaşında egzama ve alerjik rinit öyküsü ile farklı hışıltı paternleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Çevik ve ark.<sup>358</sup> yaptığı çalışmada erken hışıltılı çocuklarda risk faktörü olarak erkek cinsiyet, anne yaşının genç olması, annede astım öyküsü, kardeşte hışıltı atağı, evin nemli olması belirlenmiştir. Ayrıca orta düzeyde sosyoekonomik durum da risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda AÖB taşıyan 41 hastanın 18’inde (% 58,1) atopi, 11’inde (% 26,8) alerjik rinit, 2’sinde (% 4,87) egzama olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda AÖB olanlarda atopik yapı, alerjik rinit, astım mevcudiyeti fazla olup istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) iken AÖB taşıyanlarda egzama varlığı, ailede atopi ve astım varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Astıma çeşitli komorbidit durumlar eşlik edebilir. En sık bildirilen astım komorbid durumları arasında rinit, sinüzit, GÖR hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, hormonal bozukluklar ve psikopatolojiler yer almaktadır. Çok sayıda komorbidite, astım ile ilişkilendirilebilir ve astımın klinik ekspresyonunu etkileyebilir, fakat bunların

spesifik etkileri net anlaşılmamıştır. Bu durum AS'lere başvuru sıklığını, hastaneye yatış sıklığını ve antibiyotik kullanım sayısını arttırmakta olduğu saptanmıştır.<sup>31,359-361</sup>

BPD, Kistik fibrozis gibi kronik akciğer hasatlığının astım için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, astımla ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>362,363</sup>

Kalp hastalıklarından astım riskini arttıran (pulmoner atrezi ve ventriküler septal defekt, pulmoner konjesyon gibi) hastalıklar<sup>364,365</sup> olduğu gibi, astım benzeri semptom gösteren fakat tedavisi yapıldığında semptomları azalan veya kaybolan, astımla karışan hastalıkta (ASD gibi) mevcuttur.<sup>366</sup>

Özgeçmiş bulgularına bakıldığında AÖB taşıyan çocuklarda son bir yılda pnömoni geçirme, son bir yılda hastanede yatış, kronik akciğer hastalığına ve kalp hastalığına sahip olmak daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Özdoğan ve ark.<sup>6</sup> çalışmalarında hışıltı şikayeti ile 2 ve daha fazla hastaneye yatışı olan 44 okul öncesi çocuk retrospektif olarak incelenmiş, hışıltılı solunumdan kaynaklanan tekrarlayan hastaneye yatışlar için anemi ve GÖR faktörleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda AÖB taşıyanlarda GÖR mevcudiyeti istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çocuk ve yetişkinlerde astım oluşumu ile anksiyete, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm ve depresyon olmak üzere çoklu nöropsikiyatrik bozuklukları ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.<sup>367-370</sup> Ancak epilepsinin astımla ilişkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Castaneda ve ark.<sup>371</sup> epilepsili çocuklarda astım prevelansının artıp artmadığını araştırdıkları retrospektif bir çalışmada idiopatik epilepsi ve astımın etiyolojik olarak ilişkili ve predispozan durumlar olmadığı sonucuna varmışlardır. Chiang ve ark.<sup>372</sup> Tayvan ulusal sağlık sigortası araştırma veritabanı kullanılarak retrospektif bir kohort analizi sonucunda ise epilepsinin, çocuklar ve 30'lu yaşlardaki bireylerde yüksek astım riski ile ilişkili olabileceği ve astımında, yüksek epilepsi riski ile ilişkili olabileceği şeklinde sonuca varmışlardır. Çalışmamızda nöromotor geriliğe sahip olmak AÖB taşıyanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p>0,05$ ) olmakla beraber, epilepsi varlığının AÖB taşıyanlarda daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Thakur ve ark<sup>373</sup>. yaptığı çalışmada Afrika kökenli Amerikalı çocukların sosyoekonomik durumunda düşüşün % 23 daha fazla astım olasılığını arttırdığı, tersine Meksika kökenli Amerikalı çocukların sosyoekonomik durumlarında düşüşün astım olasılığını % 17 oranında azalttığı saptanmıştır. Sosyoekonomik durum astımı öngörmeye önemli bir rol oynadığı ifade edilse de ırk ve etnik kökene bağlı olarak farklı etkileri olduğu düşünülmüştür. Amerika birleşik devletinde yapılan ırk, sosyoekonomik faktörler ve oturan alan ile ilgili bir çalışmada yıllık aile geliri düşük olan, lise ve daha altı eğitimi olan, yoksulluğun yüksek olduğu bölgelerde ikamet edenlerin artan astım riski ile ilişkisi olduğu saptanmıştır.<sup>374</sup>

Çalışmamızın genel değerlendirmesinde 132 hastamızın annelerinin 107'si (% 81,1), babalarının ise 108'i (% 81,8) lise ve altı eğitim düzeyine sahipti. Hastaların 86'sı (% 65,1) asgari ücret ve altı gelirleri mevcut iken, 56'sının (% 42,5) evinde yaşayan birey sayısı 4 ve üzeridir. AÖB taşıyan 41 hastanın değerlendirmesinde, annelerin ve babaların 34'ü (% 83) lise ve altı eğitim düzeyine sahipti. Hastaların 24'ü (% 58,6) asgari ücret ve altı gelirleri mevcut iken, 21'inin (% 51,2) evinde yaşayan birey sayısı 4 ve üzeridir. Çalışmamızda AÖB taşıyan hastalarda anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, evde yaşayan birey sayısı, kardeş sayısı ve gelir düzeyinin istatistiksel analizi anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Bazı çocuklarda solunum yolu viral enfeksiyon geçirdikleri dönemlerde hışıltı şikâyeti gelişir ve bu “epizodik viral hışıltı” olarak adlandırılır iken, viral enfeksiyon olmadan tetikleyicilerle meydana gelen hışıltı “çoklu tetikleyici hışıltı” olarak adlandırılmıştır. Tetikleyicilere baktığımızda, aeroalerjenler (hayvan teması, polen, ev tozu), besinler, gülme, ağlama ve egzersizlerdir.<sup>36,375</sup> Hastalarda hışıltı ataklarının şiddetini atakların günlük aktiviteyi kısıtlaması, uykudan uyandırması ve nefes darlığına neden olması belirler ve bu bulgular aynı zamanda astım öngörücü bulgular olarak bilinir.

Maja Jurca ve ark.<sup>331</sup> çocukluk çağında hışıltılı solunumun özelliklerinde yaşa bağlı değişikliklerin incelendiği çalışmada 7.670 çocuk değerlendirilmiş ve hışıltı en çok bir yaşındaki çocuklarda (% 36) görüldüğü, daha sonra görülme sıklığı 14-17 yaş arası çocuklarda azaldığı (% 17) görülmüştür. Epizodik viral hışıltı (EVH) prevalansı ise yaşla birlikte azalırken (% 24'ten % 7'ye), çoklu tetikleyici hışıltı (ÇTH) çocukluk boyunca nispeten sabit kalmıştır (% 8-12). Hışıltılı çocuklar arasında EVH oranı

azalmış ve ÇTH oranı ise yaşla birlikte artmıştır. Büyük çocuklarda, egzersiz veya aeroalerjenlerin tetiklediği hışiltı ve nefes darlığının eşlik ettiği hışiltı daha sık hale gelirken, yiyecek veya gülme ile tetiklenen hışiltı ve uyku bozukluğu prevalansı azalmıştır. Yine aynı çalışmada tetikleyici faktörlerinde yaşa bağlı olduğu değiştiği görülmüştür. Dokuz yaşına kadar çocukların % 8-9'unda egzersizle tetiklenen hışiltı bildirilmiş, sonrasında ergenlerde % 13'e ulaşarak daha sık hale geldiği görülmüştür. Aeroallerjenlerin neden olduğu hışiltı 1-2 yaşlarında % 2-3 iken ilerleyen yaşla artmıştır. Yiyecek veya içeceklerin tetiklediği hışiltı çocukluk boyunca nadir kaldığı görülmüştür. Gülmenin veya ağlamanın hışiltıyı tetiklemesi, sık atak ( $\geq 4$  / yıl) geçirme, hışiltıya bağlı uyku bozukluğu, hışiltıyla birlikte nefes darlığı, hışiltılı solunumun günlük aktiviteleri etkilemesi yaşla azalma göstermiştir. Egzersize bağlı hışiltılı nefes alan çocukların oranı, bebeklerde % 26'dan ergenlerde % 78'e arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda modifiye ISAAC anketine göre, son bir yılda soğuk algınlığı sayısı  $4,30 \pm 3,38$  aydı, 59 (% 44,7) hastada son bir yılda soğuk algınlığı sayısı üçün üstündeydi. Soğuk algınlığı ilişkisiz öksürük 25 (%18,9) hastada, son bir yılda hışiltı öyküsü 106 (% 80,3) hastada, soğuk algınlığı sonrası hışiltı 86 (% 81,1) hastada saptanmıştır. Çalışmamızda AÖB taşıyanlarda soğuk algınlığı ilişkisiz öksürük daha fazla mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Hışiltıyı etkileyen faktörlerden en sık 38 (% 35,8) hastada ev tozu, 27 (% 25,5) hastada egzersiz ve polen, 22 (% 20,8) hasta yiyecek ve içecek, 13 (% 12,3) hasta yiyecek-içecek-heyecan, 4 (% 3,8) hasta hayvan teması olarak saptanmıştır. Son bir yılda hırıltılı atak sayısı dört ve üzeri olan 34 (% 40,4) hasta, atak esnasında her zaman nefes darlığı olan 11 (% 10,4) hastada, uykudan uyandıran atağı haftada bir veya daha fazla gece olan 10 (% 9,4) hastada, günlük aktivitesi çok etkilenen 19 (% 17,9) hasta olarak saptanmıştır. Çalışmamızda AÖB taşıyan hastalarda hışiltıya neden olan faktörlerin analizinde egzersiz, ev tozu, polen ve besinler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p<0,05$ ), gülme ağlama heyecan ve hayvan teması anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hışiltılı solunum ile AS'e başvuran bebeklerin % 80'inden fazlasının burun yıkama örneklerinde solunum virüsleri tespit edilmiştir.<sup>376</sup> Literatüre bakıldığında virüs tespit yöntemi olarak çoğunlukla PCR kullanıldığı görülmektedir.<sup>377</sup> Yaşamın erken dönemlerinde viral solunum yolu enfeksiyonları, akut hışiltı ataklarına neden olmanın

yanı sıra, tekrarlayan hışıltılı solunum ve sonunda çocukluk çağı astımı gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>307</sup> Ayrıca astım riski taşıyan çocukların bir doğum kohortu çalışmasında, yaşamın ilk 3 yılında hışıltılı solunum ataklarının % 90'ında viral bir etiyoloji tespit edilmiştir.<sup>90</sup> Çocuklarda enfeksiyona bağlı hışıltılı solunum, sıklıkla zaman içinde gelişen klinik belirtiler yelpazesini temsil eder. Akut viral bronşiolit, enfeksiyonun neden olduğu, tekrarlayan hışıltılı solunum olaylarının sıkça öncülü olan bir durumdur. Viral bronşiolit, bebeklerin % 20-30'unu etkileyen bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Viral bronşiolit terimi, 1-2 yaşından küçük bir çocukta viral kaynaklı ASYE'nin ilk bölümünü tanımlar. Bir yaş altı çocuklarda hastaneye en sık yatış nedenlerinden biri bronşiolittir ve bu vakaların % 70'ini RSV oluştururken, ardından rinovirüsün geldiği saptanmıştır.<sup>378</sup>

Literatüre bakıldığında erken çocukluk döneminde RSV ve / veya RV kaynaklı bronşiolit, sonraki alerji ve astım gelişimiyle güçlü bir şekilde bağlantılıdır.<sup>57,90,379,380</sup>

Alt solunum yolunun viral enfeksiyonları, hava yolu epitelinde inflamasyon ve ödeme neden olarak hava yolu çapını azaltıp hışıltıya neden olduğu saptanmıştır. Hışıltılı solunumun eşlik ettiği alt solunum yolu viral enfeksiyon sıklığı da astımın başlama riskini etkiler.<sup>380</sup> Çocuklarda RSV'nin neden olduğu şiddetli bronşiolit, Th2 baskın bir bağışıklık tepkisi veya azalmış bir Th1 bağışıklık tepkisi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>381,382</sup>

Nazofaringeal sekresyonlarda, özellikle üç aylıktan küçük bebeklerde<sup>383</sup> Th2 sitokinlerinin konsantrasyonu, interferon gamaninkinden daha yüksekti.<sup>384</sup> Öte yandan saptanamayan veya çok düşük Th2 sitokin konsantrasyonları da bildirilmiştir.<sup>385</sup>

Fare çalışmalarında RSV ile enfekte farelerin çoğunda, Th2 sitokin salgıları (IL-4 ve IL-5 dâhil), bronşiyal alveolar lavaj sıvısında veya RSV ile enfekte farelerin akciğer dokularında gözlenmez.<sup>386</sup> Fare suşlarının karşılaştırılması, BALB / c ve DBA / 2 farelerinin, C57BL / 6 farelerine kıyasla, RSV'ye maruz kaldıktan 20 gün sonrasına kadar neredeyse tüm zaman sürecinde önemli ölçüde daha yüksek hava yolu hiperreaktivitesine sahip olduğunu göstermiştir.<sup>387</sup> Virüs bulaşmış fare çalışmalarının çoğu, RSV kullanılarak gerçekleştirilmiştir, çünkü RV grubu (bilinen RV serotiplerinin % 88'i), hücrel reseptör olarak insan hücreler arası adhezyon molekülü-1'i (ICAM-1) kullanır ve fare ICAM'a bağlanamaz.<sup>388</sup>

RSV ve/veya RV ile enfekte olmuş hastalardan alınan kan mononükleer hücre veya nazofaringeal aspirat numunelerindeki IFN-gama konsantrasyonları, hastalık şiddeti ile ters orantılı olarak saptanmıştır.<sup>385,389</sup> Bu klinik çalışmalar, IFN-gamanın RSV ve / veya RV kaynaklı bronşiolitin ciddiyetini belirlemede önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Bağıışıklık sisteminin halen olgunlaşmadığı ve anneden geçen antikörlerin yaşamın ilk bir yılında yüksekliğini koruduğu bu dönemde RSV enfeksiyonu önemlidir.<sup>390</sup> Maternal kaynaklı nötralize edici antikörlerin titrelerinin, genel olarak RSV enfeksiyonu<sup>391</sup> ve RSV hastalığının ciddiyeti<sup>392</sup> ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Bronşiolit nedeniyle hastaneye yatışların % 50 ile 90'ı, pnömoni için olanların % 5 ile 40'ı ve trakeobronşit için olanların % 10 ile 30'unun nedeni RSV olarak saptanmıştır.<sup>393</sup>

Redch ve ark.<sup>393</sup> çalışmasında RSV enfeksiyonu geçiren erken doğmuş bebeklerde hastaneye yatış oranları, BPD si olmayanlarda ortalama % 10, BPD'si olanlarda ise % 19 arttırdığı bulunmuştur.

Bacharier ve ark.<sup>53</sup> prospektif kohort çalışmasında, 1 yaş altında şiddetli RSV bronşiolit atağı geçiren 206 hasta kaydedilmiş ve 6 yaşına kadar izlenmiş. Şiddetli RSV bronşioliti yaşayan çocukların yaklaşık % 50'sinde daha sonra astım tanısı konulmuştur. Zhou ve ark.<sup>394</sup> bronşioliti takiben tekrarlayan hışıltı ve astım gelişimini araştırdıkları ve 425 çocuğun uzun süreli takibinin yapıldığı çalışmalarında RSV bronşiolitinin tekrarlayan hışıltı ve astım insidansını arttırabileceğini saptamışlardır.

RV büyük çocuklarda ve yetişkinlerde daha çok asemptomatik enfeksiyon, küçük çocuklarda ise genelde semptomatik bir klinik tablo ile seyreder. Ayrıca astımlı çocuklarda ve yetişkinlerde azalmış akciğer fonksiyonu dâhil olmak üzere solunum semptomlarının şiddetinde ve süresinde artışa neden olabilir. Gelişen teknoloji ile virüslerin tanımlanabilmesi artmıştır. RV ailesinden olan Rinovirüs C (RV-C) yakın zamanda sınıflandırılmış bir gruptur ve diğer RV gruplarından daha sık şiddetli astım ataklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. RV ile ilişkili hışıltı prevalansı yaşla birlikte artar ve tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda, <24 ve <36 ay kategorilerinde ilk kez hışıltılı solunum yapanlara göre anlamlı derecede daha yaygın olduğu saptanmıştır.<sup>49</sup>

Lemanske ve ark.<sup>89</sup> yaptığı prospektif çalışmada okul öncesi çocukluk çağı hışıltı gelişimi için en önemli risk faktörünün, bebeklik döneminde semptomatik RV enfeksiyonun geçirilmiş olması olarak saptanmıştır. Midulla ve ark.<sup>86</sup> tek merkezli prospektif çalışmalarında 1 yaş altında ilk bronşiolit atağı nedeni ile hastaneye yatırılan 313 hasta bir yıl boyunca takip edilmiş ve RV ile indüklenen bronşiolit ve pozitif bir aile astım öyküsünün, tekrarlayan hışıltı için en güçlü, bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.

Koponen ve ark.<sup>395</sup> çalışmalarında, <6 aylıkken hastaneye yatırılan çocukların takiplerinde RSV bronşiyolitinden sonra astım gelişme riski, diğer virüslerin neden olduğu bronşiolite göre daha düşük bulunmuştur. Jackson ve ark.<sup>90</sup> yaptığı prospektif bir çalışmada hışıltılı solunum hastalıklarının % 90'ında viral etiyolojiler tespit edilmiştir. RSV, RV veya hem RV hem de RSV ile hışıltılı solunum geçirmek 6 yaşında artmış astım riski ile ilişkili bulunmuş olsa da RV ile hışıltılı solunum 6 yaşında astım ile daha güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur.

RV özellikle komplike olmayan akut solunum yolu enfeksiyonlarında ve daha büyük çocuklarda<sup>34,376,396</sup> ve yetişkinlerde<sup>397</sup> astım alevlenmelerinde yer alan en yaygın tanımlanmış virüstdür, yine de bebeklerde alt solunum yolu patojenleri olarak rolleri sıklıkla tartışılmaktadır.

Çalışmanın genel değerlendirmesinde, çalışmaya katılan 132 hastanın 85'inden (% 64,4) bir önceki yıl alınan nazofaringeal sürüntü örneğinde solunum yolu virüsü olduğu görülmüştür. Çalışmamıza alınan hastaların, önceki yıl çocuk AS'ye başvurularında tespit edilen virüs dağılımlarına baktığımızda ise; 40 hastada RV, 31 hastada RSV, 14 hastada İnfluenza A, 11 hastada HCOV, 7 hastada HPIV, 3 hastada HMPV, 1 hastada İnfluenza B virüsü saptanmıştır. Hastalarda monoenfeksiyona bakıldığında 25 hastada RV, 23 hastada RSV, 10 hastada İnfluenza A, 5 hastada HCOV, 2 hastada HPIV, 1'er hastada HMPV ve İnfluenza B saptanmıştır.

İkili virüs üremesi olarak bakıldığında 19 (% 22,3) hastada RV ile eş zamanlı (6 hastada RSV, 5 hastada HPIV, 4 hastada HCOV, 2'şer hastada HMPV ve İnfluenza A) diğer virüs üremeleri saptanırken, 5 (% 5,8) hastada RSV ile eş zamanlı (2 hastada HCOV, 1'er hastada İnfluenza A, HMPV, HPIV) diğer virüs üremeleri saptanmıştır. Üçlü virüs olarak bakıldığında RV, RSV ye göre eş zamanlı daha fazla virüs ile saptanmıştır.

Hışiltısı olan 68 (% 51,5) hastanın 23'ü dört ve üzeri atak geçirmiş, bunların 17'sinde virüs üremesi saptanmıştır. Bu virüslerin dağılımına bakıldığında 10'u RV, 5'i HPIV, 4'ü RSV, 2'si influenza A ve 1'i HMPV ve HCOV olduğu saptanmıştır. İkili üreme olarak bakıldığında 6 hastada RV ile eş zamanlı (3 hastada HPIV, 2 hastada RSV, 1 hastada HMPV) diğer virüs üremesi saptanmıştır. Üçlü virüs üremesi olarak bakıldığında 1 hastada RV ile birlikte HMPV ve HPIV üremesi saptanmıştır.

Atopisi olan 31 (% 23,5) hastanın tekli virüs değerlendirmesine baktığımızda 7'sinde RV ve RSV saptanmıştır. Atopisi olan hastalarda RV ve RSV varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). AÖB taşıyan 41 (% 31) çocuğun 18'i RV pozitif iken, 5'inde RSV pozitif. AÖB olan hastalar önceki yıl istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık RV geçirmişti ( $p<0,05$ ).

Üst üste iki yıl (iki ardışık çalışmada) 4 ve üzeri hışiltı atağı geçiren 9 hasta incelendiğinde, 6 hastada Rinovirüs, 3 hastada RSV, 1'er hastada HPIV ve İnfluenza A saptanmıştır. İkili virüs olarak bakıldığında 2 hastada eş zamanlı RV ve RSV saptanmıştır.

İkinci izlem yılında 4 ve üzeri hışiltı atağı geçiren 17 hasta incelendiğinde, tekli virüs olarak 10 hastada Rinovirüs, 5 hastada HPIV, 4 hastada RSV, 2 hastada İnfluenza A, 1'er hastada HMPV, HCOV saptanmıştır. İkili virüs olarak bakıldığında Rinovirüs ve HPIV 3 hastada, Rinovirüs ve RSV 2 hastada, Rinovirüs ve HMPV 1 hastada, HMPV ve HPIV 1 hastada saptanmıştır.

Çalışmamızda Rinovirüs daha fazla olmak üzere RSV ile birlikte en sık rastlanan virüsler olarak saptanmıştır. Bu literatürle uyumlu olarak görülmüştür. Literatürden farklı olarak ikinci izlem yılında 4 ve üzeri atak geçiren 17 hastada RV ve HPIV hem tekli virüs olarak hemde ikili virüs olarak daha sık saptanmıştır.

Mummidı ve ark.<sup>377</sup> beş yaş altında 75 hastanın incelendiği, hışiltıda viral etiyolojinin saptanması amaçlı çalışmada viral tespit oranı % 28,5 olarak saptanmış olup en sık RSV, onu HPIV, HCOV ve rinovirüs izlemiştir. Hastaların 3'ü pnömoni, 9'u bronşiolit tanısı almıştır. Henrickson ve Savatskinin<sup>137</sup> çalışmasında HPIV'nin virüs kaynaklı astımın başlıca nedensel ajanı olduğu ileri sürülmüştür. Glezen ve ark.<sup>146</sup> pnömoni, trakeobronşit, bronşiolit, krup ve astım ve KOAH alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılan 1029 hastanın incelendiği çalışmada, HPIV, RSV ve influenza

virüsünden sonra ciddi akut solunum hastalığının üçüncü en yaygın nedeni olarak saptanmışlardır.

Çalışmamız zamana sınırlandırılmış bir çalışma olduğu için atopisi olan ve olmayan hasta grupları farklı sayıda olmuştur.

Okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde yöntem ve viral sonuçlar benzerlik içermektedir. Bizim çalışmamızda RV, RSV, HPIV, HMPV, influenza A ve B sıklıkla saptanmıştır. Çalışma yöntemimizde hışiltı ile başvuran bebeklerin astıma progresinin saptanması amacı ile AÖB belirlenmiş ve bu bulguları taşıyan hastaların virüs pozitif ve negatif olmalarına göre izlemleri yapılmıştır. İzlem sırasında etiyolojik faktörler ve tetikleyiciler özellikle atopi ve atopik hastalıklar gruplandırılarak astıma gidişe etkisi incelenmiştir. Bulgularımız bize göstermiştir ki RV, RSV ve HPIV hışiltı ataklarının sonraki yılda da gelişmesi için önemli risk yaratan virüslerdir. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı AÖB indeksini etkileyen faktörlerdir.

AÖB'yi arttıran diğer faktörler ve altta yatan kronik hastalık (kronik akciğer vb.), son bir yılda hastaneye yatış (pnömoni ve bronşit) ve kendisinde atopik bünye ve atopik hastalık olması (rinit) olarak saptandı.

En az bir kez hışiltı geçirmek ile ilişkili faktörlere bakıldığında, üç aydan daha kısa süre anne sütü almak ve egzemanın varlığı, annenin gebelik boyunca sigara içmesi, anne ve/veya babada rinit varlığı, anne ve baba eğitim düzeyi, evdeki kişi sayısı ve kardeş sayısının ilk atağı etkilemediği, ilk hışiltı epizoduna kadar geçen süreyi kısaltan temel risk faktörünün yaşamın ilk 3 ayında soğuk algınlığı geçirmek olduğu saptanmıştır.

Sonuçlarımız RV başta olmak üzere HPIV ve RSV'nin güncel hışiltıya sık yol açtığı ve RV'nin ileride alerjik duyarlanma ve astım semptomlarına daha kuvvetli etkide bulunduğunu işaret etmektedir.

Çalışmamızın zayıf yanı; sadece virüsler çalışılmış olup diğer mikrobiyolojik etkenlerin çalışılmamasından dolayı hışiltının prognozunda diğer solunum yolu mikrobiyasının etkisi incelenmemesidir. Bakteriler de virüsler gibi hışiltı semptomu gelişimi ve astıma gidişatta etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>398,399</sup>

Bu proje, önceki yıl acil polikliniğine başvuran çocukların 1 yıl sonraki izlemini içermektedir, bu hastaların 5. yılda takibi yapılarak AÖB taşıyanların astıma gidişatı ve virüs ile ilişkileri incelenecektir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan 132 hastanın 85'inde (% 64,4), bir önceki yıl alınan nazofaringeal sürüntü örneğinde solunum yolu virüsü saptanmıştır. Tekli enfeksiyon olarak en sık RV saptanmış olup, bunu RSV, İnfluenza A, HCOV, HPIV, HMPV, İnfluenza B takip etmiştir. İkili enfeksiyon olarak en sık RV ve RSV birlikteliği saptanmıştır.
2. Atopisi olan hastaların annelerinin önemli bir kısmı gebeliği esnasında D vitamini kullanırken, atopili hastaların tamamı 1 yaşına kadar D vitamini kullanmıştır. Çalışmamızda annelerin gebelikte ve bebeklerin yaşamlarının ilk bir yılında D vitamini kullanması ile atopi arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
3. Atopili hastaların son bir yılda geçirdikleri enfeksiyonlara bakıldığında, en sık gribal enfeksiyon saptanmış olup, bunu bronşit izlemekte, en az saptanan enfeksiyonun ise otit olduğu görüldü. Atopik yapı ile gribal enfeksiyon, pnömoni, bronşit, otit ve sinüzit geçirmek arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
4. Atopisi olan 31 hastadan 1'i (% 3,2) grip aşısı yaptırmıştır.
5. Atopisi olan hastalara eşlik eden kronik hastalıklara bakıldığında, en sık kalp hastalığının eşlik ettiği, bunu kronik akciğer hastalığı, epilepsi ve nöromotor geriliğin izlediği saptanmıştır. Atopik hastalarda kronik hastalıkların varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
6. Atopisi olan hastaların, ailelerindeki atopik duruma bakıldığında, en sık astım saptanmış olup bunu alerjik rinit, egzema, ilaç alerjisi, ürtiker ve besin alerjisi izlemektedir. Çalışmamızda ailedeki atopi durumu ile hastalarda atopi arasında bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
7. Atopisi olan hastaların virüs dağılımlarına bakıldığında, en sık saptanan virüslerin RV ve RSV olduğu görülmektedir. Ancak atopi olmak ya da olmamanın virüs dağılımı ile ilişkisi bulunmadı ( $p>0,05$ ).
8. AÖB olan hastalara bakıldığında erkek cinsiyet, 2500 gram ve 37 gestasyonel haftanın altında doğan bebekler istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek AÖB

taşıyorlardı ( $p<0,05$ ). Sezeryan ile doğum ile AÖB taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

9. Öksürük, hışıltı ve rinit AÖB taşıyanlarda sırası ile en sık başvuru semptomları iken, dispne en az saptanan semptom olmuştur. Hışıltı, öksürük, rinit ve soğuk algınlığı ilişkisiz öksürük semptomları olanlar AÖB taşıyanlarda daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
10. Çalışmamızda altı ay ve üstü anne sütü almak ile AÖB taşımak arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
11. AÖB taşıyan hastaların bir yaşına kadar, annelerin ise gebelik döneminde D vitamini almış olması ile AÖB taşımak arasında istatistiksel olarak ilişkisi saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
12. AÖB taşıyan hastalar, son bir yılda en sık gribal enfeksiyon geçirmiş olup, bunu bronşit, pnömoni ve otit izlemektedir. AÖB taşıyan hastaların 25'i (% 61) son bir yılda hışıltı şikâyeti ile hastanede yattıkları saptanmıştır.  
AÖB olan çocuklarda son bir yılda pnömoni geçirme, hastaneye yatış ve son bir yılda 11 ve üzeri sayıda antibiyotik kullanımı AÖB'si olmayan çocuklara göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P<0.05$ ).
13. AÖB taşıyan hastalara en sık eşlik eden kronik hastalık kalp hastalığı olup, bunu epilepsi, kronik akciğer hastalığı, nöromotor gerilik ve GÖR izlemektedir. AÖB taşıyan hastalarda kronik hastalığı olanların sayısı fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,005$ ). Kronik hastalıklar içerisinde kronik akciğer hastalığı, epilepsisi, kalp hastalığı mevcut olanlarda AÖB taşıyanlar daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
14. AÖB taşıyan 41 hastanın 18'inde atopi olup, taşımayanların 13'ünde atopi mevcuttu. AÖB taşıyanlarda atopi oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). AÖB bulguları taşıyan hastalarda rinit daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).
15. AÖB taşıyan hastalarda anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, evde yaşayan birey sayısı, kardeş sayısı ve gelir düzeyinin istatistiksel analizi anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

16. AÖB taşıyan hastalarda hışılıtya neden olan faktörlerden egzersiz, ev tozu, polen ve besinler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p<0,05$ ), gülme, ağlama, heyecan ve hayvan teması hışılıtyla ilişkili bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
17. AÖB taşıyan 41 çocuğun 18'i RV pozitif iken, taşımayan 22 çocuk RV pozitifiti. AÖB olan hastalar önceki yıl istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık RV geçirmişti ( $p<0,05$ ).
18. AÖB taşıyan 41 çocuğun 5'i HPIV pozitif iken taşımayan 2 çocuk HPIV pozitifiti. AÖB olan hastalar önceki yıl istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık HPIV geçirmişti ( $p<0,05$ ).
19. Üst üste iki yıl (iki ardışık çalışmada) 4 ve üzeri hışılıtya geçiren 9 hasta incelendiğinde, en sık saptanan virüs RV olup, bunu RSV, HPIV ve İnfluenza A izlemektedir. İkili virüs olarak bakıldığında ise RV ve RSV birlikteliği saptanmıştır.
20. İkinci izlem yılında 4 ve üzeri hışılıtya atağı geçiren 17 hasta incelendiğinde, tekli virüs olarak bakıldığında, en sık rastlanan virüs RV olup, bunu HPIV, RSV izlemektedir. İkili virüs olarak bakıldığında en sık RV ve HPIV saptanmış olup bunu RV ve RSV izlemektedir.
21. Özellikle RV olmak üzere HPIV ve RSV'nin güncel hışılıtya yol açtığı sonucuna da işaret etmiştir. Ancak bu bulgu RV'nin ileride alerjik duyarlanma ve astım gelişme riski açısından daha kuvvetli bir etkiye bulunduğunu göstermektedir.
22. Özellikle RV enfeksiyonu önceki analizlerdeki gibi tekrar eden hışılıtya ve AÖB indeksini arttırdığı anlaşılmaktadır. RV, iki senelik hışılıtya göz önüne alındığında AÖB indeksini atopiden daha çok etkileyen faktör olarak bulundu.
23. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı tekrar eden hışılıtya ve AÖB indeksi ile ilişkisi bulundu.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Zar HJ, Ferkol TW.** The global burden of respiratory disease—Impact on child health. *Pediatric Pulmonology*. **2014**; 49.5:430-434.
2. **Tenero L, Tezza G, Cattazzo E, Piacentini G.** Wheezing in preschool children. *Early Hum Dev*. **2013**; 89:13-17.
3. **Silverman M, Wilson N.** Asthma—time for a change of name? *Archives of Disease in Childhood*. **1997**; 77(1):62-65.
4. **Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD.** Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2003**; 111(4):661-675.
5. **Inoue Y, Shimojo N.** Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Front Microbiol*. **2013**; 4:391.
6. **Ozdogan S, Tabakci B, Demirel AS, Atli B, Besli GE, Kose G.** The evaluation of risk factors for recurrent hospitalizations resulting from wheezing attacks in preschool children. *Ital J Pediatr*. **2015**; 41(1): 1-7.
7. **Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B.** Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet*. **2014**; 383:1593-1604.
8. **Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS.** Fundamentals of Lung Auscultation. *N Engl J Med*. **2014**; 370(8):744-751.
9. **Sarkar M, Madabhavi I, Niranjana N, Dogra M.** Auscultation of the respiratory system. *Ann Thorac Med*. **2015**; 10(3):158-168.
10. **Nagasaka Y.** Lung Sounds in Bronchial Asthma. *Allergology International*. **2012**; 61(3):353-363.
11. **J M, D S, L G-M, et al.** Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res*. **2015**; 8(1):22-31.
12. **Bloomberg GR.** Recurrent Wheezing Illness in Preschool-Aged Children: Assessment and Management in Primary Care Practice. *Postgraduate Medicine*. **2009**; 121(5):48-55.
13. **Polgar G.** Airway resistance in the newborn infant: Preliminary communication. *The Journal of Pediatrics*. **1961**; 59(6):915-921.

14. **Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S.** Dynamics of breathing in infants. *Journal of Applied Physiology*. **1982**; 52(5):1209-1215.
15. **Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, et al.** GINA guidelines on asthma and beyond\*. *Allergy*. **2007**; 62(2):102-112.
16. **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):228-231.
17. **Bessa OAAC, Leite ÁJM, Solé D, Mallol J.** Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. **2014**; 90(2):190-196.
18. **Belhassen M, De Blic J, Laforest L, et al.** Recurrent Wheezing in Infants: A Population-Based Study. *Medicine*. **2016**; 95(15):3404.
19. **Fogaça HR, Marson FA de L, Toro AADC, Solé D, Ribeiro JD.** Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. **2014**; 40(6):617-625.
20. **Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, et al.** Persistent Wheezing in Very Young Children Is Associated with Lower Respiratory Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. **2001**; 163(6):1338-1343.
21. **Bacharier LB, Guilbert TW.** Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2012**; 130(2):287-296.
22. **Wilson NM.** The significance of early wheezing. *Clinical & Experimental Allergy*. **1994**; 24(6):522-529.
23. **K E, Vw P.** History of ear infections and prevalence of asthma in a national sample of children aged 2 to 11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Chest*. **2004**; 125(5):1685-1692.
24. **Pearce N, Aït-Khaled N, Beasley R, et al.** Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. **2007**; 62(9):758-766.
25. **Bisgaard H, Szeffler S.** Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatric Pulmonology*. **2007**; 42(8):723-728.
26. **Lodge CJ, Lowe AJ, Dharmage SC.** EuroPrevall: insights into the allergic disease epidemic. *Thorax*. **2018**; 73(11):999-1000.

27. **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):133-138.
28. **Çokuğraş PDH.** Hışıltılı Çocuğa Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. **2017**; 9(2):1-5.
29. **İnal A, Kendirli SG, Altıntaş DU, Yılmaz M, & Karakoç GB.** Hışıltılı çocuklarda etioloji: Dört yıllık verilerimiz. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, **2009**; 3(1):24-30.
30. **Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. & ISAAC Phase Three Study Group.** Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, **2009**; 64(6):476-483.
31. **Jartti T, Gern JE.** Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2017**; 140(4):895-906.
32. **Geevarghese B, Simões EA.** Antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infections in children. *Antiviral therapy*, **2012**; 17(1):201.
33. **Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD.** Role of Respiratory Viruses in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Illness in the First Year of Life: a birth cohort study. *The Pediatric infectious disease journal*, **2006**; 25(8):680-686.
34. **Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al.** Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Bmj*, **1995**; 310(6989):1225-1229.
35. **Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, et al.** Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations-A GA2LEN-DARE\* systematic review. *Allergy*, **2011**; 66(4):458-468.
36. **Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al.** Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal*. **2008**; 32(4):1096-1110.
37. **Bhatt JM, Smyth AR.** The management of pre-school wheeze. *Paediatric respiratory reviews*, **2011**; 12(1):70-77.
38. **Martinati LC, Boner AL.** Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy*. **1995**; 50(9):701-710.
39. **Bastien N, Chui N, Robinson JL, Lee BE, Dust K, Hart L, Li Y.** Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *Journal of clinical microbiology*, **2007**; 45(2):610-613.
40. **Sousa RB de, Medeiros D, Sarinho E, et al.** Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Revista de Saúde Pública*. **2016**; 50:15.

41. **Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al.** The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatric Respiratory Reviews*. **2002**; 3(3):265-272.
42. **Padem N, Glick Robison R.** The infant and toddler with wheezing. *Allergy and Asthma Proceedings*. **2019**; 40(6):393-395.
43. **Tsukagoshi H, Ishioka T, Masahiro N, Kozawa K, Kimura H.** Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma. *Front Microbiol*. **2013**; 4:278.
44. **Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF.** Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2005**; 115(4):668-674.
45. **Allander T, Jartti T, Gupta S, et al.** Human Bocavirus and Acute Wheezing in Children. *Clinical Infectious Diseases*. **2007**; 44(7):904-910.
46. **Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, 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):239-247.
47. **Kusel MMH, Keadze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD.** Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *European Respiratory Journal*, **2012**; 39(4):876-882.
48. **Tan WC.** Viruses in asthma exacerbations. *Current opinion in pulmonary medicine*, **2005**; 11(1):21-26.
49. **Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O.** Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *The Pediatric infectious disease journal*, **2009**; 28(4):311-317.
50. **Korppi M, Koponen P, Nuolivirta K.** Upper age limit for bronchiolitis: 12 months or 6 months?. *European Respiratory Journal*, **2012**; 39(3):787-788.
51. **Stark JM, Busse W.W.** Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, **1991**; 2(3):95-110.
52. **Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, et al.** Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2017**; 139(2):501-507.
53. **Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al.** Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2012**; 130(1):91-100.

54. **Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, et al.** Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. **2019**; 74(1):40-52.
55. **Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W.** Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*. **2020**; 42(1):61-74.
56. **Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al.** Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates. *New England Journal of Medicine*. **2007**; 357(15):1487-1495.
57. **Kusel MMH, de Klerk NH, Keadze T, et al.** Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2007**; 119(5):1105-1110.
58. **Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, et al.** The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatric Allergy and Immunology*. **2014**; 25(8):796-803.
59. **Bergroth E, Aakula M, Elenius V, et al.** Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. **2020**; 8(2):588-595.
60. **Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BMJ, et al.** IL-33-Dependent Type 2 Inflammation during Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations In Vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. **2014**; 190(12):1373-1382.
61. **Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al.** Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma. *New England Journal of Medicine*. **2013**; 368(15):1398-1407.
62. **Stein MM, Thompson EE, Schoettler N, et al.** A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2018**; 142(3):749-764.
63. **Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al.** Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *Journal of Experimental Medicine*. **2007**; 204(2):253-258.
64. **Kato A, Favoreto S, Avila PC, Schleimer RP.** TLR3- and Th2 Cytokine-Dependent Production of Thymic Stromal Lymphopoietin in Human Airway Epithelial Cells. *The Journal of Immunology*. **2007**; 179(2):1080-1087.
65. **Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, et al.** Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Science Translational Medicine*. **2014**; 6.

66. **Fahy JV.** Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*. **2015**; 15(1):57-65.
67. **Voehringer D, Reese TA, Huang X, Shinkai K, Locksley RM.** Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *Journal of Experimental Medicine*. **2006**; 203(6):1435-1446.
68. **Locksley RM.** Asthma and Allergic Inflammation. *Cell*. **2010**; 140(6):777-783.
69. **García- García ML, Calvo C, Casas I, et al.** Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatric Pulmonology*. **2007**; 42(5):458-464.
70. **Zheng X, Xu Y, Guan W, Lin L.** Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol*. **2018**; 163(4):845-853.
71. **Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al.** Human Metapneumovirus and Lower Respiratory Tract Disease in Otherwise Healthy Infants and Children. *New England Journal of Medicine*. **2004**; 350(5):443-450.
72. **Agapov E, Sumino KC, Gaudreault-Keener M, Storch GA, Holtzman MJ.** Genetic Variability of Human Metapneumovirus Infection: Evidence of a Shift in Viral Genotype without a Change in Illness. *The Journal of Infectious Diseases*. **2006**; 193(3):396-403.
73. **Hendley JO.** Clinical Virology of Rhinoviruses. In: Maramorosch K, Murphy FA, Shatkin AJ, eds. *Advances in Virus Research*. Vol 54. Academic Press; **1999**:453-466.
74. **Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Turner RB, Hendley JO.** Sites of Rhinovirus Recovery After Point Inoculation of the Upper Airway. *JAMA*. **1986**; 256(13):1763-1767.
75. **Winther B, Greve JM, Gwaltney JM Jr, et al.** Surface Expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 on Epithelial Cells in the Human Adenoid. *The Journal of Infectious Diseases*. **1997**; 176(2):523-525.
76. **Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, Spiteri MA.** Human Rhinovirus Selectively Modulates Membranous and Soluble Forms of Its Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Receptor to Promote Epithelial Cell Infectivity, *Journal of Biological Chemistry*. **2003**; 278(14):11954-11961.
77. **Hendley JO.** Editorial Comment: The Host Response, Not the Virus, Causes the Symptoms of the Common Cold. *Clinical Infectious Diseases*. **1998**; 26(4):847-848.
78. **Turner RB, Weingand KW, Yeh C-H, Leedy DW.** Association Between Interleukin-8 Concentration in Nasal Secretions and Severity of Symptoms of Experimental Rhinovirus Colds. *Clinical Infectious Diseases*. **1998**; 26(4):840-846.

79. **Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO.** Kinins Are Generated in Nasal Secretions during Natural Rhinovirus Colds. *The Journal of Infectious Diseases*. **1990**; 161(1):120-123.
80. **Proud D, Reynolds CJ, Lacapra S, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM.** Nasal Provocation with Bradykinin Induces Symptoms of Rhinitis and a Sore Throat. *Am Rev Respir Dis*. **1988**; 137(3):613-616.
81. **Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al.** Kinins are Generated During Experimental Rhinovirus Colds. *The Journal of Infectious Diseases*. **1988**; 157(1):133-142.
82. **Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS.** Rhinovirus Infections in an Industrial Population: II. Characteristics of Illness and Antibody Response. *JAMA*. **1967**; 202(6):494-500.
83. **Greenberg SB.** Respiratory Consequences of Rhinovirus Infection. *Archives of Internal Medicine*. **2003**; 163(3):278-284.
84. **Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, Heymann PW, Borish L.** Pathogenesis of rhinovirus infection. *Current Opinion in Virology*. **2012**; 2(3):287-293.
85. **Heymann PW, Platts-Mills TAE, Johnston SL.** Role of Viral Infections, Atopy and Antiviral Immunity in the Etiology of Wheezing Exacerbations Among Children and Young Adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. **2005**; 24(11):217.
86. **Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, et al.** Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *European Respiratory Journal*. **2012**; 39(2):396-402.
87. **Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, et al.** Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2011**; 128(3):532-538.
88. **Ruotsalainen M, Hyvärinen MK, Piippo-Savolainen E, Korppi M.** Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology*. **2013**; 48(7):633-639.
89. **Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al.** Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2005**; 116(3):571-577.
90. **Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al.** Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am J Respir Crit Care Med*. **2008**; 178(7):667-672.
91. **Le Thanh Hai VTN, Bich LKN, Nguyen Thi Ngoc Diep PH, Phuc VPH, Walter RT, Peter Horby NTL, Heiman FL.** Fatal respiratory infections associated with rhinovirus outbreak, Vietnam. *Emerging infectious diseases*, **2012**; 18(11):1886.

92. **Morris JA, Blount RE, Savage RE.** Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* **1956;** 92(3):544-549.
93. **Gilca R, De Serres G, Tremblay M, et al.** Distribution and Clinical Impact of Human Respiratory Syncytial Virus Genotypes in Hospitalized Children over 2 Winter Seasons. *The Journal of Infectious Diseases.* **2006;** 193(1):54-58.
94. **Imaz MS, Sequeira MD, Videla C, et al.** Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus subgroups A and B infections in Santa Fe, Argentina. *Journal of Medical Virology.* **2000;** 61(1):76-80.
95. **Hall CB, Douglas RG, Schnabel KC, Geiman JM.** Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infection and Immunity.* **1981;** 33(3):779-783.
96. **Hall CB, Gordon Douglas R Jr, Geiman JM.** Quantitative Shedding Patterns of Respiratory Syncytial Virus in Infants. *The Journal of Infectious Diseases.* **1975;** 132(2):151-156.
97. **Hendley JO, Wenzel RP, Gwaltney JM.** Transmission of Rhinovirus Colds by Self-Inoculation. *New England Journal of Medicine.* **1973;** 288(26):1361-1364.
98. **Kulkarni H, Smith CM, Lee DDH, Hirst RA, Easton AJ, O'Callaghan C.** Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol. Time to Revisit Infection Control Strategies? *Am J Respir Crit Care Med.* **2016;** 194(3):308-316.
99. **Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, et al.** Occurrence of Groups A and B of Respiratory Syncytial Virus over 15 Years: Associated Epidemiologic and Clinical Characteristics in Hospitalized and Ambulatory Children. *The Journal of Infectious Diseases.* **1990;** 162(6):1283-1290.
100. **Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, et al.** The source of respiratory syncytial virus infection in infants: a household cohort study in rural Kenya. *The Journal of infectious diseases,* **2014;** 209(11):1685-1692.
101. **Collins CL, Pollard AJ.** Respiratory syncytial virus infections in children and adults. *Journal of Infection,* **2002;** 45(1):10-17.
102. **Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW.** Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Microbiology,* **1987;** 25(5):763-767.
103. **Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA.** Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* **1999;** 160(3):791-795.

104. **Englund JA, Piedra PA, Jewell A, Patel K, Baxter BB, Whimbey E.** Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *Journal of clinical microbiology*, **1996**; 34(7):1649-1653.
105. **Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al.** A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) a. *Clinical infectious diseases*, **2013**; 57(4):22-121.
106. **Allen KE, Chommanard C, Haynes AK, Erdman DD, Gerber SI, Kim L.** Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. *Journal of Clinical Virology*, **2018**; 107:48-51.
107. **Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al.** The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New England Journal of Medicine*, **2009**; 360(6):588-598.
108. **Chen Y, Williams E, Kirk M.** Risk factors for acute respiratory infection in the Australian community. *PloS one*, **2014**; 9(7):101-44.
109. **Wu A, Budge PJ, Williams J, et al.** Incidence and risk factors for respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections among children in the remote highlands of Peru. *PloS one*, **2015**; 10(6):130-23.
110. **Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR.** Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *The Journal of pediatrics*, **2000**; 137(6):865-870.
111. **Eriksson M, Bennet R, Rotzén Östlund M, Sydow M von, Wirgart BZ.** Population- based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatrica*, **2002**; 91(5):593-598.
112. **Deshpande SA, Northern V.** The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Archives of disease in childhood*, **2003**; 88(12):1065-1069.
113. **Park HW, Lee BS, Kim A-R, et al.** Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in infants born at less than thirty-five weeks of gestational age. *The Pediatric infectious disease journal*, **2012**; 31(8):99-104.
114. **Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EAF, Stensballe LG.** Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clinical infectious diseases*, **2012**; 54(6):810-817.
115. **Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P.** The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. **2016**; 10(2):158-174.

116. **Spann KM, Baturcam E, Schagen J, et al.** Viral and host factors determine innate immune responses in airway epithelial cells from children with wheeze and atopy. *Thorax*, **2014**; 69(10):918-925.
117. **Nesmith N, Williams JV, Johnson M, Zhu Y, Griffin M, Talbot HK.** Sensitive diagnostics confirm that influenza C is an uncommon cause of medically attended respiratory illness in adults. *Clinical Infectious Diseases*, **2017**; 65(6):1037-1039.
118. **Treanor J.** Influenza vaccine-outmaneuvering antigenic shift and drift. *New England Journal of Medicine*, **2004**; 350(3):218-220.
119. **Schuster JE, Williams JV.** Emerging respiratory viruses in children. *Infectious Disease Clinics*, **2018**; 32(1):65-74.
120. **Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al.** Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic-United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *American Journal of Transplantation*, **2020**; 20(12):3681-3685.
121. **Hatoun J, Correa ET, Donahue SMA, Vernacchio L.** Social distancing for COVID-19 and diagnoses of other infectious diseases in children. *Pediatrics*, **2020**; 146(4).
122. **Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT.** Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, **2018**; 36(23):3199-3207.
123. **Fong MW, Leung NHL, Xiao J, et al.** Presence of Influenza Virus on Touch Surfaces in Kindergartens and Primary Schools. *The Journal of infectious diseases*, **2020**; 222(8):1329-1333.
124. **Noti JD, Lindsley WG, Blachere FM, et al.** Detection of infectious influenza virus in cough aerosols generated in a simulated patient examination room. *Clinical Infectious Diseases*, **2012**; 54(11):1569-1577.
125. **Yan J, Grantham M, Pantelic J, et al.** Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2018**; 115(5):1081-1086.
126. **Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ.** Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *Journal of Infectious Diseases*, **1995**; 172(5):1352-1355.
127. **Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al.** The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clinical infectious diseases*, **2014**; 58(2):214-224.

128. **von Mollendorf C, Hellferscee O, Valley-Omar Z, et al.** Influenza viral shedding in a prospective cohort of HIV-infected and uninfected children and adults in 2 provinces of South Africa, 2012-2014. *The Journal of infectious diseases*, **2018**; 218(8):1228-1237.
129. **Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al.** The underrecognized burden of influenza in young children. *New England Journal of Medicine*, **2006**; 355(1):31-40.
130. **Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T.** Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *The Pediatric infectious disease journal*, **2009**; 28(5):372-375.
131. **Paules CI, Subbarao K.** Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality - Authors' reply. *The Lancet*, **2018**; 391(10119):427-428.
132. **Danier J, Rivera L, Claeys C, et al.** Clinical presentation of influenza in children 6 to 35 months of age: findings from a randomized clinical trial of inactivated quadrivalent influenza vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*, **2019**; 38(8):866-872.
133. **Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, et al.** Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *The Journal of infectious diseases*, **2014**; 209(5):686-694.
134. **Henrickson KJ.** Parainfluenza Viruses. *Clinical microbiology reviews*, **2003**; 16(2):242-264.
135. **Audsley MD, Moseley GW.** Paramyxovirus evasion of innate immunity: Diverse strategies for common targets. *World journal of virology*, **2013**; 2(2):57.
136. **Moscona A.** Entry of parainfluenza virus into cells as a target for interrupting childhood respiratory disease. *The Journal of clinical investigation*, **2005**; 115(7):1688-1698.
137. **Henrickson KJ, Savatski LL.** Antigenic structure, function, and evolution of the hemagglutinin-neuraminidase protein of human parainfluenza virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, **1997**; 176(4):867-875.
138. **Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA, Rivard S, Rahman M.** Potential role of hands in the spread of respiratory viral infections: studies with human parainfluenza virus 3 and rhinovirus 14. *Journal of clinical microbiology*, **1991**; 29(10):2115-2119.
139. **Denny FW.** The clinical impact of human respiratory virus infections. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **1995**; 152(4):4-12.
140. **Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, et al.** Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the new vaccine surveillance network. *The Pediatric infectious disease journal*, **2004**; 23(11):188-192.

141. **Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al.** Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *The Journal of pediatrics*, **2009**; 154(5):694-699.
142. **Russell E, Yang A, Tardrew S, Ison MG.** Parainfluenza virus in hospitalized adults: a 7-year retrospective study. *Clinical Infectious Diseases*, **2019**; 68(2):298-305.
143. **Van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, et al.** Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *The Journal of infectious diseases*, **2012**; 206(5):628-639.
144. **Kim MR, Lee HR, Lee GM.** Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Korean children. *Journal of infection*, **2000**; 41(2):152-158.
145. **Kwon J-M, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY.** Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean journal of pediatrics*, **2014**; 57(1):29-34.
146. **Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB.** Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *Jama*, **2000**; 283(4):499-505.
147. **van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al.** A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature medicine*, **2001**; 7(6):719-724.
148. **Njenga MK, Lwamba HM, Seal BS.** Metapneumoviruses in birds and humans. *Virus Research*. **2003**; 91(2):163-169.
149. **Boivin G, Mackay IM, Sloots TP, et al.** Global genetic diversity of human metapneumovirus fusion gene. *Emerging infectious diseases*, **2004**; 10(6):1154.
150. **Mackay IM, Bialasiewicz S, Jacob KC, et al.** Genetic diversity of human metapneumovirus over 4 consecutive years in Australia. *Journal of Infectious Diseases*, **2006**; 193(12):1630-1633.
151. **Biacchesi S, Murphy BR, Collins PL, Buchholz UJ.** Frequent frameshift and point mutations in the SH gene of human metapneumovirus passaged in vitro. *Journal of virology*, **2007**; 81(11):6057-6067.
152. **Chang A, Masante C, Buchholz UJ, Dutch RE.** Human metapneumovirus (HMPV) binding and infection are mediated by interactions between the HMPV fusion protein and heparan sulfate. *Journal of virology*, **2012**; 86(6):3230-3243.
153. **Feuillet F, Lina B, Rosa-Calatrava M, Boivin G.** Ten years of human metapneumovirus research. *Journal of Clinical Virology*, **2012**; 53(2):97-105.

154. **Pilger DA, Cantarelli VV, Amantea SL, Leistner-Segal S.** Detection of human bocavirus and human metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, **2011**; 106(1):56-60.
155. **Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al.** The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clinical infectious diseases*, **2006**; 43(5):585-592.
156. **Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al.** Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *The Journal of infectious diseases*, **2002**; 186(9):1330-1334.
157. **Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al.** Burden of human metapneumovirus infection in young children. *New England Journal of Medicine*, **2013**; 368(7):633-643.
158. **Principi N, Esposito S.** Paediatric human metapneumovirus infection: epidemiology, prevention and therapy. *Journal of Clinical Virology*, **2014**; 59(3):141-147.
159. **Boivin G, De Serres G, Côté S, et al.** Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerging infectious diseases*, **2003**; 9(6):634-640.
160. **Matsuda S, Nakamura M, Hirano E, et al.** Characteristics of human metapneumovirus infection prevailing in hospital wards housing patients with severe disabilities. *Japanese journal of infectious diseases*, **2013**; 66(3):195-200.
161. **Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O.** Metapneumovirus and acute wheezing in children. *The Lancet*, **2002**; 360(9343):1393-1394.
162. **Wolf DG, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Bar-Ziv J, Dagan R.** Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *The Journal of pediatrics*, **2010**; 156(1):115-120.
163. **Paul SM.** The molecular biology of coronavirus. *Adv Virus Res*, **2006**; 66(48):193-292.
164. **Pensaert MB, Debouck P, Reynolds DJ.** An immunoelectron microscopic and immunofluorescent study on the antigenic relationship between the coronavirus-like agent, CV 777, and several coronaviruses. *Archives of virology*, **1981**; 68(1):45-52.
165. **Bradburne AF.** Antigenic relationships amongst coronaviruses. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, **1970**; 31(3):352-364.
166. **McIntosh K, Kapikian AZ, Hardison KA, Hartley JW, Chanock RM.** Antigenic relationships among the coronaviruses of man and between human and animal coronaviruses. *The Journal of Immunology*, **1969**; 102(5):1109-1118.

167. **Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen K-Y.** Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Experimental Biology and Medicine*, **2009**; 234(10):1117-1127.
168. **Ding Y, Wang H, Shen H, et al.** The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, **2003**; 200(3):282-289.
169. **Huang C, Wang Y, Li X, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, **2020**; 395(10223):497-506.
170. **Zhu N, Zhang D, Wang W, et al.** A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. **2020**; 382(8):727-733.
171. **Chan JFW, Lau SKP, et al.** Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clinical microbiology reviews*, **2015**; 28(2):465-522.
172. **Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, et al.** Development of Protection against Coronavirus Induced Diseases. In: Talbot PJ, Levy GA, eds. *Corona- and Related Viruses: Current Concepts in Molecular Biology and Pathogenesis*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer US; **1995**:197-211.
173. **Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B.** Genetic and Molecular Biological Analysis of Protein-Protein Interactions in Coronavirus Assembly. In: Perlman S, Holmes KV, eds. *The Nidoviruses*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer US; **2006**:163-173.
174. **Kuo L, Masters PS.** Genetic Evidence for a Structural Interaction between the Carboxy Termini of the Membrane and Nucleocapsid Proteins of Mouse Hepatitis Virus. *Journal of Virology*. **2002**; 76(10):4987-4999.
175. **Perlman S.** Pathogenesis of Coronavirus-Induced Infections. In: Enjuanes L, Siddell SG, Spaan W, eds. *Coronaviruses and Arteriviruses*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer US; **1998**:503-513.
176. **Siu YL, Teoh KT, Lo J, et al.** The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *Journal of Virology*, **2008**; 82(22):11318-11330.
177. **Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al.** Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evolution*. **2017**; 3(1).
178. **Mcintosh, K., Kapikian, A. Z., Turner, H. C., Hartley, J. W., Parrott, R. H., & Chanock, R. M.** Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *American journal of epidemiology*, **1970**; 91(6):585-592.

179. **Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE.** Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *Journal of Clinical Microbiology*. **2010**; 48(8):2940-2947.
180. **Monto AS, DeJonge PM, Callear AP, et al.** Coronavirus Occurrence and Transmission Over 8 Years in the HIVE Cohort of Households in Michigan. *The Journal of Infectious Diseases*, **2020**; 222(1):9-16.
181. **Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, et al.** Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*, **2008**; 167(12):1427-1434.
182. **Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al.** Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway. *The Journal of Infectious Diseases*, **2019**; 219(8):1198-1206.
183. **Prill MM, Iwane MK, Edwards KM, et al.** Human Coronavirus in Young Children Hospitalized for Acute Respiratory Illness and Asymptomatic Controls. *Pediatr Infect Dis J.*, **2012**; 31(3):235.
184. **Sizun J, Soupre D, Legrand MC, et al.** Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica*. **1995**; 84(6):617-620.
185. **Kwak HJ, Park DW, Kim JE, et al.** Prevalence and Risk Factors of Respiratory Viral Infections in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **2016**; 240(2):131-139.
186. **Varghese L, Zachariah P, Vargas C, et al.** Epidemiology and Clinical Features of Human Coronaviruses in the Pediatric Population. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **2018**; 7(2):151-158.
187. **Hoek L van der, Sure K, Ihorst G, et al.** Croup Is Associated with the Novel Coronavirus NL63. *PLOS Medicine*, **2005**; 2(8):240.
188. **Reed SE.** The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: Evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *Journal of Medical Virology*, **1984**; 13(2):179-192.
189. **Gerna G, Campanini G, Rovida F, et al.** Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *Journal of Medical Virology*, **2006**; 78(7):938-949.
190. **Høst A, Halken S, Muraro A, et al.** Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatric Allergy and Immunology*, **2008**; 19(1):1-4.

191. **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):946-949.
192. **Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD.** Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ*, **1990**; 300(6716):11-16.
193. **Brandtzaeg P.** Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine*, **2003**; 21(24):3382-3388.
194. **Morgan WJ, Martinez FD.** Risk Factors for Developing Wheezing and Asthma in Childhood. *Pediatric Clinics of North America*, **1992**; 39(6):1185-1203.
195. **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. *The Journal of Pediatrics*, **2001**; 139(2):261-266.
196. **Odijk J van, Kull I, Borres MP, 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. *Allergy*, **2003**; 58(9):833-843.
197. **Prescott SL, Tang ML.** The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Medical Journal of Australia*, **2005**; 182(9):464-467.
198. **Lim G, J M, Ra L, et al.** Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, **2005**; 115(2):496-506.
199. **Amalia N, Orchard D, Francis KL, King E.** Systematic review and meta-analysis on the use of probiotic supplementation in pregnant mother, breastfeeding mother and infant for the prevention of atopic dermatitis in children. *Australasian Journal of Dermatology*, **2020**; 61(2):158-173.
200. **Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH.** Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol*, **2016**; 7:507.
201. **Hemarajata P, Versalovic J.** Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*, **2013**; 6(1):39-51.
202. **Prescott SL, Wickens K, Westcott L, et al.** Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon- $\gamma$  and breast milk transforming growth factor- $\beta$  and immunoglobulin A detection. *Clinical & Experimental Allergy*, **2008**; 38(10):1606-1614.

203. **Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, et al.** Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clinical & Experimental Allergy*, **2013**; 43(9):1048-1057.
204. **Jêvinen K-M, Laine ST, Jêvenpêê A-L, Suomalainen HK.** Does Low IgA in Human Milk Predispose the Infant to Development of Cow's Milk Allergy? *Pediatr Res.* **2000**; 48(4):457-462.
205. **World Health Organization.** *WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship.* World Health Organization, **2013**.
206. **Caleyachetty R, Tait CA, Kengne AP, Corvalan C, Uauy R, Echouffo-Tcheugui JB.** Tobacco use in pregnant women: analysis of data from Demographic and Health Surveys from 54 low-income and middle-income countries. *The Lancet Global Health*, **2014**; 2(9):513-520.
207. **Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A.** Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *The Lancet*, **2011**; 377(9760):139-146.
208. **Martinez FD.** The Origins of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Life. *Proc Am Thorac Soc.*, **2009**; 6(3):272-277.
209. **Wang L, Pinkerton KE.** Detrimental effects of tobacco smoke exposure during development on postnatal lung function and asthma. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, **2008**; 84(1):54-60.
210. **G Grant, S. G.** Tobacco smoke exposure and somatic mutation in newborns. *The Open Pediatric Medicine Journal*, **2010**; 4.1.
211. **Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, Roman J, Spindel ER.** Prenatal Nicotine Exposure Alters Lung Function and Airway Geometry through  $\alpha 7$  Nicotinic Receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol.* **2012**; 46(5):695-702.
212. **Singh SP, Gundavarapu S, Peña-Philippides JC, et al.** Prenatal Secondhand Cigarette Smoke Promotes Th2 Polarization and Impairs Goblet Cell Differentiation and Airway Mucus Formation. *The Journal of Immunology*, **2011**; 187(9):4542-4552.
213. **Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, et al.** In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2010**; 126(3):491-497.
214. **Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J.** Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*, **2011**; 12(1):5.

215. **Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al.** Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*, **2012**; 129(4):735-744.
216. **O'riordan JL, Bijvoet OL.** Rickets before the discovery of vitamin D. *BoneKEy reports*, **2014**; 3.
217. **McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG.** Studies on experimental rickets: XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journal of Biological Chemistry*, **1922**; 53(2):293-312.
218. **Holick MF.** Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, **2007**; 357(3):266-281.
219. **Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Camargo CA.** Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*, **2017**; 356.
220. **Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M.** Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, **2008**; 122(2):398-417.
221. **Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y.** Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*, **2013**; 45(2):256-266.
222. **Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L.** Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **2018**; 31(3):247-260.
223. **K Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW.** Vitamin D-mediated gene expression. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, **1992**; 2(1):65-109.
224. **Portale AA, Halloran BP, Morris RC.** Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest*, **1989**; 83(5):1494-1499.
225. **Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD.** Effects of Age and Serum 25-OH-Vitamin D on Serum Parathyroid Hormone Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2012**; 97(11):3989-3995.
226. **Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA.** Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **2010**; 202(5):436.
227. **Litonjua AA, Weiss ST.** Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2007**; 120(5):1031-1035.

228. **Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y.** Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*, **2013**; 45(2):256-266.
229. **Abrams SA.** In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **2007**; 85(2):604-607.
230. **Bachrach LK.** Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **2001**; 12(1):22-28.
231. **Golden NH, Abrams SA, Nutrition CO.** Optimizing Bone Health in Children and Adolescents. *Pediatrics*, **2014**; 134(4):1229-1243.
232. **Camargo CA, Ingham T, Wickens K, et al.** Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infection, Wheezing, and Asthma. *Pediatrics*, **2011**; 127(1):180-187.
233. **Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al.** Cord Blood Vitamin D Deficiency Is Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Pediatrics*. **2011**; 127(6):1513-1520.
234. **Dawodu A, Wagner CL.** Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Archives of Disease in Childhood*, **2007**; 92(9):737-740.
235. **Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME.** Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **2004**; 80(6):1697-1705.
236. **Health C on E.** Environmental Tobacco Smoke: A Hazard to Children. *Pediatrics*, **1997**; 99(4):639-642.
237. **Simon D.** Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology. *IAA*. **2018**; 177(4):324-333.
238. **Chang TH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH.** Risk of Atopic Diseases among Siblings of Patients with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *IAA*. **2019**; 180(1):37-43.
239. **Huang JL.** Asthma severity and genetics in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection= Wei mian yu gan ran za zhi*, **2005**; 38(3):158-163.
240. **Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, et al.** Influence of Intrinsic and Lifestyle Factors on the Development of IgE Sensitization. *IAA*. **2017**; 173(2):99-104.
241. **Ballardini N, Bergström A, Wahlgren C-F, et al.** IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth to adolescence. *Allergy*, **2016**; 71(3):342-349.

242. **Han H, Roan F, Ziegler SF.** The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunological Reviews*, **2017**; 278(1):116-130.
243. **Maciel-Guerra H, Penha MÁ, Jorge MFS, et al.** Suppression of wheal and flare in histamine test by the main H1 antihistamines commercialized in Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. **2018**; 93(2):233-237.
244. **Comberiati P, Di Cicco ME, D'Elios S, Peroni DG.** How much asthma is atopic in children?. *Frontiers in pediatrics*, **2017**; 5:122.
245. **Sullivan S, Ghushchyan PW, Kavati V, Navaratnam A, Friedman P, Ortiz B.** Trends in asthma control, treatment, health care utilization, and expenditures among children in the United States by place of residence: 2003-2014. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **2019**; 7(6):1835-1842.
246. **Lambrecht BN, Hammad H.** The immunology of asthma. *Nature Immunology*, **2015**; 16(1):45-56.
247. **Djukanović R, Roche WR, Wilson JW, et al.** Mucosal Inflammation in Asthma. *Am Rev Respir Dis*. **1990**; 142(2):434-457.
248. **Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD, Wills-Karp M.** Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. *Journal of Experimental Medicine*, **1995**; 182(5):1527-1536.
249. **Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ.** Exposure to House-Dust Mite Allergen (Der p I) and the Development of Asthma in Childhood. *New England Journal of Medicine*, **1990**; 323(8):502-507.
250. **Permaul P, Hoffman E, Fu C, et al.** Allergens in urban schools and homes of children with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*, **2012**; 23(6):543-549.
251. **Galobardes B, Granell R, Sterne J, et al.** Childhood Wheezing, Asthma, Allergy, Atopy, and Lung Function: Different Socioeconomic Patterns for Different Phenotypes. *American Journal of Epidemiology*, **2015**; 182(9):763-774.
252. **Strachan DP, Cook DG.** Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*, **1998**; 53(3):204-212.
253. **Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL.** The microbiology of asthma. *Nature Reviews Microbiology*, **2012**; 10(7):459-471.
254. **Bufford JD, Gern JE.** The Hygiene Hypothesis Revisited. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **2005**; 25(2):247-262.

255. **Chu HW, Honour JM, Rawlinson CA, Harbeck RJ, Martin RJ.** Hygiene Hypothesis of Asthma: A Murine Asthma Model With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *CHEST*, **2003**; 123(3):390.
256. **Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P.** Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health*. **2016**; 136(4):213-224.
257. **Bach JF.** The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *New England Journal of Medicine*, **2002**; 347(12):911-920.
258. **Baldacci S, Maio S, Cerrai S, et al.** Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respiratory Medicine*, **2015**; 109(9):1089-1104.
259. **Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2012**; 130(5):1049-1062.
260. **Lacey ME, West JS.** The air spora: a manual for catching and identifying airborne biological particles, **2007**.
261. **Bousquet J, Dhivert H, Clauzel AM, Hewitt B, Michel FB.** Occupational allergy to sunflower pollen. *Journal of allergy and clinical immunology*, **1985**; 75(1):70-74.
262. **Jiménez A, Moreno C, Martínez J, et al.** Sensitization to Sunflower Pollen: Only an Occupational Allergy? *IAA*. **1994**; 105(3):297-307.
263. **D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al.** Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. **2007**; 62(9):976-990.
264. **Solomon WR, Burge HA, Muilenberg ML.** Allergen carriage by atmospheric aerosol: I. Ragweed pollen determinants in smaller micronic fractions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **1983**; 72(5):443-447.
265. **Anto JM, Sunyer J.** Thunderstorms: a risk factor for asthma attacks. *Thorax*. **1997**; 52(8):669-670.
266. **Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D.** Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. **2007**; 62(3):301-309.
267. **Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z.** The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. **2011**; 3(2):67-73.

268. **Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008\*. *Allergy*. **2008**; 63:8-160.
269. **Lintner TJ, Brame KA.** The effects of season, climate, and air-conditioning on the prevalence of Dermatophagoides mite allergens in household dust. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **1993**; 91(4):862-867.
270. **Mendell Mark J, Mirer Anna G, Kerry C, My T, Jeroen D.** Respiratory and Allergic Health Effects of Dampness, Mold, and Dampness-Related Agents: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Environmental Health Perspectives*. **2011**; 119(6):748-756.
271. **Simoni M.** Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study. *Occupational and Environmental Medicine*. **2005**; 62(9):616-622.
272. **Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, et al.** Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2012**; 129(2):280-291.
273. **L L, Cf W, Sg J, I W, SI N.** Occurrence and clinical features of sensitization to Pityrosporum orbiculare and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. **1995**; 75(4):300-304.
274. **Nordvall SL, Johansson S.** IgE Antibodies to Pityrosporum orbiculare in Children with Atopic Diseases. *Acta Paediatrica*. **1990**; 79(3):343-348.
275. **Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, Viander M.** Candida albicans and atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*. **1993**; 23(4):332-339.
276. **Leiferman KM, Gleich GJ, Jones RT.** The cross-reactivity of IgE antibodies with pollen allergens: II. Analyses of various species of ragweed and other fall weed pollens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **1976**; 58(1):140-148.
277. **Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TAE.** Airborne Concentrations and Particle Size Distribution of Allergen Derived from Domestic Cats (Felis domesticus): Measurements Using Cascade Impactor, Liquid Impinger, and a Two-site Monoclonal Antibody Assay for Fel d I. *Am Rev Respir Dis*. **1990**; 141(2):361-367.
278. **Konieczny† A, Morgenstern‡ JP, Bizinkauskas CB, et al.** The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology*. **1997**; 92(4):577-586.
279. **Spitzauer S, Rumpold H, Ebner C, et al.** Allergen Profiles of Dog Hair and Dander, Body Fluids and Tissues as Defined by Immunoblotting. *IAA*. **1991**; 94(1):346-348.

280. **Wüthrich B, Guerin B, Hewitt BF.** Cross-allergenicity between extracts of hair from different dog breeds and cat fur. *Clinical & Experimental Allergy*. **1985**; 15(2):87-93.
281. **Boutin Y, Hébert H, Vrancken ER, Mourad W.** Allergenicity and cross-reactivity of cat and dog allergenic extracts. *Clinical & Experimental Allergy*. **1988**; 18(3):287-293.
282. **Portnoy J, Chew GL, Phipatanakul W, et al.** Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: A practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2013**; 132(4):802-808.
283. **Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, et al.** Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **1998**; 102(4):563-570.
284. **Heederik D, Venables KM, Malmberg P, et al.** Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: Results from a pooled study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **1999**; 103(4):678-684.
285. **Wahn U, Peters T, Siraganian RP.** Studies on the allergenic significance and structure of rat serum albumin. *The Journal of Immunology*. **1980**; 125(6):2544-2549.
286. **Depner M, Fuchs O, Genuneit J, et al.** Clinical and Epidemiologic Phenotypes of Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. **2013**; 189(2):129-138.
287. **Henderson J, Granell R, Heron J, et al.** Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. **2008**; 63(11):974-980.
288. **Stokes JR, Bacharier LB.** Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. **2020**; 125(2):156-162.
289. **Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al.** Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. **1997**; 52(11):946-952.
290. **Martinez FD.** What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatric Respiratory Reviews*. **2002**; 3(3):193-197.
291. **Stein RT, Martinez FD.** Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatric Respiratory Reviews*. **2004**; 5(2):155-161.
292. **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):1258-1268.

293. **Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD.** Two Subphenotypes of Childhood Asthma That Differ in Maternal and Paternal Influences on Asthma Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* **1999**; 160(2):564-570.
294. **Shen X, Bhargava V, Wodicka GR, Doerschuk CM, Gunst SJ, Tepper RS.** Greater airway narrowing in immature than in mature rabbits during methacholine challenge. *Journal of Applied Physiology.* **1996**; 81(6):2637-2643.
295. **Golding, Pembrey, Jones, Team TAS.** ALSPAC-The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* **2001**; 15(1):74-87.
296. **Hose AJ, Depner M, Illi S, et al.** Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2017**; 139(6):1935-1945.
297. **Anto JM, Bousquet J, Akdis M, et al.** Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2017**; 139(2):388-399.
298. **Owora AH, Becker AB, Chan Yeung M, et al.** Wheeze trajectories are modifiable through early-life intervention and predict asthma in adolescence. *Pediatric Allergy and Immunology.* **2018**; 29(6):612-621.
299. **Bacharier LB, Beigelman A, Calatroni A, et al.** Longitudinal Phenotypes of Respiratory Health in a High-Risk Urban Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* **2018**; 199(1):71-82.
300. **J Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P.** Novel severe wheezy young children phenotypes: Boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2012**; 130(1):103-110.
301. **Henderson A.** What have we learned from prospective cohort studies of asthma in children? *Chron Respir Dis.* **2008**; 5(4):225-231.
302. **Kiley J, Smith R, Noel P.** Asthma phenotypes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* **2007**; 13(1):19-23.
303. **Beigelman A, Bacharier LB.** Infection-induced wheezing in young children. *J Allergy Clin Immunol.* **2014**; 133(2):603-604.
304. **Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al.** Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life. *Am J Respir Crit Care Med.* **2005**; 172(10):1253-1258.
305. **Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al.** A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *New England Journal of Medicine.* **2003**; 349(15):1414-1422.

306. **WEISS, Scott T., et al.** Effects of asthma on pulmonary function in children. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145:58-64.
307. **Beigelman A, Bacharier LB.** The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13(29):211-216.
308. **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):1403-1406.
309. **Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, et al.** The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Controlled Clinical Trials*. 2004; 25(3):286-310.
310. **Castro-Rodríguez JA.** The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 126(2):212-216.
311. **Castro-Rodríguez JA.** The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 11(3):157-161.
312. **Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, et al.** Evaluation of the Modified Asthma Predictive Index in High-Risk Preschool Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013; 1(2):152-156.
313. **Myers JMB, Schaubberger E, He H, Martin LJ, Kroner J, Hill GM, Hershey GKK.** A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019; 143(5):1803-1810.
314. **Smit HA, Pinart M, Antó JM, et al.** Childhood asthma prediction models: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015; 3(12):973-984.
315. **Infante-Rivard C.** Young Maternal Age: A Risk Factor for Childhood Asthma? *Epidemiology*. 1995; 6(2):178-180.
316. **Gómez Real F, Burgess JA, Villani S, et al.** Maternal age at delivery, lung function and asthma in offspring: a population-based survey. *Eur Respir J*. 2018; 51(6):1601611.
317. **Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, et al.** Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017; 12(10):1-15.
318. **Liu X, Agerbo E, Schlünssen V, Wright RJ, Li J, Munk-Olsen T.** Maternal asthma severity and control during pregnancy and risk of offspring asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141(3):886-892.

319. **Toskala E, Kennedy DW.** Asthma risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology*. **2015**; 1:11-16.
320. **Kuruville ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FE-H.** Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine*. **2019**; 149:16-22.
321. **Weiss LN.** The Diagnosis of Wheezing in Children. *AFP*. **2008**; 77(8):1109-1114.
322. **Finder JD.** Understanding airway disease in infants. *Current Problems in Pediatrics*. **1999**; 29(3):65-81.
323. **Virant F, Shapiro G.** *Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment*. 2nd ed. Dekker; **1993**.
324. **Jongste JC de, Shields MD.** Cough 2: Chronic cough in children. *Thorax*. **2003**; 58(11):998-1003.
325. **Pin I, Pilenko C, Bost M.** Diagnostic différentiel de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant. *Archives de Pédiatrie*. **2002**; 9:361-364.
326. **Nicolai T.** Pediatric bronchoscopy. *Pediatric Pulmonology*. **2001**; 31(2):150-164.
327. **Balbani APS, Weber SAT, Montovani JC.** Update in Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. **2005**; 71(1):74-80.
328. **Aurora P, Stocks J, Oliver C, et al.** Quality Control for Spirometry in Preschool Children with and without Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. **2004**; 169(10):1152-1159.
329. **Veras TN, Pinto LA.** Feasibility of spirometry in preschool children. *J Bras Pneumol*, **2011**; 37(1):69-74.
330. **Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJK.** Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*, **2002**; 57(12):1021-1027.
331. **Jurca M, Pescatore AM, Goutaki M, Spycher BD, Beardsmore CS, Kuehni CE.** Age-related changes in childhood wheezing characteristics: A whole population study. *Pediatric pulmonology*, **2017**; 52(10):1250-1259.
332. **Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D, and The Alspac Study Team.** Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 ½ years. *International journal of epidemiology*, **2001**; 30(6):1473-1484.
333. **Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J.** Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *European Respiratory Journal*, **1995**; 8(3):349-356.

334. **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 & Experimental Allergy*, **2004**; 34(6):839-844.
335. **Behrman R, Kliegman R, Jenson H.** Solunum yolu Hastalıkları. In: *Nelson Textbook of pediatrics*. 17th edition. Nobel Tıp Kitabevi, **2008**:1357-1472.
336. **Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR, French NP.** Recurrent wheezing in very preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **1996**; 74(3):165-171.
337. **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):817-820.
338. **von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD.** Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *The Journal of pediatrics*, **1993**; 123(2):223-229.
339. **Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisis D, Priftis KN, Yiallourous PK.** Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies - a population based cross-sectional study. *BMC pediatrics*, **2012**; 12(1):1-9.
340. **Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR.** A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, **2008**; 38(4):629-633.
341. **Suresh Babu K, Hasan Arshad S.** The role of allergy in the development of airway inflammation in children. *Paediatric respiratory reviews*, **2003**; 4(1):40-46.
342. **Belanger K, Beckett W, Triche E, et al.** Symptoms of Wheeze and Persistent Cough in the First Year of Life: Associations with Indoor Allergens, Air Contaminants, and Maternal History of Asthma. *American journal of epidemiology*, **2003**; 158(3):195-202.
343. **Cho S-H, Reponen T, LeMasters G, et al.** Mold damage in homes and wheezing in infants. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **2006**; 97(4):539-545.
344. **Emenius G, Svartengren M, Korsgaard J, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M.** Indoor exposures and recurrent wheezing in infants: a study in the BAMSE cohort. *Acta paediatrica*, **2004**; 93(7):899-905.
345. **Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L.** Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respiratory research*, **2006**; 7(1):1-6.
346. **Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L.** Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergologia et immunopathologia*, **2005**; 33(5):257-263.

347. **Snijders BEP, Thijs C, Dagnelie PC, et al.** Breast-Feeding Duration and Infant Atopic Manifestations, by Maternal Allergic Status, in the First 2 Years of Life (KOALA Study). *The Journal of pediatrics*, **2007**; 151(4):347-351.
348. **Magnusson JÖ, Kull I, Mai XM, Wickman M, Bergström A.** Early childhood overweight and asthma and allergic sensitization at 8 years of age. *Pediatrics*, **2012**; 129(1):70-76.
349. **Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al.** Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS Med*, **2014**; 11(1):100-15.
350. **Pacheco-Gonzalez RM, Mallol J, Solé D, et al.** Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study of Wheezing in Infants (EISL). *NPJ primary care respiratory medicine*, **2016**; 26(1):1-7.
351. **Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, et al.** TGF- $\beta$  in human milk is associated with wheeze in infancy. *Journal of allergy and clinical immunology*, **2003**, 112.4: 723-728.
352. **Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, et al.** Early-Life Risk Factors for Childhood Wheeze Phenotypes in a High-Risk Birth Cohort. *The Journal of pediatrics*, **2014**; 164(2):289-294.
353. **Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, 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):1617-1622.
354. **Boyle VT, Thorstensen EB, Thompson JMD, et al.** The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study. *International Journal of Obesity*, **2017**; 41(12):1755-1760.
355. **Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al.** Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European journal of clinical nutrition*, **2008**; 62(1):68-77.
356. **Litonjua AA.** Vitamin D and Childhood Asthma- causation and contribution to disease activity. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, **2019**; 19(2):126.
357. **Neuman Å, Bergström A, Gustafsson P, et al.** Infant wheeze, comorbidities and school age asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*, **2014**; 25(4):380-386.
358. **Çevik D, Ecevit Ç ve ark.** The Etiology and Risk Factors of Wheezing in Children. *Turk Thorac J*, **2007**; 8:149-155.
359. **Huang K, Yang T, Xu J, et al.** Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *The Lancet*, **2019**; 394(10196):407-418.

360. **Kumar S, Roy RD, Sethi G, Saigal SR.** Mycoplasma pneumoniae infection and asthma in children. *Tropical doctor*, **2019**; 49(2):117-119.
361. **Brzezińska-Pawłowska OE, Rydzewska AD, Łuczyńska M, Majkowska-Wojciechowska B, Kowalski ML, Makowska JS.** Environmental factors affecting seasonality of ambulance emergency service visits for exacerbations of asthma and COPD. *Journal of Asthma*, **2016**; 53(2):139-145.
362. **Pérez Tarazona S, Solano Galán P, Bartoll Alguacil E, Alfonso Diego J.** Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review. *Allergologia et Immunopathologia*, **2018**; 46(1):87-98.
363. **Nielsen AO, Qayum S, Bouchelouche PN, Laursen LC, Dahl R, Dahl M.** Risk of asthma in heterozygous carriers for cystic fibrosis: A meta-analysis. *Journal of Cystic Fibrosis*, **2016**; 15(5):563-567.
364. **Ackerman MJ, Feldt R, Porter C, O'Connell E, Driscoll D.** Cyanotic Congenital Heart Disease and Asthma: a Newly Established Relationship • 79. *Pediatric Research*, **1998**; 43(4):16-16.
365. **Matsuoka S, Tatara K, Ushiroguchi Y, Kubo M, Kuroda Y.** Development of atopic asthma in infants with pulmonary congestion caused by congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*, **1994**; 124(4):597-599.
366. **Nassif M, Heuschen CBBC, Lu H, et al.** Relationship between atrial septal defects and asthmalike dyspnoea: the impact of transcatheter closure. *Netherlands Heart Journal*, **2016**; 24(11):640-646.
367. **Zheng Z, Zhang L, Zhu T, Huang J, Qu Y, Mu D.** Association between Asthma and Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *PLoS One*, **2016**; 11(6):156-662.
368. **Choi S, Kim SH, Lee JS.** Association between depression and asthma in Korean adults. In *Allergy & Asthma Proceedings*, **2017**; 38:3.
369. **Vliet EA van, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T.** Review: Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathology and applied neurobiology*, **2018**; 44(1):91-111.
370. **Fasmer OB, Halmøy A, Eagan TM, Oedegaard KJ, Haavik J.** Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with asthma. *BMC psychiatry*, **2011**; 11(1):1-7.
371. **Castaneda GY, Heilbroner PL, Shah N, Forem S, Fish I.** Asthma and Epilepsy: Are They Related? A Retrospective Study. *Journal of child neurology*, **1998**; 13(6):283-285.
372. **Chiang KL, Kuo FC, Lee JY, Huang CY.** Association of epilepsy and asthma: a populationbased retrospective cohort study. *Peer J*, **2018**; 6:4792.

373. **Thakur N, Oh SS, Nguyen EA, et al.** Socioeconomic Status and Childhood Asthma in Urban Minority Youths. The GALA II and SAGE II Studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **2013**; 188(10):1202-1209.
374. **Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, Gold DR.** Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatric pulmonology*, **1999**; 28(6):394-401.
375. **Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Souëf PL, Brand PLP.** The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatrica*, **2010**; 99(1):56-60.
376. **Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al.** Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Wheezing Children Requiring Emergency Care. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **1999**; 159(3):785-790.
377. **Mummidi PS, Tripathy R, Dwibedi B, Mahapatra A, Baraha S.** Viral aetiology of wheezing in children under five. *The Indian journal of medical research*, **2017**; 145(2):189.
378. **Luz Garcia-Garcia M, Calvo Rey C, del Rosal Rabes T.** Pediatric Asthma and Viral Infection. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, **2016**; 52(5):269-273.
379. **Stern DA Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD.** Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *The Lancet*, **2008**; 372(9643):1058-1064.
380. **Sly PD, Boner AL, Björkstén B, et al.** Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *The Lancet*, **2008**; 372(9643):1100-1106.
381. **Legge KL, Braciale TJ.** Accelerated Migration of Respiratory Dendritic Cells to the Regional Lymph Nodes Is Limited to the Early Phase of Pulmonary Infection. *Immunity*, **2003**; 18(2):265-277.
382. **Joshi JP, Shaw A, Kakakios A, Isaacs D.** Interferon-gamma levels in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections. *Clinical & Experimental Immunology*, **2003**; 131(1):143-147.
383. **Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, et al.** Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local Th2-like response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2005**; 116(4):805-811.
384. **Bermejo-Martín JF, Garcia-Arevalo MC, Lejarazu ROD, et al.** Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. *European cytokine network*, **2007**; 18(3):163.

385. **Bennett BL, Garofalo RP, Cron SG, et al.** Immunopathogenesis of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *The Journal of infectious diseases*, **2007**; 195(10):1532-1540.
386. **Lee YM, Miyahara N, Takeda K, et al.** IFN- $\gamma$  Production during Initial Infection Determines the Outcome of Reinfection with Respiratory Syncytial Virus. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **2008**; 177(2):208-218.
387. **Tekkanat KK, Maassab H, Berlin AA, et al.** Role of Interleukin-12 and Stat-4 in the Regulation of Airway Inflammation and Hyperreactivity in Respiratory Syncytial Virus Infection. *The American journal of pathology*, **2001**; 159(2):631-638.
388. **Bartlett NW, Walton RP, Edwards MR, et al.** Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. *Nature medicine*, **2008**; 14(2):199-204.
389. **García C, Soriano-Fallas A, Lozano J, et al.** Decreased Innate Immune Cytokine Responses Correlate With Disease Severity in Children With Respiratory Syncytial Virus and Human Rhinovirus Bronchiolitis. *The Pediatric infectious disease journal*, **2012**; 31(1):86-89.
390. **Brandenburg AH, Groen J, Steensel-Moll HA, et al.** Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants under six months of age: Limited serological response upon infection. *Journal of medical virology*, **1997**; 52(1):97-104.
391. **Ochola R, Sande C, Fegan G, et al.** The Level and Duration of RSV-Specific Maternal IgG in Infants in Kilifi Kenya. *PloS one*, **2009**; 4(12):8088.
392. **Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, et al.** Respiratory syncytial virus neutralizing antibodies in cord blood, respiratory syncytial virus hospitalization, and recurrent wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2009**; 123(2):398-403.
393. **Hall CB.** Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *New England Journal of Medicine*, **2001**; 344(25):1917-1928.
394. **Zhou Y, Tong L, Li M, et al.** Title Page Recurrent Wheezing and Asthma After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Frontiers in Pediatrics*, **2021**; 9:543.
395. **Koponen P, Helminen M, Paasilta M, Luukkaala T, Korppi M.** Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *European Respiratory Journal*, **2012**; 39(1):76-80.
396. **Busse WW, Gern JE.** Viruses in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **1997**; 100(2):147-150.
397. **Nicholson KG, Kent J, Ireland DC.** Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *British Medical Journal*, **1993**; 307(6910):982-986.

398. **Thomas AO, Lemanske RF, Jackson DJ.** Infections and their role in childhood asthma inception. *Pediatric Allergy and Immunology*, **2014**; 25(2):122-128.
399. **Kraft M.** The role of bacterial infections in asthma. *Clinics in chest medicine*, **2000**; 21(2):301-313.



## 8. EKLER

### 8.1. Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ACİL POLİKLİNİĞİNE WHEEZİNG İLE BAŞVURAN OKUL ÖNCESİ  
ÇOCUKLARDA PROGNOZ**

Prof. Dr. Derya Ufuk Altıntaş danışmanlığında, Doç. Dr. Dilek Doğruel'in katkılarıyla, Dr. Muhammet Ali Çetin tarafından yürütülecek olan bu çalışma çerçevesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine önceki yıl wheezing şikâyeti ile başvuran okul öncesi hastalarda prognoz araştırılacaktır. Hastaların takip sırasında semptomları, fizik muayenesi, atak gelişmesi halinde burun/boğaz sürüntüsünde PCR/viral panel çalışması, prognoz açısından anket çalışması yapılacaktır. Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

**Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.**

Katılımcı ile görüşen hekim

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLARÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH:

AD-SOYADI:

**Hasta**

Adı-Soyadı:

**Anne** Adı-Soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Baba** Adı-Soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

## 8.2. Ek 2. Hasta Veri Formu

### **ÇOCUK ACİL POLİKLİNİĞİNE BİR YIL ÖNCE WHEEZİNGLE BAŞVURAN OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA PROGNOZ**

**AD-SOYAD:**

**DOĞUM TARİHİ:**

**CİNSİYET:**

**BAŞVURU TARİHİ:**

**T.C. NO:**

**TELEFON NO:**

**SEMPTOMLAR:**

Hışıltı:

Dispne:

Öksürük: Rinit:

### **PERİNATAL ve ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİ RİSK FAKTÖRLERİ:**

**<2500 gr doğum:**

**<37 hafta gestasyonel yaş:**

**Doğum şekli: NVY ( ) Sezeryan ( )**

**Kaçıncı Doğum: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) Diğer : ...**

**Anne sütü ile beslenme: <3 ay( ) 3-6 ay( ) 6 ay-1 yıl( ) >1yıl( )**

**İnfluenza aşısı yapıldı mı? Evet ( ) Hayır ( )**

**Sigara dumanı maruziyeti var mı? Evet ( ) Hayır ( )**

**Kronik bir hastalığı var mı?**

**Nöromotor gerilik ( ) İmmün yetmezlik ( ) Kronik akciğer hastalığı( ) Epilepsi( )**

**Kalp Hastalığı ( ) Gastroözefageal Reflü ( ) Diğer:**

**İlk Atak mıydı? ( ) Tekrarlayan atak mı? ( )**

**Bir yıl önce önce acile weezing ile geldiğinde hastaneye yatışı gerekti mi ?**

**Evet ( ) Hayır ( )**

**Başka bir zamanda weezing nedeni ile hastanede yattı mı? Evet ( ) Hayır( )**

**Eşlik eden doktor tanımlı alerjik hastalığı var**

**mı?**

**Alerjik rinit ( ) Astım ( ) Atopik Dermatit ( ) Diğer:**

## ÇEVRESEL MARUZİYET:

**Kardeş sayısı:**

**Evcil hayvanınız var mı? Var ( ) Yok ( ) Cinsi: .....**

**Annenin gebelik boyunca sigara kullanımı: var ( ) yok ( ) ..... adet/gün**

**Annenin postnatal dönemde sigara kullanımı: var ( ) yok ( ) ..... adet/gün**

**Babanın sigara kullanımı: var ( ) yok ( ) ..... adet/gün**

**Anne gebelikte Antibiyotik kullandı mı? Evet ( ) Hayır ( ) Kaç kutu :**

**Annede Astım var mı? Evet ( ) Hayır ( )**

**Baba da Astım var mı? Evet ( ) Hayır ( )**

**Kardeşlerde Astım var mı? ? Evet ( ) Hayır ( )**

**Aile de Atopi varlığı? Var ( )**

**Yok ( ) Var ise;**

**Anne de doktor tanılı: Rinit ( ) Egzema ( ) Ürtiker ( ) Besin Alerjisi ( ) İlaç Alerjisi ( )**

**Baba da doktor tanılı: Rinit ( ) Egzema ( ) Ürtiker ( ) Besin Alerjisi ( ) İlaç Alerjisi ( )**

**Kardeşte doktor tanılı: Rinit ( ) Egzema ( ) Ürtiker ( ) Besin Alerjisi ( ) İlaç Alerjisi ( )**

**Kreşe gidiyor mu: Evet ( ) hayır ( )**

**Kreşe-okula giden kardeş var mı: Evet ( ) Hayır ( )**

**Yaşam alanı: Şehir ( ) Köy ( ) Müstakil ev ( ) Apartman ( ) Kaçınıcı kat ( )**

**Güneş görmüyor ( ) Ev etrafı bahçeli-ağaçlı ( ) Sanayi-fabrika yakını ( )**

**Gebelikte ilaç kullanımı: D vit ( ) Demir ilacı ( ) Folik Asit ( ) Diğer ( )**

**Bir yaşına kadar doktor tanılı ilaç kullanımı: D vit ( ) Demir ilacı ( ) Probiyotik ( ) Diğer ( )**

**Son bir yıldır doktor tanılı geçirdiği enfeksiyon: Gribal enf ( ) Pnömoni ( ) Bronşit ( ) Otit ( ) Sinüzit ( )**

**Son bir yıldır kullandığı antibiyotikler: .....kutu**

**Son bir yıldır Vitamin desteği aldı mı: Evet ( ) Hayır ( )**

**Gün içinde Fiziksel aktivite süresi?**

**0-1 saat ( ) 1-2 saat ( ) 2-3 saat ( ) 3-4 saat ( )**

## **HİŞİLTİ İLE İLGİLİ ÖZGEÇMİŞ:**

**Soğuk algınlığı ilişkisiz öksürük:**

**Son 12 ayda geçirilen soğuk algınlığı sayısı:**

**Son 12 ayda göğüsten gelen hırıltı:** Evet : ..... Hayır: .....

**Evet ise;**

**Son 12 ayda göğüs kaynaklı hırıltı sürekli mi veya soğuk algınlığı sonrası mı?**

Sürekli: ..... Soğuk algınlığı sonrası: .....

**Çocukta son 12 ayda hırıltıya neden olan faktörler hangileridir?**

Egzersiz: .....

Ev tozu: .....

Polen: .....

Hayvanla temas: .....

Yiyecek-içecek: .....

Gülme-Ağlama-Heyecan: .....

**Son 12 ayda geçirilen atak sayısı: (<4atak/ yıl: ağır)**

Hiç:

1-3:

4-12:

> 12 :

**Ataklar nefes darlığına neden oluyor mu?**

Her zaman

Ara sıra:

Hiçbir zaman:

**Son 12 ayda çocuk ne sıklıkta hırıltı nedeni ile uykusundan uyandı?**

Hiç:

Haftada 1 gecedan az:

Haftada 1 veya daha fazla gece:

**Son 12 ayda hırıltı nedeni ile çocuğun günlük hayatı nasıl etkilendi?**

Hiç:

Az:

Orta:

Çok:

**SOSYOEKONOMİK FAKTÖRLER:**

Anne eğitim düzeyi:

Baba eğitim düzeyi:

Ortalama Aylık Gelir:

Evde yaşayan birey sayısı:

**FİZİK MUAYENE:**

Genel Durum:

Bilinç:

Ateş:

Nabız:

Kan Basıncı:

Solunum Sayısı:

PaO<sub>2</sub>:

Kilo:

Boy:

Persantil: ( )

Persantil: ( )

**Solunum Sistemi muayenesi:**

|                          | VAR | Y |
|--------------------------|-----|---|
| Dispne:                  |     |   |
| Retraksiyon:             |     |   |
| Siyanoz:                 |     |   |
| Burun Kanadı Solunumu:   |     |   |
| Ral - Ronküs:            |     |   |
| Kulakla Duyulan Hışıltı: |     |   |
| Ajitasyon:               |     |   |

**KBB muayenesi:****Deri muayenesi :**

**SON BİR YILDIR YAPILDI İSE;**

***CBC:***

***CRP:***

***FX5:***

***Total IgE:***

***Deri Testi:***

***Nazal eozinofili, nötrofili:***

***Boğaz veya balgam kültürü:***

***Serum vitamin D düzeyi:***

**PA AC GRAFİSİ BULGULARI:**