



**T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**OKUL ÖNCESİ DÖNEMDE VİZİNG SEMPTOMLARI BAşLAYAN
HASTALARDA POZİTİF MODİFİYE ASTİM PREDİKTİF
İNDEKS SIKLIğININ BELİRLENMESİ**

Dr. Mustafa ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2018



**T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**OKUL ÖNCESİ DÖNEMDE VİZİNG SEMPTOMLARI BAşLAYAN
HASTALARDA POZİTİF MODİFİYE ASTİM PREDİKTİF
İNDEKS SIKLIğININ BELİRLENMESİ**

Dr. Mustafa ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ersoy CİVELEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2018

ONAY SAYFASI

T.C. Sağlık Bakanlığı'na,

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Program Yöneticisi: Doç. Dr. Bahar ÇUHACI ÇAKIR

Rehber Eğitim Görevlisi: Doç. Dr. Ersoy CİVELEK

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Müge TOYRAN

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Tülin Köksal

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Ayşe Betül BÜYÜKTİRYAKI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren, ilgi, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Ersoy CİVELEK'e

Çalışmamın her aşamasında büyük desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU, Doç.Dr. Müge TOYRAN, Uzm.Dr. Tayfun GİNİŞ, Doç. Dr. Ayşe Betül BÜYÜKTİRYAKİ, Uzm.Dr. Murat ÇAPANOĞLU, Uzm.Dr. Hakan GÜVENİR ve Uzm.Dr. İlknur KÜLHAŞ ÇELİK'e

Bilgi ve deneyimlerini her fırsatta bizlerle paylaşan, kendilerinden pek çok şey öğrendiğim değerli hocalarım ve uzmanlara,

Destek ve dostluklarıyla zor eğitim sürecini benim için zevkli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Özveri ve sabırla, sevgilerini hiç eksik etmeden her zaman yanımda olan değerli annem, babam ve ablama,

Hayatımın her alanında olduğu gibi uzmanlık eğitimimde de desteğini esirgemeyen sevgili eşim Elif Özge Özdemir'e

Tez yazım sürecinde dünyaya gelen ve varlığıyla bana güç veren sevgili kızım Bilge Ece Özdemir'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özdemir M. Çocuk Alerji Kliniği'ne Başvuran, Okul Öncesi Dönemde Vizing Semptomları Başlayan Hastalardaki Pozitif Modifiye Astım Prediktif İndeks Sıklığının Belirlenmesi.

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

Giriş: Astım; okul öncesi dönemde (≤ 5 yaş) en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Okul devamsızlığı, uykusuz geceler, sağlık hizmeti kullanımı gibi yüksek morbiditeye neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Hem tedavi yanıtı hem de prognoz olarak farklı fenotipleri vardır ve hangi hışıltılı çocuğun astım olduğu pratikte yanıtlanması kolay bir soru değildir. Klinik hekimlerin, çocukluğun ilerleyen dönemlerinde hırıltılı solunumla devam edecek olanları belirleyebilmesine yardımcı olmak için çeşitli prediktif modeller veya klinik risk belirtileri araştırılmıştır. Bunlardan biri de modifiye astım prediktif indekstir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Çocuk Alerji Kliniği'ne başvuran, tekrarlayan vizing nedeniyle takibe alınan, okul öncesi dönemde vizing semptomları başlayan ve koruyucu ilaç başlanan hastalardaki modifiye astım prediktif indeks sıklığı retrospektif çalışma ile belirlendi.

Sonuçlar: Çalışmaya 16 ile 61 ay arasında değişen, ay ortalaması 40,2 olan 305 hasta dahil edildi. Tanı anındaki yaş ortalaması 19,6 ay (2-55 ay) idi. Hastaların ilk defa vizing saptanma yaşlarının ortalaması ise 9,5 ay (1-44 ay) olarak bulundu. Olguların allerji kliniği takiplerindeki hastalık süresi ortalaması 30,7 ay (13-60 ay) idi. Tetkiklerindeki hemogram verilerinde ortalama eozinofil yüzdesi %0 ile %15,3 arasında değişmekteydi (ortalama %3). Prenatal sigara maruziyeti 110 hastada mevcut iken (%36,3); şu anda sigaraya maruz kalan hasta sayısı ise 139 (%45,9) idi. Olguların 51'inin (%16,9) son 1 yılda hastaneye yattığı, 238 (%78) olgunun ise son 1 yılda en az bir vizing atağı geçirdiği saptandı. GINA (Global Initiative for Asthma) kontrol durumuna göre 143 hasta (%46,9) iyi kontrollü, 46 hasta (%15,1) kısmi kontrollü, 116

hasta (%38) kontrolsüz olduğu bulundu. Hastaların 261'inin (%85,6) ebeveynlerinde astım tanısı yok iken; 44 olgunun (%14,4) ebeveyninde astım tanısı mevcuttu. Olguların 273'ünün (%89,5) fizik muayanesinde atopik dermatit bulgusu yok iken; 32 olguda (%10,5) ise atopik dermatit saptandı. 62 olgunun deri testinde (%21) aeroalerjen duyarlılığı mevcutken; 233 olguda (%79) ise aeroalerjen duyarlılığı saptanmadı. Modifiye astım prediktif indeks minör kriterlerinden olan soğuk algınlığı olmadan vizing 228 olguda (%75) saptanmazken, 76 olguda (%25) mevcuttu. Olguların ise 225'inde (%73,8) eozinofili saptanmazken; 80'inde (%26,2) ise eozinofil düzeyi %4 veya mikrolitrede 500 hücrenin üzerindeydi. Besin atopisi olguların 289'unda (%97,6) saptanmazken; 7 olguda (%2,4) ise herhangi bir besin atopisi mevcuttu. Çalışmamızdaki olgular göz önüne alındığında 177 olguda (%58) mAPI negatif olarak saptanırken, 128 olguda (%42) ise mAPI pozitif olarak saptandı. Hastalar mAPI'ye göre sınıflandırıldığında gruplar arasında; ilk vizing yaşı, tanı yaşı, cinsiyet, prenatal ve postnatal dönemde sigara maruziyeti, son 1 yıldaki hastaneye yatan ve atak geçiren hasta sayısı ve GINA kontrol durumları için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda beş yaş altındaki pozitif bir mAPI'nin, okul çağında astımı öngörmeye önemli bir veri olduğunu gösterdik. Bu durum, klinisyenlerin risk altındaki çocukları erken tanımasına ve hedefe yönelik önleme stratejilerini belirlemesine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Astım, Modifiye Astım Prediktif İndeks, alerji, mAPI, hışıltılı çocuk

ABSTRACT

Özdemir M. Determination of Pozitive Modified Asthma Predictive Index Sensitivity in Patients Who Have Wheezing Symptoms at Preschool Period in Child Allergy Clinic.

T. C. University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Thesis, Ankara, 2018.

Introduction: Asthma; is one of the most common chronic diseases in preschool period (≤ 5 years). This is a major health problem that causes high morbidity, such as school absenteeism, sleepless nights, and the use of health care. There are different phenotypes as both treatment response and prognosis, and it is not an easy question to which wheezy child with asthma responds in practice. Several predictive models or clinical risk indications have been searched to help clinicians identify those who will continue with wheezing later in childhood. One of these is the predictive index of modified asthma.

Material and Methods: A retrospective study of the prevalence of modified asthma predictive index in children who applied to the Child Allergy Clinic with pre-school wheezing symptoms that started following recurrent wheezing and started with preventive medication was determined.

Findings: The study included 305 patients, ranging from 16 to 61 months, with a mean of 40.2 months. Mean age at diagnosis was 19.6 months (2-55 months). The mean age of wheezing for the first time was 9.5 months (range 1-44 months). The mean duration of illness on follow-up allergy clinic cases was 30.7 months (range, 13-60 months). The average percentage of eosinophils in blood count data that were obtained ranged from 0% to 15.3% (average 3%). Prenatal smoking exposure was present in 110 patients (36.3%); and the number of patients exposed to cigarette was 139 (45.9%). Of the cases, 51 (16.9%) were hospitalized in the last one year and 238 (78%) were at least one wheezing episode in the last 1 year. According to the GINA control status, 143 patients (46.9%) were well-controlled, 46 patients (15.1%) had partial control, and 116 patients (38%) were uncontrolled. 261 of the patients (85.6%) had no asthma diagnosis in their parents; Forty-four patients (14.4%) had asthma in their parents. 273 (89.5%) of the cases had no atopic dermatitis in physical

examination; In 32 cases (10.5%), atopic dermatitis was detected. 62 patients had aeroallergen sensitivity in the skin test (21%); In 233 cases (79%), no aeroallergen sensitivity was detected. Wheezing without colds, which is one of the predictive index minor criteria was present in 76 cases (25%) while 228 cases (75%) were not detected. Of the cases, 225 (73.8%) had no eosinophilia; 80 (26.2%) had eosinophil level of 4% or over microliter of 500 cells. 289 of the cases (97.6%) had no food atopy ; In 7 cases (2.4%), there was any food atopy. In our study, 177 cases (58%) were found to be negative and 128 cases (42%) were positive for mAPI. When the patients were classified according to the mAPI, There was no statistically significant difference between first wheezing age, diagnosis age, sex, prenatal and postnatal cigarette exposure, the number of patients who were hospitalized in the last 1 year and the number of attacked patients and GINA control status.

Result: We showed that a positive mAPI below the age of 5 years in our study was important data for predicting asthma at school age. This can help clinicians identify children at risk early and identify targeted prevention strategies.

Key words: Asthma, Modified Asthma Predictive Index, allergy, mAPI, wheezy child

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beş Yaş Ve Altı Çocuklarda Astım Ve Hışıltı.....	3
2.1.1. Vizing Tanımı ve Fizyolojisi.....	3
2.1.2. Fizik Muayane.....	4
2.1.3. Hışıltı Fenotipleri.....	5
2.1.3.1. Semptoma dayalı sınıflama.....	5
2.1.3.2. Zamana dayanan sınıflama.....	5
2.1.4. Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Tanısı.....	6
2.1.5. Tanıya Yardımcı Testler.....	7
2.1.5.1. Tedavi yanıtı.....	7
2.1.5.2. Alerjen duyarlılığının gösterilmesi.....	8
2.1.5.3. Akciğer grafisi.....	8
2.1.5.4. Solunum Fonksiyon Testi.....	9
2.1.5.5. Laboratuvar Araştırmaları.....	9
2.1.5.6. Enfeksiyon testi.....	10
2.1.5.7. Ter Testi.....	10
2.1.5.8. Bronkoskopi.....	11
2.1.5.9. Gastroesofageal Reflüfün Değerlendirilmesi.....	11
2.1.5.10. Ekshale nitrik oksit (FeNO).....	11
2.1.6. Vizing’li Çocuklarda Prediktif Faktörler.....	13
2.1.6.1. Prediktif puanlama sistemleri.....	13
2.1.6.2. Diğer Astım Risk Skorlamaları.....	14

2.1.7. Astım Tedavisinin Amacı.....	17
2.1.8. Astımın Değerlendirilmesi.....	17
2.1.9. Tedavi ile Semptom Kontrolü ve Gelecek Risklerin Azaltılması.....	18
2.1.10. Koruyucu tedavi kime verilmelidir?.....	20
2.1.11. Basamaklara Göre Tedavi Yaklaşımı.....	21
2.1.11.1. Birinci Basamak: Gerekğinde Rahatlatıcı Tedavi..	21
2.1.11.2. İkinci Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi ve Gerekğinde Rahatlatıcı Tedavi.....	21
2.1.11.3. Üçüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (Bir veya İki İlaç).....	22
2.1.11.4. Dördüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedaviye Devam Et ve Bir Uzmanı Yönlendir.....	22
2.1.12. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve Tedavinin Gözden Geçirilmesi.....	24
2.1.13. Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Atak Tedavisi ve Astım Atağının Tanısı.....	24
2.1.13.1. Astım Atağında Ev Tedavisi.....	24
2.1.13.2. Astım Atağının Birinci Basamakta veya Acilde Tedavisi.....	25
2.1.14. Atak Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	25
2.1.15. Derhal Hastane Yatışı Düşünülmesi Gereken Durumlar.....	26
2.1.16. Acil Tedavi ve Farmakoterapi.....	26
2.1.17. Tedavi yanıtının ve ek bronkodilatör gerekliliğinin Değerlendirilmesi.....	27
2.1.18. Taburcu etmek ve atak sonrası izlem.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Çalışma grubu.....	31
3.2. Çalışma tipi.....	31
3.3. Astım Tanımı.....	31
3.4. Beş yaş altı astım tanısı.....	31
3.5. Çalışma protokolü.....	32

3.6. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	32
3.7. Çalışma dışında tutulma kriterleri.....	33
3.8. Verilerin istatistiksel analizi.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	34
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	56



SİMGELER VE KISALTMALAR

AP	: Anteroposterior
API	: Astım Prediktif İndeksi
CAPS	: Klinik Astım Prediktif Skoru “ <i>Clinic Asthma Predictive Score</i> ”
GER	: Gastroözofageal reflü
GINA	: Astım için Küresel Girişim “ <i>Global Initiative for Asthma</i> ”
FeNO	: Yüksek Fraksiyonel Ekshale Nitrik Oksit “ <i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i> ”
IgE	: İmmünglobulin E
ISAAC	: Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Anketi “ <i>The International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> ”
İKS	: İnkhale kortikosteroid
KEBA	: Kısa etkili beta2-agonist
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonistleri
MII	: Çok kanallı intraluminal impedans izleme
mAPI	: Modifiye Astım Prediktif İndeks
NAEPP	: Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı “ <i>The National Asthma Education and Prevention Program</i> ”
ÖDİ	: Ölçülü Doz İnhaler
PEAK	: Çocuklarda Erken Astımın Önlenmesi Çalışması “ <i>Prevention of Asthma in Kids (PEAK) trial</i> ”
PIAMA	: Akar Alerjisi, Astım prevalans ve insidansı Hollanda doğum kohortu “ <i>Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy</i> ”
TCRS	: Tucson Children's Respiratory Study
USYİ	: Üst solunum yolu enfeksiyonları

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı düşündüren özellikler.....	8
Tablo 2.2.	Beş yaş ve altı çocuklarda ileri araştırmalar yapılmasını gerektiren semptom ve durumlar.....	9
Tablo 2.3.	Beş yaş ve altındaki çocuklarda astım ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar.....	12
Tablo 2.4.	Beş yaş ve altında semptom kontrolü ve gelecek dönem risklerinin azaltılması.....	18
Tablo 2.5.	Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemi.....	20
Tablo 2.6.	Beş yaş ve altı çocuklarda günlük düşük doz inhale kortikosteroidlerin dozları.....	22
Tablo 2.7.	Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak şiddeti.....	25
Tablo 2.8.	Beş yaş ve altındaki çocuklarda hastane yatışı gerektiren durumlar.....	26
Tablo 2.9.	Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak tedavisi.....	29
Tablo 4.1.	Olguların demografik verileri-1.....	34
Tablo 4.2.	Olguların demografik verileri-2.....	35
Tablo 4.3.	Modifiye Astım Prediktif İndeks'e göre verilerin istatistiksel dağılımı.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Virüs ile tetiklenen hışıltı epizodları olan beş yaş ve altı çocuklarda semptom paterninin astım tanı olasılığı veya tedavi yanıtı ile olan ilişkisi.....	7
Şekil 2.2.	Beş yaş ve altı çocuklarda uzun dönem astım tedavi yönetimine yaklaşım.....	23
Şekil 2.3.	Birinci basamakta beş yaş ve altı çocuklarda akut astım ve hışıltı tedavisi.....	30
Şekil 4.1.	Tanıda astım şiddeti.....	35
Şekil 4.2.	Olguların ebeveynlerinde alerjik hastalık dağılımı	36
Şekil 4.3	Ebeveynlerde alerjik rinit dağılımı.....	36
Şekil 4.4.	Ebeveynlerde astım dağılımı.....	37
Şekil 4.5.	Atopik dermatit dağılımı.....	37
Şekil 4.6.	Olguların aeroalerjen duyarlılığı dağılımı.....	38
Şekil 4.7.	Major kriter sayısal dağılımı.....	38
Şekil 4.8.	Majör kriter pozitiflik dağılımı.....	39
Şekil 4.9.	Soğuk algınlığı olmadan vizing sıklığı.....	39
Şekil 4.10.	Eozinofili varlığının çalışma grubundaki dağılımı.....	40
Şekil 4.11.	Besin atopisi dağılımı.....	40
Şekil 4.12.	Minör kriter sayısal dağılımı.....	41
Şekil 4.13.	Minör kriter pozitifliği dağılımı.....	41
Şekil 4.14.	Modifiye astım prediktif indeks pozitifliği dağılımı.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım; okul öncesi dönemde (≤ 5 yaş) en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (1). Okul devamsızlığı, geceleri uyanma, sağlık hizmetlerinin fazla kullanılması gibi yüksek morbidite ile karakterize önemli bir sağlık sorunudur (2). Tekrarlayan hışıltılı, beş yaş ve altı çocuklarda sık rastlanan bir klinik durumdur. Tekrarlayan viral üst solunum yolu enfeksiyonları (USYİ) çok sık atak gelişmesine neden olur (8). Hem tedavi yanıtı hem de prognoz olarak farklı fenotipleri vardır ve hangi hışıltılı çocuğun astım olduğu pratikte yanıtlanması kolay bir soru değildir (9)(10).

Klinisyenlerin, çocukluğun ilerleyen dönemlerinde astım olarak devam edecek hırıltılı çocukları belirleyebilmesine yardımcı olmak için çeşitli prediktif modeller veya klinik risk belirtileri araştırılmıştır. Bu modellerde, epidemiyolojik çalışmalarda, alerjik duyarlılaşma ve ebeveynde astım öyküsü, hırıltılı solunum öyküsü, çocuğun atopik hastalığı, Ig E seviyeleri ve sitokin salınım profilleri gibi astım gelişimiyle ilişkili çeşitli risk faktörleri kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu klinik araçların hiçbiri, çalışma grubundan farklı popülasyonlarda doğrulanamamıştır.

Astım Prediktif İndeksi (API) - API, yaşamın ilk üç yılı boyunca en az bir kez vizing geçirmiş Tucson Children's Respiratory Study (TCRS) kohortundaki çocuklardan elde edilmiştir (33–35). Major kriterler klinisyen tarafından teşhis edilen egzama ve ebeveyn astımı; minör kriterler, klinisyen tarafından teşhis edilen alerjik rinit, soğuk algınlığı dışında vizing ve eozinofili ≥ 4 olarak belirlenmiştir. Pozitif zayıf indeks, yılda üçten az vizing sıklığı ve bir majör kriter ya da iki minör kriter olarak tanımlandı. Pozitif güçlü indeks sık rastlanan vizing yılda üçten fazla vizing sıklığı ve aynı şekilde bir majör kriter ya da iki minör kriter olarak tanımlandı. Pozitif güçlü indeksi olan çocukların okul çağındaki anketlerden en az birinde aktif astımı olma ihtimali yedi kat daha yüksekti (duyarlılık yüzde 16, özgüllük yüzde 97). API negatif olduğunda daha sonra astım gelişme ihtimali düşük çocukların saptanması için gerekli olan yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir (34,35,40).

Alerjik rinit yerine alerjik deri testi gelen API'nın modifiye edilmiş bir versiyonu "Modifiye Astım Prediktif İndeks (mAPI)" pozitifliği; 1 majör ya da 2 minör kriterin pozitif olması olarak tanımlandı. Majör mAPI kriterleri: 1. Ebeveynde astım, 2. Çocukta doktor tanılı atopik egzama, 3. Deri testinde aeroalerjen duyarlılığı. Minor mAPI kriterleri: 1. Soğuk algınlığı olmadan hışıltı, 2. Periferik eozinofili (≥ 4),

3. Deri testinde besin alerjen duyarlılığı olarak belirlendi (43). Pozitif bir modifiye edilmiş API, gelecekteki astım ihtimalini yüzde 30'luk bir ön test olasılığından yüzde 90'lık bir son test olasılığına kadar arttırmıştır.

Bu çalışmada, alerji kliniğine başvuran ve okul öncesi dönemde vizing semptomları başlayan hastaların kayıtları incelendi. Yaş, cinsiyet, tanı yaşı, ebeveynde astım, doktor tanılı atopik egzema varlığı, deri testinde aeroalerjen duyarlılığı, deri testinde besin alerjisi duyarlılığı, soğuk algınlığı olmadan hışıltı, periferik kanda eosinofili ölçümleri incelenmiş ve modifiye astım prediktif indeksleri belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda, okul öncesi dönemde tekrarlayan vizing atakları olan ve modifiye astım prediktif indeksi pozitif olan olguların; altı yaşından sonra da astım olarak devam edeceği öngörülerek, risk altında olduğunun anlaşılması ve hedefe yönelik önleme stratejilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEŞ YAŞ ve ALTI ÇOCUKLARDA ASTIM ve HIŞILTI

Astım; okul öncesi dönemde (≤ 5 yaş) en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (1). Okul devamsızlığı, geceleri uyanma, sağlık hizmetlerinin fazla kullanılması gibi yüksek morbidite ile karakterize önemli bir sağlık sorunudur (2). Astımın çoğu okul öncesi çocukluk döneminde (≤ 5 yaş) başlar ve bu yaş döneminde erkeklerde daha fazla görülür (3). Alerjik duyarlanma astıma sıklıkla eşlik eder ve bir çocukta alerjik duyarlanma varlığı astım gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir (4)(5). Astımlılarda alerjik duyarlanma olasılığı yaş ile artsa da genellikle 3 yaş ve üstünde saptanabilir (6)(7). Bugün elimizdeki mevcut tedaviler astımın hem gelişimini hem de doğal seyrini değiştirmemekte; ancak hastalığı belli oranda kontrol edebilmektedir. Tekrarlayan hışıltılı, beş yaş ve altı çocuklarda sık rastlanan bir klinik durumdur. Tekrarlayan viral üst solunum yolu enfeksiyonları (USYİ) çok sık atak gelişmesine neden olur (8). Hem tedavi yanıtı hem de prognoz olarak farklı fenotipleri vardır ve hangi hışıltılı çocuğun astım olduğu pratikte yanıtlanması kolay bir soru değildir (9)(10).

2.1.1. Vizing Tanımı ve Fizyolojisi

Vizing, göğüs oskültasyonu sırasında duyulan 250 milisaniyeden uzun süren sürekli bir müzikal sestir (11). Bu ses neredeyse kapanma noktasına kadar daralmış bir hava yolunun titreşimi ile üretilir (12). Yüksek dereceli veya düşük dereceli olabilir, tek veya birden fazla sesli notlardan oluşabilir; inspirasyon veya ekspirasyon sırasında ortaya çıkar. Vizingler proksimal iletili hava yolları boyunca herhangi bir boyuttaki hava yollarından kaynaklanabilir. Hışıltı için solunum yolunun daralması veya sıkıştırılmasının yanı sıra havayolu titreşiminin oluşturulmasını ve ses üretmek için yeterli hava akışını gerektirir. Dolayısıyla, akut astımlı bir hastada hırıltılı solunumun bulunması, yaklaşmakta olan solunum yetmezliğini işaret eden kötü bir bulgu olabilir.

Büyük veya merkezi hava yolu obstrüksiyonunun neden olduğu hırıltı, akciğer boyunca sabit bir akustik karaktere sahiptir, ancak obstrüksiyon alanına olan uzaklığa bağlı olarak ses yüksekliğinde değişiklik gösterebilir. Buna monofonik (veya homofonus) vizing denir. Buna karşılık, daralma derecesi, küçük havayolu obstrüksiyonu ayarında akciğer içindeki yerden yere göre de değişir. Sonuç olarak,

üretileen seslerin kalitesi ve akustik karakteri de değışir. Bunlar polifonik (veya heterofonous) vizing olarak tanımlanır (13).

Bazı uzmanlar, sese ait baskın frekansa veya yüksekliğine göre vizing ve ronküsü ayırt eder. Vizing'in dominant frekansı 400 Hertz'den büyükken, ronküsün dominant frekansı daha düşüktür (14,15). Bununla birlikte, varsa bu ayrımın klinik önemi tam olarak tanımlanmamıştır (14).

Stridor, anterior boyunda yüksek sesli monofonik bir sesi ifade eder. Stridor inspirasyon, ekspirasyon veya solunum döngüsü boyunca tıkanıklığın şiddetine ve yoğunluğuna bağılı olarak duyulabilir. Genel olarak, inspiratuar stridor ekstratorasik tıkanıklığın, ekspiratuar stridor intratorasik tıkanıklığın belirlenmesinde önemlidir.

2.1.2. Fizik Muayane

Hışıltılı bir çocuğun genel muayenesinde ağırlık ve boyun ölçümü, oksijen satürasyonu da dahil olmak üzere vital bulguların takibi, siyanoz veya clubbing kontrolü yapılmalıdır. Son bulgular daha çok astım dışı vizing yapan hastalıklarda olur.

Göğüs muayenesinde aşağıdaki özelliklere odaklanılmalıdır:

- Solunum sıkıntısı, takipne, çekilme veya yapısal anormalliklerin varlığı inspeksiyon ile değerlendirilir. Pectus ekskavatumda, kronik hava yolu obstrüksiyonu ve intratorasik basınçta abartılı salınımlar veya hava yolu kompresyonu ile komplike olan skolyozdan kaynaklanan artmış anteroposterior (AP) çap bulunabilir.
- Supratrakeal lenfadenopati veya trakeal deviasyonu belirlemek için palpasyon yapılmalıdır.
- Perküsyon diyaframın konumunu tanımlayabilir ve akciğer bölgeleri arasındaki rezonans farklılıklarını tespit edebilir.
- Oskültasyon, hırıltılı solunumun özelliklerini ve yerini tanımlamanın yanı sıra, farklı akciğer bölgeleri arasındaki hava girişı varyasyonlarının tanımlanmasına izin verir. Ekspiratuar fazın uzun olması solunum yolunun daraldığını gösterir. Büyük hava yolu obstrüksiyonlarında (örneğin vasküler halka, subglottik stenoz, trakeomalazi) akciğer boyunca sabit bir akustik karakterde hırıltı vardır. Buna karşılık astım, kistik fibroz, primer siliyer diskinezi, aspirasyon gibi küçük hava yolu obstrüksiyonlarında daralma

derecesi akciğer içindeki yerden yere göre değişir. Fokal hırıltılı solunum varlığı ise genellikle yapısal havayolu anomalisinin bir göstergesidir ve bu nedenle görüntüleme veya bronkoskopi ile solunum yolu değerlendirmesi gerekebilir.

- Bronşektazide astımdaki hırıltılı solunuma ek olarak raller duyulabilir. İnspirasyon esnasında salgılardan ya da hafif kapalı havayollarından akan hava nedeniyle astım hastalarında erken inspiratuar raller duyulabilir. Geç inspiratuar raller ise genellikle interstisyel akciğer hastalığı ve erken konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Bu nedenle, rallerin varlığı astım tanısını dışlamamaktadır (16).

- Bronkodilatör tedavisinden sonra vizing'in azalması astımı işaret eder, ancak klinik olarak şüpheleniliyorsa komorbid durumlarda kural değildir.

Fizik muayenenin kalan kısmında, üfürüm ve kalp yetmezliği bulguları gibi kardiyak bulgular üzerine odaklanılmalıdır. Atopik bireylerde olan egzema veya diğer kutanöz lezyonlar tanıda yardımcı olabilir. Burun muayenesinde alerjik rinit, sinüzit veya nazal polip bulguları olabilir. Çocuklarda burun poliplerinin varlığı kistik fibroz için bir değerlendirmeyi gerektirir.

2.1.3. Hışıltı Fenotipleri

Okul öncesi yaş grubunda (≤ 5 yaş) tekrarlayan hışıltısı olan çocukların farklı alt gruplar şeklinde sınıflaması (hışıltı fenotipleri) önerilmiştir ve bunlardan iki tanesi daha fazla kabul görmüştür:

2.1.3.1. Semptoma dayalı sınıflama (17)

Burada tekrarlayan hışıltısı olan çocuklar epizodik hışıltı (viral USYİ'leri ile tetiklenen ve bu epizodları arasında hastanın asemptomatik olduğu fenotip) veya çoklu tetikleyicili hışıltı (hışıltı epizodları arasında hastanın gülme, ağlama ve egzersiz gibi nedenlerle tetiklenen semptomlarının olduğu fenotip) olarak iki grupta değerlendirilmiştir.

2.1.3.2. Zamana dayanan sınıflama (5)

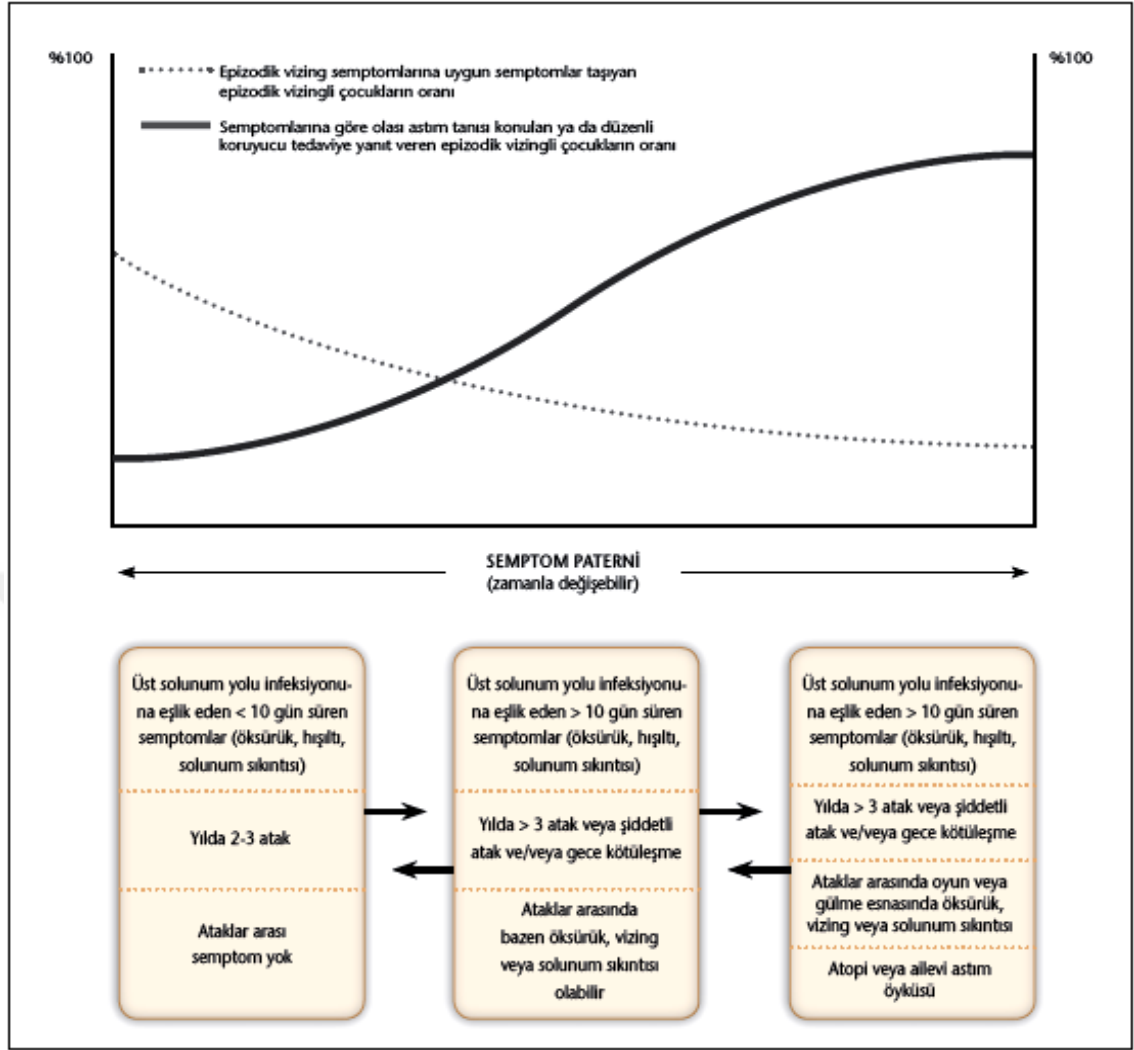
Burada bir kohorttan elde edilen gözlemlere dayanan bir sınıflama kullanılmış ve tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocuklar geçici hışıltı (semptomların 3 yaştan önce başlayıp sonlandığı fenotip), persistan hışıltı (semptomların 3 yaştan önce

başlayıp 6 yaştan sonra da devam ettiği fenotip) ve geç başlangıçlı hışıltı (semptomların 3 yaştan sonra başladığı fenotip) olarak üç grupta sınıflandırılmışlardır. Bu hışıltı fenotip sınıflamalarından hiçbirisi pratikte değerlendirilen bir hastanın hem prognozunu öngörmeye hem de tedavi gereksinimlerini belirlemede yeterince yol gösterici değildir (10,18–21).

2.1.4. Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Tanısı

Okul öncesi yaş grubunda astımın kesin tanısını koymak zordur. Bu yaş grubunda (özellikle de 0-2 yaş arasında) astımı olmayan çocuklarda bile öksürük ve hışıltı gibi semptomlar sıkça görülür. Bu nedenle tekrarlayan hışıltısı olan okul öncesi bir çocuğun ailesine olasılık hesabına dayanan bir yaklaşımda bulunduğu iletilmesi uygun olacaktır (22). Hem gereksiz tedavinin hem de yetersiz tedavi uygulamasının önüne geçmek için her hasta ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Şekil 2.1. virüs ile tetiklenen hışıltı epizodları olan beş yaş ve altı çocuklarda semptom paterninin astım tanısı olasılığı veya tedavi yanıtı ile olan ilişkisini açıklamaktadır. Bu yaş grubunda koruyucu tedavi uygulama kararı her zaman zordur ve verilme kararı alınması durumunda bunun bir deneme olarak görülmesi ve de yanıtın mutlaka 2-3 ay sonra değerlendirilmesi gerekir. Araştırmalar birçok çocukta zamanla semptom paterninin değişebileceğini ve bu nedenle her klinik vizitin semptom paternini yeniden değerlendirilmek için bir fırsat olarak görülmesi gerekliliğine vurgu yapmaktadır. Ailede atopik hastalık hikayesi ve hastada erken dönemde gelişen alerjik duyarlanma hem astım tanısını hem de persistan astım gelişebileceğini öngörür. Özetle; beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı büyük oranda semptom paternine, astım gelişimini öngören risk faktörlerinin varlığına ve koruyucu tedavi yanıtına dayanır (22–24).



Şekil 2.1. Virüs ile tetiklenen hışıltı epizodları olan beş yaş ve altı çocuklarda semptom paterninin astım tanısı olasılığı veya tedavi yanıtı ile olan ilişkisi

2.1.5. Tanıya Yardımcı Testler

Kesin tanı koyduran bir test mevcut değilse de tanıya yardımcı olanlar vardır.

2.1.5.1. Tedavi yanıtı

İki-üç aylık düşük doz inhale kortikosteroid (İKS) ve gerektiğinde kullanılan kısa etkili beta2-agonist (KEBA) yanıtı astım tanısı için yarar sağlayabilir. Yanıtın değerlendirilmesinde gece ve gündüz semptomları, hışıltı epizodlarının ve atakların sıklığı değerlendirilmelidir. Bariz yarar gözlenmesi ve bu durumun tedavinin kesilmesi ile kaybolması tanıyı desteklerken hastalığın değişken doğası nedeniyle ikinci bir tedavi yanıtının değerlendirilmesi kesin tanı için gerekebilir.

2.1.5.2. Alerjen duyarlılığının gösterilmesi

Alerji deri testi ya da alerjen spesifik immünglobulin E (IgE) testinin pozitif bulunması tanıyı destekleyebilir.

2.1.5.3. Akciğer grafisi

Astım tanısı için şüphe oluştuğunda akciğer grafisi yapısal anomalileri (örn. konjenital lobar amfizem, vasküler halka gibi), kronik enfeksiyonları (örn. tüberküloz), yabancı cisim aspirasyonunu ve diğer tanıları dışlamada yardımcıdır. Diğer radyolojik yöntemleri kullanmak olgunun durumuna göre değerlendirilebilir.

Tablo 2.1. Beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı düşündüren özellikler (22)	
Özellik	Astım düşündüren karakteristikler
Öksürük	Gece kötüleşebilen veya hışıltı ve solunum güçlüğünün eşlik edebildiği tekrarlayıcı veya persistan non-produktif öksürük Belirgin üst solunum yolu enfeksiyonu olmadığı durumda egzersiz, gülme, ağlama veya sigara ile tetiklenen öksürük
Hışıltı	Uykuda veya aktivite ile, gülme, ağlama, sigara maruziyeti veya hava kirliliği gibi tetikleyicilerle tetiklenen tekrarlayan hışıltı
Zorlu veya sıkıntılı solunum veya nefes darlığı	Egzersiz, gülme veya ağlama ile ortaya çıkan
Azalmış aktivite	Diğer çocuklar ile aynı güçte koşamama, oynayamama veya gülememe; yürürken çabuk yorulma (kucakta taşınmak isteme)
Özgeçmiş veya aile öyküsü	Diğer alerjik hastalıkların varlığı (atopik dermatit veya alerjik rinit) Birinci derece akrabalarda astım
Düşük doz inhale kortikosteroid ve lüzum halinde kısa etkili beta2-agonist ile tedavi denemesi	2-3 aylık kontrol edici tedavi ile klinik düzelme ve tedavi sonlandırıldığında kötüleşme

2.1.5.4. Solunum Fonksiyon Testi

Her ne kadar beş yaş ve altı çocuklarda solunum fonksiyon testleri yaygın kullanılsa ve ölçümlerin sonucunda tutarlı veriler elde edilemese de 4-5 yaş çocukların önemli kısmı deneyimli bir teknisyen eşliğinde ve görsel efektler ile desteklenmiş spirometrik ölçümlere yeterli uyumu sağlayabilirler.

2.1.5.5. Laboratuvar Araştırmaları

Hışiltılı çocuklarda ilk değerlendirmede yararlı olan az sayıda laboratuvar tetkiki bulunmaktadır. Çoğu durumda, muhtemel tanı, klinik öykü ve fizik muayene esas alınarak konulur. Laboratuvar testleri ya tanıyı doğrulamak ya da diğer olası teşhisleri ekarte etmek için kullanılmaktadır (25). Tam kan sayımı, kronik veya sistemik semptomları olan hastalarda önemlidir ve anemi, lökositoz veya lökopeni görülebilir. Eozinofili, altta yatan bir alerjik süreci veya olası paraziter enfeksiyonu desteklemektedir. Şüphelenilen tanıya yönelik olarak daha ileri tetkikler yapılmalıdır (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Beş yaş ve altı çocuklarda ileri araştırmalar yapılmasını gerektiren semptom ve durumlar (22)
Büyüme geriliği
Semptomların yenidoğan döneminde başlaması
Yakınmaların kusma ile beraber olması
Persistan hışiltı
Astımı kontrol edici ilaç tedavisine yetersiz yanıt
Tetikleyiciler ile semptomlar arasında ilişki olmaması
Fokal akciğer veya kardiyovasküler bulgular veya çomak parmak varlığı
Enfeksiyonlar haricinde hipoksi olması

2.1.5.6. Enfeksiyonların araştırılması

Viral enfeksiyonlar, çocukluk çağında hırıltılı solunumun önemli bir nedenidir ve çok sayıda mekanizma aracılığı ile gelişebilir. Viral enfeksiyon, vizing ve çocuklarda astım gelişimi arasındaki ilişki karmaşıktır ve hastanın yaşına, atopi varlığına ve çevresel faktörlere göre değişebilir.

Paramixoviridae ailesindeki virüsler (örn., Respiratuvar sinsityal virüs ve parainfluenza virüsü) ve pikornavirüs ailesi (örn., İnsan rhinovirus), küçük çocuklarda hırıltılı solunumun önemli tetikleyicilerindendir. Paramyxoviridae familyasının bir başka üyesi olan Metapneumovirus, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilen ve vizing ile ortaya çıkabilen, yeni tanınmış bir insan patojendir (26,27). Bu nedenle, viral çalışmalar bronşioliti düşündüren semptomlarla başvuran küçük çocuklarda hırıltılı solunum etyolojisini ve etkenini teyit etmede faydalı olabilir. Bununla birlikte, rutin olarak tavsiye edilmemektedir.

Balgam boyası ve kültürleri, vizing ile sonuçlanabilecek atipik enfeksiyonlar (örn., Mikobakteriyel veya mantar enfeksiyonları) dahil bakteriyel enfeksiyonları düşündüren bir olguda kullanılabilir. Tüberkülin cilt testleri ve spesifik serolojik testler de bu enfeksiyonlardan şüphelenilirse yararlı olabilir. Mycoplasma'nın hırıltılı solunum yollarının giderek daha fazla tanınmış bir nedeni olduğu ve bu nedenle çocuklarda astım gelişimine yatkınlık yapabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Böyle bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa, Mycoplasma için serolojik testler düşünülebilir (28,29).

2.1.5.7. Ter Testi

Ter testi, klinisyenlere kistik fibroz ile ilişkili fizyolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde yol gösterir. Vizing de dahil olmak üzere kronik akciğer problemleri olan çocuklarda endikedir. Kistik fibrozisli hastaların çoğunda yeni doğan dönemindeki kistik fibrozis taraması nedeniyle doğumda teşhis edilmesi beklenmektedir. Bununla birlikte, yanlış negatifler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, hastada klinik olarak şüphelenilirse ter testi endikedir. Düzelmeyen ishal, gelişme geriliği ve clubbing, kistik fibrozis şüphesini artırır ve daha ileri değerlendirmeleri gerektirir. Astım tedavilerine yanıtız, kalıcı ya da tekrarlayan solunum semptomları

olan bir hastada, özellikle de hırıltılı solunumun kronik balgamlı öksürük ile ilişkili olduğu durumlarda, bu test yapılmalıdır (30).

2.1.5.8. Bronkoscopi

Bronkoscopi, yabancı cisim aspirasyonlarında, persistan öksürük şikâyeti olanlarda veya tedaviye yanıtta yetersizlik şüphesi bulunan hastalarda kullanılan bir tanı aracıdır. Sert bronkoscopi, ani başlayan hırıltılı solunum sıkıntısı ve yabancı cisim aspirasyonu şüphesi olan hastalarda kullanılır. Esnek bronkoscopi, havayolu malazisi (bilinçli sedasyon altında yapılan spontan solunumda) de dahil olmak üzere yapısal hava yolu anormalliklerini tanımlayabilir (31).

2.1.5.9. Gastroesofageal Reflü'nün Değerlendirilmesi

Gastroözofageal reflü (GER), tekrarlayan hırıltılı solunumu olan 2 yaş altı çocuklar arasında yaygındır. Bu nedenle, tekrarlayan hırıltılı solunum sıkıntısı çeken çocuklarda özellikle bronkodilatöre, inhale veya sistemik steroidlere cevap vermeyen, nükseden hırıltılı solunumu olan 2 yaş altı çocuklarda 24 saatlik özofagus pH izlemi önerilmektedir. Çünkü GER semptomları bu yaş grubunda silik olabilir (31). GER için değerlendirme, özellikle de herhangi bir belirti belirtisi varsa, astım tedavilerine yanıtı olmayan çocuklar için önerilir. Belirti olarak göğüste yanma, kusma, yemekten sonra öksürme ve sırt ağrısı, gece öksürükleri görülebilir. Ampirik tedavi olarak verilen asid supresyonuna olumlu yanıt, GER'in teşhisini desteklemek için kullanılabilir (25).

GER tanısı için endoskopi veya gastroözofageal sintigrafiye göre 24 saatlik özofagus pH izlemesi tercih edilir. Çok kanallı intraluminal impedans izleme (MII), zayıf asidik veya alkali olanlar da dahil olmak üzere tüm geri akış epizodlarının ölçümüne izin veren bir tekniktir. Genellikle pH izlemesi ile birlikte kullanılır.

2.1.5.10. Ekshale nitrik oksit (FeNO)

Hem yaygın olarak bulunan bir yöntem hem de tanı için çok kullanışlı bir yöntem olarak değerlendirilmese de USYİ'den dört hafta sonra yapılan ölçümlerde yüksek sonuçların elde edilmesi astım tanısını destekler (32).

Beş yaş ve altı çocuklarda astım ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar Tablo 2.3.'te görülmektedir.

Tablo 2.3. Beş yaş ve altındaki çocuklarda astım ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar (22)	
Durum	Semptomlar
Tekrarlayan USYİ	Öksürük, burun tıkanıklığı 10 günden kısa sürer; hışıltı genellikle hafif ve enfeksiyon aralarında hışıltı yok
Gastroözefageal reflü	Beslenme esnasında ya da hemen sonrasında öksürük, büyük miktarda beslenme sonrası kolayca kusma, astım tedavisine yetersiz yanıt, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
Yabancı cisim aspirasyonu	Ani başlangıç, beslenme ya da oyun sırasında şiddetli öksürük ve/veya stridor, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, tek taraflı akciğer bulguları
Trakeomalazi	Ağlama, yemek yeme ya da enfeksiyon sırasında gürültülü nefes, kaba öksürük, doğumdan itibaren semptomlar, astım tedavisine yetersiz yanıt
Tüberküloz	Tüberkülozlu birisi ile temas, persistan gürültülü öksürük, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş, astım tedavisine yetersiz yanıt
Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürümler, beslenme sırasında siyanoz, büyüme geriliği, taşikardi, takipne ya da hepatomegali, astım tedavisine yetersiz yanıt
Kistik fibrozis	Doğumdan itibaren öksürük, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, büyüme geriliği, bol miktarda yağlı ve kötü kokulu gaita
Primer siliyer diskinezi	Öksürük ve tekrarlayan hafif akciğer enfeksiyonları, otit, pürülan burun akıntısı, situs inversus, astım tedavisine yetersiz yanıt
Vasküler halka	Persistan gürültülü nefes, astım tedavisine yetersiz yanıt
Bronkopulmoner displazi	Preterm doğum, uzun süreli mekanik ventilasyon ya da oksijen ihtiyacı, doğumdan itibaren semptomların başlaması
İmmün yetmezlik	Tekrarlayan ateş ve enfeksiyon (pnömoni, sinüzit, otit, ishal, menenjit vs.), büyüme geriliği
USYİ: Üst solunum yolu enfeksiyonu.	

2.1.6. Vizing'li Çocuklarda Prediktif Faktörler

Klinisyenlerin, çocukluğun ilerleyen dönemlerinde hırıltılı solunumla devam edecek okul öncesi vizing vakalarını belirleyebilmesine yardımcı olmak için çeşitli prediktif modeller veya klinik risk belirtileri araştırılmıştır. Bu modellerde, epidemiyolojik çalışmalarda, alerjik duyarlılaşma ve ebeveynde astım öyküsü, hırıltılı solunum öyküsü, çocuğun atopik hastalığı, Ig E seviyeleri ve sitokin salınım profilleri gibi astım gelişimiyle ilişkili çeşitli risk faktörleri kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu klinik araçların hiçbirisi, çalışma grubundan farklı popülasyonlarda doğrulanamamıştır.

2.1.6.1. Prediktif puanlama sistemleri

Çocukluk çağında en az bir adet vizing atağı olan çocuklarda astım risk skorları geliştirilmiştir. Bu puanlamalara dahil edilen risk faktörlerinin çoğu hasta öyküsü ve fizik muayeneden kolayca tespit edilebilir.

Astım Prediktif İndeksi (API) - API, yaşamın ilk üç yılı boyunca en az bir kez vizing geçirmiş Tucson Children's Respiratory Study (TCRS) kohortundaki çocuklardan elde edilmiştir (33–35). Major kriterler klinisyen tarafından teşhis edilen egzama ve ebeveyn astımı idi. Minör kriterler, klinisyen tarafından teşhis edilen alerjik rinit, soğuk algınlığı dışında vizing ve eozinofili $\geq$ %4 idi. Pozitif zayıf indeks, iki ya da üç yaştaki anketlerde yılda üçten az vizing sıklığı ve bir majör kriter ya da iki minör kriter olarak tanımlandı. Pozitif güçlü indeks, aynı araştırmalarda sık rastlanan vizing ("çok nadiren" ile "çoğu gün" arasında 1 ile 5 arasında ölçeklendirildiğinde skor $\geq$ 3) ve aynı şekilde bir majör kriter ya da iki minör kriter olarak tanımlandı. Pozitif zayıf indeksli olan çocuklarda, 6, 8, 11 veya 13 yaşlarındaki muayaneler sırasında aktif astım ihtimali 4 kat daha yüksekti (duyarlılık %42, özgüllük %85). Pozitif güçlü indeksli olan çocukların bu okul çağındaki anketlerden en az birinde aktif astımı olma ihtimali yedi kat daha yüksekti (duyarlılık yüzde 16, özgüllük yüzde 97).

API, Birleşik Krallık'taki bir nüfusa dayalı doğum kohortunda doğrulanmıştır (36). API ve hırıltı sıklığı, üç yaşındaki 1954 çocukta değerlendirildi ve daha sonra 7 ve 10 yaşlarındaki astım oranları ile karşılaştırıldı. Sonuçlar, Tucson kohortundaki bulgulara benzer; yedi yaşında pozitif zayıf API ile astım riski beş kat artmış; güçlü

API ile sekiz kat artmış bir risk bulundu. Daha erken yaşta vizing (yaşamın ilk üç yılında hırıltılı solunum) veya erken sık vizing gibi daha basit bir kural kullanmak, benzer sonuçlar vermiştir. Böylece, daha basit tanının kullanılması tarama maliyetlerini düşürebilir. Ancak, tüm ölçümlerin genel prediktif performansı düşüktür (21,37). Bununla birlikte, potansiyel yan etkileri olan pahalı koruyucu terapilere uygun olmayan bir şekilde çocukların maruz kalmasını önlemek için, daha sonra astım geliştirmesi muhtemel olmayan çocukların belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. API indeksinin duyarlılığı düşüktür (yüzde 15-57), bu da astım testinde zayıf olduğunu düşündürmektedir (33-36,38,39). Bununla birlikte, test edilen popülasyonlarda, API negatif olduğunda daha sonra astım gelişme ihtimali düşük çocukların saptanması için gerekli olan yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir (34,35,40).

Alerjik rinit yerine alerjik deri testi gelen API'nın modifiye edilmiş bir versiyonu, astım tanısında kullanılmak üzere US National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 tarafından onaylanmıştır (41). Çocuklarda Erken Astımın Önlenmesi (PEAK) çalışmasında (42) gösterildiği gibi, tedavi cevaplarının tanımlanması için de yararlı olabilir. “Modifiye Astım Prediktif İndeks (mAPI)” pozitifliği; 1 major ya da 2 minör kriterin pozitif olması olarak tanımlandı. Major mAPI kriterleri: Son 1 yıl içerisinde ≥ 4 vizing atağına ek olarak, 1. Ebeveynde astım, 2. Çocukta doktor tanılı atopik egzema, 3. Deri testinde aeroalerjen duyarlılığı. Minor mAPI kriterleri: 1. Soğuk algınlığı olmadan hışiltı, 2. Periferik eozinofili ($\geq 4\%$), 3. Deri testinde besin alerjen duyarlılığı olarak belirlendi. Bu modifiye edilmiş API'nın prediktif değeri ailede alerji ve / veya astım hikayesi bulunan yüksek riskli bir çocuk grubunda test edilmiştir (43). Pozitif bir modifiye edilmiş API, gelecekteki astım ihtimalini yüzde 30'luk bir ön test olasılığından yüzde 90'lık bir son test olasılığına kadar arttırmıştır.

2.1.6.2. Diğer Astım Risk Skorlamaları

Wight Adası Skoru - Wight Adası'nda tüm popülasyonu içeren doğum kohort çalışmasında prospektif olarak toplanan bilgiler, lojistik regresyon modelinde astımdan bağımsız olarak prediktif olan dört faktörü belirledi (44). Bu faktörler, anket verilerine dayanan, iki yılda tekrarlayan göğüs enfeksiyonları ve ailede astım öyküsü, dört yılda en az bir gıda ve / veya inhalant alerjene pozitiflik ve bir yıldaki tekrarlayan

nazal semptomları içermektedir. Yaşamın ilk dört yılında en az bir adet hırıltılı solunum öyküsü olan ve dört risk faktörü de pozitif olan çocuklarda, 10 yaşındayken neredeyse dokuz kat artan kalıcı vizing riski vardı. Her dört risk faktörüne sahip çocukların yüzde 83'ünde 10 yaşında vizing tespit edildi ve bu risk faktörlerinden hiçbirisi olmamasına rağmen geçici vizing %80 oranında tespit edildi.

Leicestershire Parametreleri - Başka bir astım prediktif parametresi Leicestershire'deki 1-3 yaş arası öksürük veya hırıltılı öyküsü olan, 1226 çocuğu içeren popülasyon tabanlı bir kohort kullanılarak geliştirilmiştir (45). Beş yıl sonra astım tanısı, hırıltılı şiddeti ve tetikleyicileri, erkek cinsiyet, yaş, egzama ve astımlı ebeveyn öyküsünü (toplam skor aralığı 0-15) içeren 10 değişkenden oluşan bir skorlama sistemi kullanılarak öngörülmüştür. Astım olasılığı 15 puan için yüzde 95, 10 için yüzde 72 ve 5 için yüzde 28 idi.

Persistan Astım Prediktif Puanı (PAPS) - Bu parametre, tekrarlayan hırıltılı olan 2 yaşın altındaki 200 çocuğun altı yaşındaki mevcut astımını değerlendiren, klinik ve biyolojik verilerin retrospektif analizi Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri (ISAAC) anketi kullanılarak geliştirilmiştir (46). Pozitif prediktif değeri %67 ve negatif prediktif değeri %76 olan üç değişken (ailede astım öyküsü, atopik dermatitin kişisel geçmişi ve birden çok alerjene hassasiyet) skorlama sistemine dahil edildi. Bu araç, 227 çocuğun ikinci bir kohortunda doğrulandı.

Çevre ve Çocukluk Astım Skoru - Bu skor, Norveç doğum kohort çalışmasında yaşamın ilk iki yılı boyunca obstrüktif hava yolu hastalığının şiddetine (atak sayısı, devam eden semptomların süresi ve bronşiyal obstrüksiyon nedeniyle hastaneye yatış sayısı) dayanmaktadır (47). İlk iki yılda bronşiyal obstrüksiyonu olan çocuklardaki astım riski, obstrüksiyonu olmayanlara kıyasla 10 yaşında değerlendirildiğinde anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla yüzde 36'ya karşın yüzde 6). Ciddiyet skoru (Aralık 0-12) ve 10 yaşındaki astım riski arasında doğrusal bir ilişki vardı. 6 ila 12 arasında skoru olan çocukların, yaşamın ilk iki yılında bronşiyal obstrüksiyon öyküsü olmayanlara göre 10 yaşındayken astım olma ihtimali 20 kat daha fazla bulundu.

PIAMA risk skoru - Akar Alerjisi, Astım prevalans ve insidansı (PIAMA) Hollanda doğum kohortunda, yaşamının ilk dört yılında soğuk algınlığı olmaksızın en az bir adet hırıltılı solunum ya da gece öksürük şikayeti olan çocuklarda, 7-8 yaşları

arasında astım ile ilişkili risk faktörleri tespit edildi (9). Cinsiyet, postterm doğum, orta / düşük ebeveyn eğitimi, hırıltı sıklığı (yılda 1 ila 3 veya 4'ten fazla), soğuk algınlığı olmadan nefes darlığı veya vizing olması, ebeveynin bildirdiği ciddi enfeksiyon varlığı (yılda 1 ila 2 veya ≥ 3 kez) ve klinisyen tarafından teşhis edilen egzamanın varlığı olmak üzere sekiz ağırlıklı risk faktörü kullanılarak klinik bir risk skoru (0 ila 55 aralık) geliştirildi. 30 ya da daha büyük skora sahip çocuklar, yedi ile sekiz yaş arasında %42 astım riski taşıyorken skoru 10'un altında olan çocuklarda bu risk %3 bulundu. PIAMA risk skoru, okul öncesi yaşta astım benzeri semptomları olan ve altı yaşında astım açısından yeniden değerlendirilen farklı etnik gruplu, nüfusa dayalı bir kohortta yer alan 2877 çocuğun bulunduğu bir çalışma ile doğrulanmıştır (48).

PIAMA çalışmasındaki çocuklardan dört yaşındayken ileri tetkikler için önceki 12 aydaki en az bir solunum semptomuna olumlu bir yanıt verenler (soğuk algınlığı olmadan wheeze, nefes darlığı ya da nokturnal öksürük) bir araya getirildi (49). Dört yaşındaki klinik öykünden bağımsız olarak yüksek fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) ve altı inhalant alerjenden (spesifik IgE) en az birine sensitizasyon, sekiz yaşındaki vizing ve astım ile pozitif ilişkiliydi (odds ratio [FeNO] için 1.6 ve spesifik IgE için 2.8)]. FeNO, spesifik IgE ve klinik öykü (vizing 1 ila 3 ya da ≥ 4 kez, egzama ve atopik anne) kombinasyonu, bu ölçümlerin her birine kıyasla, sekiz yaşında hırıltılı solunumun devam edeceği tahminini arttırdı.

Klinik Astım Prediktif Skoru (CAPS) - Birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran; tekrarlayan öksürük, hırıltılı solunum ya da nefes darlığı hikayesi bulunan 771 Hollandalı okul öncesi çocukta başlangıçta kedi, köpek ve ev tozu akarına özgül IgE testi yapıldı, astım semptomları ve çevresel koşullar değerlendirildi (50). Hastalar altı yaşlarında yeniden değerlendirildi. Beş değişken altı yaşındayken astımı öngörmüştü: başlangıç yaşının geç olması, ailede astım ya da alerji öyküsü, vizing kaynaklı uyku bozuklukları, soğuk algınlığı dışında hırıltı ve spesifik aeroalerjen IgE>0.35 kU / L. Skor 0-11 arasında değişiyordu; skor <3 iken negatif prediktif değeri %78, skor >7 ise pozitif prediktif değer %74 olarak bulundu.

2.1.7. Astım Tedavisinin Amacı

Bu yaş grubunda astım tedavisinin, beş yaş üstü hastalarda olduğu gibi, iki amacı vardır (22):

- Semptomlar kontrol altına alarak sağlıklı çocuklara benzer aktivite yapabilmenin sağlanması,
- Alevlenme, akciğer fonksiyonlarının/büyümesinin olumsuz etkilenmesi ve ilaç yan etkilerin oluşması gibi risklerin asgariye indirilmesidir.

Bu yaş grubunda normal fiziksel aktivitenin sağlanması, çocuğun sosyal ve fiziksel gelişimi için kritik öneme sahiptir. Astım tedavisinin amacına ulaşması, bu amaçların doğru anlaşılması ve sağlık ekibi ile aile arasında yakın iş birliğinin oluşturulmasıyla sağlanır. Bunun bileşenleri şu maddelerdir:

- Genel değerlendirme (tanı, semptom kontrolü, risk faktörleri, inhaler teknik, tedavi uyumu, aile beklenti ve tercihleri),
- Tedavi durumunu değerlendirme (ilaçlar, nonfarmakolojik stratejiler, risk faktörlerine müdahale),
- Tedavi yanıtını değerlendirme (etki ve istenmeyen etki),

Bu amaçlara aşağıdakilerin kombinasyonu ile ulaşılabilir:

- Eğitim (aile ve hasta),
- İnhalerlerin doğru kullanımının ve tedavi uyumunun sağlanması,
- Semptomların aile tarafından yakın izlemi,
- Yazılı astım eylem planı.

2.1.8. Astımın Değerlendirilmesi

Astım kontrolü iki bileşeni vardır ve hastalık semptomlarının tedaviyle ve tedavisiz ne kadar kontrol altında tutulabildiğini gösterir.

- Astımın son 4 haftadaki kontrol düzeyi (semptom kontrolü),
- Astıma bağlı gelecek dönem riskleri

Bu yaş grubunda astım tedavisinde, tıpkı beş yaş üstü hastalarda olduğu gibi hem semptom kontrolü hem de gelecek dönem riskleri yakın izlenir (Tablo 2.4.). Akciğer fonksiyonlarının izlemi bu yaş grubunda her zaman mümkün değildir.

Beş yaş ve altı çocuklarda semptom kontrolünün gelecekte oluşacak ataklar üzerine etkisi yeterince irdelenmemiştir. Bu dönemde aylar süren iyi kontrolün

ardından alevlenmeler görülebilse de esas olarak yetersiz semptom kontrolünün alevlenme riskini artırdığı bilinmektedir. Tedavi planlanırken istenmeyen etkileri engellemek amacıyla yüksek doz inhale ve sistemik steroidin mümkün olan en düşük tedavi dozu tercih edilmeli ve asgari yılda bir sefer büyüme değerlendirilmelidir.

Tablo 2.4. Beş yaş ve altında semptom kontrolü ve gelecek dönem risklerinin azaltılması (22)							
A. Semptom kontrolü		Astım semptom kontrol düzeyi					
Son 4 haftada, çocuk aşağıdakilere sahip mi?		İyi	Kısmi	Kontrolsüz			
• Astım semptomları günde birkaç dakikadan, haftada birden fazla mı? • Astım nedeniyle aktivite kısıtlılığı mevcut mu? (diğer çocuklardan daha az koşma/oyunama, yürürken/oyunarken erken yorulma?) • Haftada birden fazla rahatlatıcı ilaç ihtiyacı var mı? (egzersiz sonrası dışında) • Astım nedeniyle gece öksürüğü/uyanma var mı?	E☐H☐ E☐H☐ E☐H☐ E☐H☐	Hiçbiri yok	1-2	3-4			
B. Kötü astım sonuçlarının gelecek dönem riskleri							
<i>Birkaç ay içerisinde astım alevlenmesi gelişmesinde etkili risk faktörleri</i>							
• Kontrolsüz astım semptomları • Son bir yıl içerisinde bir veya daha fazla alevlenme • Hastanın alevlenme sezonu (özellikle sonbahar/kış ise) • Sigara maruziyeti, iç ve dış ortam hava kirliliği, ev içi alerjenler (örn. ev tozu akarları, hamam böceği, hayvanlar, küf), özellikle viral enfeksiyonlar ile kombinasyon • Çocuğun veya ailesinin majör psikolojik veya sosyoekonomik problemleri • Tedaviye uyumsuzluk veya yanlış inhaler teknik							
<i>Sabit hava akımı sınırlaması için risk faktörleri</i>							
• Birkaç kez hastane yatışı gerektiren ağır astım • Bronşiyolit öyküsü							
<i>İlaç yan etkileri için risk faktörleri</i>							
• Sık sistemik yüksek doz oral kortikosteroid alımı, yüksek doz ve/veya güçlü İKS (inhale kortikosteroid) kullanımı • Lokal orta/yüksek doz veya güçlü İKS, yanlış inhaler teknik, İKS’lerin nebulizatör ile kullanımı esnasında cildi ve gözleri korumada başarısızlık							

2.1.9. Tedavi ile Semptom Kontrolü ve Gelecek Risklerin Azaltılması

Uygun tedavi ve tedaviye uyum ile hastaların çoğunda iyi kontrol sağlanabilir ve bunun sağlanmasında hekim ile hasta ve ailesi arasındaki işbirliği kritik rol oynar (51). Tedavi başarısı; ilaçlar, eğitim, inhaler teknik, tedavi uyumu gibi farmakolojik

öğeleri ve çevre kontrolü, düzenli izlem ve değerlendirme gibi nonfarmakolojik öğeleri içerir. Uygun tedavinin seçiminde hastanın kontrol seviyesine uygun ilaçların tercih edilmesinin yanı sıra önceki tedavilerden gördüğü yarar, ailenin tercihleri (amaçlar, inanışlar ve kaygılar) ve pratik durum (maliyet, ulaşılabilirlik, uygulanabilirlik ve uyum) dikkate alınmalıdır. Genel olarak tedavi protokolü düzenli koruyucu tedavi ve gerektiğinde kullanılan rahatlatıcı ilaç kullanımına dayanmaktadır.

İnhaler ilaç seçiminde hasta yaşı ve becerisi tercih nedenidir. Yaş gruplarına göre inhalasyon yöntemleri Tablo 2.5.'de görülmektedir (22). Beş yaş ve altı çocuklarda önerilen inhalasyon tekniği basınçlı ölçülü doz inhalerlerin “spacer”lar ile verilmesi yöntemidir. Genellikle 5-10 tidal solunum ilacın inhale edilmesi için yeterli olur. “Spacer” mutlak surette valv içermelidir. “Spacer”lar arasında, hastanın inhale ettiği ilaç dozu açısından, büyük farklar olabileceği için etkinliği gösterilmiş “spacer”lar tercih edilmelidir. Beş yaş altı çocuklar farklı hacimlerdeki “spacer”ları kullanabilse de genellikle 350 mL’nin altındaki “spacer”lar tercih edilir. Her püskürtme öncesinde inhaler çalkalanmalı ve tek bir püskürtmeyi soluması beklenmelidir. “Spacer” içine birden fazla ilaç püskürtüldüğünde inhale edilen ilaç oranında belirgin azalma olabilmektedir. İnhalasyon püskürtmenin hemen ardından başlamalı, gecikme olması durumunda inhale edilen ilaç miktarında azalma olacağı unutulmamalıdır. Yüz maskeli “spacer” kullanıldığında maske yüze tam oturmalı, ağızlıklılı “spacer” kullanıldığında ise ağızlığın hastanın ağzında olduğundan emin olunmalıdır. Çocuğun her nefesinde “spacer” valvinin hareket ettiği gözlenmelidir. “Spacer”ların duvarlarında statik yük, ilacın duvara tutunmasına ve inhale edilen ilaç miktarında azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle antistatik “spacer”lar tercih edilmeli veya “spacer” antistatik değilse sık aralıklarla bulaşık deterjanı ile yıkanmalı ve silinmeden kendi halinde kurumaya bırakılmalıdır.

Nebülizer cihazlar küçük bir hasta grubunda kullanılabilir. Bunlar “spacer” kullanamayan hastalar, astım alevlenmeleri ağır olan hastalarda düşünülmelidir. Nebülize steroid inhalasyonu durumunda gözleri korumak için mümkünse ağızlıkla kullanılması önerilmelidir.

Tablo 2.5. Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemi		
Yaş	1. tercih	2. tercih
4 yaştan küçük	ÖDİ + Yüz maskeli "spacer"	Yüz maskeli nebulizatör
4-6 yaş	ÖDİ + Ağız parçalı "spacer"	Ağız parçalı nebulizatör
6 yaştan büyük	Yapabiliyorsa kuru toz inhaler veya solunumla aktiveleşen ölçülü doz inhaler ya da ÖDİ + ağız parçalı "spacer"	Ağız parçalı nebulizatör
ÖDİ: Ölçülü doz inhaler.		

2.1.10. Koruyucu tedavi kime verilmelidir?

Hışiltı atakları, semptomlar kaybolana kadar 4-6 saat aralıklarla verilen kısa etkili beta2-agonistler ile tedavi edilir. Bu tedavi sırasında hangi ek hangi tedavilerin uygulanacağı konusuna ilerde değinilmiştir. Ancak hangi hastaların düzenli koruyucu kullanması gerektiği hakkında kabul gören bir tanımlama yoktur (22).

- Eğer semptom paterni astımı düşündürüyorsa ve kontrol yetersizse ve/veya sık hışiltı atakları varsa düzenli koruyucu tedavi önerilmeli ve bir süre sonra tedavi yanıtı değerlendirilmelidir. Daha az hışiltı atakları yaşamasına rağmen ağır atak öyküsü olanlarda da koruyucu tedavi verilme endikasyonu vardır.
- Semptom paterni astımı düşündürmese bile sık aralıklar ile kısa etkili beta2-agonist kullanması gereken hastalarda (örn. her 6-8 haftada birden daha sık) koruyucu tedavi başlanması düşünülebilir. Bu karar, aile ile risk ve yararlar tartışılarak alınmalıdır. Amaç çocuğun normal fiziksel ve sosyal gelişimini sağlayacak fiziksel aktivite göstermesinin sağlanmasıdır.

Beş yaş ve altında basamak tedavisi ile hastalık kontrolünün iyi düzeyde olması ve gelecek risklerin asgariye indirilmesi amaçlanır. Koruyucu tedavi gerekliliği ve yeterliliği düzenli aralıklar ile kontrol muayanelerde gözden geçirilir. Eğer semptom kontrolü yetersiz veya kötü ise tedavide bir üst basamağa geçilir, ancak bu gerçekleştirilmeden önce:

- Semptomların astımdan ileri geldiğinden emin olunmalı (diğer olası nedenlerin ekarte edilmesi),
- İnhaler tekniğin yeterliliği kontrol edilmeli,
- Tedavi uyumundan emin olunmalı,
- Hastanın alerjen veya sigara gibi tetikleyiciler ile karşılaşmadığından emin olunmalıdır.

2.1.11. Basamaklara Göre Tedavi Yaklaşımı

2.1.11.1. Birinci Basamak: Gerektiğinde Rahatlatıcı Tedavi

Aralıklı şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde inhale KEBA tedavisi verilir. Oral bronkodilatör tedaviler etkilerinin yavaş başlaması ve istenmeyen etkilerinin fazla olması nedeniyle çok tercih edilmezler. Epizodlar arasında hastanın asemptomatik olduğu intermittan viral hışıltıda KEBA tedavisi yeterli olmadığında intermittan İKS verilebilir. Ancak istenmeyen etki riski nedeniyle tavsiye sadece tedavinin uygun kullanılacağından emin olunduğu olgularla sınırlandırılmalıdır.

2.1.11.2. İkinci Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi ve Gerektiğinde Rahatlatıcı Tedavi

Koruyucu tedavi gereksinimi olan beş yaş ve altı hastalarda ilk seçenek düşük doz inhale İKS'lerdir (Tablo 2.6.) (52). Alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) kullanılabilir. Kontrol sağlayıcı tedavi etkinliğinin gösterilmesi ve iyi astım kontrolü sağlayabilmesi için tedavi en az 3 ay süre ile kullanılmalıdır.

Küçük çocuklarda viral enfeksiyonun tetiklemesi sonrasında oluşan hışıltılarda düzenli LTRA kullanımının astımı plaseboya göre daha iyi düzelttiği ancak hastaneye yatış ve oral steroid kullanım sıklığını azaltmadığı ve semptomsuz gün sayısına etkisinin olmadığı gösterilmiştir (53). Çalışmalarda sık hışıltısı olan çocuklarda ihtiyaç halinde İKS kullanımı, düzenli İKS kullanımına göre daha az etkili bulunmuştur (54). Daha hafif semptomları olan modifiye astım prediktif indeksi pozitif ve bir önceki yıl en az bir kez astım atağı geçirmiş çocuklarda yapılmış başka bir çalışmada ise aralıklı İKS kullanımı ile düzenli İKS kullanımı arasında fark bulunmamıştır (55). Sonuç olarak okul öncesi dönemde sık viral enfeksiyonun tetiklemesiyle oluşan hışıltı atağı geçiren çocuklarda; aralıklı İKS kullanımı düşünülebilir ancak düzenli İKS kullanımı ilk tercih olmalıdır (53–56).

Tablo 2.6. Beş yaş ve altı çocuklarda günlük düşük doz inhale kortikosteroidlerin dozları* (22)	
İlaç	Düşük günlük doz (µg)
Beklometazon dipropionat	100
Budesonid inhaler	200
Budesonid nebül	500
Flutikazon propionat	100
Mometazon furoat	Bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir.
Siklesonid	Bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir.
* Günlük düşük doz; güvenliğin değerlendirildiği çalışmalarda yan etkilerin ilişkili olmadığı doz olarak tanımlanmıştır.	

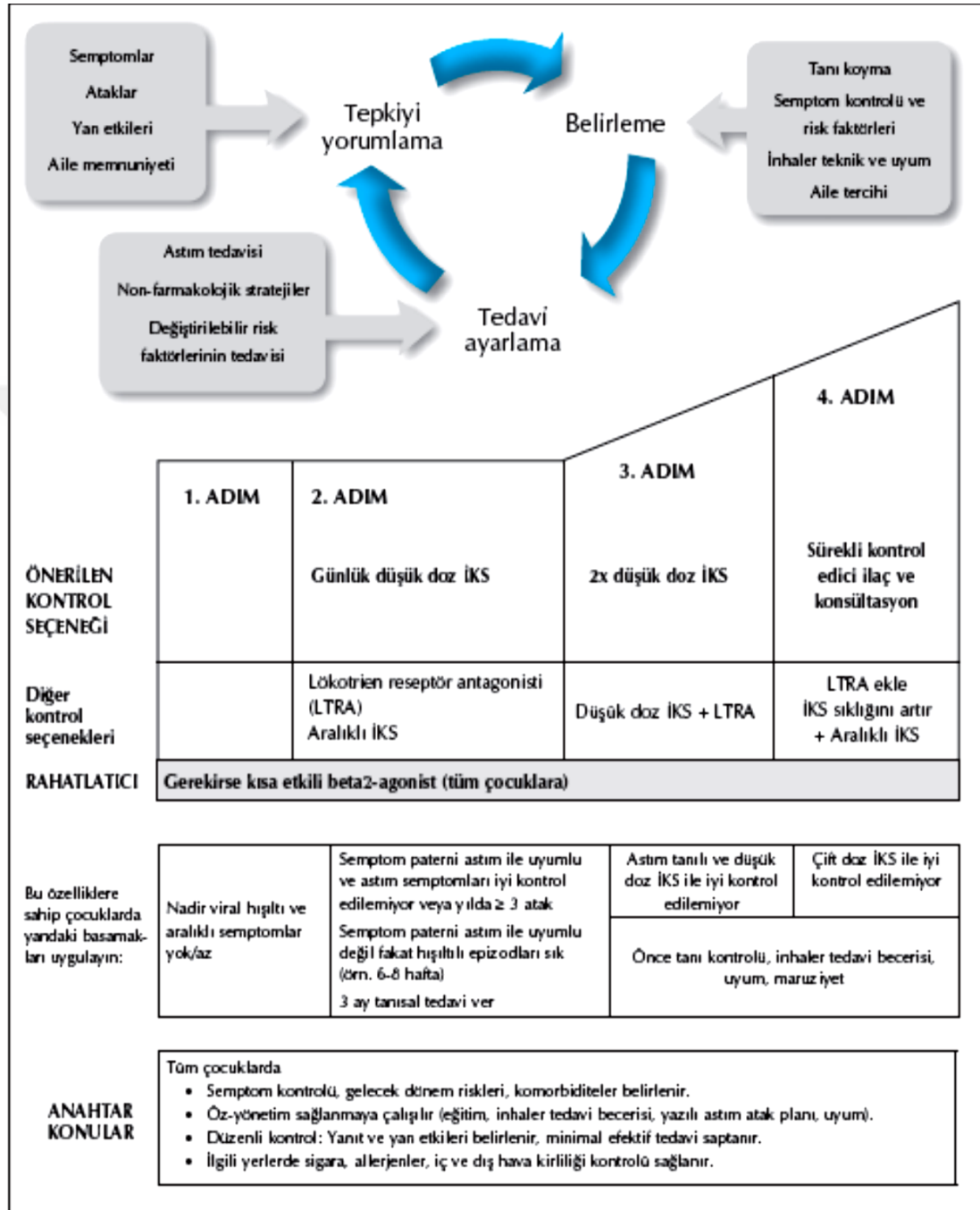
2.1.11.3. Üçüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (Bir veya İki İlaç)

Üç aylık tedavi ile hastada astım kontrolü sağlanamıyorsa basamak artışı yapmadan önce semptomların astımdan ileri geldiğinden, ilaç kullanım tekniğinin doğru olduğundan, hasta uyumunun yeterliliğinden ve çevre kontrolünün sağlanmış olduğundan emin olunmalıdır. Hastanın kullandığı İKS dozunun iki katına artırılması ilk tercih olmalıdır (42). Düşük doz İKS'ye LTRA eklenmesi ise diğer bir alternatif seçenektir (57). Uzun süreli orta doz İKS kullanılacak hastaların tedavinin riskleri açısından bir astım merkezine konsülte edilmeleri önerilir.

2.1.11.4. Dördüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedaviye Devam Et ve Bir Uzmanla Yönlendir (22)

- **İlk tercih:** İKS dozu iki katına artırılmasına rağmen kontrol sağlanamamış hastalar astım merkezlerine yönlendirilmelidir.
- **Diğer tercihler:** Bu basamakta hangi tedavinin en iyi olduğuna dair yeterli veri yoktur. Kontrol sağlanana kadar İKS dozunun daha da artırılması veya ilaç eklenmesi (LTRA, teofilin veya düşük doz oral kortikosteroid) veya düzenli İKS tedaviye aralıklı (intermittan) yüksek doz İKS eklenmesi değerlendirilebilir. Bundan sonraki her vizitte bu tedavinin gerekliliği, yararı ve riskleri yeniden gözden geçirilmeli ve mümkünse basamak inilmelidir. Tedavi amacı, riskleri hasta ailesi ile tartışılmalı karar sürecine katkıları sağlanmalıdır. Bu yaş grubu hastalarda uzun etkili beta2-agonist

kombinasyon tedavileri, yeterli güvenlik ve etkinlik verisi olmadığından, önerilerde yer almaz.



Şekil 2.2. Beş yaş ve altı çocuklarda uzun dönem astım tedavi yönetimine yaklaşım (22)

2.1.12. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve Tedavinin Gözden Geçirilmesi

Astımlı hastanın her vizitte astım semptomları, risk faktörleri ve tedavi uyumu ve yan etkiler gözden geçirilmelidir. Hastanın boyu asgari yılda bir sefer ölçülmelidir. Astım benzeri semptomlar çoğu çocukta zamanla azalır veya ortadan kalkar, bu nedenle hastaların 3-6 ay aralıklar ile düzenli hekim kontrolüne devamı önemlidir. Koruyucu tedavi devamının gerekip gerekmediğine kontrol düzeyine göre karar verilir ve bunda bu yaş grubu için geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiş ölçeklerden ve tablodan (Tablo 2.4.) yararlanılabilir (58). Koruyucu tedavi kesilmesi durumunda hastanın 3-6 hafta sonra yeniden görülerek astım semptomlarının yeniden ortaya çıkıp çıkmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu yaş döneminde semptomlarda ve alevlenmelerde bariz mevsimsellik söz konusudur. Ailelerin hangi durumlarda astımın kötüleştiğini anlayacağı ve bu durumda ne yapacaklarını bildiren yazılı eylem planları olmalıdır (10,22).

2.1.13. Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Atak Tedavisi ve Astım Atağının Tanısı

Beş veya küçük yaş çocuklarda astım atağı akut veya subakut olarak semptom kontrolünün kaybı olarak tanımlanabilir ve yaşamı tehdit ederek acil başvurusunu veya sistemik oral kortikosteroid kullanımını gerektirir (22). Bazen epizod, atak, alevlenme, akut astım olarak da isimlendirilir. Çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişir.

Atağın erken bulguları aşağıdakilerden bir veya fazlasıdır:

- Hışıltı veya nefes darlığının akut veya subakut olarak ortaya çıkması,
- Özellikle gece olan öksürüklerde artış olması
- Letarji veya egzersiz toleransının azalması,
- Beslenme gibi günlük etkinliklerin kısıtlanması,
- Rahatlatıcı tedaviye yetersiz yanıt alınması.

2.1.13.1. Astım Atağında Ev Tedavisi

Ebeveynlerin astım atağını tanımlarına, tedavi etmelerine, ne zaman şiddetlendiğini ve hastaneye başvurmaları gerektiğini anlamalarına ve atak sonrası izleminin nasıl yapılacağına yardımcı olacak bir yazılı eylem planları olmalıdır.

Burada ilaçların isimleri, dozları ve acil durumda başvurulacak yerlerin ayrıntıları yer almalıdır (22).

Acil tıbbi yardım ihtiyacı olduğunu gösteren işaretler aşağıdaki gibidir:

- Akut solunum sıkıntısı gelişmesi,
- İn hale bronkodilatörlerin çocuğu hızla rahatlatmaması,
- İn hale bronkodilatörlerin sağladığı yararın giderek daha kısa sürmesi,
- Bir yaştan küçük bir çocuğun birkaç saat boyunca sık inhale KEBA ihtiyacı olması.

Yüz maskeli “*spacer*” ile inhale KEBA uygulanması ve yanıtın değerlendirilmesi: Evde ilk basamak olarak inhale KEBA (100 µg salbutamol veya eşdeğeri) 2-4 puf olarak uygulanmalıdır. Yeterli yanıt alınmaması durumunda 20 dakika aralar ile toplam 3 sefer tekrarlanabilir.

Ailenin kortikosteroid kullanımına karar vermesi: Ailenin atak anında sistemik kortikosteroid veya yüksek doz İKS kullanımına karar vermesi bazı ülkelerde yaygın kabul gören bir uygulama ise de bunlara yönelik sadece zayıf derecede kanıt mevcuttur (22,59,60).

Lökotrien reseptör antagonistleri: İntermittan viral hışıltılı çocuklarda alevlenme sırasındaki kullanımının yarar sağladığına yönelik bazı yayınlar varsa da hem başka yayınlarda onanmamış hem de alınan cevap yetersizdir (61,62).

2.1.13.2. Astım Atağının Birinci Basamakta veya Acilde Tedavisi

2.1.14. Atak Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hızlı bir şekilde kısa öykü alınırken aynı anda tedaviye başlanır. Ağır atak risk faktörleri sorgulanarak hastaneye yatış gerekliliği değerlendirilir (Tablo 2.7.).

Tablo 2.7. Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak şiddeti (22)		
Semptomlar	Hafif	Şiddetli ¹
Bilinç değişikliği	Yok	Ajite, konfüze, bulanık
Oksijen satürasyonu ₂	> %95	<%92
Konuşma	Cümlelerle	Kelimelerle
Nabız	<100/dakika	> 200/dakika (0-3 yaş) > 180/dakika (4-5 yaş)
Santral siyanoz	Yok	Olabilir
Hışiltı şiddeti	Değişken	Hışiltı duyulmayabilir (sessiz akciğer)
¹ Bu özelliklerden herhangi birisi varsa şiddetli atak olduğunu gösterir.		
² Oksijen satürasyonu oksijen ya da bronkodilatör tedaviden önce bakılmalıdır.		

Oksijen ve bronkodilatör öncesi oksijen satürasyonunun <%92 olması yüksek morbidite ve muhtemel hospitalizasyon gerekliliğine işaret eder. Ajitasyon, konfüzyon ve bilinç bulanıklığı, serebral hipoksemi, sessiz göğüs yetersiz ventilasyon belirteçleridir. Atak şiddetinin değerlendirilmesinde ülkemizde geçerliliği test edilmiş modifiye pulmoner indeks gibi ölçeklerden yararlanılabilir (63).

2.1.15. Derhal Hastane Yatışı Düşünülmesi Gereken Durumlar

İlk 1-2 saatteki tekrarlayan inhale KEBA'lara yanıt vermeyen çocukların hospitalize edilmeleri gerekebilir. (Tablo 2.8.) Solunum durması, evde tedavi ve izlemin yapılamayacağına yönelik izlenim, oral kortikosteroid verilmesine rağmen 48 saat içinde ağır atak semptomlarının tekrarlanması ve hastanın < 2 yaş olması (dehidratasyon ve solunum yorulması kolay gelişebileceğinden) hastaneye yatırılarak tedavi endikasyonlarıdır (22).

Tablo 2.8. Beş yaş ve altındaki çocuklarda hastane yatışı gerektiren durumlar (22)

• Başvuru anında – Konuşma güçlüğü veya beslenme güçlüğüne eşlik ettiği solunum sıkıntısı – Siyanoz – Subkostal retraksiyon – Oda havasında SaO₂ <%92 – Sessiz göğüs • İlk tedaviye yanıtızsızlık durumunda – 1-2 saat içinde 6 puf salbutamole yanıt vermemiş olmak (20 dakika ara ile 3 sefer 2'şer puf) – Başka ölçütlerde yarar sağlanmışsa da 3 sefer salbutamole karşın persistan takipne* • Hasta ailesinin evde tedaviyi doğru uygulayamayacak durumda olması * 0-2 ay > 60/dakika 2-12 ay > 50 dakika ve 1-5 yaş > 40 dakika.
--

2.1.16. Acil Tedavi ve Farmakoterapi

- **Oksijen:** Hipoksemi durumunda oksijen satürasyonunu %94- 98 aralığında tutulmalı ve oksijen yüz maskesi aracılığı ile verilmelidir. Solunum sıkıntısı olan çocuklarda KEBA için oksijen uygulamasına ara verilmesi uygun değildir. Bu durumda salbutamol inhalasyonu oksijen kaynağı ile çalışan nebulizator ile yaptırılabilir.
- **Bronkodilatör tedavi:** İn hale KEBA; ya ODİ'nin yüz maskeli “*spacer*” aracılığıyla ya da atağın şiddetli olması durumunda nebulizator aracılığıyla verilmelidir. Çoğu çocuk için ODİ + yüz maskeli “*spacer*” daha kolay tolere edilir ve ilk doz hafif atakta 2 puf veya ağır atakta 6 puf olmalıdır. nebulizator için tavsiye edilen doz 2.5 mg'dır. Orta-ağır şiddetli ataklarda veya ilk doz salbutamole yeterli yanıt vermeyenlerde

tedaviye ilk bir saat için ipratropium bromür eklenebilir (22,63,64) ve 20 dakika ara ile 3 sefer verilebilir (doz: ODİ 80 µg 2 puf veya nebulizator ile 250 µg).

- **Magnezyum Sülfat:** Yeterli sayıda etkinlik ve güvenlik araştırması gerçekleştirilmediğinden beş yaş ve altı çocuklarda kullanımı tartışmalıdır. Akut ağır atakta (örn. SaO₂ <%92) ve 2 yaş ve üstü çocuklarda, özellikle de semptom süresi 6 saati aşanlarda, nebulize KEBA ve ipratropiuma ek olarak nebulize izotonik magnezyum sülfat düşünülebilir. İntravenöz magnezyum sülfat (40-50 mg/kg, maksimum 2 g) yavaş infüzyon (20-60 dakika) olarak da kullanılmıştır (22,65). Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak tedavisi Tablo 2.9’te görülmektedir.

2.1.17. Tedavi yanıtının ve ek bronkodilatör gerekliliğinin değerlendirilmesi (22)

Şiddetli atak ile başvuran hastanın tedavi başlangıcından itibaren asgari bir saat süre ile izlenmesi gerekir.

- İlk bronkodilatör tedaviye yeterli yanıt vermediğinde 20 dakika aralıklar ile 2-6 puf salbutamol bir saat içinde toplam 3 sefer tekrarlanmalıdır. Bir saat içinde yeterince rahatlamayan hastalar hastaneye yatırılarak kısa süreli sistemik kortikosteroid ile tedavi edilmelidir.
- İlk bronkodilatör tedaviye yeterli yanıt vermesine karşın semptomlar 3-4 saat içinde yinelediğinde KEBA daha sık verilmeli (saatte bir 2-3 puf) ve tedaviye oral kortikosteroid eklenmelidir. Üç-dört saat içinde 10 puf salbutamole yeterli yanıt vermeyenler hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.
- İlk bronkodilatör tedaviye yeterli yanıt verip semptomları 1-2 saat içinde tekrarlamayanlarda ek bir tedaviye gerek yoktur. İn hale KEBA’ya 3-4 saat aralıklarla devam edilmelidir (24 saatte 10 pufa kadar) ve eğer semptomlar bir günü aşarsa inhale veya oral kortikosteroid eklenme endikasyonu vardır.
- Ek tedavi: Atak için ek tedavi gereksinimi olduğunda inhale veya oral kortikosteroid veya lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) düşünülebilir. Ancak LTRA ile elde edilen sonuçlar büyük bir yarar sağlamadığı yönündedir.
- Kontrol edici tedaviye devam etmek: Eğer hasta İKS ve/veya LTRA şeklinde kontrol edici tedavi alıyorsa atak sırasında ve sonrasında tedaviye devam edilmelidir.

- İnhaler kortikosteroid: Önceden İKS tedavisi almayan hastalara birkaç hafta veya ay süresince günde 2 sefer olacak şekilde düşük-orta doz İKS tedavisi eklenebilir. Bazı çalışmalar yüksek doz İKS'nin de atak boyunca kullanılabileceğini göstermiştir (22,66–69).
- Oral kortikosteroid: Şiddetli alevlenmelerde oral prednizolon (1-2 mg/kg maksimum 20 mg <2 yaş; 30 mg 2-5 yaş) veya eşdeğeri veya intravenöz metilprednizolon (1 mg/kg 6 saate bir) uygulanır. 3-5 günlük bir tedavi çoğunlukla yeterlidir ve doz azaltmaya gerek kalmadan kesilebilir (22,70,71).

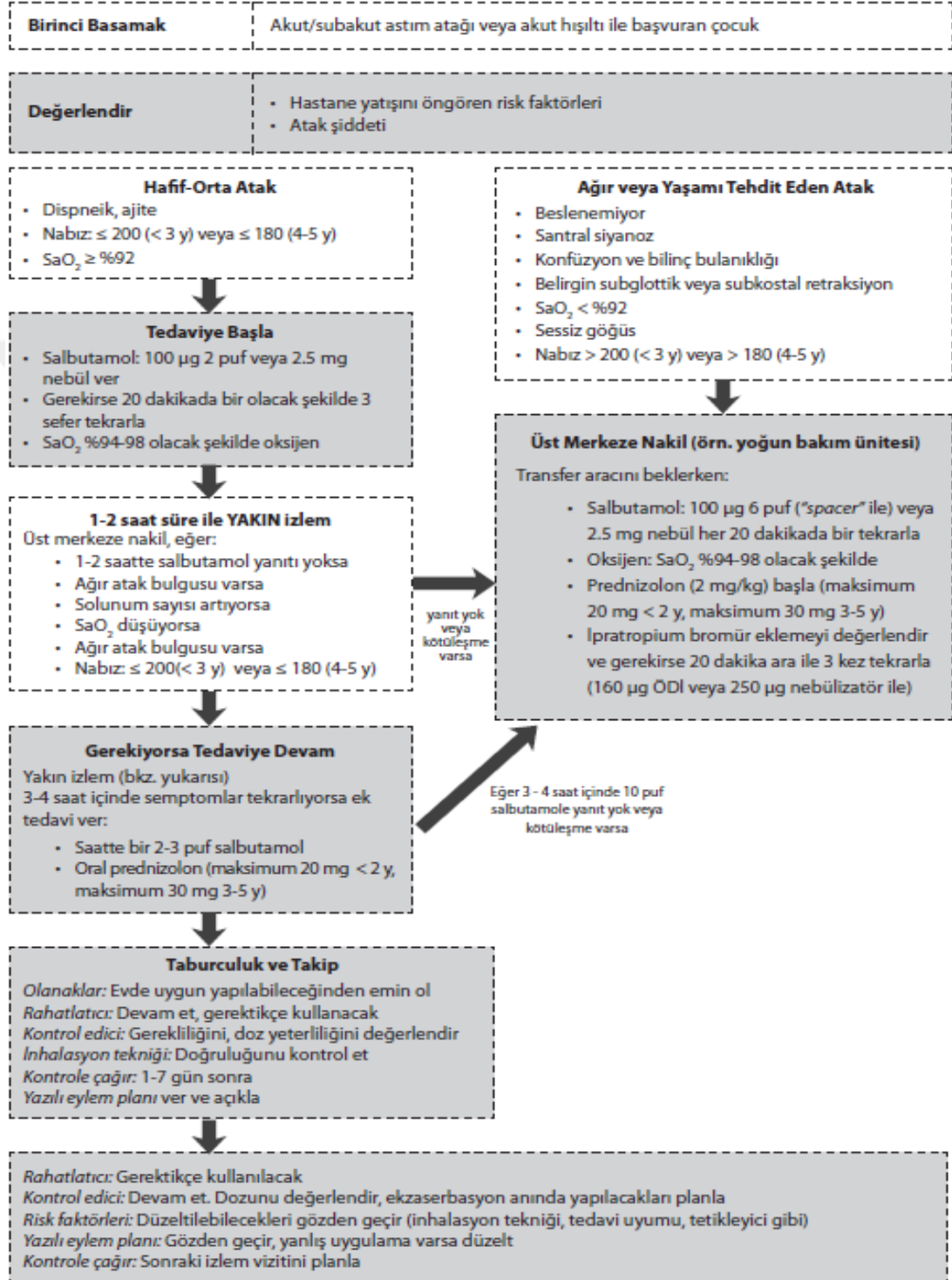
2.1.18. Taburcu etmek ve atak sonrası izlem (22)

Taburcu etmek için çocuğun durumunun stabil hale getirilmesi gerekir. Atak geçiren çocukların gelecek dönemde yeni atak geçirme riski yüksek olduğundan takip edilmeleri gerekir. Taburcu edilmeden önce aşağıdaki tavsiyelerin verilmiş olması gerekir:

- Ebeveyn/bakıcı atak semptomlarını tanıyor hale gelmeli ve tetikleyicilerden sakınma önlemleri hakkında bilgilendirilmiş olmalıdır.
 - Hastaya özel yazılı eylem planı verilmiş olmalıdır.
 - İnhalasyon tekniği gözden geçirilmiş olmalıdır.
 - Diğer tedavi planı ayrıntılandırılmış olmalıdır:
- i. KEBA kullanımı ihtiyaca göre yapılmalı ve kayıt edilmelidir. İhtiyaç zamanla alevlenme öncesi seviyeye inmelidir.
 - ii. İKS kullanıyorsa devam etmeli veya yeni başladı ise ilk bir ay süre ile düşük-orta doz kullanılmalı, sonraki kullanım hastanın durumuna göre kararlaştırılmalıdır.
- Hastanın ilaçlarını temin ettiğinden veya edeceğinden emin olunmalıdır.
 - Ailenin sosyal durumuna ve hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte en az 2-7 gün sonra ve 1-2 ay sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Birinci basamakta beş yaş altı çocuklarda akut astım ve hışıltı tedavisi algoritması Tablo 2.9.'de görülmektedir.

Tablo 2.9. Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak tedavisi (22)	
Tedavi	Doz ve Uygulama
Oksijen	Amaç SaO ₂ %94-98 olması; yüz maskesi ile verilenin %24'ü ulaşır.
Kısa etkili beta2-agonist	Salbutamol " <i>spacer</i> " ile 2-6 puf veya nebulizator ile 2,5 mg, bir saat boyunca 20 dakikada bir verilir. Daha sonra atak şiddeti yeniden değerlendirilir.Eğer semptomlar devam ediyorsa ve tekrarlırsa saatte bir 2-3 puf verilir. 3-4 saat içinde salbutamol ihtiyacı >10 puf ise hastane yatışı gerekir.
Kortikosteroid	Oral prednizolon 1-2 mg/kg (maksimum 20 mg) <2 yaş; 30 mg (2-5 yaş) veya intravenöz metilprednizolon 1 mg/kg 6 saatte bir
Diğer ek tedaviler	
İpratropium bromid	Orta ağır astım atağında ipratropium bromür 1 saat boyunca her 20 dakikada bir 2 puf 80 µg (veya nebulizator ile 250 µg)
Magnezyum sülfat	≥ 2 yaş ağır atakta nebulize izotonik magnezyum sülfat (150 mg) 3 doz olarak ilk bir saatte



Şekil 2.3. Birinci basamakta beş yaş ve altı çocuklarda akut astım ve hışıltı tedavisi (22).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 30.06.2017, Toplantı No: 2017-115)

2. Besinler ile deri testi ve/veya aeroallerjenler ile deri prik testi yapılmadan önce ebeveynlerden yazılı onam alındı.

3.1. Çalışma grubu:

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Çocuk Alerji Kliniği'ne Aralık 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında okul öncesi dönemde iken astım tanısı almış ve astım nedeni takip edilmiş hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışma tipi:

Çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Çocuk Alerji Kliniği'ne başvuran, tekrarlayan vizing nedeniyle takibe alınan, okul öncesi dönemde vizing semptomları başlayan ve koruyucu ilaç başlanan hastalardaki modifiye astım prediktif indeks sıklığı retrospektif çalışma ile belirlendi.

3.3. Astım Tanımı:

Nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve değişken ekspiratuvar hava yolu darlığı gibi tekrarlayan solunum semptomları ile karakterize, geri dönüşümlü obstrüktif bir hastalıktır. Sıklıkla egzersiz, alerjen maruziyeti, enfeksiyonlar, kirli hava koşulları ile semptomlar tetiklenebilir. Semptomlar kendiliğinden gerileyebileceği gibi ilaca yanıt olarak da düzelebilir. Semptomlar ataklar halinde gelir ve arada hasta tamamen iyidir.

3.4. Beş yaş altı astım tanısı:

Hastaların astım tanısı GINA kriterlerine göre konuldu. Astımla uyumlu semptomu ve üç veya daha fazla kez tekrarlayan hışıltı öyküsü olan 5 yaş altındaki hastalarda kısa etkili betamimetik inhaler ilaçlar veya düşük doz inhaler kortikosteroid

düzenli olarak 2-3 ay kullanıldı. Tedaviye yanıt alınmış olan ve tedavi kesilmesi ile tekrar semptomları başlayan, tedavinin tekrar başlanması ile semptomları düzelen, ataklar arasında kliniği iyi olan ve diğer hışıltı nedenlerinin dışlandığı hastalar astım olarak tanımlandı. Tedaviye yanıt ise; semptomların kontrolü ve atak sıklığı ile değerlendirildi. Hastaların deri prick testleri yapıldı. Total IgE ve kan sayımındaki eozinofil yüzdesi kaydedildi.

3.5. Çalışma protokolü:

Çalışmada alerji kliniğine başvuran ve okul öncesi dönemde vizing semptomları başlayan hastaların kayıtları incelendi. Yaş, cinsiyet, tanı yaşı, ebeveynde astım, doktor tanılı atopik egzema varlığı, deri testinde aeroalerjen duyarlılığı, deri testinde besin alerjisi duyarlılığı, soğuk algınlığı olmadan hışıltı, periferik kanda eosinofili ölçümleri veri toplama formuna kaydedildi. Aeroalerjen ve besin alerjisi için tanısız testler olarak deri prik testi, besin spesifik IgE ve besin provokasyon testleri kullanıldı.

Deri prik testi öncesinde antihistaminikler en az bir hafta önce kesildi. Hastalarda sık görülen inhaler alerjenlerden ev tozu akarları, hayvan epitelleri, küf mantarları, polenler, cladosporium karışımı, dört tahıl karışımı ve on iki çimen karışımı çalışıldı. İki yaşından küçük hastalara ev tozu akarları, kedi, hamam böceği, küf mantarları, besin alerjenlerinden ise inek sütü, yumurta akı, buğday, fıstık, balık ve soya alerjenleri ile test yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin (10mg/ml), negatif kontrol olarak antijen sulandırma solüsyonu (temolin) kullanıldı. Spesifik antijenler her iki ön kol iç yüzüne damlatılarak prik testi uygulandı. Test 20 dakika sonra değerlendirildi. Endurasyonun en geniş iki çapı ölçülerek 3 mm ve üzerindeki (negatif kontrole göre) ödem reaksiyonlarında test pozitif kabul edildi.

Alerjen spesifik IgE düzeyi ise immunoassay yöntemi ile 0,35 kU/l'nin üzerinde ise pozitif kabul edildi. Eozinofili yüzde 4 üzeri ve mikrolitrede 500 hücre üzeri olması olarak kabul edildi.

Bu veriler ile hastanemiz alerji kliniğine başvuran, okul öncesi dönemde semptomları başlayan ve koruyucu ilaç başlanan hastalardaki modifiye astım prediktif indeks sıklığı belirlendi.

3.6. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Okul öncesi dönemde vizing semptomların başlamış olması
- ≥ 3 defa tekrarlayan vizing atağı geçirmiş olması
- Kliniğimizde en az 1 yıldır takip edilmesi
- İnhaler steroid veya montelukast tedavisi başlanmış olması

3.7. Çalışma dışında tutulma kriterleri:

- Semptomlarının okul öncesi döneminden sonra başlamış olması
- Kliniğimizde 1 yıldan kısa süreli takip edilmesi
- İnhaler steroid veya montelukast tedavisi başlanmamış olması

3.8. Verilerin istatistiksel analizi:

Bulguların değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows version 17.0, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin sayı ve yüzde değerleri bulundu. Sürekli değişkenlerin ortalama, ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri bulundu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında 'Ki-kare testi' kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Çocuk Alerji Kliniği'ne Aralık 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında okul öncesi dönemde iken astım tanısı almış ve astım nedenli takip edilmiş toplam 305 olgunun dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya 29,2 ile 51,2 ay arasında değişen, ay ortalaması 40,2 olan 305 hasta dahil edildi. Tanı anındaki yaş ortalaması 19,7 ay (8,9-30,5 ay) idi. Hastaların ilk defa vizing saptanma yaşlarının ortalaması ise 9,5 ay (1,8-17,2 ay) olarak bulundu. Olguların allerji kliniği takiplerindeki hastalık süresi ortalaması 30,7 ay (13-60 ay) idi. Yapılan tetkiklerindeki hemogram verilerinde ortalama eozinofil yüzdesi %0 ile %15,3 arasında değişmekteydi (ortalama %3). Eozinofil sayısı ise en düşük 0, en yüksek ise 1600 saptandı (ortalama 288,6).

Tablo 4.1. Olguların Demografik Verileri-1

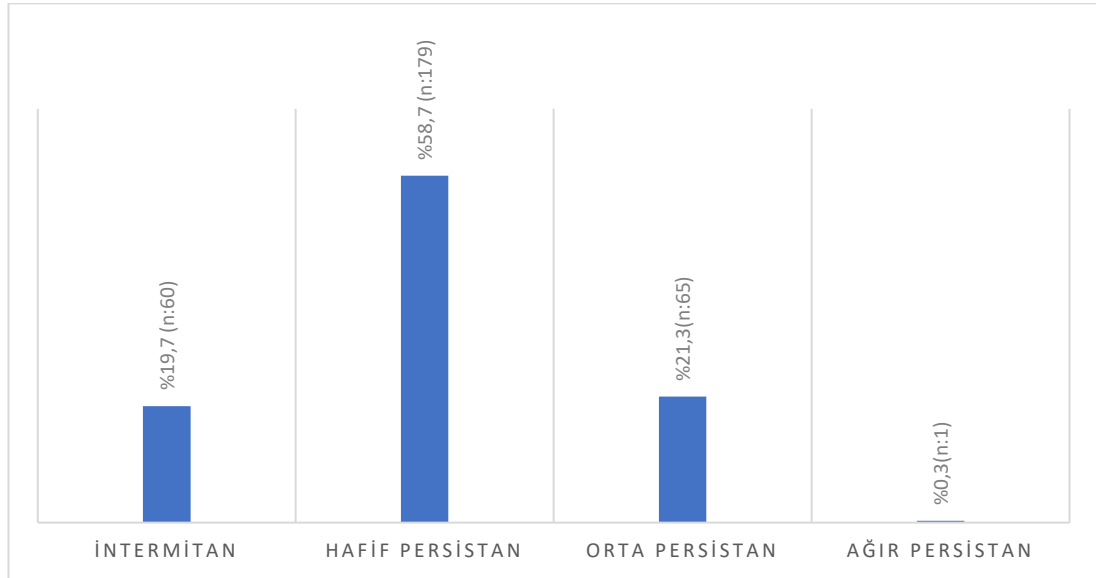
Parametreler	Hasta Sayısı (n)	Ortalama (minimum-maksimum)
Hasta yaşı(ay)	305	40,2 (29,2-51,2)
Tanı anındaki yaş(ay)	305	19,7 (8,9-30,5)
İlk vizing yaşı(ay)	305	9,5 (1,8-17,2)
Hastalık süresi	305	30,7 (13-60)
Eozinofil (%)	305	3,0 (0-15,3)
Eozinofil (#)	299	288,6 (0-1600)

Toplamda 305 olgunun 213'ü (%69,8) erkek, 92'si (%30,2) kız cinsiyet idi. Prenatal sigara maruziyeti 110 hastada mevcut iken (%36,3); şu anda sigaraya maruz kalan hasta sayısı ise 139 (%45,9) idi. Olguların 51'inin (%16,9) son 1 yılda hastaneye yattığı, 238 (%78) olgunun ise son 1 yılda en az bir vizing atağı geçirdiği saptandı. GINA (Global Initiative for Asthma) kontrol durumuna göre 143 hasta (%46,9) iyi kontrollü, 46 hasta (%15,1) kısmi kontrollü, 116 hasta (%38) kontrolsüz olduğu bulundu.

Tablo 4.2. Olguların Demografik Verileri-2

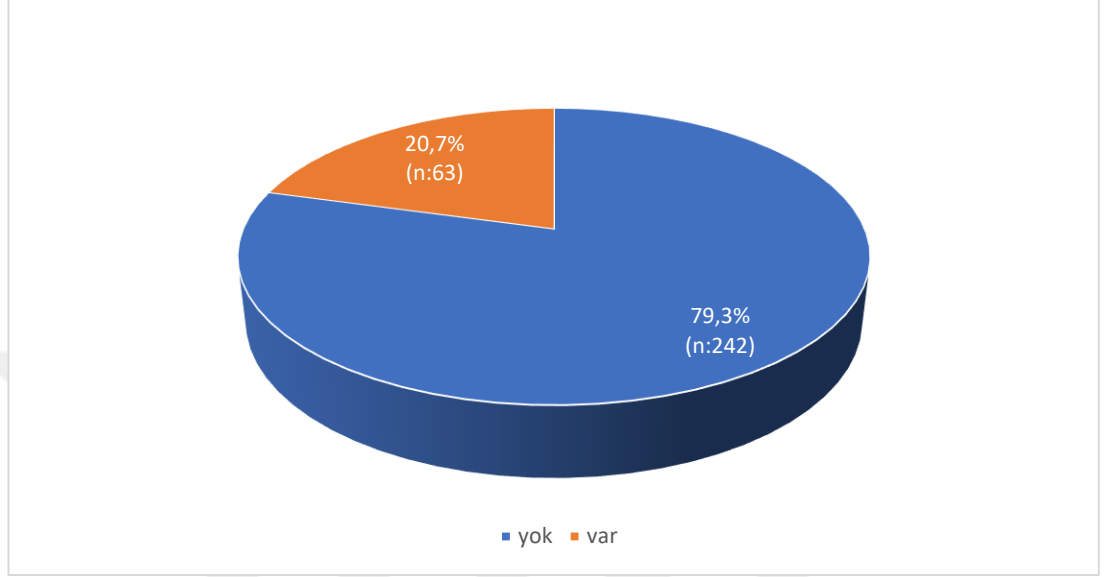
Parametreler		Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	Erkek	213 (%69,8)
	Kız	92 (%30,2)
Prenatal sigara maruziyeti		110 (%36,3)
Şu anda sigara maruziyeti		139 (%45,9)
Son 1 yılda hastaneye yatan hasta sayısı		51 (%16,9)
Son 1 yılda atak geçiren hasta sayısı		238 (%78)
GINA kontrol durumu	İyi	143 (%46,9)
	Kısmi	46 (%15,1)
	Kötü	116 (%38)
Atopi	Yok	234 (%77,7)
	Var	67 (%22)

Olguların tanı anındaki astım şiddetleri değerlendirildiğinde; 60 olgu (%19,7) intermitan, 179 olgu (%58,7) hafif persistan, 66 olgu ise (%21,6) orta ve ağır persistan olarak saptandı.



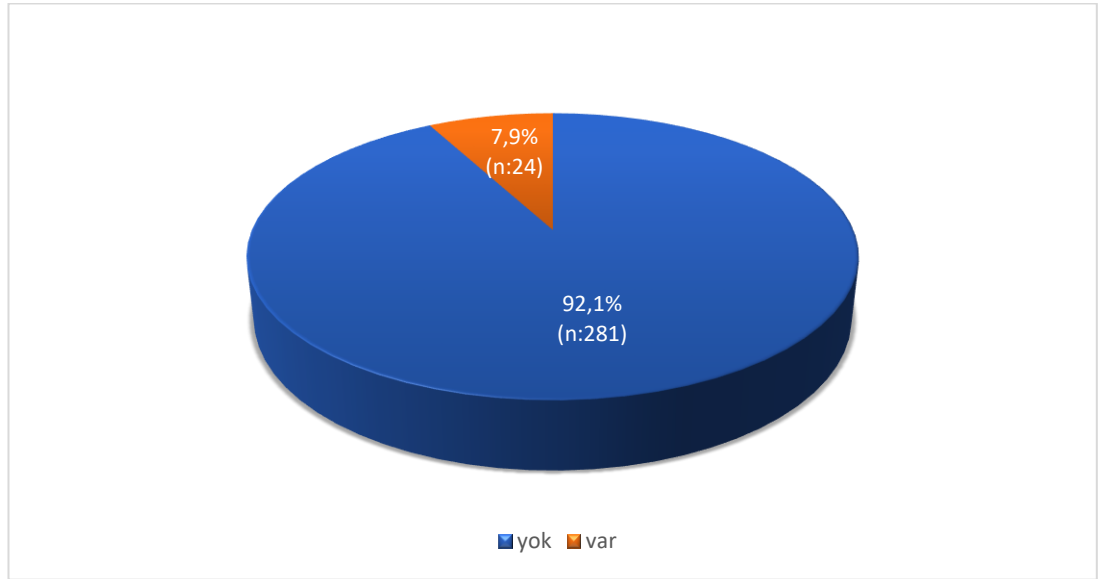
Şekil 4.1. Tanıda astım şiddeti

Toplamda 305 olgunun 242'sinin (%79,3) ebeveynlerinde alerjik hastalık saptanamazken, 63'ünün (%20,7) ebeveynlerinde alerjik hastalık mevcuttu.



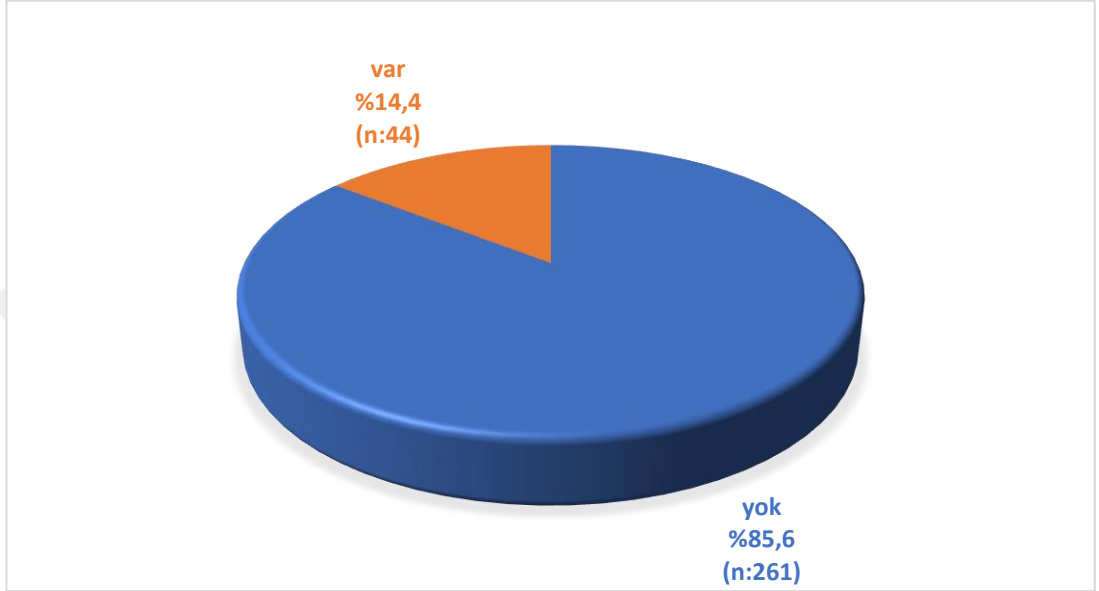
Şekil 4.2. Olguların ebeveynlerinde alerjik hastalık dağılımı

Olguların 281'inin (%92,1) ebeveynlerinde alerjik rinit saptanamazken; 24 olgunun (%7,9) ebeveynlerinde ise alerjik rinit tanısı mevcuttu.



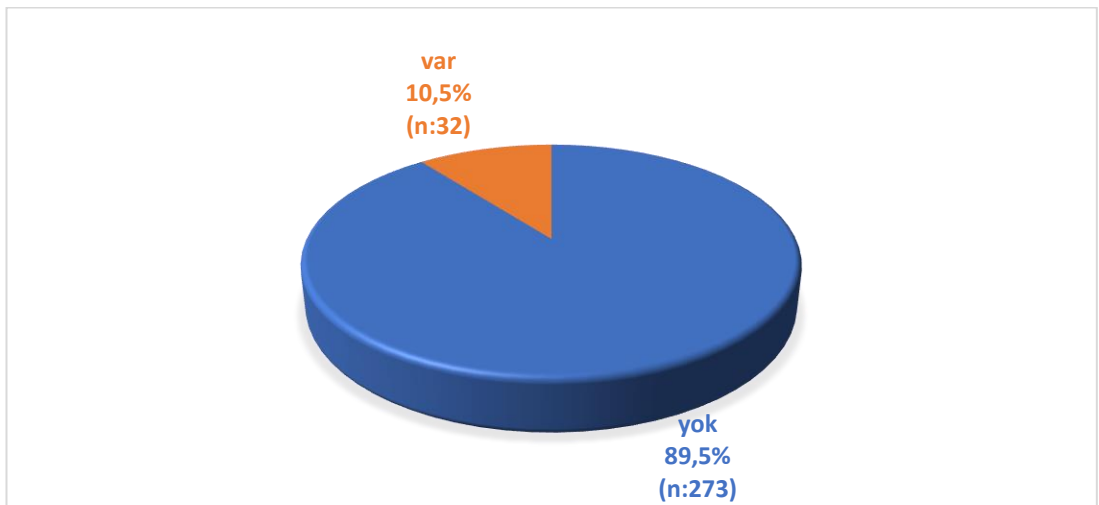
Şekil 4.3. Ebeveynlerde alerjik rinit dağılımı

Çalışmaya alınan 305 olgunun 261'inin (%85,6) ebeveynlerinde astım tanısı yok iken; 44 olgunun (%14,4) ebeveyninde astım tanısı mevcuttu.



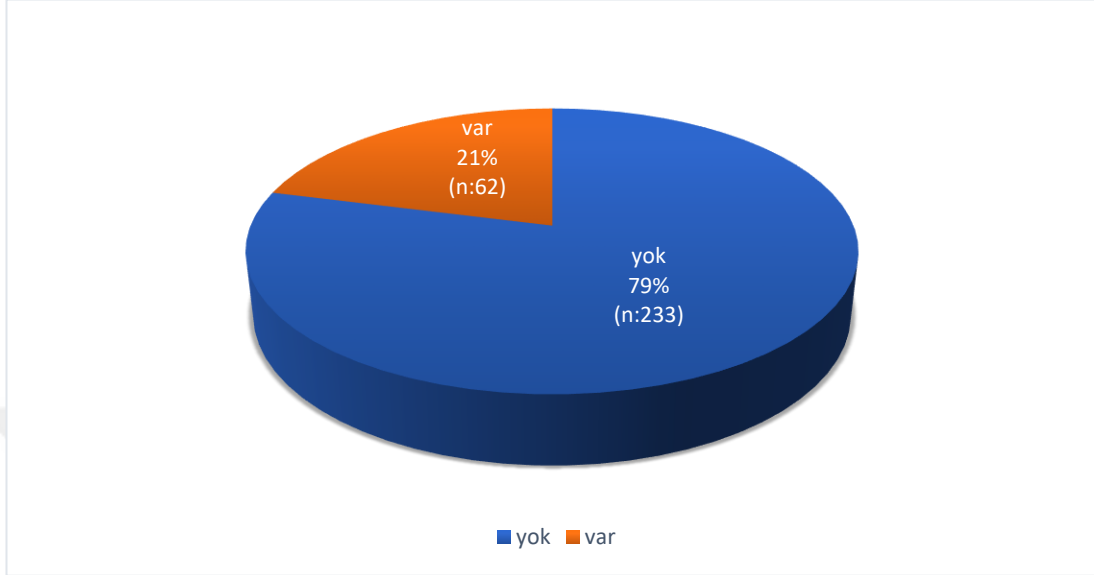
Şekil 4.4. Ebeveynlerde astım dağılımı

Olguların 273'ünün (%89,5) fizik muayanesinde atopik dermatit bulgusu yok iken; 32 olguda (%10,5) ise atopik dermatit saptandı.



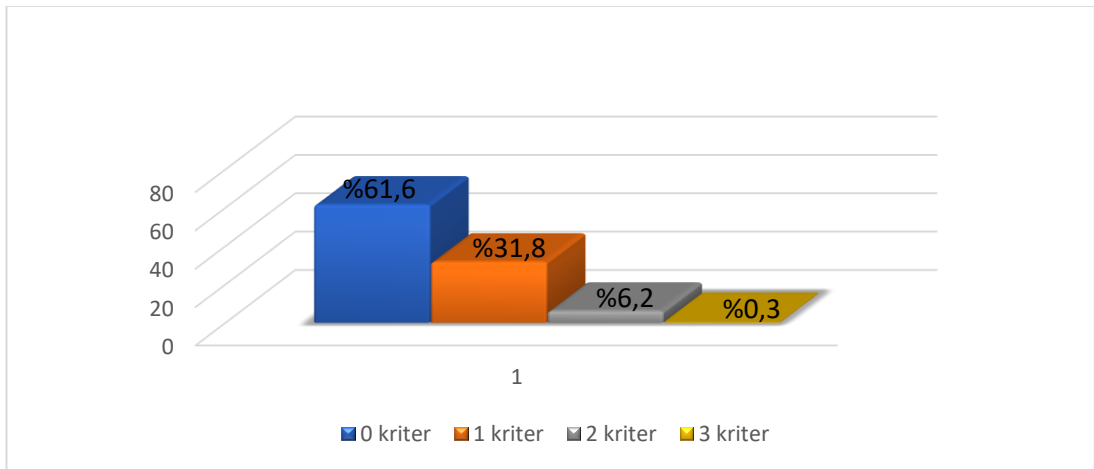
Şekil 4.5. Atopik dermatit dağılımı

Çalışmaya alınan 62 olgunun deri testinde (%21) aeroalerjen duyarlılığı mevcutken; 233 olguda (%79) ise aeroalerjen duyarlılığı saptanmadı.

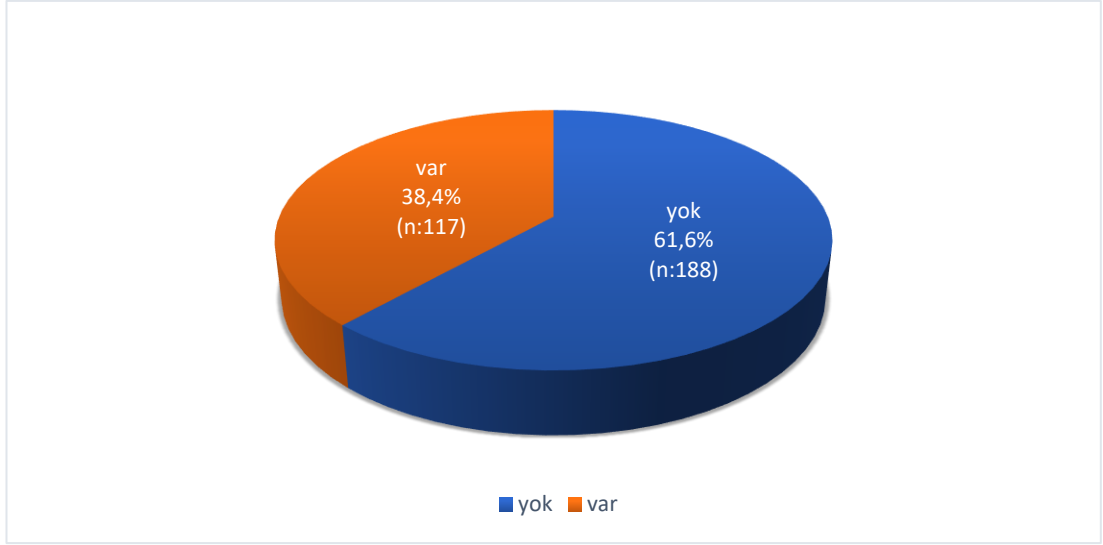


Şekil 4.6. Olguların aeroalerjen duyarlılığı dağılımı

Toplamda 305 olgunun 188'inde (%61,6) majör kriter saptanmaz iken, 97 olguda (%31,8) 1 majör kriter pozitifliği, 19 olguda (%6,2) 2 majör kriter pozitifliği, 1 olguda (%0,3) ise 3 majör pozitifliği saptandı. Modifiye astım prediktif indeks kriterlerine göre majör kriter pozitifliği 117 olguda (%38,4) mevcut iken 188 olguda (%61,6) ise majör kriter pozitifliği yoktu.

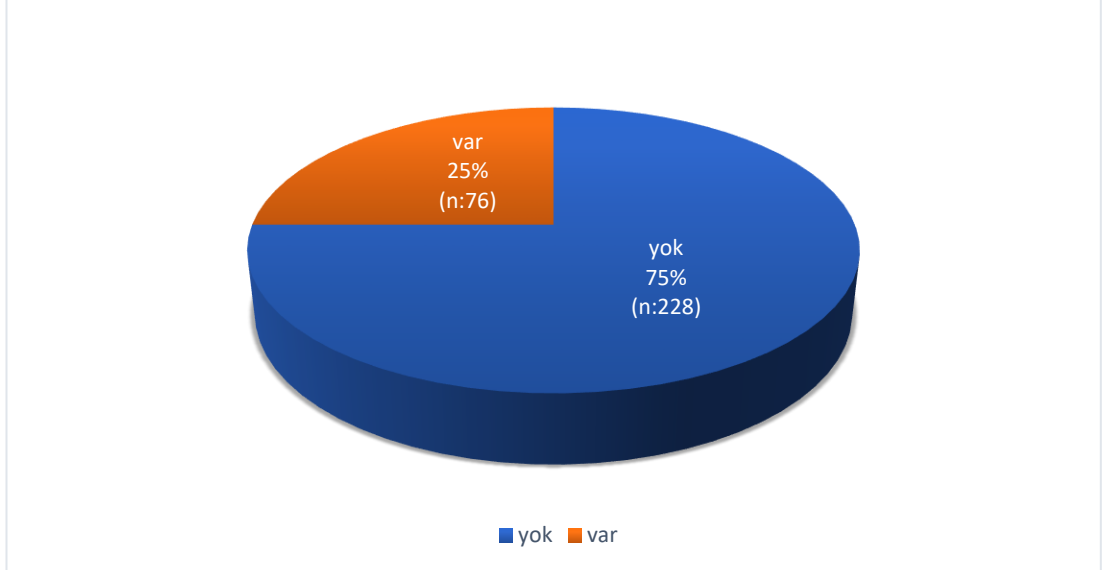


Şekil 4.7. Major kriter sayısal dağılımı



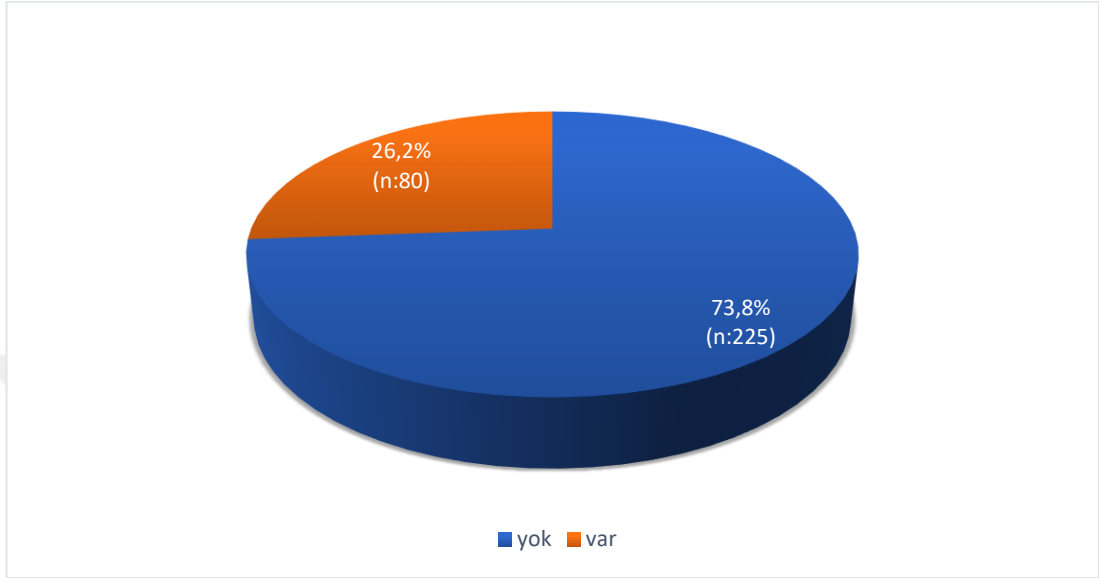
Şekil 4.8. Majör kriter pozitiflik dağılımı

Modifiye astım prediktif indeks minör kriterlerinden olan soğuk algınlığı olmadan vizing 228 olguda (%75) saptanmazken, 76 olguda (%25) mevcuttu, 1 olguda ise veri eksikliği vardı.



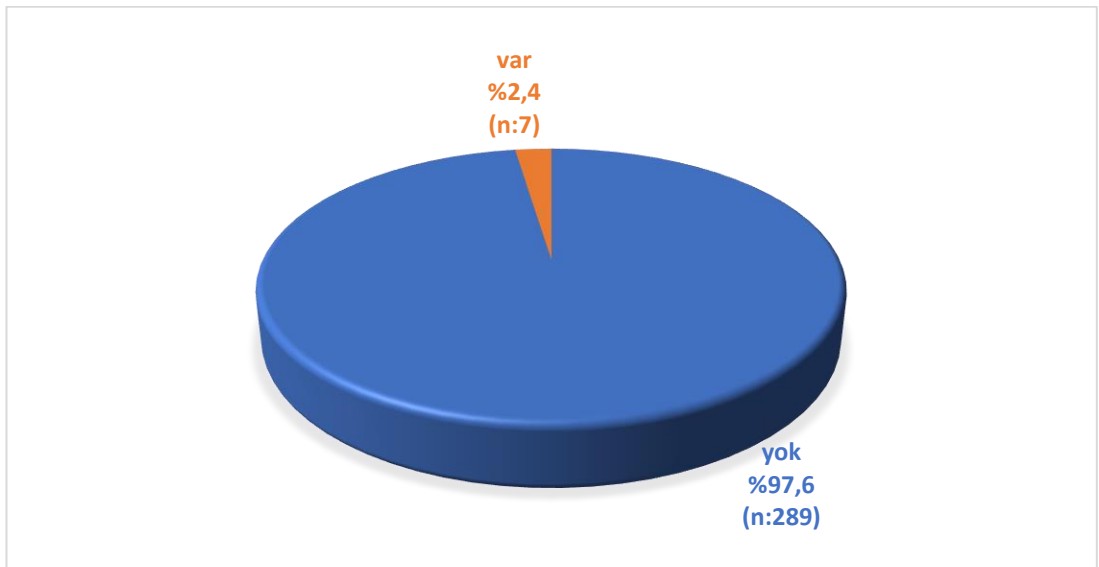
Şekil 4.9. Soğuk algınlığı olmadan vizing sıklığı

Çalışmada eozinofili yüzde 4 üzeri ve mikrolitrede 500 hücre üzeri olması olarak kabul edildi. Olguların ise 225’inde (%73,8) eozinofili saptanmazken; 80’inde (%26,2) ise eozinofil düzeyi %4 veya mikrolitrede 500 hücrenin üzerindeydi.



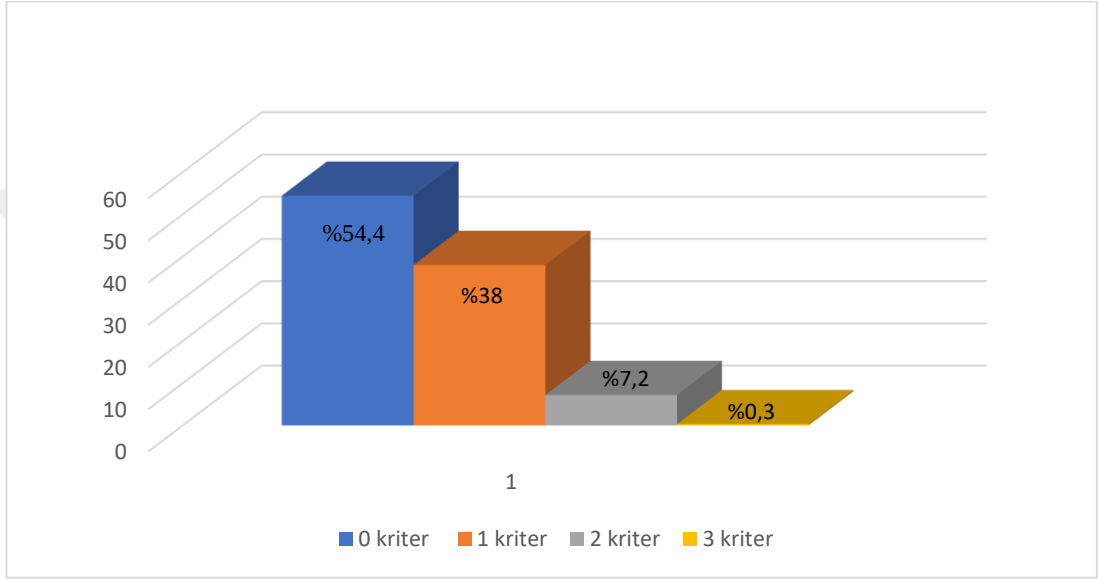
Şekil 4.10. Eozinofili varlığının çalışma grubundaki dağılımı

Deri testlerinde ve alerjen spesifik IgE düzeyleriyle tanı koyulan besin atopisi olguların 289’unda (%97,6) saptanmazken; 7 olguda (%2,4) ise herhangi bir besin atopisi mevcuttu. 9 olguda ise veri eksikliği vardı.

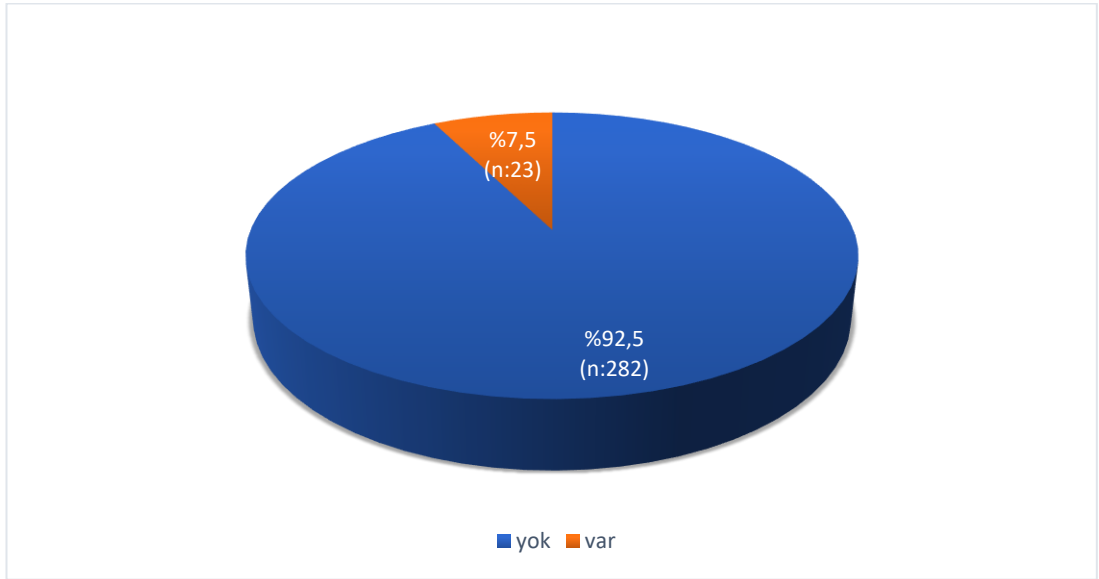


Şekil 4.11. Besin atopisi dağılımı

Çalışmaya alınan 305 olgunun 166'sında (%54,4) herhangi bir minör kriter saptanmaz iken 116'sında (%38) 1 minör kriter, 22'sinde (%7,2) 2 minör kriter ve 1 olguda (%0,3) ise 3 minör kriter pozitifliği mevcuttu. Modifiye astım prediktif indeks kriterlerine göre 282 olguda (%92,5) minör kriter pozitifliği saptanmazken, 23 olguda (%7,5) ise minör kriter pozitifliği mevcuttu.

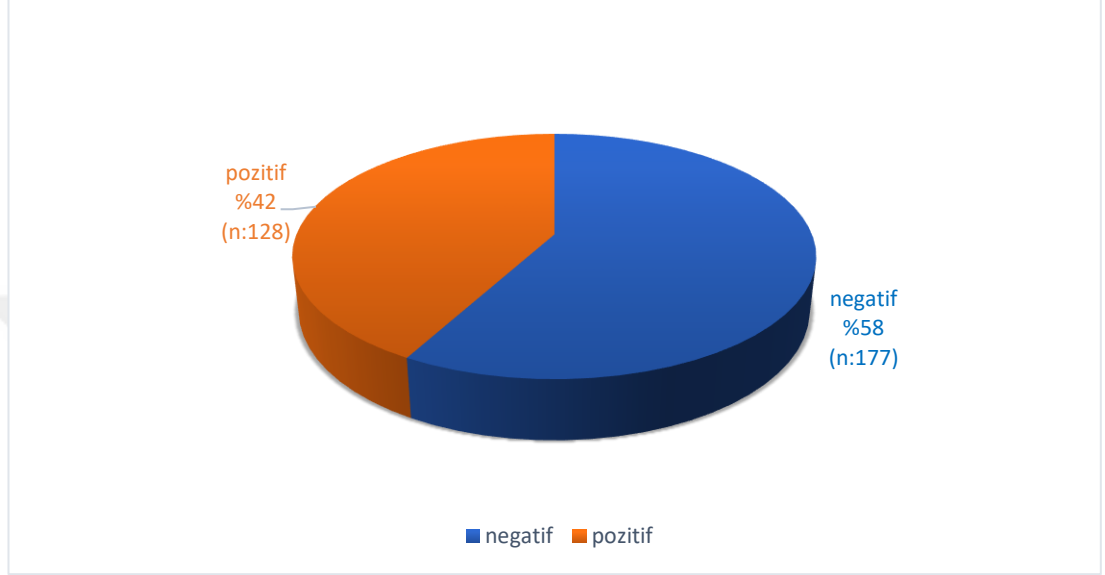


Şekil 4.12. Minör kriter sayısal dağılımı



Şekil 4.13. Minör kriter pozitifliği dağılımı

Modifiye astım prediktif indeks pozitifliği 1 majör kriter veya 2 minör kriter pozitifliği olarak belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki olgular göz önüne alındığında 177 olguda (%58) mAPI negatif olarak saptanırken, 128 olguda (%42) ise mAPI pozitif olarak saptandı.



Şekil 4.14. Modifiye astım prediktif indeks pozitifliği dağılımı

Çalışmaya alınan 305 olgunun modifiye astım prediktif indeks pozitif ve negatif olan gruplarına göre verileri değerlendirildiğinde, hastalardan mAPI pozitif olan grubun ilk vizing saptanma yaşı 10,4 ay (1,8-19,0) iken mAPI negatif olan grupta 8,8 ay (1,8-15,8) olarak bulundu. İlk vizing saptanma yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,103$)

Olguların tanı yaşı mAPI pozitif olan grupta 20,5 ay (8,5-32,5) olarak saptanırken, mAPI negatif olan grupta 19,1 ay (9,1-29,1) olarak bulundu. Tanı yaşı grupları açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$).

Araştırma kapsamında ele alınan 305 olgunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde, mAPI pozitifliği olan 128 hastadan 87 hasta (%68,0) erkek iken, 41 hasta (%32) kız idi. Gruplardan mAPI negatif olanında ise 126 hasta (%71,8) erkek iken 51 hasta (%28,2) kız idi. Buna göre her iki grupta da erkek cinsiyet daha sık olmasına rağmen gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,546$).

Tablo 4.3. Modifiye Astım Prediktif İndeks’e göre verilerin istatistiksel dağılımı

Parametreler		mAPI(+)	mAPI(-)	p
İlk vizing yaşı		10,4 (1,8-19,0)	8,8 (1,8-15,8)	0,103
Tanı yaşı		20,5 (8,5-32,5)	19,1 (9,1-29,1)	0,274
Cinsiyet	Erkek	87 (%68,0)	126 (%71,8)	0,546
	Kız	41 (%32,0)	51 (%28,2)	
Prenatal sigara maruziyeti		59 (%33,5)	51 (%40,2)	0,236
Şu an sigara maruziyeti		79 (%44,9)	60 (%47,2)	0,684
Son 1 yılda hastaneye yatan hasta sayısı		22 (%17,5)	29 (%16,5)	0,822
Son 1 yıldaki atak geçiren hasta sayısı		97 (%77,0)	141 (%79,7)	0,576
GINA kontrol durumu	İyi kontrol	59 (%46,1)	84 (%47,5)	0,678
	Kısmi kontrol	22 (%17,2)	24 (%13,6)	
	Kontrolsüz	47 (%36,7)	69 (%39)	

Çalışmadaki gruplarda sigara maruziyet durumu incelendi. Prenatal sigara maruziyeti mAPI pozitif olan grupta 59 hastada (%33,5) mevcut iken, mAPI negatif olan grupta 51 hastada (%40,2) mevcuttu. Ancak prenatal sigara maruziyeti bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,236$)

Mevcut gruplar arasında şu anda sigara maruziyeti olan hasta sayısı mAPI pozitif olan grupta 79 (%44,9) iken, mAPI negatif olan grupta 60 (%47,2) idi. İstatistiksel olarak p değeri $>0,05$ olduğu için anlamlı bir fark saptanmadı.

Son 1 yılda hastaneye yatan hasta sayıları mAPI pozitif olan grupta 22 (%17,5) iken, mAPI negatif olan grupta 29 (%16,5) bulundu. Son 1 yılda atak geçiren hasta sayıları karşılaştırıldığında mAPI pozitif olan grupta 97 hastanın (%77) atak geçirdiği bulunurken, mAPI negatif olan grupta 141 (%79,7) hastanın atak geçirdiği bulundu. Son 1 yılda hastaneye yatan ve son 1 yılda atak geçiren hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,822$ ve $p=0,576$). GINA’ya göre kontrol durumlarında karşılaştırma yapıldığında, mAPI pozitif olan grupta iyi kontrollü olan 59 hasta (%46,1), mAPI negatif olan grupta ise 84 hasta (%47,5) vardı. Kısmi kontrollü olan mAPI pozitif olan grupta 22 hasta (%17,2), mAPI negatif olan grupta ise 24 hasta (%13,6) vardı. Kontrolsüz olan ise mAPI pozitif olan grupta 47 hasta (%36,7), mAPI negatif olan grupta ise 69 hasta (%39) saptandı. GINA’ya göre

kontrol grupları karşılaştırıldığında yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,678$).



5. TARTIŞMA

Astım; okul öncesi dönemde (≤ 5 yaş) en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Hem tedavi yanıtı hem de prognoz olarak farklı fenotipleri vardır ve hangi hışıltılı çocuğun astım olduğu pratikte yanıtlanması kolay bir soru değildir. Klinisyenlerin, çocukluğun ilerleyen dönemlerinde astım olarak devam edecek hırıltılı çocukları belirleyebilmesine yardımcı olmak için çeşitli prediktif modeller veya klinik risk belirtileri araştırılmıştır. Bu modellerde, epidemiyolojik çalışmalarda, alerjik duyarlılaşma ve ebeveynde astım öyküsü, hırıltılı solunum öyküsü, çocuğun atopik hastalığı, Ig E seviyeleri ve sitokin salınım profilleri gibi astım gelişimiyle ilişkili çeşitli risk faktörleri kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu klinik araçların hiçbiri, çalışma grubundan farklı popülasyonlarda doğrulanamamıştır.

Modifiye astım prediktif indeks orijinal API'nin bazı eksik yönlerini tamamlamıştır. API'de "çok nadiren" den "çok güne" kadar 1 ile 5 arasında ölçeklendirilerek, ≥ 3 skor elde edenleri erken sık hırıltılı solunum kabul etmiştir. Buna karşılık mAPI son 1 yıldaki vizing atak sayısının hatırlanmasını ister. Ayrıca API doktor tarafından teşhis edilmiş alerjik riniti kullanırken, mAPI aeroalerjenlere ve gıdalara alerjik duyarlanmayı göstermek için nicel bir spesifik IgE veya deri prick testini kullanır. 3 yaşındaki bir çocukta pozitif bir mAPI'nin 6-8 yaşında bir çocuktaki astımı öngörmede sensitivitesi %17-19, spesifitesi ise %99-100 aralığındadır.

Bu çalışmada da Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Çocuk Alerji Kliniği'ne başvuran, tekrarlayan vizing nedeniyle takibe alınan, okul öncesi dönemde vizing semptomları başlayan ve koruyucu ilaç başlanan hastalardaki modifiye astım prediktif indeks sıklığı retrospektif çalışma ile belirlendi.

Çalışmaya alınan okul öncesi dönemdeki hastalarımızın yaş ortaması 40,2 ay (16-61) olarak saptanmıştır. Hastalardan mAPI pozitif olan grubun ilk vizing saptanma yaşı 10,4 ay (1,8-19,0) iken, mAPI negatif olan grupta 8,8 ay (1,8-15,8) olarak bulundu. İlk vizing saptanma yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,103$). 2015 yılında Hançerli-Törün ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 0-36 ay arasında vizing atağı geçiren çocuklar araştırıldı. Atopinin ileride astım gelişmesi açısından erken çocukluk çağında güçlü bir prediktif belirteç olduğu vurgulandı. Atopik olan grupta vizing geçirme yaşı ortalaması $11.6 \pm 10,0$ ay, non-

atopik grupta ise $11,1 \pm 8,9$ ay olarak bulundu. Bu çalışmada da vizing yaşları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,890$) (72).

Okul öncesi çocuklarda astım tanısı koyulmasında birçok zorluklar yaşanmaktadır. Bu yaş grubunda astım tanısı olmayan çocuklarda bile öksürük ve vizing gibi semptomlar sıkça görülür. Bu yaş grubunda akciğer fonksiyon testlerinin kullanılır olmaması nedeniyle sık sık astım benzeri semptomlarının olması veya ≥ 2 atak olması, inhaler tedavilerden ve inhaler kortikosteroidlerden fayda görmesi astım tanısının koyulmasına yardımcı olmaktadır. 2014 yılında Kanada’da 13 milyon nüfusun genel sağlık sigortası planından elde edilen veriler kullanılarak, 1993-2000 yılları arasındaki 8 ardışık doğum kohortu hastaneye yatış gereksinimleri, astım tanı yaşı ve sağkalım analizleri incelendi. Kümülatif insidansı %19,1 olan 1.059.511 çocuğun bilgileri kaydedildi ve bunların 201.958’inde 8 yaşından önce astım tanısı koyuldu. Astım tanısında yaşamının ilk 3 yılındaki çocuklarda ortalama yaş 1993-1995 yılları arasında doğanlarda $56,4 \pm 18$ ay iken, 1996-2000 yılları arasında doğan çocuklarda (%19,1’lik kümülatif insidans) $31,2 \pm 24$ ay olarak, daha yüksek astım riskine karşın daha düşük tanı yaşı şeklinde bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$). Yaşamın ilk 8 yılında astım insidansı ardışık kohortlar arasında artmış olmasına rağmen 3 yaş ve üzeri çocuklar arasında stabil kalmıştır ($p<0,0001$) (73). Çalışmamızda ise olguların tanı yaşı mAPI pozitif olan grupta 20,5 ay (8,5-32,5) olarak saptanırken, mAPI negatif olan grupta 19,1 ay (9,1-29,1) olarak bulundu. Tanı yaşı grupları açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Daha önceki çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki farklılıklar örneklem sayısından kaynaklanabilir.

Ebevenyde alerjik hastalık olmasının, çocuklarında da alerjik bir yapıya neden olabileceği araştırmalarda ilgi kaynağı olmuştur. 2007 yılında yapılan bir kohort çalışmasında yenidoğan döneminden 18 aylığa kadar çocuklar izlenmiştir. 813 takibini tamamlayan olgu, 398 takibini tamamlamayan olgu ile karşılaştırıldı ve ebeveyn atopisi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (74). Benzer olarak, bizim çalışmamızdaki 305 olgunun ise 242’sinin (%79,3) ebeveynlerinde alerjik hastalık saptanamazken, 63’ünün (%20,7) ebeveynlerinde alerjik hastalık mevcuttu.

Astım okul öncesi dönemde erkeklerde daha sık görülmektedir. 2007 yılında yapılan Amerika Birleşik Devleti ve 6 Avrupa ülkesini içeren, telefon anketi şeklinde bir çalışma yapıldı. 7251 haneye 1-5 yaş arasında solunumsal şikayetleri olan 9490

çocuk hakkında sorular soruldu. Bu grubun %52'sinin cinsiyeti erkek olarak belirlendi. Olguların 3077 (%32) tanesinde tekrarlayan defa öksürük, vizing ve nefes darlığı şikâyeti kaydedildi. Semptomları olan grupta cinsiyet etkisi minimaldi. Erkeklerin %34'ünde, kızların ise %30'nda semptom mevcuttu. Kız çocuklarda 3 yaşta küçük bir pik vardı ancak erkeklerde böyle bir yaş bağımlılığı saptanmadı. Persistan vizing ise erkeklerde %25, kızlarda ise %23 oranında saptandı (3). Amerika Birlesik Devleti'nde ise 2001-2016 yıllarını kapsayan 0-17 yaş aralığındaki 960 astımlı çocuğun 564 tanesi erkek, 396 tanesi kız idi ve erkeklerdeki bu üstünlük anlamlı olarak bulundu ($p<0,01$) (75). Bizim çalışmamızda ise cinsiyet dağılımı incelendiğinde, mAPI pozifliği olan 128 hastadan 87 hasta (%68,0) erkek iken, 41 hasta (%32) kız idi. Gruplardan mAPI negatif olanında ise 126 hasta (%71,8) erkek iken 51 hasta (%28,2) kız idi. Buna göre her iki grupta da erkek cinsiyet daha sık olmasına rağmen gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,546$).

Hışiltılı çocuklarda ilk değerlendirmede yararlı olan az sayıda laboratuvar tetkiki bulunmaktadır. Laboratuvar testleri ya tanıyı doğrulamak ya da diğer olası teşhisleri ekarte etmek için kullanılmaktadır. Tam kan sayımı, kronik veya sistemik semptomları olan hastalarda önemlidir ve anemi, lökositoz veya lökopeni görülebilir. Eozinofili ise altta yatan bir alerjik süreci destekleyebilmektedir. 2007 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada; 1981-1982 yıllarında bronşiyolit ile hastaneye yatırılan 83 çocuk erişkin döneme kadar takip edildi. Çalışmanın amacı eozinofili ile daha sonra hışiltılı / astım arasındaki ilişkiyi, erişkin yaşlara kadar değerlendirmek ve kan eozinofil düzeylerindeki enfeksiyon kaynaklı değişikliklere dikkat çekmekti. Bronşiyolitler sırasında eozinofiller veya enfeksiyon kaynaklı eozinofillerdeki değişiklikler, takip sırasında herhangi bir yaşta takip eden hışiltılı solunum / astım ile ilişkili değildi (76). Ankara'da 5 yaş altı astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada eozinofil düzeyi %2,8 (1,7-4,5) olarak bulundu (77). Bizim yaptığımız çalışmada ise ortalama eozinofil yüzdesi %0 ile %15,3 arasında değişmekteydi (ortalama %3). Eozinofil sayısı ise en düşük 0, en yüksek ise 1600 saptandı (ortalama 288,6). Olguların ise 225'inde (%73,8) eozinofili saptanmazken; 80'inde (%26,2) ise eozinofil düzeyi %4 veya mikrolitrede 500 hücrenin üzerindeydi.

Beş yaş altı çocuklarda belirgin bir üst solunum yolu enfeksiyonu olmadan sigara ile tetiklenen öksürük ve kötü kontrol ile sigara maruziyetinin birlikteliği, astım ve sigara ile ilgili araştırmalara da yol gösterici olmuştur. 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada Hollanda’da 1996 ve 1997 yıllarında verileri toplanan 3963 olgu prospektif doğum kohortu ile kaydedildi. 8 yaşına kadar yıllık kontrollere gelen 2810 olgu ile veriler tamamlandı. Hamilelik sırasında sigara maruziyeti 2780 olgunun %15,1’inde saptandı. Erken geçici vizing grubunda %19,5, persistan vizing grubunda ise %19,1 oranında görüldü ve vizing fenotiplerinden sadece erken geçici vizing riskini anlamlı derecede arttırdı. Persistan vizing için ise anlamlı bir fark yoktu. Postnatal dönemde çevresel sigara maruziyetleri karşılaştırıldığında; persistan grupta %29,4 oranında görüldü ve tüm vizing fenotipleri için anlamlı bir fark saptanmadı (78). Finlandiya’da yaş ortalaması 5 yıl olan ve astım semptomları olan 121 çocukla yapılan bir çalışmada ebeveynin sigara kullanımı okul öncesi dönemdeki vaka grubunun %33’ünde saptanırken, kontrol grubunun %11’inde saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$) (79). Bizim çalışmamızdaki gruplarda sigara maruziyet durumu incelendiğinde; prenatal sigara maruziyeti mAPI pozitif olan grupta 59 hastada (%33,5) mevcut iken, mAPI negatif olan grupta 51 hastada (%40,2) mevcuttu ve literatürle uyumlu olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,236$). Şu anda sigara maruziyeti olan hasta sayısı mAPI pozitif olan grupta 79 (%44,9) iken, mAPI negatif olan grupta ise 60 (%47,2) idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Beş yaş altı çocuklarda astım atağı akut olarak semptom kontrolünün kaybı olarak tanımlanabilir ve yaşamı tehdit ederek acil başvurusunu veya hastaneye yatırılmasını gerektirebilir. Bazen epizod, atak, alevlenme, akut astım olarak da isimlendirilir. Çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben veya aeroalerjenlerle temas sonrası gelişebilir. Astım atak ile başvuran hastada öncelikle atak şiddeti değerlendirilmeli ve sonrasında tedavisi düzenlenmelidir. 2004 yılında yayınlanan PEAK çalışması çok merkezli, çift kör, randomize, plesebo kontrollü bir kohort çalışmasıdır. Bu çalışmada 285 çocuğun alerjik sensitizasyonu, demografik verileri ve hastaneye yatış sayıları karşılaştırıldı. Her 100 kişiden yılda $6,7\pm0,64$ kişinin hastaneye yatırılmış olduğu bulundu. Verilerin toplanması sırasında ise albuterol kullanımı $1.0\pm1,2$ gün/hafta, gece uyandıran semptom ise $0,5\pm0,7$ gün/hafta

olarak saptandı. Gıda ve aeroalerjen duyalılığı ve albuterol kullanımı, gece uyandıran semptomun olması ve hastaneye yatış sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (80). Yapılan bir başka çalışmada Afro-Amerikalı astımlı hastaların hastaneye yatış sıklığının çok daha fazla olduğu yönündedir (81). Bu farklılıklar etnik kökenlerin farklı olması, alerjik duyarlanmanın farklı olması veya aeroalerjen yoğunluk farkından kaynaklanabilir. 1997 yılındaki bir diğer çalışmada ise 5-12 yaş aralığında 120 ciddi akut astım atağı ile başvuran çocukların albuterol tedavilerine 3, 1 ve 0 doz ipratropium bromür eklenmesiyle yapıldı. Bunlardan 51 olgu hastaneye yatırıldı, 69 hasta ise acilden taburcu edildi. İlk atak yaşı hastaneye yatırılanlarda $3,9\pm3,1$ yıl, taburcu edilenlerde ise $3,4\pm2,7$ yıl olarak saptandı ve anlamlı bir fark yoktu. Başvurudan önceki 2 yıl içerisinde hastaneye yatışları karşılaştırıldığında; hastaneye yatanlarda $1,1\pm1,8$, taburcu olanlarda ise $0,6\pm1,2$ olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Persistan solunumsal semptomları olan hastalardan 3 doz ipratropium bromür alanların %38'i, 1 doz ipratropium bromür alanların %44'ü, hiç almayanların ise %46'ı hastaneye yatırıldı ve bu üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (82). Diğer çalışmalardan farklı olarak 1990 yılında Toronto'da akut astım atağı ile başvuran 200 çocuk kaydedildi. Bunların 134 tanesi hastaneye yatırıldı. Daha önce hastaneye yatış sayıları karşılaştırıldığında, hastaneye yatan hastalarda $2,4\pm3,1$; taburcu edilen hastalarda ise $1,65\pm2,71$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (83). Bizim çalışmamızda da son 1 yılda hastaneye yatan hasta sayıları mAPI pozitif olan grupta 22 (%17,5) iken, mAPI negatif olan grupta 29 (%16,5) bulundu. Son 1 yılda atak geçiren hasta sayıları karşılaştırıldığında ise mAPI pozitif olan grupta 97 hastanın (%77) atak geçirdiği, mAPI negatif olan grupta ise 141 (%79,7) hastanın atak geçirdiği bulundu. Son 1 yılda hastaneye yatan ve son 1 yılda atak geçiren hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,822$ ve $p=0,576$). Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar arasındaki farklılık çalışmaya dahil edilen hasta ve ebeveynlerinin sosyoekonomik düzeylerinin ve eğitim düzeyi farklılığından kaynaklanabilir.

Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) ve GINA, tam fiziksel aktivite ve efor, alevlenmelerin önlenmesi, gündüz veya gece boyunca minimum veya hiç semptom olmaması, normal akciğer fonksiyonu, kurtarma amaçlı β_2 -agonist ilaç kullanılmasının azaltılması ve ilaçlardan en az düzeyde veya hiç yan etki görülmemesi

hedeflerini tanımlar. Astım kontrolünün güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi, astımı etkili bir şekilde yönetmek ve farmakoterapiyi başlatmak ya da değiştirmek için gereklidir. Astım semptomlarını değerlendirmek ve bilginin en güvenilir kaynağını (ebeveyn / bakıcı, çocuk ve / veya sağlık hizmeti sağlayıcısı) belirlemek de dahil olmak üzere, çocuklarda astım kontrolünü değerlendirirken temel zorluklar vardır. Gelişimsel meselelerin, küçük bir çocuğun semptom bildiriminin doğruluğunu etkilediğine inanılmaktadır. Örneğin, bazı çocuklar astım olayları ile zaman arasında ilişki kurmakta güçlük çekebilirler ve astım semptomlarını kabul etmekte isteksiz olabilirler; çünkü anormal semptomları tanımlayamayabilir ya da “normal” olarak algılayabilmektedirler. Bu nedenle, bakım verenlerin sıklıkla çocuklarının semptomlarını değerlendirmeleri istenir. GINA’nın 2016 güncellemesinde astım semptomlarının süresi, aktiviteyi kısıtlaması, rahatlatıcı ilaç gereksinimi ve gece semptomlarına verilen yanıtlara göre; hiçbirinin olmaması kontrollü, 1-2 sorunun “evet” olarak yanıtlanması kısmi kontrollü, 3-4 sorunun “evet” olarak yanıtlanması ise kontrolsüz olarak sınıflandırılmıştır. Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 2013 yılında 5 yaş altı hasta grubunda yapılan bir çalışmada Çocuklar için Solunum ve Astım Kontrol Testi’nin Türkçe versiyonunun adaptasyon, geçerlilik, güvenilirlik ve klinik olarak anlamını ortaya koyan bir çalışma yapılmıştır (77). Bu çalışmada verileri olan 268 olgudan 119 tanesi tamamen kontrollü (%44,4), 44 tanesi iyi kontrollü (%16,4), 34 tanesi kısmen kontrollü (%12,7), 29 tanesi zayıf kontrollü (%10,8) ve 42 tanesi tamamen kontrolsüz (%15,7) olarak bulundu. Hastaların yaş ortalaması $2,44 \pm 1,08$ idi. 2018 yılında yayınlanan 7-17 yaş aralığındaki astımlı çocukların verilerinin kullanıldığı kesitsel bir çalışmada ise FeNO ve birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) karşılaştırıldı (84). GINA’ya göre kontrol gruplarından 45 hasta (%50) kontrollü, 31 hasta (%34,4) kısmi kontrollü ve 14 hasta (%15,6) kontrolsüz olarak saptandı. 2 grupta GINA’ya göre kontrol grupları için FEV1’deki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, FeNO’daki düşme anlamlı düzeyde bulunmadı. Bizim çalışmamızda da mAPI ve GINA’ya göre kontrol düzeyleri karşılaştırıldı ve mAPI pozitif olan grupta iyi kontrollü olan 59 hasta (%46,1); mAPI negatif olan grupta ise 84 hasta (%47,5) vardı. Kısmi kontrollü olan mAPI pozitif olan grupta 22 hasta (%17,2); mAPI negatif olan grupta ise 24 hasta (%13,6) vardı. Kontrolsüz olan ise mAPI pozitif olan grupta 47 hasta (%36,7); mAPI negatif olan

grupta ise 69 hasta (%39) saptandı. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlardaki bu farklılığı çalışmaya alınan hastalardaki tedaviye uyumsuzluk düzeyi açıklayabilir.

Atopi, virus tarafından indüklenen vizing için bilinen bir risk faktörüdür. Tekrarlayan vizing ve atopi hakkında araştırmalar yapılmasına rağmen ilk kez virüsle indüklenen vizing oluşum patolojisi halen açık değildir. Daha önceki çalışmalarda atopinin inflamatuvar yollara neden olabileceği ortaya koyulmuştur. İstanbul’da 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada 0-36 ay arası vizing nedeniyle hastaneye yatırılan 92 çocuktan %11,9’unda deri prick testinde ya da IgE düzeylerinde yükseklik sonucunda atopisinin olduğu anlaşılmıştır. Atopik dermatit, gıda alerjisi veya alerjik rinit ise hiçbir hastada saptanmadı (72). Ankara’da yapılan bir başka çalışmada ise toplamda 268 beş yaş altı çocuktan 27’sinde (%10,1) atopik dermatit, 25’inde (%9,3) aeroalerjen duyarlılığı saptandı (77). 2004 yılında yayınlanan çok merkezli, çift kör, randomize, plesebo kontrollü PEAK kohort çalışmasında 285 çocuğun alerjik sensitizasyonu, demografik verileri ve hastaneye yatış sayıları karşılaştırıldı (80). 244 olgunun %60,7’sinde alerjik sensitizasyon gösterildi. %6,6 (n=16) tanesinde sadece gıda alerjisi, %23,8 (n=69) tanesinde sadece aeroalerjen duyarlılığı, %25,8 (n=63) tanesinde ise her ikisi birden saptandı. Erkek cinsiyet anlamlı derecede herhangi bir alerjene karşı daha duyarlıydı (p=0,04). Bir olgunun alerjene sensitizasyonunun, kendisinde atopik dermatit öyküsünün olması durumunda daha yüksek; ebeveyninde astım öyküsü olması durumunda daha düşük ihtimali bulundu (66.1% ve 51%, P = 0.04). Ayrıca doktor tanılı alerjik rinit ile sensitizasyon (20.3%, n = 30), aeroalerjen ve gıda alerjilerine göre daha fazlaydı. Toplamda 244 çocuğun %90,3’ü mAPI kriterlerini sağladı. Ayrıca her 3 majör mAPI kriteri kohortun %19’u tarafından karşılandı. Ebeveynde astım öyküsü ise anlamlı bir prediktif değer değildi. Etnik köken olarak Afro-Amerikan olanlarda da gıda ve aeroalerjen sensitizasyonu daha fazla bulundu (55.2%, n=16; P=0.01). Bizim yaptığımız çalışmamızda ise olguların 281’inin (%92,1) ebeveynlerinde alerjik rinit saptanmazken; 24 olguda (%7,9) ise vardı. 261’inin (%85,6) ebeveynlerinde astım tanısı yok iken; 44 olgunun (%14,4) ebeveyninde astım tanısı mevcuttu. 62 hastanın deri testinde (%21) aeroalerjen duyarlılığı mevcutken; 233 olguda (%79) ise aeroalerjen duyarlılığı saptanmadı. Sadece 1 olguda (%0,3) 3 majör kriter vardı. Besin atopisi olguların 289’unda (%97,6)

saptanmazken; 7 olguda (%2,4) ise herhangi bir besin atopisi mevcuttu. 177 olguda (%58) mAPI negatif olarak saptanırken, 128 olguda (%42) ise mAPI pozitif olarak saptandı. Verilerdeki bu farklılık etnik köken farklılığından, olguların şehirleri farklı olduğu için çevresel etmenlerden ve alerjik duyarlanma farklılıklarından kaynaklanabilir.

2016 yılında yayınlanan ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada 6-36 ay arası 99 tekrarlayan vizingi olan çocuk ile 47 sağlıklı çocuk yüksek duyarlılık C-reaktif protein düzeyi açısından kesitsel, vaka-kontrol çalışması ile incelendi. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). 46 hastada (%46,5) mAPI pozitif saptandı. Pozitif mAPI olanlarda C-reaktif protein düzeyi negatif olanlara göre daha yüksekti ancak anlamlı bir farklılık bulunmadı (85). Bizim çalışmamızda da mAPI ile ilk vizing yaşı, tanı yaşı, cinsiyet dağılımı, sigara maruziyeti, son 1 yıldaki hastaneye yatış ve atak sayısı ile GINA kontrol durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun nedeni olarak olgularımızın hepsinin ≥ 3 defa vizing geçirmiş olması ve hepsine koruyucu tedavi başlanmış olması olabilir.

Sonuç olarak, astım çocukluk çağıının en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Bu dönemde astım tanısında akciğer fonksiyon testlerinin kullanılamaması ve reversibilitenin saptanamaması nedeniyle astım tanısı daha çok klinik olarak koyulur. Her ne kadar astım sıklığı bu kadar fazla olsa da okul öncesi dönemde iken okul çağı astımını tahmin edebilmedeki bilgiler sınırlıdır. İleriki dönemde astım açısından risk altındaki hastaların belirlenebilmesi için prediktif modeller oluşturulmuştur. Bu indeksler çocukların, solunum kapasitelerinin korunması ve zamanında koruyucu tedavi başlanması açısından önemlidir. Böylece hastalar daha yakından izlenebilecek, daha az atak geçirecek ve daha az toplumsal maliyete neden olacaktır. Bu indekslerden bir tanesi de modifiye astım prediktif indekstir. Biz de çalışmamızda pozitif mAPI sıklığını saptadık. Olgularımızın %42'sinde mAPI pozitif. Ancak bu hastaların klinik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Özetle mAPI, klinisyenlerin risk altındaki çocukları erken tanımasına ve hedefe yönelik önleme stratejilerini belirlemesine yardımcı olabilir. Okul öncesi vizingli çocukların

prognozunun belirlenmesi amacıyla takip çalışmaları yapılarak, mAPI gücünün farklı toplumlarda doğrulanması gerektiği düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

1. Hasta grubunun 213'ü (%69,8) erkek, 92'si (%30,2) kız cinsiyet idi.
2. Çalışmaya 29,2 ile 51,2 ay arasında değişen, ay ortalaması 40,2 olan 305 hasta dahil edildi. Tanı anındaki yaş ortalaması 19,7 ay (8,9-30,5 ay) idi. Hastaların ilk defa vizing saptanma yaşlarının ortalaması ise 9,5 ay (1,8-17,2 ay) olarak bulundu.
3. Olguların allerji kliniği takiplerindeki hastalık süresi ortalaması 30,7 ay (13-60 ay) idi.
4. Yapılan tetkiklerindeki hemogram verilerinde ortalama eozinofil yüzdesi %0 ile %15,3 arasında değişmekteydi (ortalama %3). Eozinofil sayısı ise en düşük 0, en yüksek ise 1600 saptandı (ortalama 288,6).
5. Prenatal sigara maruziyeti 110 hastada mevcut iken (%36,3); şu anda sigaraya maruz kalan hasta sayısı ise 139 (%45,9) idi.
6. Olguların 51'inin (%16,9) son 1 yılda hastaneye yattığı, 238 (%78) olgunun ise son 1 yılda en az bir vizing atağı geçirdiği saptandı.
7. GINA (Global Initiative for Asthma) kontrol durumuna göre 143 hasta (%46,9) iyi kontrollü, 46 hasta (%15,1) kısmi kontrollü, 116 hasta (%38) kontrolsüz olduğu bulundu.
8. Olguların tanı anındaki astım şiddetleri değerlendirildiğinde; 60 olgu (%19,7) intermitan, 179 olgu (%58,7) hafif persistan, 66 olgu ise (%21,6) orta ve ağır persistan olarak saptandı.
9. Toplamda 305 olgunun 242'sinin (%79,3) ebeveynlerinde alerjik hastalık saptanamazken, 63'ünün (%20,7) ebeveynlerinde alerjik hastalık mevcuttu.
10. Olguların 281'inin (%92,1) ebeveynlerinde alerjik rinit saptanamazken; 24 olgunun (%7,9) ebeveynlerinde ise alerjik rinit tanısı mevcuttu.
11. Hastaların 261'inin (%85,6) ebeveynlerinde astım tanısı yok iken; 44 olgunun (%14,4) ebeveyninde astım tanısı mevcuttu.
12. Olguların 273'ünün (%89,5) fizik muayanesinde atopik dermatit bulgusu yok iken; 32 olguda (%10,5) ise atopik dermatit saptandı.
13. Çalışmaya alınan 62 olgunun deri testinde (%21) aeroalerjen duyarlılığı mevcutken; 233 olguda (%79) ise aeroalerjen duyarlılığı saptanmadı.

14. Toplamda 305 olgunun 188'inde (%61,6) majör kriter saptanmaz iken, 97 olguda (%31,8) 1 major kriter pozitifliği, 19 olguda (%6,2) 2 major kriter pozitifliği, 1 olguda (%0,3) ise 3 major pozitifliği saptandı. Modifiye astım prediktif indeks kriterlerine göre majör kriter pozitifliği 117 olguda (%38,4) mevcut iken 188 olguda (%61,6) ise majör kriter pozitifliği yoktu.
15. Modifiye astım prediktif indeks minör kriterlerinden olan soğuk algınlığı olmadan vizing 228 olguda (%75) saptanmazken, 76 olguda (%25) mevcuttu, 1 olguda ise veri eksikliği vardı.
16. Çalışmada eozinofili yüzde 4 üzeri ve mikrolitrede 500 hücre üzeri olması olarak kabul edildi. Olguların ise 225'inde (%73,8) eozinofili saptanmazken; 80'inde (%26,2) ise eozinofil düzeyi %4 veya mikrolitrede 500 hücrenin üzerindeydi.
17. Deri testlerinde ve alerjen spesifik IgE düzeyleriyle tanı koyulan besin atopisi olguların 289'unda (%97,6) saptanmazken; 7 olguda (%2,4) ise herhangi bir besin atopisi mevcuttu. 9 olguda ise veri eksikliği vardı.
18. Çalışmaya alınan 305 olgunun 166'sında (%54,4) herhangi bir minör kriter saptanmaz iken 116'sında (%38) 1 minör kriter, 22'sinde (%7,2) 2 minör kriter ve 1 olguda (%0,3) ise 3 minör kriter pozitifliği mevcuttu. Modifiye astım prediktif indeks kriterlerine göre 282 olguda (%92,5) minör kriter pozitifliği saptanmazken, 23 olguda (%7,5) ise minör kriter pozitifliği mevcuttu.
19. Modifiye astım prediktif indeks pozitifliği 1 majör kriter veya 2 minör kriter pozitifliği olarak belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki olgular göz önüne alındığında 177 olguda (%58) mAPI negatif olarak saptanırken, 128 olguda (%42) ise mAPI pozitif olarak saptandı.
20. Hastalar mAPI'ye göre sınıflandırıldığında gruplar arasında; ilk vizing yaşı, tanı yaşı, cinsiyet, prenatal ve postnatal dönemde sigara maruziyeti, son 1 yıldaki hastaneye yatan ve atak geçiren hasta sayısı ve GINA kontrol durumları için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Vol. 59, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004. p. 469–78.
2. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. J R Soc Med [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2017 Feb 8];103(3):98–106. Available from: <http://jrsm.rsmjournals.com/cgi/doi/10.1258/jrsm.2009.090348>
3. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2007 Aug [cited 2017 Feb 8];42(8):723–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.20644>
4. Kuehni CE, Strippoli M-PF, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. Clin Exp Allergy [Internet]. 2007 Dec [cited 2017 Feb 8];37(12):1738–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2007.02784.x>
5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med [Internet]. 1995 Jan 19 [cited 2017 Feb 8];332(3):133–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199501193320301>
6. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. Lancet (London, England) [Internet]. 2008 Sep 20 [cited 2017 Feb 8];372(9643):1100–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608614518>
7. Sahiner UM, Buyuktiryaki AB, Yavuz ST, Arik Yılmaz E, Cavkaytar O, Tuncer A, et al. The spectrum of aeroallergen sensitization in children diagnosed with asthma during first 2 years of life. Allergy asthma Proc [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2017 Feb 8];34(4):356–61. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1088-5412&volume=34&issue=4&spage=356>
8. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet (London, England) [Internet]. 2003 Jan 4 [cited 2017 Feb 8];361(9351):51–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603121629>
9. Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Feb 8];124(5):903–10-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909010112>
10. Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Arik Yılmaz E, Soyer O, Sackesen C, et al. Recurrent wheezing in the first three years of life: short-term prognosis and risk factors. J Asthma [Internet]. 2013 May 27 [cited 2017 Feb 8];50(4):370–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02770903.2013.770013>

11. Loudon R, Murphy RL. Lung sounds. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1984 Oct [cited 2017 Feb 26];130(4):663–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6385790>
12. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest* [Internet]. 1978 Mar [cited 2017 Feb 26];73(3):399–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/630938>
13. Gong H. Wheezing and Asthma [Internet]. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Butterworths; 1990 [cited 2017 Feb 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250199>
14. Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL. Wheezes. *Eur Respir J* [Internet]. 1995 Nov [cited 2017 Feb 27];8(11):1942–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8620967>
15. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, et al. International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings. *Chest* [Internet]. 1987 Aug [cited 2017 Feb 27];92(2):342–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3508749>
16. Not All That Wheezes is Asthma : Emergency Medicine News. [cited 2017 Feb 27]; Available from: http://journals.lww.com/em-news/Fulltext/2001/08000/Not_All_That_Wheezes_is_Asthma.21.aspx
17. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 Oct 14 [cited 2017 Feb 12];32(4):1096–110. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00002108>
18. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2017 Feb 12];63(11):974–80. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2007.093187>
19. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 May 9 [cited 2017 Feb 12];31(5):974–81. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00153507>
20. Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PLP. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Feb 12];99(1):56–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2009.01508.x>
21. Savenije OEM, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Feb 12];130(2):325–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674912007804>
22. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Glob Initiat Asthma* [Internet]. 2015;148. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf

23. Pedersen S. Preschool asthma — not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* [Internet]. 2007 Feb 2 [cited 2017 Feb 12];16(1):4–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297520>
24. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, Strunk RC, Morgan WJ, Lemanske RF, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009 May [cited 2017 Feb 12];123(5):1077–82, 1082-5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909000037>
25. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2017 Mar 5];104(4):279-83-5, 298. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120609000039>
26. Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus ADME, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Nov 2 [cited 2017 Mar 5];360(9343):1393–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602113912>
27. Williams J V, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jan 29 [cited 2017 Mar 5];350(5):443–50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa025472>
28. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 May 15 [cited 2017 Mar 5];38(10):1341–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/392498>
29. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2001 Dec [cited 2017 Mar 5];1(5):334–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309901001475>
30. Fireman P. The wheezing infant. *Pediatr Rev* [Internet]. 1986 Feb [cited 2017 Mar 5];7(8):247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3331439>
31. Ren CL, Esther CR, Debley J, Sockrider M, Yilmaz O, Amin N, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. [cited 2017 Mar 5]; Available from: <http://www.thoracic.org/about/newsroom/press-releases/journal/wheezing-in-infants.pdf>
32. Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber JH, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* [Internet]. 2013 Apr [cited 2017 Feb 12];68(4):531–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12127>
33. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of

- asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Oct [cited 2017 Feb 12];162(4 Pt 1):1403–6. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.4.9912111>
34. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2017 Mar 5];126(2):212–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674910010341>
 35. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2017 Mar 5];11(3):157–61. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130832-201106000-00002>
 36. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli M-PF, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2017 Mar 5];127(6):1466–72.e6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167491100368X>
 37. Fouzas S, Brand PLP. Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters? *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Mar 5];14(1):46–52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152605421200067X>
 38. Brand PLP. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2017 Mar 5];127(1):293–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674910015794>
 39. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Mar 5];46(12):1175–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.21493>
 40. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 Sep 20 [cited 2017 Mar 5];372(9643):1058–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608614476>
 41. National Asthma Education and Prevention Program G, Kiley J. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2017 Mar 5];120(5 Suppl):S94–138. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907018404>
 42. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 May 11 [cited 2017 Feb 12];354(19):1985–97. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa051378>
 43. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, et al. Evaluation of

- the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Mar 5];1(2):152–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219812000232>
44. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* [Internet]. 2003 Nov [cited 2017 Mar 5];22(5):767–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14621083>
 45. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, Silverman M, Gaillard EA, Spycher BD, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Mar 5];133(1):111–118.e13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674913009111>
 46. Vial Dupuy A, Amat F, Pereira B, Labbe A, Just J. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: the persistent asthma predictive score. *J Asthma* [Internet]. 2011 Dec 24 [cited 2017 Mar 5];48(10):1015–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02770903.2011.626481>
 47. Devulapalli CS, Carlsen KCL, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2017 Mar 5];63(1):8–13. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2006.060616>
 48. Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D, Levie D, Wijga A, Koppelman GH, et al. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms: Validating and updating the PIAMA risk score. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Mar 5];132(6):1303–1310.e6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167491301066X>
 49. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2017 Mar 5];65(9):801–7. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2009.126912>
 50. van der Mark LB, van Wonderen KE, Mohrs J, van Aalderen WMC, ter Riet G, Bindels PJE. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. *Prim Care Respir J* [Internet]. 2014 Mar 5 [cited 2017 Mar 5];23(1):52–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/pcrj20143>
 51. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kaley I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Feb [cited 2017 Feb 12];113(2):e87-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754977>
 52. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Adams NP, editor. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2005 Jan 25 [cited 2017 Feb 12];(1):CD002738. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002738.pub2>

53. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2017 Feb 12];171(4):315–22. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200407-894OC>
54. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* [Internet]. 2009 Oct [cited 2017 Feb 12];64(10):1463–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2009.02134.x>
55. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF, et al. Daily or Intermittent Budesonide in Preschool Children with Recurrent Wheezing. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Nov 24 [cited 2017 Feb 12];365(21):1990–2001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111718>
56. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Sep [cited 2017 Feb 12];108(3):E48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533366>
57. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2017 Feb 12];120(5):1043–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907017265>
58. Buyuktiryaki AB, Civelek E, Can D, Orhan F, Aydogan M, Reisli I, et al. Predicting hospitalization in children with acute asthma. *J Emerg Med* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Feb 12];44(5):919–27. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467912014254>
59. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* [Internet]. 1995 Aug [cited 2017 Feb 12];96(2 Pt 1):224–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7630674>
60. Vuillermier P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. Vuillermier P, editor. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jul 19 [cited 2017 Feb 12];(3):CD005311. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005311.pub2>
61. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2017 Feb 12];175(4):323–9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200510-1546OC>
62. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2017 Feb 12];122(6):1127–1135.e8. Available from:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674908017247>
63. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2017 Feb 12];60(9):740–6. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2005.040444>
 64. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta₂ - agonists for initial treatment of acute asthma in children. In: Griffiths B, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Feb 12]. p. CD000060. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966133>
 65. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 Feb 12];1(4):301–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429155>
 66. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJD, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 22 [cited 2017 Feb 12];360(4):339–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0808907>
 67. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 May 11 [cited 2017 Feb 12];354(19):1998–2005. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa054692>
 68. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* [Internet]. 1993 Jan [cited 2017 Feb 12];68(1):85–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435016>
 69. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* [Internet]. 1999 Jan [cited 2017 Feb 12];88(1):42–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10090546>
 70. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 22 [cited 2017 Feb 12];360(4):329–38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804897>
 71. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* [Internet]. 1986 Jan [cited 2017 Feb 12];61(1):15–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513715>
 72. Hançerli-Törün S, Özçeker D, Uysalol M, Tamay Z, Şık G, Somer A, et al. Predictive factor for first wheezing episode. *Turk J Pediatr* [Internet]. [cited 2018 Mar 26];57(4):367–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186699>

73. Radhakrishnan DK, Dell SD, Guttmann A, Shariff SZ, Liu K, To T. Trends in the age of diagnosis of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Mar 26];134(5):1057–1062.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985402>
74. Yang KD, Ou C-Y, Chang J-C, Chen R-F, Liu C-A, Liang H-M, et al. Infant frequent wheezing correlated to Clara cell protein 10 (CC10) polymorphism and concentration, but not allergy sensitization, in a perinatal cohort study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2018 Mar 26];120(4):842–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716718>
75. Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, Garbe PL, Breyse PN. *Vital Signs : Asthma in Children — United States, 2001–2016*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2018 Mar 26];67(5):149–55. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6705e1.htm?s_cid=mm6705e1_w
76. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy asthma Proc* [Internet]. [cited 2018 Mar 26];28(2):163–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479599>
77. Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Yavuz ST, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Soyer OU, et al. Validation of the Turkish version of “Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)” questionnaire. *J Asthma* [Internet]. 2013 Dec 2 [cited 2018 Mar 26];50(10):1096–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977870>
78. Caudri D, Savenije OEM, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Mar 26];43(12):1395–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261948>
79. Lajunen K, Kalliola S, Kotaniemi-Syrjänen A, Sarna S, Malmberg LP, Pelkonen AS, et al. Abnormal lung function at preschool age – asthma in adolescence? *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018 Mar 6 [cited 2018 Mar 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522812>
80. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2018 Mar 26];114(6):1282–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577824>
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Asthma mortality and hospitalization among children and young adults--United States, 1980-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 1996 May 3 [cited 2018 Mar 26];45(17):350–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8604212>
82. Schuh S, Johnson D, Stephens D, Callahan S, Canny G. Hospitalization patterns in severe acute asthma in children. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 1997 Mar [cited 2018 Mar 26];23(3):184–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094726>

83. Kerem E, Tibshirani R, Canny G, Bentur L, Reisman J, Schuh S, et al. Predicting the Need for Hospitalization in Children with Acute Asthma. *Chest* [Internet]. 1990 Dec 1 [cited 2018 Mar 26];98(6):1355–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216409323>
84. Salviano LD da S, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACC da, Campos H da S, March M de FP. ASSOCIATION BETWEEN FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE AND SPIROMETRY DATA AND CLINICAL CONTROL OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 26];36(1):8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29412429>
85. Bostanci I, Ozmen S, Susam Sen H, Misirlioglu Dibek E, Zorlu P. Importance of high sensitivity C-reactive protein in the evaluation of wheezing in children. *Pediatr Int* [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Mar 26];58(11):1101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946351>