

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

ÜÇ YAŞINDAN ÖNCE TEKRARLAYAN HIŞILTI İLE
BAŞVURAN ÇOCUKLARIN KLİNİK İZLEMİ VE ALTI
YAŞINDAN SONRA DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ramazan KEÇECİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İsmail REİSLİ

KONYA

2011

İÇİNDEKİLER

	sayfa
1. KISALTMALAR.....	v
2. TABLO DİZİNİ.....	vi
3. ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
4. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
5. GENEL BİLGİLER.....	3
5.1. HIŞILTININ TANIMI.....	4
5.2. HIŞILTI FENOTİPLERİ.....	5
5.2.1.GEÇİCİ ERKEN HIŞILTI.....	6
5.2.2.NON ATOPİK HIŞILTI.....	7
5.2.3.ATOPİK HIŞILTI.....	7
5.3.SÜT ÇOCUKLARINDA HIŞILTI NEDENLERİ.....	8
5.3.1.İNFLAMATUAR OLAYLAR.....	9
5.3.1.1.Astım	
5.3.1.2.Kistik fibroz	
5.3.1.3.Bronkopulmoner displazi	
5.3.1.4.Bronşiektazi	
5.3.2.ENFEKSİYONLAR.....	9
5.3.2.1.Trakeit	
5.3.2.2.Bronşiolit	
5.3.2.3.Pnömoni	
5.3.2.4.Tüberküloz	
5.3.3.KONJENİTAL MALFORMASYONLAR.....	12
5.3.4.GASTROÖZAFAGEAL REFLÜ.....	13
5.3.5.TRAKEABRONŞİAL BASI.....	14
5.3.5.1.Yabancı cisim	
5.3.5.2.Lenfadenopati	
5.3.5.3.Mediastinel tümörler	
5.3.6.ÜST SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI.....	15
5.3.7.EKSTRATORASİK HASTALIKLAR.....	16
5.3.8.ASPİRASYON SENDROMLARI.....	16
5.4.ATOPİ.....	16

5.5.ALLERJİK HASTALIKLARIN TEMEL ELEMANLARI	17
5.5.1.ALLERJENLER	17
5.5.2.T HÜCRELER	17
5.5.3.IgE VE IgE RESEPTÖRLERİ	18
5.5.4.EOZİNOFİLLER	19
5.5.5.MAST HÜCRELER/BAZOFİLLER	19
5.5.6.ALLERJİK ENFLAMASYONDA EFEKTÖR MEKANİZMALAR	20
5.5.7.MAST HÜCRE AKVİVASYONU ERKEN VE GEÇ ALLERJİK REAKSİYON	20
5.5.8.REMODELİNG (YENİDEN YAPILANMA)	21
5.6.ATOPİNİN GENETİK TEMELİ	21
5.7.ALLERJİK HASTALIKLARIN TANISINDA KULLANILAN İNVİTRO VE İNVİVO YÖNTEMLER	23
5.7.1.ALLERJİK HASTALIKLARDA TANI	23
5.7.2.LABARATUAR TANI YÖNTEMLERİ	23
5.7.2.1.İNVİTRO YÖNTEMLER	23
5.7.2.1.1.Total eozinofil sayısı	
5.7.2.1.2.Nazal smearde eozinofili	
5.7.2.1.3.Serum IgE düzeyi	
5.7.2.1.4.Serumda allerjene spesifik IgE düzeyi	
5.7.2.2.İNVİVO YÖNTEMLER	25
5.7.2.2.1.Allerji deri testleri	
5.7.2.2.2.Akciğer fonksiyon testleri	
5.7.2.2.3.Provakasyon testleri	
5.7.2.2.4.Soluk havasında Nitrik Oksit ölçümü	
5.8.OKUL ÇAĞINA KADAR HIŞILTININ DEVAM ETMESİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	26
5.8.1. ERKEN ALLERJİK DUYARLANMA	26
5.8.2. VİRAL ENFEKSİYONLAR	27
5.8.3. GENETİK ÇEVRE ETKİLEŞİMİ	27
5.8.4. İNTRAUTERİN DÖNEMDE SİGARA İLE KARŞILAŞMA	27
5.8.5. SİGARA DUMANINA MARUZİYET	28
5.8.6. ANNE SÜTÜ	28
5.8.7. ERKEK CİNSİYET	28
5.8.8. PREMATURİTE VE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI	29
5.8.9. ANNE YAŞININ KÜÇÜK OLMASI VE HİPERTANSİYON	29

5.8.10. SOSYOEKONOMİK DURUM.....	29
5.8.11. AİLEDE ATOPI.....	29
5.8.12. KREŞE GİRME.....	30
5.8.13. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLARIN ETKİSİ.....	31
5.9.HIŞILTI AĞIRLIK SKORLAMASI VE ASTİM TAHMİN İNDEKSİ İLE PROGNOZ.....	31
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
7. BULGULAR.....	34
8. TARTIŞMA.....	47
9. SONUÇLAR.....	56
10. ÖZET.....	59
11. ABSTRACT.....	61
12. KAYNAKLAR.....	63
13. TEŞEKKÜRLER.....	70

1. KISALTMALAR

SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
CMV	: Sitomegalo Virüs (Cytomegalovirus)
IgE	: Immunglobulin E
IgA	: Immunglobulin A
PEF	: Zirve Ekspirasyon Akımı (Peak Ekspiratory Flow)
BHR	: Bronşial Hiperreaktivite
FEV1	:1. Saniye Zorlu Ekspirasyon Akımı (Force Ekspiratory Flow 1)
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Tbc	: Tüberküloz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
EKG	: Elektrokardiyografi
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
ASD	: Atrial Septal Defekt
GÖRH	: Gastroözafageal Reflü Hastalığı
LAP	: Lenfadenopati
Th1	: T Helper 1
Th2	: T Helper 2
IL	: Interlökin
TGF β	: Transforming Growth Faktör Beta
FCϵRI	: IgE'nin Yüksek Affiniteli Reseptörü
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
ECP	: Eozinofilik Katyonik Protein
GMCSF	: Granulosit Monosit Koloni Stimulan Faktör
MHC	: Major Histocompatibility Kompleks
LTC4	: Lökotrien C4
PGD2	: Prostoglandin D2
İNF	: İnterferon
HLA	: Human Lenfosit Antijen
NO	: Nitrik Oksit

2. TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Süt çocuklarında hışıltı nedenleri

Tablo 2: Mediastinal kist ve tümörlerin yerleşimi

Tablo 3: Hışıltı fenotiplerine göre cinsiyet dağılımı

Tablo 4: Hışıltı fenotiplerinin hışıltı başlama yaşı ve değerlendirme yaşı açısından karşılaştırılması

Tablo 5: Hışıltı fenotiplerinin atak sayısı ve tedavi süresi açısından karşılaştırılması

Tablo 6: Hışıltılı solunum ve ailede astımın ilişkisi

Tablo 7: Hışıltılı solunum ile prematurite ve sezeryan ile doğumun ilişkisi

Tablo 8: Hışıltılı solunum ile sigaranın ilişkisi

Tablo 9: Hışıltılı solunum ile allerjik rinit ve atopik dermatitin ilişkisi

Tablo 10: Hışıltılı solunum ile kreşe gitme, evde hayvan besleme, mekanik ventilatör tedavisi ve reversibilite testi ilişkisi

Tablo 11: Hışıltı fenotiplerinin başvuru anı ve altı yaşından sonraki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Astım için risk faktörleri

Tablo 13 : Çalışmamızın astım tahmin indeksi verilerinin karşılaştırılması

3. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: T hücre farklılaşması

Şekil 2: Tekrarlayan hışıltılı çocukların hışıltı fenotipleri

Şekil 3: Hışıltı atağını tetikleyen faktörler

Şekil 4: Tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocuklardaki prick testi ve spesifik IgE ile gösterilmiş allerjenlerin oranları

4. GİRİŞ ve AMAÇ

Hışiltı (vizing), genellikle alt solunum yollarında oluşan inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeniyle daralmış bronş duvarlarından havanın girip çıkarken çıkarttığı sestir. Küçük hava yollarında daralmayı gösteren çoğunlukla ekspiratuar, nadiren inspiryumda da duyulan, genellikle ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği, çıplak kulakla da işitilebilen müzikal, ıslık sesi olarak tanımlanmaktadır.

Hışiltı okul öncesi çocuklarda çok yaygındır. Üç yaşına kadar her üç çocuktan biri en az bir hışiltı atağı geçirir. Altı yaşına kadar ise bu oran %50'e çıkar (1).

Hışiltı tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir, uzun sürebilir veya tekrarlayan ataklar şeklinde görülebilir. İki yaş altındaki çocuklarda üç veya daha fazla hışiltı atağı, yineleyen hışiltı olarak tariflenmektedir (2).

Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan hışiltı nedenleri içerisinde astım gibi inflamatuar olaylar, enfeksiyonlar, doğumsal malformasyonlar, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, üst solunum yolu hastalığı, ekstratorasik hastalıklar, aspirasyon sendromları gibi pek çok neden yer almaktadır (3).

Hışiltı astımın da en önemli klinik bulgusudur. Hışiltı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Süt çocukluğu döneminde hışiltı atakları geçiren çocukların bir kısmında ileride astım gelişmektedir. Altı yaş altında astım tanısı koymak bu yaş grubunda hışiltıyla ilişkili değişik fenotipler nedeni ile zordur. Büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Çocuklardaki hışiltılı solunum için "astım" teriminin kullanılmasının önemli sonuçları olduğundan, bu hastalık persistan ve tekrarlayan hışiltılı solunuma neden olan diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir. Bu nedenle erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışiltı ile başvuran çocukların altı yaşından sonra tekrar değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü, erken çocukluk döneminde farklı patogeneze ve prognozlara sahip hışiltı fenotipleri olduğu gösterilmiştir (4).

Son yıllarda özellikle ilk yaşlardaki hışiltılı hastalık epidemiyolojisi konusunda bilgilerimiz çok artmıştır. Hamilelikte yada doğumda başlayan ve okul çağına kadar devam eden çalışmalar bu hastalığın risk faktörleri ve prognozu hakkında yeni bakış açıları sağlamıştır. Bununla birlikte altı yaş altındaki tekrarlayan hışiltılı atak geçiren çocukların hangilerinin ileride astım olacağı konusu halen tartışmalıdır.

Bu çalışmada amacımız, yaşamın ilk üç yılında tekrarlayan hışıltı ile başvuran, doğumsal malformasyon, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, aspirasyon sendromları, kalp yetmezliği, kistik fibroz, immun yetmezlik gibi hastalıkların (öykü, muayene ve ileri incelemelerle) dışlandığı çocuklarda, hışıltının gidişatını göstermek, altı yaş sonrasına kadar hastalığın seyrini izlemek, altı yaş sonrasında retrospektif olarak hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri doğrultusunda hışıltının kalıcılığındaki risk faktörlerini ortaya çıkarmak, hışıltı fenotiplerinin görülme sıklığı ve astım ile ilişkisini belirlemektir. Böylece bu çocuklardan hangisinin gelecekte astım olacağını ayırt etmek ve erken müdahale stratejileri geliştirilerek hastalığın doğal seyrini değiştirmek mümkün olabilecektir.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. HIŞILTININ TANIMI

Hışiltı bronş duvarlarında türbülant akım sonucu oluşan yüksek frekanslı müzikal bir sestir. Solunum yollarının izole veya farklı bölgelerinin daralması sonucunda, hastanın soluk verme çabası ile darlığın açılması sırasında hava akımının geçmekte olduğu geniş bronş duvarının ani titreşimi ile oluşan çıplak kulakla da duyulabilen bir sestir. Ekspiryumda atmosfer basıncına kıyasla toraks içi basınç yükselir. Bu nedenle toraks içinde bulunan hava yolları çökme eğilimindedir ve hışiltı oluşur. Kısmi hava yolu darlığı varsa hışiltı ancak ekspiryum sonunda duyulur.

Hışiltı sadece çocukluk yaş grubunda değil her yaşta görülmektedir. Ancak küçük çocuklar birtakım faktörler sebebiyle hışiltıya daha yatkındır. Periferik hava yolu direncinin yüksek olması, elastikiyet basıncının az olması, hava yollarının erken kapanması, kollateral ventilasyonun az olması, diyaframın çabuk yorulması, göğüs kafesinin stabil olmaması ve immun sistemin tam olarak olgunlaşmaması bu faktörlerden bilinenleridir (5).

Hava akımı üç formda oluşur. Hava akımının büyüklüğüne bağlı olarak laminar, türbülant yada transizyonel. Laminar akım asıl olarak santral havayollarında oluşur. Türbülant akım mukosilier klirens mekanizmaları ile birlikte inhale parçacıkların filtrasyonu kolaylaştırır. Bebeklerde proksimal havayolu çapı erişkinlere kıyasla belirgin olarak azalmış olduğundan daha az türbülant akım vardır. Bu durum parçacıkların daha az etkili filtrasyonu ve klirensine yatkınlık yaparak havayolu tıkanıklığına sebep olur. Poseuille kanununa göre alveollerdeki havanın akışı tanımlandığında, bir tüpten geçen havaya karşı olan direnç, tüpün yarıçapı ile dördüncü dereceden ters orantılıdır. Bu sebeple küçük havayollarının yarıçapını azaltan her türlü hastalık hava akımı direncindeki artışa bağlı olarak obstruksiyonda artmaya sebep olabilir. Altı yaşa kadar olan çocuklarda, periferik hava yolları total solunum resistansının ortalama %50'sini oluşturur. Bu dönemde akciğerin kompliyansı da azaldığından bronşiolit gibi küçük hava yollarını etkileyen hastalıklarda kolaylıkla periferik hava yolu obstruksiyonu oluşur (5,6).

Süt çocuklarında periferik hava yolları orantısız bir şekilde dardır, bu nedenle obstruksiyon durumlarında hava akımı direnci çok daha fazla artar. Aynı zamanda hava yollarının açık kalmasını sağlayan elastinin eksik olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle negatif basınçla birlikte bronşlar daha kolay kollabe olur. Bu da, solunum işini arttırarak hışiltıya neden olur (7).

Bebeklikte küçük hava yollarının çapı küçüktür ve alveol sayıları erişkinlerin ancak yarısı kadardır, özellikle iki yaşından sonra alveol sayısında ve küçük hava yollarının çapında hızlı bir artış görülür. Bu nedenle hışıltı, çocuk büyüdükçe azalan bir durumdur (5).

Hışıltı, hastalarda tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir. Uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Bu nedenle hışıltılı çocuk tanımlanırken hışıltının üç veya daha fazla atak şeklinde gelişmesi yineleyen hışıltı olarak tanımlanmaktadır (2).

5.2. HIŞILTI FENOTİPLERİ

Çocuklardaki hışıltının seyri oldukça heterojendir. Epidemiyolojik çalışmalardan çıkarılabilecek en önemli bilgi, erken çocukluk dönemindeki hışıltının farklı kategorilere ayrılabilmesidir. Bunlara hışıltı fenotipleri denir. Fenotip bir hastalığın oluşum mekanizmasını anlamada, hastalığın takibinde faydalı özelliklerin topluluğudur. Fenotipler etyoloji, patofizyoloji ve tedaviye yanıtına göre ayrılırlar. Doğumdan itibaren olan uzun süreli izleme dayalı (kohort) çalışmalardan elde edilen veriler çocuklarda hışıltının değişik fenotipleri olduğunu göstermektedir (4).

Okul öncesi hışıltı fenotipleri hışıltının başlama zamanı, süresi, atopik durum ve semptom özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Ancak klinik pratikte, bu fenotipler arasında her zaman tam olarak ayırım yapılamayabilir ya da fenotipler arasında üst üste binme ve birbirine geçişler olabilir. Ancak hayatın ilk yıllarında olan hışıltının gidişatını gösterme ve hışıltının kontrolü sağlayacak hedeflerin belirlenebilmesi için çok zor olsa da bu ayırım yapılmaya çalışılmalıdır (4).

Okul öncesi yaş grubunda farklı fenotiplerin tanımlanmasını sağlayan ilk doğum kohortu, Tucson' da Martinez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Mayıs 1980 ve Eylül 1984 yılları arasında doğan 1246 çocuk astım gelişimi ve risk faktörleri açısından takibe alınmış ve prospektif olarak 3,6,11,13 yaşlarında değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda, hışıltı fenotipleri; geçici erken hışıltı, atopik olmayan hışıltı, atopik hışıltı ve hışıltısı olmayan çocuklar şeklinde gruplandırılmıştır (8). Bu çalışmanın verileri doğrultusunda belirlenen hışıltı fenotipleri halen kabul görmektedir.

5.2.1. GEÇİCİ ERKEN HIŞILTI:

İlk üç yaşta viral enfeksiyon ile en az bir hışıltı atağı olup, altı yaşta hışıltısı olmayan çocuklar bu hışıltı fenotipinde değerlendirilir. Genellikle ilk semptomu viral enfeksiyonlarla olan hışıltıdır (9).

Atopi ve eozinofilik infiltrasyon bulunmaz. Ailede astım öyküsü yoktur. Bebeklikte atopik dermatit tanısı almamışlardır. Kanda eozinofil artışı yoktur. Total IgE düzeyleri normal sınırlardadır. İlerleyen yaşlarda bronş hiperreaktivitesi veya PEF değişkenliği göstermezler. Böyle hastalarda solunum yollarının gelişimi intrauterin dönemde olumsuz yönde etkilenmiştir ve sağlıklı bebeklere göre daha düşük solunum fonksiyon testleri (SFT) değerleri ile doğarlar. Bu çocukların doğumda solunum yollarının dar olduğu ve bu nedenle hışıltıya yatkın oldukları ileri sürülmektedir (10). Solunum fonksiyon testi değerleri düşük saptananların, büyüme eğrileri de geri kalmaktadır (11). Gebelikte içilen sigara, doğum sonrası sigara maruziyeti, anne yaşının küçük olması, annede hipertansiyon olması, düşük doğum ağırlığı, prematürelilik ve kreşe gitme bu fenotip için risk faktörlerini oluşturmaktadır (1, 12).

Bu çocuklar büyüdükçe solunum yollarının boyutları da değişir ve artık viral enfeksiyonlar hışıltıya neden olmaz. Ancak SFT'leri hiçbir zaman yaşlılarını yakalayamaz.

5.2.2. NON ATOPIK HIŞILTI (GEÇ BAŞLANGIÇLI HIŞILTI) :

Bu hışıltı fenotipinde de hışıltı atakları viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Solunum yolu tonusunun kontrolünde bir değişiklik olduğu ve bu nedenle viral enfeksiyonlar sırasında solunum yolu obstruksiyonu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Semptomlar normal olarak okul çağı boyunca ve çocukların büyük bir bölümünde 13 yaşına ulaşıldığında da devam etmektedir. İki yaşından küçük çocuklarda hışıltılı solunum ataklarının nedeni genellikle respiratuar sinsitiyal virüstür (RSV). Okul öncesi çağıdaki daha büyük çocuklarda ise diğer virüsler ön plana çıkar (10,13).

Erken dönemde alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı hışıltı atağı geçiren çocukların bir kısmı 3 yaşından sonra da hışıltı geçirmeye devam eder. TUCSON Solunum Çalışma Grubu alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 472 çocuktan %43.9 'unda RSV, %14.4 'ünde Parainfluenza virüs, %14.4 ünde diğer etkenleri (Adenovirüs, İnfluenza, Klamidya, CMV, Rinovirüs, bakteri, mikst etkenler) saptamıştır (8,10).

Atopik olmayan hışıltılı çocuklarda atopik dermatit, deri testlerinde pozitiflik veya bronşial hiperreaktivite saptanmamıştır. Bazılarında ailede astım öyküsü (özellikle annede) bildirilmiştir. Hışıltı ataklarında periferik kan eozinofil yüzdeleri normal, serum IgE düzeyleri ise atopik persistan hışıltısı olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çocuklarda farklı olarak artmış PEF değişkenliği gözlenmiştir. Bu yüzden primer patolojinin hava yolu tonus kontrol bozukluğu olduğu düşünülmektedir.

5.2.3. ATOPIK HİŞİLTİ (ATOPIK ASTIM)

İlk üç yaşta hışıltı atağı geçirip altı yaşında hışıltısı devam edenler bu gruba girmektedir (1). Risk faktörleri arasında annede astım, annenin sigara içmesi, allerik rinit, bir yaş altı ekzema , erkek cinsiyet ve hispanik etnik köken (İspanyol kökenli, Latin Amerikalı) yer alır (14, 15). Bu çocuklar hiç hışıltı atağı geçirmeyenlere göre dokuz aylık iken belirgin IgE yüksekliğine sahiptirler ve daha atopiktirler. Bununla birlikte kordon kanındaki serum IgE düzeyi ile atopik hışıltı arasında ilişki saptanmamış olup bu durumdan hayatın ilk bir yılındaki IgE aracılı duyarlanma sorumlu tutulmuştur (1). Süt çocukluğu döneminde solunum fonksiyonları hışıltı atağı geçirmeyenlerle benzerdir. Fakat altı yaşlarındayken ve erken ergenlik döneminde SFT değerlerinde azalma gözlenir (15).

Atopik hışıltısı olanlar herhangi bir yaşta semptomatik olabilirler. Fakat genelde altı yaşından önce ilk semptom görülür ve altı yaşlarında en az bir solunum yolu allerjenine duyarlılık kazanırlar (1, 16).

Atopi özellikle on yaşından önce tespit edilmişse, geç ortaya çıkan ve persistan hışıltı gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (17,18,19). Toelle ve ark çocukluk döneminde hışıltısı olanlarda geri dönüşümlü havayolu obstruksiyonu, BHR ve atopisi olanların erişkin dönemde sıklıkla astımla ilgili problemleri ortaya çıktığını bulmuştur (20). Çocukluk çağında tekrarlayan hışıltı görülenlerde serum IgE yüksekliği ve/veya lokal aeroallerjenlere duyarlanma varsa astım ile güçlü bir ilişkisi vardır (21,22). Hışıltısı olan fakat atopisi olmayan çocukların %90'ında okul çağında semptomlar kaybolmuş, puberte de normal pulmoner fonksiyonlar saptanmıştır. Aksine perennial allerjenlerle duyarlanma (ev tozu veya kedi ve köpek tüyü) ilk üç yaşta gelişirse FEV1'de azalmaya sebep olurken, BHR' de okul çağında artmaya sebep olur (23).

TCSR (TUCSON)' da hastalar semptomların başlama yaşına göre üç yaşından önce ve sonra olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Üç yaşından önce semptomu başlayanlarda 6, 11 ve 16 yaşında düşük pulmoner fonksiyon ve yüksek serum IgE düzeyi tespit edilmiştir (24).

Atopik ebeveynleri olan ve atopisi olan çocukların üç yaş civarında respiratuvar semptomlar olmasa bile pulmoner fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir (25).

Bu nedenle semptomların ve allerjik duyarlanmanın erken olması hastalığın ağır seyretmesi ve pulmoner fonksiyonlarda ciddi azalma olması için en önemli risk faktörüdür. Erken allerjik duyarlanmanın astım gelişimi için genetik bir yatkınlık oluşturduğu söylenebilir (1,15,23).

5.3. SÜT ÇOCUKLARINDA HIŞILTI NEDENLERİ

Süt çocuklarında hışıltılı solunum nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz (Tablo 1), (3).

Tablo 1: Süt Çocuklarında Hışıltı Nedenleri

1- İNFLAMATUAR DURUMLAR

Astım

Kistik fibroz

Bronkopulmoner Displazi

Bronşiektazi

2- ENFEKSİYONLAR

Trakeit

Bronşiolit

Pnömoni

Tüberküloz

3- KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

Vasküler ring

Solunum yolu anomalileri

Özafageal kist

Trakeaözafageal fistül

4- GASTROÖZAFAGEAL REFLÜ

5-TRAKEOBRONŞİAL BASI

Yabancı cisim

Lenfadenopati

Mediastinal tümörler

6- ÜST SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI

Adenotonsiller hipertrofi

Rinosinuzit

Postnasal drip sendromu

7- EKSTRATORASİK HASTALIKLAR

8- ASPIRASYON SENDROMLARI

5.3.1. İNFLAMATUAR DURUMLAR

5.3.1.1. ASTİM

GINA (Astım İçin Küresel Yaklaşım)'nın rehberleri astımı değişken ve tekrarlayıcı semptomları olan, havayolu darlığı sonucu hışıltı, bronşial hipereaktivite ve inflamasyon zemini ile karakterize kronik yaygın bir havayolu hastalığı olarak tanımlar (26).

Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı cevabıyla ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın, ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü bir hava yolu tıkanıklığı özelliğindedir. Klinik öyküde öne çıkan, sıklıkla öksürüğün eşlik ettiği ve özellikle gece ortaya çıkan ataklarla seyreden nefes darlığı ve hışıltıdır (26).

Astım kelimesi Yunanca'da "zorlu üfleme" anlamına gelmektedir. İlk kez 1769 yılında John Millar çocuklarda astımı tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılda yapılan çalışmalarla astımın hava yolu düz kaslarının kasılması sonucu oluştuğu kabul edilmiş, fakat etyoloji belirlenememiştir. Son 20 yılda astımın patofizyoloji, immünoloji ve farmakolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hastalık hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Astım, tekrarlayan ataklar ile kendini gösteren kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Astımda solunum yollarının şişmesi ve tıkaçların oluşması sonucu havanın akciğerlere girip çıkması engellenir. Hastalar ataklar arasında kendilerini iyi hissederler. Ataklar sırasında öksürük, göğüste sıkışma hissi, solunumda hızlanma, hışıltı ve nefes darlığı olur. Astımlı hastalar çevredeki birçok maddeye astımlı olmayanlara göre daha duyarlıdır. Bu uyaranlar hastalarda hışıltı ve öksürüğe yol açar (27).

5.3.1.2. KİSTİK FİBROZ

Kistik fibrozis çocuklarda ve erişkinlerde görülen kalıtsal ve birden çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Başlıca özellikleri havayollarının obstruksiyonu ve enfeksiyonu, sindirim bozuklukları ve onun sonuçlarıdır. Amerikadaki insidansı beyazlarda 1/3500 siyahlarda 1/17000 iken Türkiyedeki insidansı 1/3000 olarak bildirilmiştir (28). Kistik fibroz otozomal resesif olarak kalıtılır ve saptanan gen mutasyonlarının hepsi 7. kromozomun uzun kolundaki tek bir lokusta yer alır. Baskın patogenetik özellik epitelize yüzeylerin disfonksiyonudur. Akciğer, pankreas ve diğer organ tutulumlarında değişiklik görülmesinden mutasyonel heterojenite sorumlu tutulmaktadır. Hastaların çoğu tekrarlayan tedaviye direçli yada ilerleyici solunum yolu enfeksiyonlarına ait semptomlar ve büyüme

geriliği ile başvurmaktadır. Hayatın ilk haftalarında kronik öksürük, hışıltı, tekrarlayan pnömoni ve solunum sıkıntısı gibi sebat eden respiratuar belirtiler ile fark edilirler. Tanı ter testi ile terde klor miktarının 60 mEq/l'den yüksek saptanması ile konulur (29).

5.3.1.3. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ

Bronkopulmoner displazi (BPD), mekanik ventilasyon ve suplemer oksijen desteği gereken bebeklerde akciğer hasarı sonucu oluşur. İlk kez 1967'de Northway tarafından tanımlanan BPD, antenatal steroid ve postnatal surfaktanın kullanıma girmesinden önce büyük preterm bebeklerin hastalığıydı. Bugün ise BPD, öncelikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hastalığıdır. Genellikle 1000 gr altında doğan bu bebeklerin çoğunda doğumda akciğer problemi ya yoktur yada çok azdır. Ancak zamanla ilerleyici hastalık ortaya çıkmaya başlar. Pulmoner muayenede elde edilen fizik bulgular takipne, hışıltı ve kaba rallerden oluşur. Aşırı sıvı yüklenmesi varsa ince raller duyulabilir. Hastalar kor pulmonale ve büyüme geriliği gelişimi açısından takip edilmelidir (29).

5.3.1.4. BRONŞİEKTAZİ

Bronşiektazi bronş ağacının geri dönüşümsüz, anormal genişlemesidir. Gelişmiş ülkelerde bronşiektazinin en sık rastlanan nedeni kistik fibrozdur. Silier diskinezi, immun yetersizlik sendromları, enfeksiyonlar bronşiektazi ile ilişkili diğer durumlardır. Bronşiektazi konjenital de olabilir. Çocuklarda en sık görülen semptomlar hışıltı, öksürük ve sabahları olan pürülan balgamdır. Bronşiektazili hastaların akciğer görünümündeki bulgular özgül değildir. Tipik bulgular arasında; bronkovasküler görünümde silinme, bronşların belirginleşmesi ve akciğer hacminde azalma sayılabilir. Daha şiddetli formlarda kistik boşluklar gelişebilir. Etkilenmemiş akciğerde kompensatuar aşırı havalanma görülebilir. Tanıda ince kesitli yüksek rezolüsyonlu akciğer BT (bilgisayarlı tomografi), bronkografinin yerini alarak altın standart yöntem olmuştur (29).

5.3.2. ENFEKSİYONLAR

5.3.2.1. TRAKEİT

Bakteriyel yada viral larengotrakeobronşitin bir parçası olabilir. Gürültülü kaba bir öksürük bulunur. Ateş, öksürük, hışıltı, solunum sıkıntısı ile birlikte toksisite hemen gelişebileceği gibi, görünürde oluşan bir düzelmeden birkaç gün sonra da ortaya çıkabilir. Bakteriyel trakeiti olan hasta düz yatabilir, salya akması olmaz, epiglottitteki gibi disfaji görülmez. Krup için uygulanan genel tedaviler etkisizdir. Entübasyon veya trakeostomi

gerekebilir. Ana patolojik bulgu krikoid kıkırdak seviyesinde yer alan, bol, kalın ve pürülan sekresyonlarla komplike olmuş, bazen de psödomembran oluşturan mukozal şişmelerdir. Tanı ateş, pürülan havayolu sekresyonları gibi üst havayolu hastalığına ait kanıtların bulunması ve klasik epiglottit bulgularının olmamasıyla konur (29).

5.3.2.2. BRONŞİOLİT

Bronşiolit bebeklerde alt solunum yolunun, küçük hava yollarının inflamatuvar obstruksiyonundan kaynaklanan sık görülen bir hastalığıdır. Süt çocuklarında hışıltının en büyük nedeni viral alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ancak bu etkileri yaşla birlikte azalma eğilimi gösterir. Mevsimsel varyasyon gösterirler. Kış ve erken ilkbahar aylarında pik yaparlar. Bronşiolit sıklıkla düşük sosyoekonomik durumu olan ve kalabalık ailelerde sık görülür. Ayrıca sigara içilen ortamda bulunan ve anne sütü almayan çocuklarda bronşiolit riski artmıştır (10).

En sık etken RSV 'dir. Vakaların %70-85'de RSV patojendir. RSV infekte kişinin nazal sekresyonları ile direk temasla ve havayolu ile bulaşır. Virüsün infekte kişiden bulaştırıcılığı semptomlar meydana çıkmadan 1-2 gün önce başlar ve 1-2 hafta sonraya kadar devam eder. Parainfluenza virusları ikinci en sık bronşiolit nedenidirler. Sonbahar ve ilkbaharda epidemilerden sorumludur. Ayrıca İnfluenza tip A, Adenoviruslar, Rinoviruslar, Mikoplazma Pneumoniae de bronşiolite neden olabilir. RSV mukozayı duyarlılaştırarak ve interferon sentezini baskılayarak bronşiolite sebep olur. RSV bronşioliti 6 aylıktan küçük çocuklarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. İnfantların 25/1000 'de hastaneye yatmasını gerektirecek kadar ciddi RSV bronşioliti gelişir, bunların da %3' ünde solunum yetersizliği gelişir ve mekanik ventilasyon gerekir (30,31).

Muayenede taşikardi, taşipne, subkostal, interkostal ve supraklaviküler çekilmeler görülür. Karaciğer aşağı doğru yer değiştirmiştir, aşırı havalanmayı gösterir. Dinlemekle ince inspiratuvar raller ve yüksek sesli ekspiratuvar hışıltı tüm akciğer alanlarında işitilebilir. Ciddi vakalarda düzensiz solunum, siyanoz veya solukluk olabilir. Süt çocuklarının çoğunda ateş vardır. Konjunktivit, farinjit veya otitis media ise küçük bir kısmında mevcuttur. Hastalığın ciddiyeti arteriyel kan gazı ve pulse oksimetre ile değerlendirilir (31,32).

Bronşiolitte en erken lezyon solunum epitelindeki nekrozdur. Bunu takiben siliasız hücreler rejenere olurlar, ancak siliyer hasar sekresyonların klirensini bozar. Böylece artmış mukus sekresyonu ve dökülmüş hücreler hep birlikte bronşioler obstruksiyona, atelektaziye ve aşırı havalanmaya yol açarlar. Peribronşioler dokuda inflamatuvar infiltrasyon, submukozal ödem ve konjesyon görülür. Yapısal düzelme genellikle 2-3 hafta içinde

meydana gelir. Bazen Adenovirus tip 7 veya 21 patojense kalıcı bronşial hasarla persistan segmental veya lobar atelektazi ve aşırı havalanma (bronşiolitis obliterans) görülür. Bu değişiklikler sonucunda küçük hava yollarında tıkanıklığa, hava tutulması (gas trapping) ve gaz değişiminin bozulması görülür. Böylece solunum işi ve oksijen tüketimi artmıştır, hışıltı sıktır fakat her zaman işitilemez, dispneden dolayı beslenme güçlükleri yatış için sık bir nedendir (31,32).

Akut bronşiolitin en çok karıştığı durum astımdır. Küçük bebeklerde trakeada yabancı cisim, trakeomalazi yada bronkomalazi, vasküler halkalar, konjestif kalp yetersizliği, kistik fibröz veya boğmaca gibi diğer hastalıklar bronşiolitle karışabilir (29).

5.3.2.3. PNÖMONİ

Pnömoni akciğer parenkiminin inflamasyonudur. Vakaların çoğuna mikroorganizmalar neden olur. Ama infeksiyöz olmayan bazı nedenler de vardır. Pnömoni başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada çocukluk çağının önemli bir mortalite nedenidir. Son yıllarda antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve çocukları kapsayan sağlık sigortasının yaygınlaşmasıyla pnömoniden çocuk ölümlerinde azalma görülmüştür.

Süt çocukluğu döneminde ve beş yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonunun en sık nedeni viral patojenlerdir. Viral pnömoni 2-3 yaşında pik yaparken daha sonra azalır. Beş yaş altında viral olmayan patojenler arasında Streptococcus Pneumoniae, Mikoplazma Pneumoniae ve Clamidyia Pneumoniae sayılabilir. Etkili aşının rutin kullanımı ile Haemophilus İnfluenza tip b sıklığı azalmıştır. Benzer şekilde konjuge pnömokok aşısı rutin kullanılmaya başlayınca Streptococcus Pneumoniae sıklığı da azalacaktır.

Viral pnömonide genellikle ateş görülür ancak bakteriyel pnömoniye göre daha düşüktür. Solunum sıkıntısına hışıltı, hava açlığı, taşikardi ve siyanoz eşlik edebilir. Viral pnömoni ile mikoplazma ve diğer bakteriyel patojenlerin yol açtığı hastalık arasında klinik ayrımı yapmak güçtür. Fizik muayene bulgusu pnömoninin evresine bağlıdır.

Akciğer grafisi pnömoni tanısını destekler ancak tek başına radyolojik görünüm tanısall değildir. Viral pnömoniyi bakteriyelden ayırmak için periferik kan beyaz küre sayımı faydalı olabilir. Viral enfeksiyonun kesin tanısı solunum yolu sekresyonlarında virüs izolasyonuna veya viral antijenlerin saptanmasına dayanır. Bakteriyel bir enfeksiyonun kesin tanısı için organizmanın kandan, plevral sıvıdan veya akciğerden izole edilmesi gerekir (29).

5.3.2.4. TÜBERKÜLOZ

Yirminci yüzyılın son 10 yılında yeni tüberküloz (tbc) vakalarının sayısı tüm dünyada artmıştır. Şu anda tüberküloz vakalarının %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmekte ve dünyadaki ölümlerin önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Dünya nüfusunun üçte birinden fazlası Mikoplazma Tüberkülozis ile enfektedir. Dünya Sağlık örgütü (WHO) 'ne göre, her yıl sekiz milyon yeni tbc vakası ve üç milyon tbc nedeniyle ölüm gerçekleşmektedir. Bunların içinde çocuklarda yaklaşık 1-3 milyon yeni tbc vakası ve 450 bin tbc nedeniyle ölüm görülmektedir (29).

Çocuklarda enfeksiyon, enfekte solunum yolu salgılarından kaynaklanan kontamine olmuş solunum damlacıklarının solunması ile oluşur. Tedavi görmemiş, aktif, kaviteli, balgam bulgusu pozitif hastalıklı kişi ile uzun süre yakın temas içinde olmak, enfeksiyonla sonuçlanabilir. Primer pulmoner tüberküloz, bebeklerde ve çocuklarda semptom vermeyen bir hastalıktır. Gecikmiş aşırı duyarlılık gelişiminden sonra halsizlik, düşük ateş, eritema nodozum oluşabilir. Hiler lenfadenopatiye bağlı gelişen bronş ve trakea basısı nedeniyle hışıltı oluşmaktadır. İlk beş yaşına kadar hematogen yayılım olasılığının yüksek olması nedeniyle, akciğer dışı tüberküloz gelişmesi erişkine göre daha fazladır. Bu nedenle açlık mide suyunda, basil sayısı az olduğundan bakteriyolojik tanı oranı % 30 - 50' dir (33). Tanı için semptomlar, tbc hastası ile temas öyküsü, risk faktorlerinin var olup olmadığının sorgulanması (immün yetmezlik, kronik hastalık, beslenme bozukluğu ve malignite), fizik bakı bulguları, tuberkülin cilt testi, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular kullanılır. Tuberkülin antijenine deri testi yanıtı; T hücre kaynaklı gecikmiş aşırı duyarlılığın bir göstergesidir. Enfeksiyonun başlamasından 6-10 hafta sonra ve semptomatik hastalarda pozitifdir. Mikoplazma tuberculosis basilinin dokuda ya da salgılarda aside dirençli boyanma ya da florokrom boya ile tanımlanması tanıya yönelticidir. Kesin tanı mikroorganizmanın kültürde üretilmesi ile konur.

5.3.3. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

Vasküler ring havayolu basısına, soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalıkları pulmoner ödeme sebep olarak havayolu daralmasına ve hışıltıya sebep olurlar. VSD, ASD, çift çıkışlı arkus aorta, hipoplastik sol kalp, kor triatriatum sık görülen konjenital kalp hastalıklarıdır. Fizik muayene, EKG ve ekokardiyografi ile tanı konulabilir.

Larinks trakea veya bronkomalazi, trakeaözafageal fistül (özellikle H-tipi), aspirasyona sebep olan larengeal yarıq gibi santral havayolu anormallikleri ile havayolunda hemanjiom, kistik adenomatoid malformasyon, akciğer kisti, konjenital lobar amfizem, aberran trakeal

bronş, sekestrasyon gibi intrinsik havayolu anomalileri de hışıltıya sebep olabilir. Bu hastalıklara akciğer grafileri, BT, baryumlu grafiler ve bronkoskopi ile tanı konabilir (29).

5.3.4. GASTROÖZAFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI (GÖRH)

GÖRH tüm yaşlardaki çocukların en sık rastlanan gastrointestinal sistem hastalığıdır. GÖR (gastroözafageal reflü) gastrik içeriğin alt özafagus sfinkterini aşarak özafagus içerisine doğru geriye hareketi anlamına gelir. Ara sıra olan reflü atakları fizyolojik olsa da normal çocuklardakine nazaran daha sık ve süreğen ataklar patolojiktir. Reflü fizyopatolojisinde alt özofagus sfinkterinin yutma hareketinden bağımsız, geçici olarak gevşemesi en önemli etkidir. Reflü sıklığı yanında reflü ataklarının ne kadar sürdüğü ve reflü materyalinin yapısında gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gelişmesi açısından çok önemlidir (34).

Hayatın ilk birkaç ayında şiddetli siyanoz atakları, apne ve hayati tehdit edici olay, bazen konvülsiyon ve hatta ölüm görülebilir. Daha büyük çocuklarda tekrarlayan hışıltı atakları, kronik öksürük veya astıma benzer tablo olabilir. Yatar durumda belirtilerin artması, geceleri olan öksürük, mevsime bağlı olmayan hışıltı ataklarında GÖRH düşünülmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, astımlı çocuklarda, reflü prevalansında belirgin artış saptanmıştır (35). GÖRH'da oluşan mikroaspirasyonlar nedeniyle intratrakeal ph düşer ve uyarılan kemoreseptörler nedeniyle bronkospazm gelişir. Distal özofagus ile hava yolu innervasyonu vagal sinir ile aynı yoldan olmaktadır. Özofagus mukozasının asit ile uyarılması sonucu ortaya çıkan vagal refleks bronkospazm (vagal hava yolu hiperreaktivitesi) oluşturmaktadır (36). Bunların yanı sıra astım atağı da GÖR'ü tetikler. Geçici alt özofagus sfinkter gevşemesindeki patolojiler astım ile ilişkili GÖR'de önem taşır. Astım tedavisinde kullanılan, beta agonistler, teofilin ve steroidler de GÖR'ü arttırmaktadır (37).

GÖRH'nın tanısı klinik bulguların varlığı ile konur. Klinik tanıyı desteklemek amacıyla kullanılan baryumlu radyolojik tetkiklerin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Sintigrafi ise, ülkemizde en sık kullanılan tanı aracıdır. Kolay ulaşılabilir, non invaziv ve ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak fizyolojik- patolojik reflü ayrımı tam olarak yapılamaz. Yemek sonrasında nötral olan mide içeriğinin reflüsünü saptayabilmesi, reflünün miktarı konusunda bilgi vermesi, reflü epizodu devam ederken olabilecek bir diğer reflü atağını saptayabilmesi ve asit klirens zamanını gösterebilme avantajı olmasına rağmen, duyarlılığı Ph monitorizasyonuna göre daha azdır ve açlık sırasındaki reflü konusunda da bilgi vermemektedir (38). Özofageal pH monitorizasyonu, uygulanan yöntemler içerisinde

duyarlılığı ve özgülüğü en yüksek olanıdır. Asidik reflülerin sıklığı, süresi, özofagusun karşılaştığı Ph'nın derecesi ve özofagusun asidik materyalle temas oranını vermesi önemli avantajlar sağlar. Nötral materyallerin reflüsünü ise saptayamaz (38,39).

Empedans pH metri Empedans ve pHmetri ölçümlerinin birlikte yapılması, mide içeriğinin pH değerine (asiditesine) bağımlı olmaksızın reflü olaylarının değerlendirilebilmesini sağlar. Konvansiyonel pHmetri ölçümü yalnızca asit (pH < 4) reflüsünü saptayabilirken; empedans pHmetriyle alkali içerikli reflü oluşup oluşmadığı ve geri kaçan (reflü oluşturan) içeriğin gaz, sıvı ya da bileşim olup olmadığı ayırt edilebilir. İki nokta arasındaki elektrik iletisinin ölçümüne bağlı olan empedans, yemek borusu içindeki maddenin (gaz, sıvı, katı) yönünü ve pH değerini birlikte ölçebilmeyi olası yaptığından, alkali içerikli reflü, asit içerikli reflü, geçirme ve regürjitasyon olarak adlandırılan katı gıdaların geri gelmesi olaylarını ayırt edilebilir. Özellikle asit baskılayıcı ilaç kullanımı sırasında reflü yakınmaları olan hastaların incelenmesinde değerlidir (40).

5.3.5. TRAKEABRONŞİAL BASI

5.3.5.1. YABANCI CİSİM ASPİRASYONLARI

Yabancı cisim aspirasyonlarının büyük çoğunluğu altı ay ile üç yaş arasındaki çocuklarda görülür. Gelişme geriliği ve psikiyatrik bozukluğu olan çocuklar risk grubundadır. Hışıltının eşlik ettiği boğulma ve öksürük atakları havayolunda yabancı bir cisim varlığını kuvvetle düşündürmelidir. Hışıltı, stridor, hemoptizi şikayeti ile başvuran çocukların muayenesinde tek taraflı solunum seslerinin alınmaması, akciğer grafisinde havalanma farklılığı görülmesi yabancı cisim aspirasyonunu düşündürmelidir. Tekrarlayan bronşit, pnömoni, atelektazi, hışıltı, öksürük, apne veya larengospazm durumunda kronik rekürren aspirasyon düşünülmelidir. Semptomların disfaji ile birlikteliğinde özofagusta yabancı cisim akla gelmelidir (29).

5.3.5.2. LENFADENOPATİ (LAP)

Mediastinel lenf nodları toraks içi organların (Akciğerler, kalp, timus, torasik özofagus) lenfatik drenajını sağlar. İleri derecede büyümüş mediastinal LAP'larda öksürük, hışıltı, stridor, disfaji, dispne, siyanoz, yüzde ödem, hemoptizi, atelektazi, büyük damar tıkanmaları (Superior vena cava sendromu) gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. Acil tanısal girişim ve acil tedavi gerektiren klinik bir tablodur (41).

5.3.5.3. MEDIĀSTĪNAL TŪMŌRLER

Mediastinum toraks boşluğunun, üstte toraks girişi, altta diagrafma, arkada vertebral kolon, önde sternum ve yanlarda pariyetal plevra ile çevrilen kısmıdır. Birçok mediasten kist ve tümörleri karakteristik lokalizasyonlarda bulunduğundan mediastinumda yerleşen lezyonların spesifik tiplerinin lokalize edilmesini kolaylaştırmak için mediastinum yapay olarak bölümlere ayrılmıştır. Angulus sterni'den, 4. intervertebral aralığa uzanan bir hatla mediastinum superior ve inferior olarak ikiye ayrılır, inferior bölüm de perikardiyal kese ile ön, orta ve arka olmak üzere 3'e ayrılır. Mediastinal tümörlerde yerleşimine göre etyoloji şöyle sınıflandırılabilir (42).

Tablo 2: Mediastinal kist ve tümörlerin yerleşimi

Ön mediasten	Orta mediasten	Arka mediasten
Timoma	Perikardial kist	Schwannoma
Germ hücreli tümör	Enterojenik kist	Nörofibroma
Lenfoma	Lenfoid hamartom	Ganglionöroma
Timik kist	Mediastinal granuloma	Fibrosarkoma
Tiroid, paratiroid	Nöroenterik kist	Paraganglioma
Aberran tiroid	Mesotelial kist	Ganlionöroblastom
Lenfanjiom	Torasik duktus kistleri	Habis schwannoma

Hastalardaki semptomlar primer lezyona, lokalizasyonuna, komşu organlara bası, invazyon ve endokrin sisteme ait yan etkilerine bağlı farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık 2/3'ünde çoğunlukla solunum sistemi etkilenmekte, en çok hışıltı, göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığına neden olmaktadır. Göğüs radyografisi, BT (bilgisayarlı tomografi) ve ultrasonografi tanıda kullanılmaktadır. Kesin tanı için histolojik inceleme şarttır (43).

5.3.6. ÜST SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI

Adenotonsiller hipertrofi, rinosinüzit, postnasal drip sendromu en sık rastlanan hışıltıya neden olan üst solunum yolu hastalıklarıdır. Bu çocuklar sıklıkla kalabalık evlerde yaşayan ve sigara dumanıyla karşılaşan çocuklardır. Sıklıkla yanlış tanı koyulup astım gibi tedavi edilirler. Enfeksiyondan sonra solunum yolunun geçici aşırı cevabı ile solunum yolu

enflamasyonunun devam etmesi kronik hışıltıyı oluşturabilir. Postnazal drip sendromu sıklıkla nasal akıntının boğaz arkasına akması, sık boğaz temizleme kronik öksürük ve hışıltı ile karakterizedir. Fizik muayenede boğaz arkasında kaldırım taşı manzarası görülür. Patogenezinde inflamatuvar görünümdeki nazal sekresyon veya direkt mekanizma ile hipofarinks ve larinksteki lokal öksürük reseptörlerinin uyarılması rol oynar. Postnazal drip bir hastalık değil, bir semptomdur. Sinüs grafisi ve sinüs tomografisi tanıda önemlidir. Sinüs radyografisinin pozitif prediktif değeri %51, negatif prediktif değeri ise %95'dir (44).

5.3.7. EKSTRATORASİK HASTALIKLAR

Solunum yolu komplikasyonları olan ekstratorasik hastalıklar hışıltıya neden olabilir. Lupus, Wegener granülomatosis gibi otoimmün hastalıklar ile immün yetmezlik tablolarında üst havayolu hastalığı ya da plevral efüzyona bağlı, statik ya da progresif santral sinir sistemi hastalığı olanlarda oral yada gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlı, karaciğer hastalığı olanlarda plevral efüzyon, hepatopulmoner sendroma bağlı, malignite ve bunun tedavisi sonucu infiltrasyon, metastaz ve parenkimal enfeksiyona bağlı, nöromusküler hastalıklarda atelektazi ve pnömoniye bağlı, obezitede restriktif akciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apnesine bağlı hışıltı olabilir (29).

5.3.8. ASPİRASYON SENDROMLARI

Akciğer içine masif veya toksik madde aspirasyonu nedeni ile akut akciğer hasarı, büyük veya orta büyüklükteki hava yollarının mekanik obstrüksiyonu, aspirasyonun enfeksiyöz komplikasyonları veya gastroözofageal reflü veya hafif disfaji ile birlikte olabilen tekrarlayıcı mikroaspirasyonlar görülebilir. Aspirasyon sendromu olan çocuklar hışıltı başta olmak üzere çok değişik klinik bulgularla başvurabilir. Tanı ve tedavisi oldukça güçtür (29).

5.4. ATOPI

Atopi teriminin kökeni yerinde olmayan anlamındaki Yunanca 'atopos' kelimesine dayanmaktadır ve sıklıkla IgE aracılı hastalık için kullanılır. Atopi allerjenlere karşı B lenfositlerinden artmış Ig E cinsi antikorlar yapma yeteneği ile birlikte olan kalıtsal bir immunolojik yanıt verme durumudur. Yani atopi allerjik hastalık gelişimine kalıtsal eğilimdir. Atopik bireylerde akciğer, cilt, burun gibi hedef organlarda aşırı duyarlılık yaratan allerjik hastalıklara ailevi yatkınlık vardır (45).

Sonuç olarak atopi, yaygın aeroallerjenlere pozitif cilt yanıtı ve/veya serum IgE veya spesifik IgE düzeyinde yükseklik ve/veya egzema ile başvuru şeklinde tanımlanmaktadır. Hışıltı durumuna bakılmaksızın atopi, metakolinle bronş provakasyonu ile bronşial hiperreaktivite gelişimi olarak da tanımlanır (4).

Allerji terimi ise ilk kez 1906'da Avusturyalı pediatrist Clemens Von Pirquet tarafından vücudun kendine yabancı maddelere değişmiş yanıt verme kapasitesi olarak tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda, deri ve mukozalarda beklenmedik reaksiyonların tümü, anlamında kullanılmıştır. 1967'de Ishizaka tarafından saman nezlesi olan hastalarda IgE'nin reaksiyondan sorumlu antikör olarak tanımlanmasıyla alerji terimi, IgE aracılı reaksiyonlar için kullanılmaya başlanmıştır. 1986'da Mossman ve Koffman tarafından Th1 ve Th2 hücrelerinin farklı fonksiyonel özelliği olan sitokinleri sentezlediği belirlenmiştir. Alerjik hastalarda patogeneze yönelik çalışmalar Th2 hücreler üzerinde yoğunlaşmaya neden olmuştur (46).

5.5. ALLERJİK HASTALIKLARIN TEMEL ELEMANLARI

5.5.1. ALLERJENLER

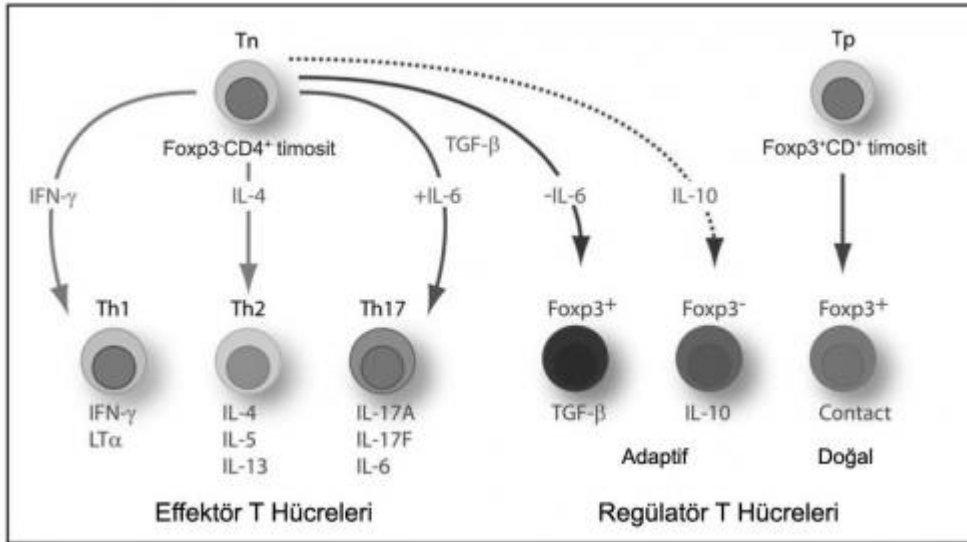
Allerjenler, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde IgE yanıtını tetikleyen antijenlerdir. Allerjenlerin çoğu 10-70 kDa molekül ağırlığında proteinlerdir. 10 kDa'dan düşük moleküller, mast hücre ya da bazofillerin yüzeyinde yer alan komşu IgE molekülleri arasında köprüleşme oluşturamazlar. 70 kDa'dan büyük olanlar ise mukozal yüzeylerden geçip immun sistemi uyaracak olan antijen sunan hücrelere ulaşamazlar. Allerjenler çoğunlukla proteolitik enzimler gibi davranarak mukozada permeabilite artışı ve duyarlanmaya yol açarlar (46).

5.5.2. T HÜCRELER

Nonatopik bireyler allerjenle karşılaştıklarında, interferon gama gibi allerjen spesifik IgG tipi antikörlerin oluşumuna neden olan sitokinler üreten Th1 hücre proliferasyonu ortaya çıkar. Atopik bireylerde ise allerjenlere IgE sentezi ve eozinofili oluşturma yeteneğine sahip Th2 hücrelerinin çoğalması şeklinde yanıt verirler. Th2 hücrelerden salınan sitokinler astım ve alerjik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. IL- 4 ve IL-13, IgE tipi izotip dönüşümünde anahtar rol oynarken, IL-5 ve IL-9 IgE sentezini artırıp eozinofil farklılaşması ve gelişiminde, IL-3,IL-4 ve IL-9 mast hücre gelişiminde rol oynar.

Regülatuvar T hücreleri ve Th17 hücreleri son yıllarda tanımlanmış olup allerjik ve otoimmün hastalıklarda kritik rol oynadıkları düşünülmektedir. Regülatuvar T hücreleri antijen spesifik olarak ya da doğrudan hücre iletimi yolu ile inflamasyonu yönlendiren hem Th1 hem de Th2 tipi efektör T hücrelerini baskırlar. Regülatuvar T hücrelerinin adaptif transferi ile astımlı hayvan modellerinde hava yolu eozinofilisinin ve havayolu hiperreaktivitesinin önlenildiği gösterilmiştir. Bilinen en proinflamatuvar hücre grubu olan Th17 hücreleri, naive (deneyimsiz) T hücrelerinden TGF- β ve IL-6 sitokinlerinin birlikte uyarımı ile farklılaşırlar. Bu bulgu oldukça ilginçtir, çünkü TGF- β sitokini tek başına etki ettiği zaman T hücre farklılaşmasını antiinflamatuvar özellikteki regülatör T hücreleri yönüne doğru ilerletmekte, IL-6 ile birlikte uyarım sağlandığı zaman ise en proinflamatuvar T hücre gurubunun gelişimini sağlamaktadır. Bu ve diğer başka bulgular Th17 hücrelerinin regülatör T hücreleri ile birlikte karşılıklı olarak antagonist etkileşimle bağışıklık yanıtını dengelediği düşündürmektedir. Th17 hücrelerinin, romatoid artrit, lupus, psöriyazis, multipl skleroz, sistemik skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve astım gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (46,47).

Şekil 1: T hücre farklılaşması



5.5.3. IgE VE IgE RESEPTÖRLERİ

Akut allerjik yanıt IgE'nin yüksek affiniteli reseptörüne (Fc ϵ RI) veya düşük affiniteli reseptörüne (Fc ϵ RII) selektif olarak bağlanma yeteneği ile ilişkilidir. Mast hücreler ve bazofiller üzerindeki reseptörlerine çapraz şekilde bağlanan IgE molekülleri, çeşitli

inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açan kompleks intrasellüler sinyal kaskadını başlatırlar. Böylece bu hücrelerin degranülasyonu gerçekleşir ve erken evre reaksiyon başlar (46).

5.5.4. EOZİNOFİLLER

Alerjik hastalıklar periferik kan ve dokuda eozinofil birikimi ile karakterizedir. Eozinofiller intrasellüler granüllerinde MBP(major basic protein), eozinofilik nörotoksin, peroksidaz, katyonik protein gibi inflamatuvar proteinleri içerirler. Eozinofil granül proteinleri epitel hücrelerini hasara uğratar, havayolu aşırı duyarlılığını artırır ve bazofil veya mast hücrelerinde degranülasyon yaratırlar. Eozinofiller alerjik doku inflamasyonunu belirgin şekilde artıran IL-4 ve IL-5 TNF alfa , proteolitik enzimler ve reaktif oksijen ara ürünlerini üretir ve salarlar. Aktive eozinofiller, degranüle olarak çevre dokulara yüksek derecede bazik 4 protein salarlar. Bu granüler proteinler, parazitler ve bazı memeli hücrelerini öldürüp astım ve diğer inflamatuvar hastalıklara neden olabilen doku hasarına sebep olurlar. Eozinofillerden salınan 4 bazik protein arasında eozinofilik katyonik protein (ECP), aktif inflamasyonun oluşmasında en etkili olanıdır. ECP düzeyleri ve bronşial hiperreaktivite arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. IgE'ye bağlı veya IgE'ye bağlı olmayan atopik hastalıklarda ECP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (46).

5.5.5. MAST HÜCRELERİ/BAZOFİLLER

Mast hücreleri kemik iliğinde CD 34 (+) hematopoetik progenitör hücrelerden köken alırlar. Mast hücreleri, bağ dokusu ve mukozal mast hücreleri olmak üzere ikiye ayrılır. Bağ dokusu mast hücreleri triptaz ve şimaz üretip deride, GIS submukozasında ve damarlarda bulunurken; mukozal mast hücreleri sadece triptaz sentezleyip akciğer ve ince bağırsak mukozasında yer alır.

Bazofiller dolaşımdaki mast hücreleri gibi davranıp sistemik alerjik reaksiyonlara aracılık ederler. Dokulara geçip lokal alerjik reaksiyonlarda yer alırlar. Mast hücreleri Th2 tipi yanıtı yönlendiren IL-4, IL-13, GMCSF ile TNF alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar ve TGF alfa, VEGF gibi doku yeniden yapılanmayı (remodeling) oluşturan sitokinler üretirler. IL-4 ve IgE ile mast hücrelerin yüzeyindeki FcεRI artar. Nitekim anti IgE tedavisi ile IgE seviyeleri düşmekte ve dolayısı ile FcεRI azalmaktadır (46).

5.5.6. ALLERJİK İNFLAMASYONDA EFEKTÖR MEKANİZMALAR

Allerjen olarak tanımladığımız çoğunlukla protein yapıdaki moleküllerin immun yanıtı başlatabilmesi için antijen sunan hücreler tarafından alınıp lizozomal enzimlerle küçük peptidlere parçalanması ve antijen sunumunun gerçekleşeceği bölgesel lenf nodlarına getirilmesi gerekir. İmmatür haldeki antijen sunan hücreler bu süreç sonunda olgunlaşır ve hazırlanan peptidleri MHC Klas II molekülü ile birlikte hücre yüzeyi ile eksprese ederek deneyimsiz (naive) T hücrelerine sunar. Antijenin CD 4 (+) T hücre yüzeyindeki antijen reseptörüne bağlanması ile proliferasyon ve diferansiyasyon için gerekli olan ilk sinyal başlar. Deneyimsiz T hücrenin aktivasyonu için gerekli olan 2. sinyal, hem Th hem de dendritik hücre yüzeyinde bulunan ve kostimülatör olarak adlandırılan moleküller tarafından sağlanır. Th hücrelerin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşmasında dendritik hücre tipinin yanı sıra, antijenin tipi ve miktarı, ortamda bulunan sitokinler ve transkripsiyon faktörleri de rol oynar. IL-12'nin yanı sıra ortamda bulunan IFN gama ve IL-18 Th1 ; IL-4 ise Th2 gelişimini destekler. Th1 yönünde farklılaşmaya T-bet ve STAT-1, Th2 yönünde farklılaşmaya GATA-3, c-maf, NFAT-c ve STAT-6 gibi transkripsiyon faktörleri aracılık eder. Son yıllarda, Th2 farklılaşmasında Timik Stromal Lenfopoetin'in de çok önemli rolü olduğu belirlenmiştir.

T hücre aktivasyonu alerjik inflamasyonda kilit olaydır. T hücre aktivasyonu ve Th2 yönünde farklılaşım sonrası ortama salınan IL-4 ve IL-13, B hücresinde ε-germline transkripsiyonu tetikleyerek IgE sentezini başlatır. B hücre yüzeyinde CD40 molekülünün T hücre yüzeyinde CD40L'a bağlanması IgE sentezi için ikinci sinyali oluşturur. Th2 hücrelerinden salınan IL-5 ve IL-9 eozinofil matürasyonunu, IL-13 ise mukus sekresyonunu arttırır (46).

5.5.7. MAST HÜCRE AKTİVASYONU ERKEN VE GEÇ ALLERJİK REAKSİYON

Duyarlanma süreci sonunda oluşan spesifik IgE , mast hücre ve bazofillerde eksprese edilen yüksek affiniteli IgE reseptörüne bağlanır. Organizmanın spesifik allerjen ile tekrar karşılaşması IgE molekülleri arasında çapraz bağlanmaya ve çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. Mast hücre aktivasyonu hücrede hazır bulunan ve yeni sentezlenen mediatörlerin salınımı ile sonuçlanır. Başta histamin olmak üzere LTC4 ve PGD2, alerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikasında oluşan ve 1-3 saat sürebilen erken alerjik yanıtı yol açar. Bu reaksiyon deri alerjisi olan kişide ödem ve eritem, alerjik rinitli kişide burun akıntısı, hapşırık ve burunda kaşıntı, astımda ise hışıltı ve nefes darlığı şeklinde ortaya çıkar.

Erken alerjik yanıtın ortaya çıkışından birkaç saat sonra hedef dokuda eozinofillerin baskın olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize geç alerjik yanıt gelişir. Bu süreç

deri alerjisinde ödem ve endurasyon, alerjik rinitte burun tıkanıklığı, astımda ise hışıltının devam etmesi veya yeniden ortaya çıkışı ile karakterizedir (46).

5.5.8. YENİDEN YAPILANMA (REMODELİNG)

Akut alerjik doku reaksiyonlarında, etkilenen dokuda Th2 hücreler birikir. Kronik alerjik reaksiyon ise sıklıkla Th1 ve Th2 hücrelerin birikimi ile karakterizedir. Nitekim INF gama gibi Th1 tipi sitokinler eozinofiller gibi alerjik inflamatuvar efektör hücrelerin fonksiyonunu potansiyelize ederek inflamasyonun kronikleşmesine ve dolayısıyla hastalığın ciddiyetine etki eder.

Kronik alerjik hastalıklarda doku inflamasyonu yıllarca devam edebilir. İnflamasyonun devamlılığında; allerjenle tekrar karşılaşmalar, bazofil, eozinofil, mast hücre ve Th2 gibi efektör hücrelerin tekrarlanan uyarımları ve inflamatuvar hücre apoptozisinin gerçekleşmemesi ile hücrelerin yaşam sürelerinin uzaması rol oynamaktadır. Hedef dokuda geriye dönüşsüz değişikliklere yol açan yeniden yapılanma, kronik alerjik hastalıkların bir diğer özelliğidir. Astımda havayolu duvar kalınlığının artması, submukozal dokuda artış, düz kas hipertrofisi ve sonunda solunum fonksiyonlarının azalması ile karakterizedir. Atopik dermatitte ise likenifikasyon remodeling sonucudur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar Th2 sitokinlerin alerjik hastalıklarda inflamasyonun kalıcılığında ve yanı sıra hedef dokuda normalde bulunan hücreleri uyararak yeniden yapılanmadan da sorumlu olduğunu göstermektedir. IL-4, IL-9 ve IL-13'ün mukus hücrelerinde metaplazi ve hipersekresyona neden olduğu, IL-4 ve IL-13'ün fibroblastları uyardığı, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini arttırdığı, IL-5 ve IL-9'un ise subepitelyal fibrozisi arttırdığı gösterilmiştir. Subepitelyal fibrozis oluşumunda eozinofil ve fibroblastlardan salınan TGF- β 'nında rolü vardır. Yine eozinofil ve epitel hücrelerinden açığa çıkan IL-11 ise kollajen depolarizasyonunu, miyofibroblast ve fibroblast birikimini arttırarak subepitelyal fibrozise katkıda bulunur (46).

5.6. ATOPİNİN GENETİK TEMELİ

Alerjik hastalıklar çevresel faktörlerle tetiklenen kompleks genetik tablolardır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında atopiyi kontrol eden ve alerjik hastalıkların gelişiminde rol oynayan genleri 3 major grup altında toparlayabiliriz.

1)Atopinin sistemik ekspresyonunu (artmış IgE sentezi, eozinofili ve mast hücre yanıtları) kontrol eden genler: Astımlı ve atopik dermatitli ikizlerin yer aldığı çalışmalarda

yaklaşık %60 kalıtsal geçiş ile kuvvetli ailevi yatkınlık saptanmıştır. 5q23-35 bölgesi; IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ve GM-CSF gibi Th2 sitokinler de dahil olmak üzere alerjik hastalıkların patogeneğinde rol oynayan çok sayıda geni barındırır. IL-4, IL-13 ve reseptörlerinin astım ve atopik dermatit immünopatogeneğinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Yapılan genom çalışmalarında atopinin 11q13 bölgesi ile de bağlantılı olduğu belirlenmiştir.

Altıncı kromozom spesifik antijenlere karşı immun yanıtların özgünlüğünü ve yoğunluğunu düzenleyen HLA Klas I ve Klas II moleküllerini kodlayan genleri taşır. Spesifik antijenlere IgE yanıtları MHC Klas II bölgesi ile bağlantılıdır. İnflamatuvar hücre akışında anahtar rol oynayan TNF alfa geni de 6. kromozomdadır. TNF alfa polimorfizminin astım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

2) Spesifik hedef organlardaki (atopik dermatitte cilt, astımda akciğer) lokal inflamatuvar ve fizyolojik yanıtları kontrol eden genler: SPİNK-5' de sık görülen bir polimorfizm olan Glu 420 Lys; atopik dermatit ve astım gelişme riskini modifiye etmektedir. SPİNK-5'in sık rastlanan bazı allerjenlerin proteolitik aktivitelerini nötralize etmede önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Atopik dermatitdeki genetik bağlantı çalışmaları; epidermal ve keratinosit farklılaşmasında ve lokal inflamatuvar yanıtta yer alan genleri içeren 1q21 kromozom bölgesinin önemine dikkat çekmektedir. Astıma yatkınlık genlerinin pozisyonel klonlama çalışmaları ise GPRA (7p14 bölgesinde G-Protein coupled Receptor for Asthma susceptibility), ADAM33 (20p bölgesindeki Disintegrin ve Metalloproteinaz 33) ve DPP10 (kromozom 2q14'de yer alan Dipeptidyl peptidase 10) gibi genlerin tanımlanması ile sonuçlanmıştır. Bu genlerin fonksiyonları atopinin klasik gelişim şekliyle örtüşmemekte olup astım patogeneğine yeni bakış açısı getirmiştir.

3) Doğal immun sistemde mikrobiyal molekülleri bağlayarak alerjik immun yanıtları etkileyen genler: Bu yatkınlık genleri epitel hücreleri ve dendritik hücrelerde eksprese olan doğal immuniteye ait protein taşıyan reseptörleri kodlayan genleri içerir. Endotoksini bağlayan CD14'ün, staphylococcus aureus'u tanıyan TLR2'nin ve hepatit A virüsünü bağlayan T hücre Immunglobulin ve musin domainlerinin astım ve/veya atopik dermatite yatkınlığı etkilediği saptanmıştır (46).

5.7. ALLERJİK HASTALIKLARIN TANISINDA KULLANILAN İNVİVO VE İNVİTRO YÖNTEMLER

5.7.1. ALLERJİK HASTALIKLARDA TANI

Allerjik hastalıkların tanısında anamnez ve laboratuvar önemli yer tutmaktadır. Anamnezde özellikle hastanın kendi veya yakınlarındaki allerjiye uyan semptomların varlığının olup olmadığı, semptomların başlama yaşı, mevsimsel, yıl boyu veya epizodik oluşu, semptomların sıklığı ve gün içinde değişkenlik gösterip göstermediği, semptomları tetikleyen faktörler, ailede ve çocukta ilave atopik hastalık ve sosyal hikaye detaylı sorulmalıdır.

5.7.2. LABORATUVAR TANI YÖNTEMLERİ

Allerjik hastalıklarda tanı yöntemleri hedef organa göre değişmekle birlikte genellikle allerjik yapının ve sebep olan allerjenin tespitine dayanmaktadır. Laboratuvar sonuçları anamnezle birlikte değerlendirildiğinde anlam taşır.

Bu amaçla kullanılan testler 2 grup altına toplanmaktadır (48).

Tablo 3: Allerjik Hastalıklarda Kullanılan Tanı Yöntemleri

1-İNVİTRO TESTLER

- Total eozinofil sayısı
- Nasal yaymada eozinofil yüzdesi
- Serum IgE düzeyi
- Serumda allerjene spesifik IgE düzeyi
- Radyolojik inceleme

2-İNVİVO TESTLER

- Allerji deri testleri
- Akciğer fonksiyon testleri
- Provakasyon testleri

5.7.2.1. İNVİTRO YÖNTEMLER

5.7.2.1.1. TOTAL EOZİNOFİL SAYISI

Eozinofil sayısı allerjik hastalıklar, parazitik enfestasyonlar ve deri hastalıklarında yükselir. Periferik kandaki absölü eozinofil sayısı mikrolitrede 450 (<5%) hücreden azdır. Sabahın erken saatlerinde çok yükselir ve endojen glikokortikoid düzeyi artınca azalarak

diurnal seyir gösterir. Akut alerjik hastalıklarda total eozinofil sayısı mikrolitrede 20000'in üzerine çıkar. Kronik alerjik hastalıklarda ise mikrolitrede 2000 hücreyi aşar (48).

5.7.2.1.2. NAZAL EOZİNOFİL SAYISI

Nazal mukoza sürüntüsünden eozinofillerin Hansel boyası ile gösterilmesi nazal alerji tanımı için önemlidir. Nazal eozinofillerin küçük çocuklarda %4'ün üzerinde oluşu, adolesan ve erişkinlerde ise %10'un üzerinde oluşu alerjik rinit lehine sayılmalıdır. Alerjik rinitin diğer rinitlerden ayırt edilmesinde kullanıldığı gibi topikal steroide cevabın izlenmesi açısından da önemlidir (48).

5.7.2.1.3. SERUM IGE DÜZEYİ

Alerjik hastalıklarda en sık kullanılan testlerden birisidir. Plasentadan geçmez. IgE düzeyi hayatın ilk yıllarından itibaren giderek yükselmeye başlar. Ergenlik yaşlarında zirveye ulaşır. Sonra giderek azalır. Total IgE'nin tanıdaki prediktif değeri zayıftır. IgE alerjik hastalıklar dışında parazitik hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, immun yetmezlikler, deri hastalıkları ve kollajen vasküler hastalıklarda da yükselebilir (48). Hayatın ilk 2 yılında IgE düzeyi 25 IU/ml'in, iki dört yaş arası 50 IU/ml'nin her yaş grubunda 100 IU/ml'ün üzeri yüksek olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda, dokuz aylık iken ölçülen IgE düzeyi ile hışıltının devamı ve astım gelişimi arasında korelasyon bulunmuştur (4).

5.7.2.1.4. SERUMDA ALLERJENE SPESİFİK IGE DÜZEYİ

Total IgE düzeyine göre tanıda daha anlamlıdır. Genelde FAST, MAST, RAST gibi yöntemlerle bakılmaktadır. Bugün en sıklıkla RAST(Radio Allergo Sorbent Test) yöntemi tercih edilmektedir. Radioaktif işaretli antihuman IgE ilave edilerek, hasta serumundaki allerjenle birleşmesi sağlanır ve stabil kalibre edilmiş eğri ile kıyaslanarak sonuç değerlendirilir. Kalitatif olarak 0 negatif, 1 düşük, 2 orta, 3 yüksek, 4 çok yüksek gibi bunlarında ml/PRV veya kIV/L olarak karşılık değerleri ile ifade edilir. RAST testi deri testi ile kıyaslanırsa anaflaksi açısından emniyetli oluşu, ilaçlardan etkilenmeyişi, atopik dermatitlilere uygulanabilmesi, küçük çocuklara uygulanabilirliği avantaj oluşturmaktadır. Cilt testinden daha az duyarlı olması, allerjenlerin sınırlı seçimi ve pahalı olması ise dezavantajlarıdır (47,48).

5.7.2.2. İNVİVO TESTLER

5.7.2.2.1. ALLERJİ DERİ TESTLERİ

Alerji pratiğinde ilk akla gelen testlerden biridir. Alerjik kişilerin derisinde bulunan mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanan IgE'lerin deriye uygulanan allerjenlerle bağlanarak mast hücre degranulasyonu sonucu mediatör salınımına yol açmasına dayanır. İlk 15-30 dakikada erken reaksiyonla deride kızarıklığa ve kabarıklığa yol açar. 6-8 saat sonra ise geç faz reaksiyonu gelişir.

Test sonucunu etkileyen faktörler:

- enjekte edilen antijenin gücü ve miktarı,
- testin yapıldığı bölge duyarlılığı, (duyarlılık derecesi orta ve üst sırt>aşağı sırt>üst kol>ön kol şeklinde sıralanır)
- süt çocukları ve yaşlılarda yanıt zayıftır.
- polen mevsimi deri duyarlılığını etkiler.
- anaflaksiden sonraki 6 haftada deri duyarlılığı azdır.
- test için 1.kuşak H1 antihistaminikler en az 72 saat, hidrokortizon 5 gün, astemizol 3-6 hafta önce kesilmelidir.
- öksürük şurupları,antigripaller,ve anksiyolitikler antihistaminik içermekte olup testten 4 gün önce kesilmelidir.

Alerji deri testleri; prick(delme), scratch(çizme) ve intradermal olmak üzere 3 yöntemle uygulanır. Çocukta en sık scratch ve prick testi uygulanır.15-20 dakikada oluşan kızarıklık ve endurasyon ölçülerek değerlendirilir. Prick testinde endurasyon (ödem) 3 mm'den büyük ise reaksiyon pozitif kabul edilir. Ancak test solüsyonundaki allerjenin çapı ve pozitif kontrol solüsyonunun çapı da testin değerlendirilmesinde kriterdir (47,48).

5.7.2.2.2. PROVAKASYON TESTLERİ

Nazal, konjunktival, bronşial ve oral olarak uygulanmaktadır. Nazal provakasyon testinde allerjen gittikçe artan dozda buruna verildikten sonra nazal hava yolu direnci ve burun alerji semptomları kaydedilerek yapılır. Metakolin veya histamin gibi nonspesifik bronş provakasyon testi ile havayolu hiperreaktivitesi saptanır. Test sonunda FEV1'de %20'lik düşme pozitif kabul edilir. Astım tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (48).

5.7.2.2.3. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Hava yolundaki obstruksiyon, reversibilite, bronş aşırı duyarlılığı ve tedaviye cevabı göstermede kullanılır. Çocukluk çağında solunum fonksiyon testleri altı yaş üzerindeki kooperasyon kurulabilen çocuklara uygulanır. Astımda ekspirasyonda verilen hava akımı düşük olduğundan FEV1(Birinci Saniye Zorlu ekspirasyon Volümü) gibi süreye bağlı hacimler düşer. FEV1 normalden FEV1/FVC (Zorlu Vital Kapasite) <80 ise hava yolu obstruksiyonunu gösterir. FEF₂₅₋₇₅ ise küçük hava yollarını yansıtır. Düşüklüğü bronş obstruksiyonunu gösterir. Çocuklarda egzersizle FEV1'deki %15'lik düşüş egzersizle oluşan astım tanısını koydurur. Beta 2 agonist uygulanması sonrası 20. dakikada FEV1 ve PEF değerlerinde %12-15'lik düzelme gözlenmesi (reversibilite testi) ile astım tanısı doğrulanabilir. Solunum fonksiyon testinin yapılamadığı durumlarda ve astımlı hastanın evde günlük takibinde peak flow metre(ekspiratuar zirve akım ölçer) ile PEF ölçümü yapılmaktadır. Hafif, taşınabilir ve ucuz olan bu aletle astım hastalarının monitörize edilmesi mümkün olabilmektedir (48).

5.7.2.2.4. SOLUK HAVASINDA NİTRİK OKSİT (NO) ÖLÇÜMÜ

Nitrik oksit son derece toksik, renksiz ve yarı ömrü oldukça kısa bir gazdır. Neredeyse bütün organ sistemlerinde mevcuttur ve soluk havasında 5-10 ppb milyarda bir birim olarak saptanır. Akciğer fizyolojisinde ve patolojisinde ana rol oynamaktadır.

Günümüzde soluk havası NO düzeyi eozinofilik inflamasyonun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak bu işlem pahalı ve hassas aletler gerektirdiğinden sadece araştırma amaçlı kullanılmaktadır (49).

5.8. OKUL ÇAĞINA KADAR HIŞILTININ DEVAM ETMESİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Hişiltılı çocuklarda prognozun belirlenebilmesi için hişiltının persistansında rol oynayan risk faktörleri belirlenmelidir. Yapılan doğum kohort çalışmalarında çeşitli eksojen ve endojen risk faktörleri gösterilmiştir.

5.8.1. ERKEN ALLERJİK DUYARLANMA

Üç yaşından önce alerjik duyarlanmanın olmasının ağır hastalık ve astım gelişimi için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Alman MAS (Multicentre Allergy Study) çalışması üç yaşlarında perennial aeroallerjenlerle alerjik duyarlanma gelişen hişiltılı

çocukların, 13 yaşında azalmış pulmoner fonksiyonlara sahip olduğu ve %44'ünde astım geliştiğini göstermiştir. Aksine duyarlanmamış hışıltılı çocuklar 13 yaşında normal pulmoner fonksiyona sahip olup, hışıltı da 13 yaşından sonra olmamıştır (4).

5.8.2. VİRAL ENFEKSİYONLAR

Virüs ilişkili hışıltı, hayatın erken yıllarında özellikle RSV ve Rinovirüs enfeksiyonu ile ilişkilidir ve süt çocukluğundan çocukluğa geçişte hışıltının sebat etmesinde önemlidir. RSV enfeksiyonu süt çocukluğu döneminde havayolu obstruksiyonunun en sık nedenidir (50).

Stein ve ark erken solunum yolu enfeksiyonu ile hayatın ilk 10 yılında sonradan ortaya çıkan hışıltının ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hışıltı ataklarının çoğu viral solunum yolu enfeksiyonları ile olur. Tüm atakların %50'sinde RSV tespit edilmiştir. Hayatın ilk üç yılında hastaneye yatış gerektiren ağır RSV enfeksiyonu, hayatın ilk 10 yılında tekrar hışıltı atağı geçirme riskini artırır. Avustralya'da 263 vakadan yapılan doğum kohort çalışmasında hayatın ilk yılındaki solunum yolu enfeksiyonlarının %49'unda Rinovirus, %11 inde RSV tespit edilmiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada bronşiolitle yatırılan 318 süt çocuğunun %61'inde RSV ve %17'sinde Rinovirus tespit edilmiştir. COAST (The Childhood Origins of Asthma) derlemesinde ise hayatın ilk bir yılındaki Rinovirus ilişkili hışıltının, aeroallerjenle duyarlanma ve RSV ilişkili hışıltı ile kıyaslandığında altı yaşında daha yüksek oranda astım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

5.8.3. GENETİK ÇEVRE ETKİLEŞİMİ

Atopi, alerjik hastalıkların bilinen en önemli risk faktörüdür. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında atopiyi kontrol eden ve alerjik hastalıkların gelişiminde rol oynayan genler gösterilmiştir.

Genetik olarak yatkın çocukların postnatal çevresel etkilenmeleri sonucu hastalık oluşmaktadır. Ev içi ve ev dışı allerjenlerle duyarlanma ile hışıltı riskindeki artış arasındaki ilişki gösterilmiştir (51,52). Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan ve güçlü bir proinflamatuvar ajan olan endotoksinlerin ev tozundaki konsantrasyonu astım hastalarındaki semptomların şiddeti ile ilişkilidir. Yaşamın ilk yıllarında yüksek dozda ev tozu ile karşılaşan bebeklerde hışıltı riskinde artış görülmüştür (53).

5.8.4. İNTRAUTERİN DÖNEMDE SİGARA İLE KARŞILAŞMA

Gebelikte ve yenidoğan döneminde annenin sigara içmesinin solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği görülmüştür. Bu bebeklerde yaşamın ilk yılında hışıltı oluşma sıklığı

artmıştır. Yapılan çalışmalarda, gebelikte annenin 10 adetten fazla sigara içmesi ile bebeklerin özellikle zorlu ekspiratuar akım hızlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Bunların çok az kısmında bronkodilatatör ile düzelme görülmüştür (54,55).

Lewis ve arkadaşları (56), gebelik boyunca sigara içimi ile beş yaşında hışıltı gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. Hamilelikte sigara kullanımı, intrauterin nikotine karşılaşmaya ve hipoksi nedeniyle fetal distrese neden olmaktadır. Fetusta bu nedenle gelişen düşük doğum tartısıyla beraber akciğer elastin içeriğinde azalma olmaktadır (57,58). Yenidoğan döneminde annesi sigara içen bebeklerde astım gelişimi ve alt solunum yolu enfeksiyonu riski artmış olarak bulunmuştur. Pasif sigara içiciliği atopiden bağımsız olarak geçici erken hışıltının ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür (59,60).

5.8.5. SİGARA DUMANINA MARUZİYET

Ailenin, özellikle annenin sigara içmesinin hışıltı semptomunu ve alt solunum yolu hastalıkları riskini arttırdığı bilinmektedir (61,62). Evde sigara içilmesi ile astım şiddeti (hışıltı ataklarının sayısı ve yoğunluğu) arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (54,59).

Yapılan çalışmalarda, doktor tanıli astım ve hışıltı ile annenin gebelikte sigara içmesiyle ortaya çıkan intrauterin karşılaşmanın, postnatal dönemde karşılaşmadan daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (63,64).

5.8.6. ANNE SÜTÜ

Bir çok ülkede yapılan klinik çalışmalarda, anne sütünün hışıltılı solunum gelişimine karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. Hem antijenik uyarıyı engellemesi, hem de viral enfeksiyonlara karşı sağladığı pasif immunité ile astıma karşı koruyucu olmaktadır (65,66). Anne sütü, gastrointestinal florayı geliştirmesi ve immunmodulatör faktörleri ortaya çıkarması ile atopiye karşı koruyuculuk sağlar (67). Anne sütü ile alınan TGF- β , IgA üretimini ve bebeklerde akciğer gelişimini arttırarak hışıltı oluşumunu engellemektedir (68). İnek sütü ile yaşamın ilk günlerinde karşılaşan bebeklerde inek sütü alerjisi riski artmış olarak bulunmuştur (69).

5.8.7. ERKEK CİNSİYET

Astım ve atopi prevalansı, çocukluk çağında erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen, bu durum pubertede değişir. Erkek çocuklarında solunum yollarının çapının, akciğer hacmine oranının kızlara göre daha dar olması hastalığın süt çocukluğunda erkek çocuklarda daha çok görülme nedenini açıklayabilmektedir (29). Ergenlik çağındaki kızlarda astımın

daha sık görülmesinin nedeni ise bilinmemektedir. Bu durum hastalığın pubertede kızlarda daha çok ortaya çıkmasına ya da daha düşük oranda remisyona girmesine bağlı olabilir (8,16).

5.8.8. PREMATURE VE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI

Düşük doğum tartısının (<2500g), çevresel faktörlerden bağımsız olarak hışıltılı solunum için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu olayın akciğerin gelişimine ve oluşan bronşial hiperreaktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile hışıltının ilişkili olduğu gösterilmiştir (70,71). Prematüre bebeklerde, hışıltı semptomu ve tekrar hastaneye yatırılma insidansı normal popülasyondan yüksektir. Mekanik ventilatör tedavisi alan ve bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda bu oran daha da yüksek saptanmıştır (72).

4.8.9. ANNE YAŞININ KÜÇÜK OLMASI VE ANNEDE HİPERTANSİYON

Erken dönemde oluşan hışıltı ile küçük anne yaşının (<20 yaş) ilişkili olduğu gösterilmiştir (73). Rusconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annede hipertansiyon ve preeklamsi olmasının tüm hışıltı fenotiplerini artırdığı gösterilmiştir (74).

5.8.10. SOSYOEKONOMİK DURUM

Sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde, fazla çocuk sayısı ve yetersiz hijyenik ortam nedeniyle, viral etkenlerle sık karşılaşma ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme non atopik hışıltı riskini artırmakta fakat atopik hışıltıya karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (73). Bu durum doğumda hakim olan Th2 tipi hücresel yanıtın Th1 tipine dönmesine sebep olmakta ve allerjik hastalıkların görülme riskini azaltmaktadır (hijyen hipotezi).

5.8.11. AİLEDE ATOPI

Bebeklikte hışıltısı olan çocukların %80' ninde ergenliğe kadar hışıltı kaybolmaktadır. Ancak bu çocuklarda aynı zamanda atopik yapı ve/veya atopik dermatit varsa %60' unda astım gelişmektedir (75). Yapılan çalışmalarda, inek sütü, yumurta beyazı, ev tozu ve akarlar karşı gelişen spesifik IgE değerleri, tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarında yüksek olarak bulunmuştur (76). Erken persistan hışıltı ve geç başlangıçlı hışıltıda, inhaler allerjenlere olan duyarlılık daha fazla saptanmaktadır (77).

Yapılan pek çok çalışmada, aile bireylerinde atopik hikayesi bulunan çocukların hışıltılı solunum açısından daha riskli oldukları gösterilmiştir (78). İmmünolojik açıdan ise, viral enfeksiyon seyri sırasında spesifik IgE oluşan hastaların, hışıltı ataklarının yinelenmesi

açısından riskli oldukları gösterilmiştir (72). Geniş doğum kohort tipi çalışmalarda, aile bireylerinde atopi hikayesi bulunmasının, çocukluk çağı hışıltılı solunumunda risk oluşturmakta olduğu bulunmuştur. Özellikle beş yaş altı çocuklarda annede astım öyküsü ile hışıltı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (77).

5.8.12. KREŞE GİTME

Kreşe gitme, okula giden kardeş olması, yetersiz hijyenik ortam ve sık enfeksiyona bağlı olarak infantil hışıltı oluşmasını kolaylaştırmaktadır (73).

5.8.13. OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDANLARIN ETKİSİ

Oksidatif fosforilasyon sonucu ortaya çıkan elektronlar oksijene bağlandığında oluşan ürünlere reaktif oksijen radikalleri adı verilir. Bunlar, proteinler, lipidler ve DNA gibi moleküllerle reaksiyona girerler. Reaktif oksijen türleriyle antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres bir çok allerjik ve immünolojik bozukluklar sonucunda ortaya çıkar. Yapılan bir çok çalışmada oksidatif stresin astım patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Astım hastalarının solunum yollarında hidrojen peroksid ve nitrik oksid düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (79). Reaktif oksijen türleri, hem hava yollarındaki düz kaslar hem de mukus sekresyonu üzerindeki arttırıcı etkilerine bağlı olarak astım ataklarının ortaya çıkmasına neden olabilirler. Antioksidan özelliklere sahip gıdaların az tüketilmesi allerjik hastalıklara yatkınlığı arttırmaktadır. Vitamin C'nin mevsimsel olarak az alındığı dönem ile en çok alındığı dönem arasında bronşial hiperreaktivite gelişme riski açısından 7 kat fark olduğu gösterilmiştir. Vitamin E, magnezyum, β karoten ve Vitamin A'nın eksikliğinin astım patogenezinde önemli olabileceği bildirilmektedir. Bunların yanı sıra diğer bir antioksidan ise selenyumdur. Selenyum, glutatyon peroksidaz yapısında yer alan, antioksidan özelliği yanında hücrel immun sistem üzerinde de etkili olan esansiyel bir elementtir (80).

Shaw ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'lı çocuklarda yaptığı çalışmada, süt çocukluğu döneminde, antioksidan özelliği bilinen selenyum düzeyleri düşük olan çocukların astım gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir (OR:3.1). Selenyumun esas kaynağı topraktır ve yiyeceklerle vücuda alınır. En önemli kaynağı et, tahıllar, yumurta, süt, sebze ve meyvelerdir (81).

5.9. HIŞILTI AĞIRLIK SKORLAMASI VE ASTIM TAHMİN İNDEKSİ İLE PROGNOZ

Orijinal astım tahmin indeksi (ATI), TCRS çalışmasının verilerinden oluşturulmuş olup, okul öncesi hışıltısı olan çocukların prognozunu tahmin etmek için klinik olarak basit ve faydalı bir araç olarak geliştirilmiştir (4).

ATI; hayatın ilk 3 yılındaki sık hışıltı geçirme ve herhangi bir major risk faktörü veya 3 minör risk faktörünün 2'si varsa pozitifdir.

ATI major risk faktörleri

- 1-Ailede astım hikayesi
- 2-Atopik dermatit geçirme

ATI minör risk faktörleri

- 1-Periferik kanda eozinofili
- 2- Soğuk algınlığı olmaksızın hışıltı
- 3- Fizik muayenede allerjik rinit

ATI pozitif olanların 6-13 yaş arasında, %47,5-51,5'u astım olmuştur. Negatif ATI olanların %5'i ise 6-13 yaş arasında astım olmuştur (4). The Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) orijinal ATI'yı aeroallerjenlerle duyarlanmayı majör risk faktörü ve gıdalarla olan duyarlanmayı fizik muayenedeki allerjik rinitin yerine minör risk faktörü olarak değiştirerek modifiye etmiştir (4).

The Urban Environment and Childhood Astma (URECA) Oslo'daki çalışmada hayatın ilk 2 yılındaki hışıltının derecesine göre 10 yaşında astım gelişimini tahmin etmede kullanılan ölçeği bulmuştur. Hışıltı ataklarının sayısı, sürekli hışıltı olan ayların sayısı, hastaneye yatış gerektiren hışıltı atağı sayısı puanlandırılarak maksimum puan 12 olmuştur. Puan artışı ile astım gelişimi arasında doğru orantı tespit edilmiştir. Beş puanın üzerinde duyarlılık %52 iken özgünlük %87 tespit edilmiştir (4).

Bu indeksleri kullanmanın sakıncası, iyi bir negatif prediktif değere sahip olmalarına rağmen pozitif prediktif değerlerinin %50 civarında olmasıdır (4).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğine on yıllık bir sürede (2001-2011) hayatın ilk üç yılında en az üç kez hışıltılı solunum atağı geçirme şikayeti ile başvuran, konjenital malformasyon, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, aspirasyon sendromları, kalp yetmezliği, kistik fibroz, immun yetmezlik gibi hastalıkların (öykü, muayene ve ileri incelemelerle) dışlandığı çocuklar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları, altı yaş sonrasında retrospektif olarak incelenmiştir. Hışıltının gidişatı, altı yaş sonrasında hastalığın seyri, hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile hışıltının kalıcılığındaki risk faktörlerini ortaya çıkarmak, hışıltı fenotiplerinin görülme sıklığı ve astım ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bizim çalışmamıza esas teşkil eden üç farklı hışıltı fenotipi daha önceki yayımlarda tariflenmiştir.

1. Geçici erken hışıltı
2. Nonatopik Hışıltı
3. Atopik hışıltı

Çocukların hışıltı atakları üç yaşından önce olmuş ancak altı yaşından sonra hiç gözlenmiyorsa geçici erken hışıltı, eğer altı yaşında hâla hışıltı atakları devam ediyorsa persistan hışıltı olarak tanımlanmıştır. Persistan hışıltı grubu da eşlik eden atopinin varlığına göre atopik ve nonatopik hışıltı olarak gruplandırılmıştır. Atopi, yaygın aeroallerjenlere pozitif cilt yanıtı ve/veya serum IgE veya spesifik IgE düzeyinde yükseklik ve/veya egzema ile başvuru şeklinde tanımlanmıştır.

Çalışma şartlarına uygun olup çalışmaya alınan her olgu için detaylı bilgileri toplayabileceğimiz ayrı bir form oluşturulmuştur. Bu form, çocuk allerji immunoloji poliklinik dosyalarında rutin olarak yer alan parametreleri kapsamaktadır. Bu formda,

1-Klinikle ilgili; hışıltının başlama yaşı, başvuru anındaki atak sayısı, üç yaşına kadarki atak sayısı, değerlendirildiği andaki yaşı, atak sıklığı, tedavi süresi, takip süresi, hışıltıyı tetikleyen faktörler,

2-Özgeçmişinde; doğum şekli, mekanik ventilatör desteği alıp almadığı, prematüre doğum, aşuları, atopik dermatit geçirip geçirmediği,

3-Aile hikayesinde; ailede astım, evde sigara maruziyeti, hamilelikte sigara kullanımı, ailede egzema, ailede alerjik rinit, ailede diğer alerjik hastalıklar, evde hayvan beslenip beslenmediği ve kreşe gitme bilgileri yer almaktadır.

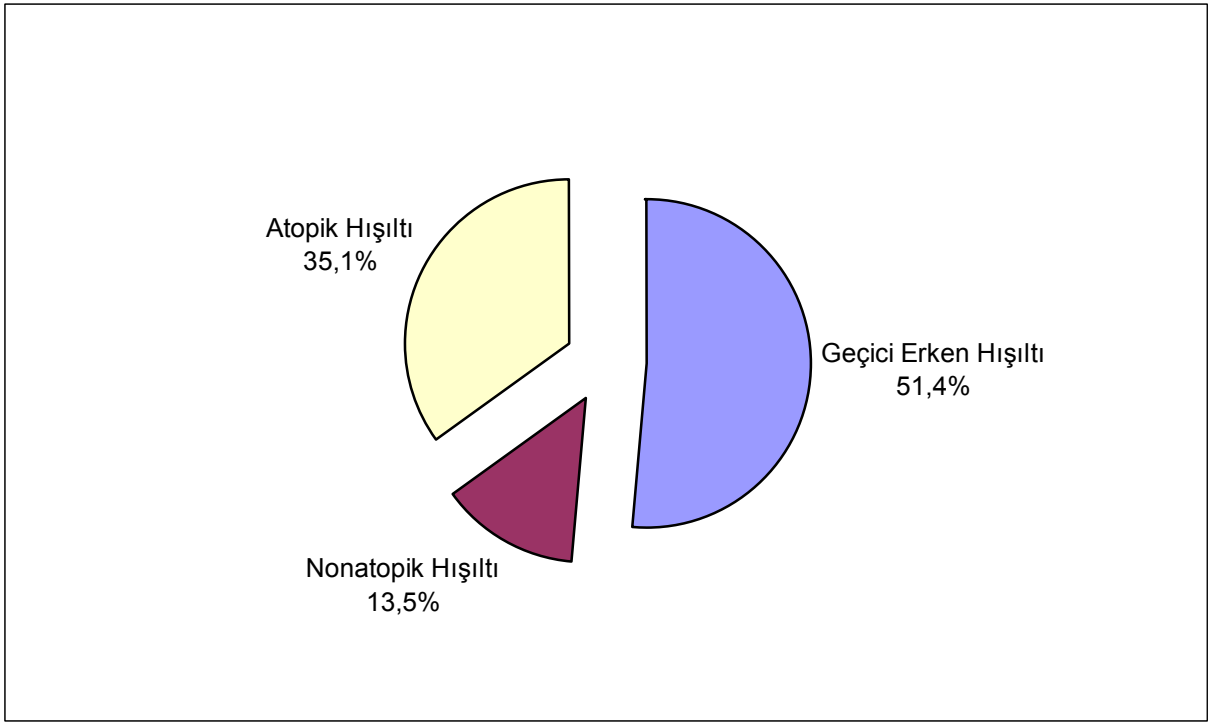
4-Laboratuvar; çalışmada yer alan hastaların üç yaşından önce ve altı yaşından sonraki periferik kanda eozinofili, serum IgE düzeyi, spesifik mixt IgE düzeyi, prick deri testleri kaydedilmiştir. Solunum fonksiyon testi altı yaşından büyük ve uyumlu çocuklara uygulanmıştır. Solunum fonksiyonlarında uygun dozda beta 2 agonist verilmesi sonrasında FEV1'de %12, PEF'te %15 artış olması reversibilite testi pozitifliği olarak kabul edildi. Hastanemizde Total IgE, spesifik mixt IgE'ler ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Periferik kandaki mutlak eozinofil sayısı mikrolitrede 450'den veya %5'ten fazla ise eozinofili olarak değerlendirildi. Prick deri testi, hastanemiz allerji ve immunoloji laboratuvarında, antihistaminik, antigripal ilaçlar ve öksürük şurupları kesildikten uygun süre sonra yapılmış olup, standart allerjen çözeltisi deriye damlatılarak lanset ile epidermise sızdırmak suretiyle uygulanmıştır. Cilt testinde polenler, mantar sporları, ev tozu akarları, hayvan tüyleri ve çeşitli besin maddelerini içeren allerjenler kullanılmıştır (Stallergenes S.A. Fransa, Allergopharma solüsyonları). Yapıldıktan 20 dakika sonra cilt reaksiyonu değerlendirilmiş olup deride meydana gelen ödem, negatif (antijen sulandırma solüsyonu) ve pozitif (histamin hidroklorid 1 mg/ml) kontrolle karşılaştırılarak negatif kontrolden en az üç mm büyük endurasyonlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel yöntemler; IBM PC'nin 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 11.0) Chicago, USA' paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sayısal verilerde Kruskal-Wallis Test risk analizi yapıldı. Anlamli çıkanlarda, Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik veriler karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı. Yanılma payı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Astım tahmin indeksi adım adım çoklu değişkenli (multivariety) lojistik regresyon yöntemiyle oluşturuldu.

7. BULGULAR

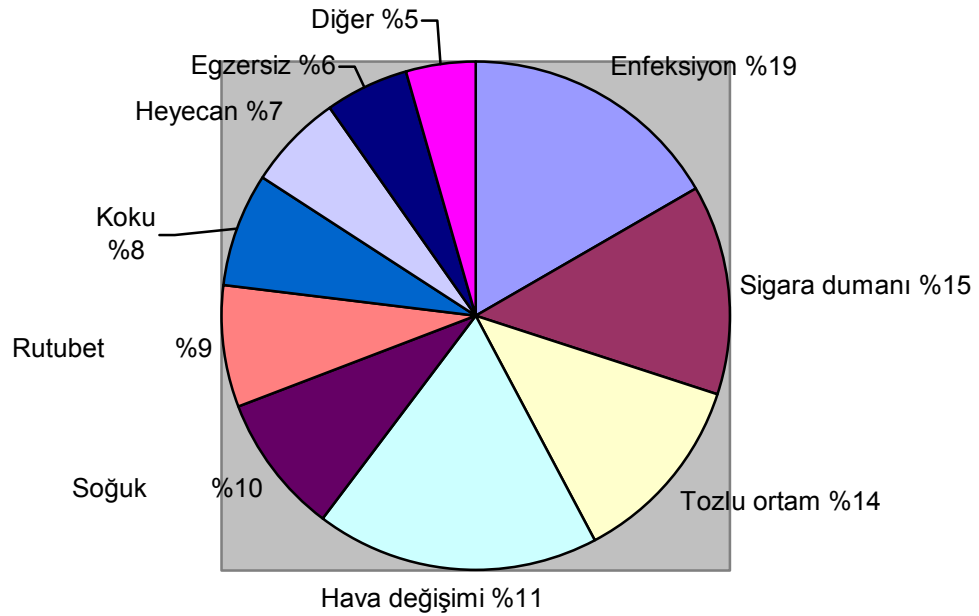
Çalışmaya toplam 208 çocuk dahil edildi. Geçici erken hışıltı 107 (%51,4), non atopik hışıltı 28 (%13,5), atopik hışıltı 73 (%35,1) çocukta tespit edildi (Şekil 2). Çalışmamızda hışıltı ile başvuru yaşı ortalama 8.95 ± 0.93 ay (dağılım 1-36 ay), geçici erken hışıltılı grupta 7.45 ± 1.15 ay, atopik hışıltılı grupta 10.97 ± 1.73 ay, nonatopik hışıltılı grupta ise 9.32 ± 2.56 ay olarak saptandı.

Şekil 2: Tekrarlayan hışıltılı çocukların hışıltı fenotipleri



Öyküde hışıltı atakları ile ilişkili faktörleri sorgulamak için enfeksiyon, hava değişimi, egzersiz, sigara, tozlu ortam, allerjen, hayvan, rutubet, soğuk, böcek ısırması, koku, heyecan, çiçek, ilaç ile hışıltının ilişkisi hasta dosyalarından incelendi. Hışıltı gruplarına göre tetikleyen faktörler arasında belirgin farklılıklar izlenmedi. En çok enfeksiyon (%19) esnasında hışıltı atağının alevlendiği, sigara dumanı (%15)'nin ve tozlu ortam (%14)'in da takip eden sıklıkta hışıltıyı tetiklediği görüldü (Şekil 3).

Şekil 3: Hışılı atagını tetikleyen faktörler



HİŞİLTİLİ SOLUNUM VE CİNSİYET İLİŐKİŐİ

Çocukların 65'i (%31,3) kız, 143'ü (%68,7) erkekti. Geçici erken hışılı grubunda %27,1 kız, %72,9 erkek, nonatopik hışılı grubunda %32,1 kız, %67,9 erkek, atopik hışılı grubunda %37 kız, %63 erkek tespit edildi. Erkek cinsiyet, tüm hışılı fenotiplerinde yüksek oranda olup, hışılı fenotipleri arasında cinsiyet açısından farklılık izlenmedi. Hışılı oluşumunda erkek cinsiyet belirgin risk faktörü idi ($p=0.01$). Ancak hışılının kalıcılığında erkek cinsiyet, risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,18$), (Tablo3).

Tablo 3: Hışılı fenotiplerine göre cinsiyet dağılımı

	CİNSİYET				Toplam Sayı
	Kız		Erkek		
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Geçici Erken Hışılı	29	(27,1)	78	(72,9)	107
Nonatopik Hışılı	9	(32,1)	19	(67,9)	28
Atopik hışılı	27	(37)	46	(63)	73
Toplam	65		143		208

1-GEÇİCİ ERKEN HIŞILTI İLE NON ATOPIK HIŞILTILI ÇOCUKLARIN KARŞILAŞTIRILMASI: Hişilti başlama yaşı, başvuru anındaki atak sayısı, üç yaşındaki atak sayısı, değerlendirme yaşı açısından istatistiki fark saptanmadı ($p=0,18$, $p=0,06$, $p=0,07$, $p=0,39$). Ancak tedavi süresi bakımından kıyaslandığında non atopik hişiltisi olanların daha uzun süre tedavi aldığı görüldü ($p=0,000$) (Tablo 4, Tablo 5).

Tablo 4: Hişilti fenotiplerinin hişilti başlama yaşı ve değerlendirme yaşı açısından karşılaştırılması

	Hişilti Başlama Yaşı (Ay)	Değerlendirme Yaşı (Ay)
Geçici Erken Hişilti	7,45±1,15 *	22,28±1,79 **
Nonatopik Hişilti	9,32±2,56	24,07±4,06
Atopik Hişilti	10,97±1,73 *	28,23±1,86 **
Toplam	8,95±0,93	8,95±0,93

*: $p<0,05$, **: $p<0,05$

2-GEÇİCİ ERKEN HIŞILTI VE ATOPIK HIŞILTILI ÇOCUKLARIN KARŞILAŞTIRILMASI: Hişilti başlama yaşı, üç yaşındaki atak sayısı, değerlendirme yaşı ve tedavi süresi açısından istatistiki olarak anlamlı farklılıklar görüldü. Geçici erken hişiltili grupta hişilti başlama yaşı 7,45±1,15 ay, atopik hişiltili grupta ise 10,97±1,73 ay olarak saptandı. Atopik hişiltisi olan grupta hişiltinin başlama yaşı geçici erken hişiltisi olan çocuklara kıyasla daha büyüktür ($p=0,001$). Hişilti başlama yaşı ilerledikçe hişiltinin kalıcılığında artış olduğu saptandı. Hişilti başlama yaşı dokuz aydan büyük olan çocuklarda hişiltinin altı yaşında daha fazla oranda devam ettiği belirlendi ($p=0,005$), (Tablo 4). Geçici erken hişiltili grubun başvuru anındaki atak sayısı 5,25±0,5, atopik hişiltili grubun ise 6,79±1,01 olup aralarında istatistiki farklılık tespit edilmedi ($p=0,062$). Ancak üç yaşındaki atak sayısına bakıldığında geçici erken hişiltide 5,68±0,48 iken, atopik hişiltide 7,32±1,02 olarak bulunmuştur. Atopik hişilti grubunda hişilti ataklarının üç yaşına kadar artarak devam ettiği görüldü. Hayatın ilk üç yılında beşten fazla hişilti atağı geçirmenin hişiltinin

kalıcılığında etkili bir risk faktörü olduğu da saptandı ($p=0,015$). Geçici erken hışıltılı çocukların değerlendirme yaşı $22,28\pm 1,79$ ay iken, atopik hışıltılı çocukların çocuk allerji polikliniğinde değerlendirme yaşı $28,23\pm 1,86$ ay olarak bulundu. Yani atopik hışıltılı çocuklar çocuk allerji polikliniğinde daha geç değerlendirilmişti ($p=0,000$), (Tablo 4). Geçici erken hışıltıda tedavi süresi $1,74\pm 0,19$ yıl, atopik hışıltıda $4,87\pm 0,43$ yıl bulunmuş olup atopik hışıltılı çocuklara verilen tedavi süresinin daha fazla olduğu saptandı ($p=0,000$), (Tablo 5).

3-NON ATOPIK HIŞILTI İLE ATOPIK HIŞILTILI ÇOCUKLARIN KARŞILAŞTIRILMASI: Hışıltı başlama yaşı, başvuru anındaki atak sayısı, üç yaşındaki atak sayısı, değerlendirme yaşı ve tedavi süresi arasında istatistiki fark saptanmadı ($p=0,33$, $p=0,91$, $p=0,79$, $p=0,08$, $p=0,27$), (Tablo 4, Tablo 5).

Tablo 5: Hışıltı fenotiplerinin atak sayısı, ve tedavi süresi açısından karşılaştırılması

	Başvuru Anındaki Atak Sayısı	Üç Yaşındaki Atak Sayısı	Tedavi Süresi (Yıl)
Geçici Erken Hışıltı	$5,25\pm 0,5$	$5,68\pm 0,48$ *	$1,74\pm 0,19$ #
Nonatopik Hışıltı	$6,18\pm 1,15$	$7,00\pm 1,18$	$4,52\pm 0,51$ \$
Atopik Hışıltı	$6,79\pm 1,01$	$7,32\pm 1,02$ *	$4,87\pm 0,43$ #, \$
Toplam	$5,92\pm 0,5$	$6,43\pm 0,46$	$3,22\pm 0,28$

*: $p<0,05$, #: $p<0,05$, \$: $p<0,05$

HIŞILTILI SOLUNUM VE AİLEDE ASTİM İLİŞKİSİ

Anne, baba ve kardeşinde astım hikayesi olan 38 çocuktan, geçici erken hışıltısı olan 18 (%16,8), nonatopik hışıltısı olan 2 (%7,1), atopik hışıltısı olan 18 (%24,6) çocuğun birinci derece akrabalarında astım tespit edildi.

Non atopik hışıltısı olan grupta diğer iki hışıltı fenotipine göre, birinci derece akrabalarda astım daha az oranda idi ($p=0,041$).

Altı yaşında hışıltının devamı ile birinci derece akrabalarda astım olması arasında pozitif korelasyon izlendi ($p=0,016$). Hışıltının kalıcılığında birinci derece akrabalarından anne, baba ve kardeşte astım olması ayrı ayrı değerlendirildiğinde, istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İkinci derece akrabalarındaki astım hikayesi ise hışıltının kalıcılığı ile ilişkili bulunmadı ($p=0,51$), (Tablo 6).

Tablo 6: Hışıltılı solunum ve ailede astım ilişkisi

	Birinci Derece Akrabada Astım		İkinci Derece Akrabada Astım	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Geçici Erken Hışıltı	18	(16,8)	28	(26,2)
Nonatopik Hışıltı	2	(7,1)	5	(17,9)
Atopik Hışıltı	18	(24,6)	17	(23,3)
Toplam	38	(18,2)	50	(24)

HIŞILTILI SOLUNUM VE PREMATURİTE İLİŞKİSİ

Premature doğum 13 (% 6,3) çocukta mevcut olup, geçici erken hışıltı grubundaki 10 (%9,3), non atopik hışıltı grubundaki 3 (%10,7) çocuk premature doğmuştu. Premature doğum, geçici erken hışıltı grubunda anlamlı derecede fazla idi ($p=0,023$). Ancak hışıltının kalıcılığında prematüre olmak istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,084$), (Tablo 7).

Tablo 7: Hışıltılı solunum ile prematurite ve sezeryan ile doğumun ilişkisi

	Prematürite		Sezeryan ile doğum	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Geçici Erken Hışıltı	10 *	(9,3)	38 **	(35,5)
Nonatopik Hışıltı	0	(0)	7	(25)
Atopik Hışıltı	3	(10,7)	16	(21,9)
Toplam	13	(6,3)	61	(29,3)

* : $p<0,05$, ** : $p<0,05$

HIŞILTILI SOLUNUM VE SEZERYAN İLE DOĞUMUN İLİŞKİSİ

Sezeryan ile doğum, hışıltı ile başvuran 61 (%29,3) çocukta tespit edildi. Geçici erken hışıltısı olan grupta 38 (%35,5), nonatopik hışıltısı olan grupta 7 (%25), atopik hışıltısı olan grupta 16 (%21,9) çocuk sezeryan ile doğmuştu.

Geçici erken hışıltı grubunda sezeryan ile doğum istatistiki olarak daha fazla tespit edildi ($p=0,046$). Ancak hışıltının altı yaşından sonra kalıcılığında sezeryan ile doğum risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,062$), (Tablo 7).

HIŞILTILI SOLUNUM İLE SİGARANIN İLİŞKİSİ

Evde sigara maruziyeti 121 (%58,2) hışıltılı çocukta tespit edildi. Geçici erken hışıltı grubunda 61 (%57), nonatopik hışıltı grubunda 18 (%64,3), atopik hışıltı grubunda 42 (%57,5) çocukta sigaraya maruziyet mevcuttu. Hışıltı fenotipleri arasında sigaraya maruziyet değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,77$, $p=0,77$, $p=0,90$). Bu çocuklardan 60 (%28,9) tanesinde altı yaşında hışıltının devam ettiği görüldü. Altı yaşında hışıltının devam etmesinde risk faktörü olarak sigaraya maruziyet anlamlı bulunmadı ($p=0,41$), (Tablo 8).

Hamilelikte sigaraya maruziyet 17 (%8,2) çocukta izlenmiş olup, bu çocuklardan 9 (%8,4) tanesine geçici erken hışıltı, 3 (%10,7) tanesine nonatopik hışıltı, 5 (%6,8) tanesine atopik hışıltı tanısı konuldu. Hışıltı fenotipleri arasında ve hışıltının devamında risk faktörü olarak hamilelikte sigara içimi de istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,81$, $p=0,55$), (Tablo 8).

Tablo 8: Hışıltılı solunum ile sigaranın ilişkisi

	Sigara Dumanına Maruziyet		Hamilelikte Sigara İçimi	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Geçici Erken Hışıltı	61	(57)	9	(8,4)
Nonatopik Hışıltı	18	(64,3)	3	(10,7)
Atopik Hışıltı	42	(57,5)	5	(6,8)
Toplam	121	(58,2)	17	(8,2)

HIŞILTILI SOLUNUM İLE ALLERJİK RİNİTİN İLİŞKİSİ

Alerjik rinit sadece atopik hisiltılı dört (%5,5) çocukta görülmüş olup diğer hisiltılı fenotiplerinden istatistiki olarak anlamlı derecede farklı idi ($p=0,018$), ve hisiltının kalıcılığında risk faktörü olarak tespit edildi ($p=0,026$), (Tablo 9).

Ailede alerjik rinit, geçici erken hisiltıda 13 (%12), non atopik hisiltıda iki (%7,1), atopik hisiltıda 12 (%16,4) olmak üzere toplam 27 çocukta görülmüş olup hisiltının altı yaşında kalıcılığında ailede alerjik rinit risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,83$).

HIŞILTILI SOLUNUM İLE ATOPIK DERMATİTİN İLİŞKİSİ

Atopik dermatit 47 (%22,6) çocukta saptandı. Geçici erken hisiltılı grupta 23 (%21,5), atopik hisiltılı grupta 24 (%32,9) çocukta atopik dermatit mevcuttu. Ancak hisiltının kalıcılığında istatistiki olarak anlamlı bir belirteç olarak bulunmadı ($p=0,74$). Benzer şekilde ailede atopik dermatit olması da hisiltının kalıcılığında risk faktörü olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,67$), (Tablo 9)

Tablo 9: Hisiltılı solunum ile alerjik rinit ve atopik dermatitin ilişkisi

	Alerjik Rinit		Ailede Alerjik Rinit		Atopik Dermatit		Ailede Atopik Dermatit	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Geçici Erken Hisiltılı	0	(0)	13	(12)	23	(21,5)	2	(1,9)
Nonatopik Hisiltılı	0	(0)	2	(7,1)	0	(0)	1	(3,6)
Atopik Hisiltılı	4	(5,5)	12	(16,4)	24	(32,9)	2	(2,7)
	*							
Toplam	4	(1,9)	27	(12,9)	47	(22,6)	5	(2,4)

* : $p<0,05$

HIŞILTILI SOLUNUM VE KREŞE GİTME İLİŞKİSİ

Sadece dört hisiltılı çocukta kreşe gitme hikayesi mevcuttu. Hisiltılı fenotipleri arasında ve hisiltının devamında kreşe gitme açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,35$), (Tablo 10).

HIŞILTILI SOLUNUM VE EVDE HAYVAN BESLEMENİN İLİŞKİSİ

Hisiltılı 19 (%9,1) çocuğun evinde hayvan beslediği belirlendi. Sekizinde kuş (%3,8), altısında köpek (%2,9), beşinde kedi (%2,4) ile yakın temas olduğu öğrenildi.

Atopik hışıltısı olan gruptakilerden 11 (%15,1) çocuğun evinde hayvan beslediği tespit edilmiş ve evde hayvan besleme ile atopik hışıltı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p=0.017). Hışıltının kalıcılığının değerlendirilmesinde evde hayvan beslemenin bir risk faktörü olduğu saptandı (p=0,02), (Tablo 10).

HIŞILTILI SOLUNUM VE MEKANİK VENTİLATÖR TEDAVİSİNİN İLİŞKİSİ

Yenidoğan döneminde mekanik ventilatör tedavisi yönünden hışıltılı çocuklar değerlendirildiğinde, sadece geçici erken hışıltısı olan iki (%1,9) çocuğun yenidoğan döneminde mekanik ventilatör tedavisi aldığı saptandı. Mekanik ventilatör tedavi hikayesi hışıltı fenotipleri ve hışıltının devamında bir risk faktörü değildi (p=0,38), (Tablo 10).

HIŞILTILI ÇOCUKLARDA SFT SONUÇLARI

Solunum fonksiyon testi (SFT) altı yaşından sonra ve uyumlu çocuklara yapılmıştır. SFT uyumlu olan 97 (%46,6) hışıltılı çocuğa uygulanabilmiştir.

SFT'de, FEV1, PEF ve diğer parametreler açısından bakıldığında değerler normal bulunmuştur. Reversibilite testi toplam 26 (%12,5) çocukta pozitif bulundu. Geçici erken hışıltısı olan 3 (%2,8), nonatopik hışıltısı olan 7 (%25), atopik hışıltısı olan 16 (%21,9) çocukta reversibilite testi pozitif. Persistan hışıltısı olanlarda (Non atopik hışıltı ve atopik hışıltıda) geçici erken hışıltıya göre belirgin fark tespit edilmiş olup, altı yaşında hışıltısı devam edenlerde reversibilite testi pozitifliği anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.000), (Tablo 10).

Tablo 10: Hışıltılı solunum ile kreşe gitme, evde hayvan besleme, mekanik ventilatör tedavisi ve reversibilite testi ilişkisi

	Kreşe gitme		Evde hayvan besleme		Mekanik ventilatör tedavisi		Reversibilite testi pozitifliği	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Geçici Erken Hışıltı	1	(0,9)	5	(4,7)	2	(1,9)	3	(2,8)
Nonatopik Hışıltı	0	(0)	3	(10,7)	0	(0)	7	(25)
							**	
Atopik Hışıltı	3	(4,1)	11	(15,1)	0	(0)	16	(21,9)
			*				***	
Toplam	4	(1,9)	19	(9,1)	2	(0,9)	26	(12,5)

* : p<0,05, ** : p<0,05, ***: p<0,05

HİŞİLTİLİ SOLUNUM VE TOTAL SERUM IGE DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

Başvuru anında IgE düzeyi toplam 53 (%25,5) hastada 100 IU/ml'ün üzerinde, 72 (%34,6) hastada 50 IU/ml'nin üzerinde bulundu. Atopik hışıltı grubundaki 73 çocuğun 42 (%57,5)'sinde IgE 100 IU/ml'ün, 52 (%71,2)'sinde 50 IU/ml'nin üzerinde bulunarak diğer hışıltı fenotiplerine göre bu grupta belirgin IgE yüksekliği saptandı (p=0,000). Bu çocuklardan 41(%19,7) tanesinde altı yaşında da IgE yüksek tespit edildi. Hışıltının kalıcılığı ile başvuru anındaki IgE düzeyinin, hem 50 IU/ml'nin hem de 100 IU/ml'ün üzerinde olması arasında pozitif korelasyon izlendi (p=0.000), (Tablo 11).

HİŞİLTİLİ SOLUNUM VE PERİFERİK KANDA EOZİNOFİL DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

Başvuru anında eozinofili toplam 41(%19,7) çocukta tespit edilmiş olup, bunlardan 32'si (%15,3) atopik hışıltı grubunda idi. Altı yaşında eozinofilinin 11 (%5,3) çocukta devam ettiği görüldü. Hışıltının kalıcılığında başvuru anındaki eozinofili bir risk faktörü olarak bulundu (p=0,000), (Tablo 11)

Tablo 11: Hışıltı fenotiplerinin başvuru anı ve altı yaşından sonraki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Başvuru IgE>100	Başvuru IgE>50	Başvuru Eozinofili	Başvuru Spesifik IgE	Başvuru Prick Testi	Altı Yaşından Sonra Eozinofili	Altı Yaşından Sonra IgE>100	Altı Yaşından Sonra Spesifik IgE	Altı Yaşından Sonra Prick Testi
	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)
Geçici Erken Hışıltı	11(%10,3)	18(%16,8)	9 (%8,4)	14(%13,1)	11(%10,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Nonatopik Hışıltı	0 (%0)	2 (%7,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Atopik Hışıltı	42(%57,5)	52(%71,2)	32(%43,8)	38(%52,1)	49(%67,1)	11(%15,1)	41(%56,2)	9(%12,3)	46(%63)
Toplam	53(%25,5)	72(%34,6)	41(%19,7)	52 (%25)	60(%28,8)	11 (%5,3)	41(%19,7)	9(%4,3)	46(%22,1)
P Değeri *	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

*: Altı yaşında hışıltının kalıcı olması için p değeri

HIŞILTILI SOLUNUM VE ALLERJENLE DUYARLANMANIN İLİŞKİSİ

Prick testi veya spesifik IgE ile allerjenle duyarlanma gösterilen 68 (%32,6) hisiltılı çocuktan, 52 (%25) tanesi atopik hisiltılı, 16 (%7,6) tanesi geçici erken hisiltılı grubunda idi. Yirmi üç (%11) çocukta birden fazla allerjen duyarlılığı mevcuttu.

Bunlar, 28 (%31) polen, 23 (%24) ev tozu, 14 (%15) yumurta, 12 (%13) küf mantarı, 7 (%7) inek sütü, 7 (%7) diğer gıda, 3 (%3) hayvan epiteline karşı duyarlanma şeklinde idi.

Üç yaşından önce tekrarlayan hisiltılı ile başvuran çocuklarda allerjenle duyarlanma hisiltılı altı yaşından sonra kalıcılığında ve astım gelişiminde risk faktörü olarak bulundu ($p=0.000$). Çoklu allerjenle duyarlanma ise hisiltılı devamlılığında risk faktörü değildi ($p>0.05$), (Tablo 11).

Gıdalarla duyarlanan 24 hisiltılı çocuktan 8'inin solunum yolu allerjenleri ile de duyarlandığı gösterildi. Sadece gıdalarla duyarlanan 16 (%7,6) çocuğun dört tanesinde (%1,9) altı yaşında hisiltılı devamlılığı ve astım geliştiği görüldü.

İlk üç yaşta gıdalarla olan duyarlanma daha çok geçici erken hisiltılı ile ilişkilendirilirken, solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma atopik hisiltılı ve astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulundu ($p=0,000$).

HIŞILTILI SOLUNUM VE PRICK TESTİ İLİŞKİSİ

Başvuru anında 60 (%28,8) hisiltılı çocukta prick testinde allerjen duyarlılığı saptandı. 49'u (%23,5) atopik hisiltılı, 11'i (%5,3) geçici erken hisiltılı grubundaydı. Geçici erken hisiltılı grubundaki 10 (%4,8) çocukta gıda alerjisi, birinde solunum yolu alerjisi gösterildi.

En çok polenlere (25;%12), sonra ev tozuna (21;%10) duyarlanma olduğu gösterildi. Bunları sırasıyla yumurta (12;%5,7), küf mantarı (11;%5,2), inek sütü (6;%2,8) alerjilerinin takip ettiği saptandı. Yirmi üç çocukta prick testinde birden fazla allerjenle duyarlanma görüldü.

Altı yaşından sonra atopik hisiltılı 46 (%22,1) çocukta prick testi pozitif çıkmış olup hepsinde solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma mevcuttu. Hisiltılı devamlılığı ile başvuru anındaki prick testi pozitifliği arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p=0,000$), (Tablo 11).

HIŞILTILI SOLUNUM VE SPESİFİK IGE DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

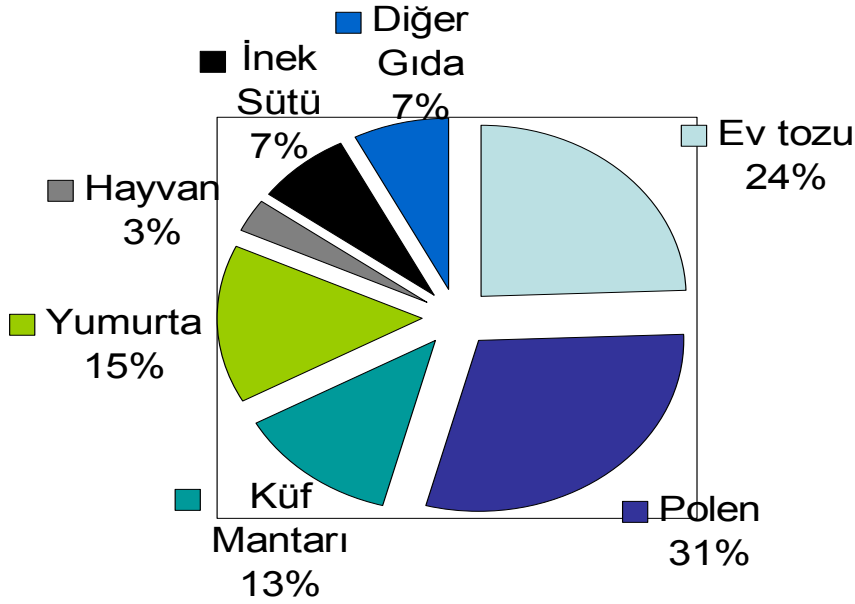
Başvuru anında spesifik IgE'de pozitiflik toplam 52 (%25) çocukta saptandı. Çocuklardan 38'i (%18,2) atopik hisiltılı grubunda, 14'ü (%6,7) geçici erken hisiltılı grubunda idi.

Atopik hışıltılı çocukların ikisi (%2,7) gıda, üçü (%4,1) mikst, 33'ü (%45,2) de solunum yolu allerjenleri ile duyarlanmıştı.

Geçici erken hışıltı grubundaki 13 (%6,2) çocukta gıdalara bağlı, bir (%0,5) tanesinde solunum yolu ile ilişkili spesifik IgE pozitifliği mevcuttu.

Altı yaşında ise 9 (%4,3) çocukta spesifik IgE pozitifliği sebat etmiş olup hepsi atopik hışıltı grubunda idi. Sadece bir tanesinde gıdalarla duyarlanma diğer sekiz tanesinde solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma mevcut idi. Hışıltının devamı ile başvuru anındaki spesifik IgE tespiti arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı (p=0,000), (Tablo 11).

Şekil 4: Tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocuklardaki Prick testi ve Spesifik IgE ile gösterilmiş allerjenlerin oranları



ASTIM TAHMİN İNDEKSİ

Hayatın ilk üç yılındaki tekrarlayan hışıltı şikayeti ile başvuran bu çocuklarda altı yaşından sonra astım gelişimini tahmin etmek için, TCRS çalışmasının verilerinden oluşturulmuş orijinal astım tahmin indeksi (ATI) çalışma grubumuzdaki hastalara uygulandı. Tekrarlayan hışıltısı olan 208 çocuğun 97'sinde (%46,6) orijinal ATI pozitif bulundu. Hastalarımızdan TCRS çalışmasının ATI pozitif bulunanların 50'sinde (%51,5) altı yaşında astım tespit edilirken, negatif bulunanların ise 51'inde (%45,9) astım saptanmıştır. Testin duyarlılığı %49,5, özgüllüğü %56, pozitif prediktif değeri %51,5, negatif prediktif değeri ise %54 olarak bulunmuştur.

Orijinal ATI'nin hastalarımızda yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığı kanaati ile, astım ve kalıcı hışıltı için tespit ettiğimiz bütün risk faktörleri adım adım multivariety lojistik regresyon yöntemiyle değerlendirilerek hastalarımız için **geçerli astım tahmin indeksi** oluşturulmaya çalışıldı (Tablo 12). Bu indeks için; solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma altı yaş sonrasında astım oluşumunu 31,6 kat arttırdığından major risk faktörü olarak, sırasıyla 2.2 , 3,3 ve 5.6 kat arttıran hayatın ilk üç yılında geçirilen hışıltı atağının beşten fazla olması, hışıltı başlama yaşının dokuz aydan büyük olması ve total IgE'nin 50 IU/ml' den yüksek olması ise minör risk faktörleri olarak kabul edildi. Hayatın ilk üç yılında en az üç kez hışıltı atağı geçiren çocuklarımızda major risk faktörü pozitifse veya 3 minör risk faktörünün 2'si mevcutsa geçerli astım tahmin indeksimiz pozitif kabul edildi.

Tablo 12: Astım için risk faktörleri

	Toplam (n: 208)	Astım (n: 101)	OR	%95 CL
Solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma	51 (%24,5)	48 (%47,5)	31,6	9,4-106,5
Hayatın ilk üç yılında geçirilen hışıltı atağının beşten fazla olması	108 (%51,9)	63 (%62,3)	2,2	1,3-3,9
Hışıltı başlama yaşının dokuz aydan büyük olması	80 (%38,4)	53 (%52,4)	3,3	1,8-5,8
Başvuru anında IgE'nin 50 IU/ml' den yüksek olması	72 (%34,6)	54 (%53,4)	5,6	2,9-10,7
Başvuru anında IgE'nin 100 IU/ml' den yüksek olması	53 (%25,5)	42 (%41,5)	6,2	2,9-13
Başvuru anında eozinofili	41 (%19,7)	32 (%31,6)	5,04	2,2-11,2
Allerjenle duyarlanma	68 (%32,6)	52 (%51,4)	6,0	3,1-11,6
Birinci derece akrabalarda astım olması	38 (%18,2)	20 (%19,8)	1,2	0,6-2,4
Evde hayvan beslemek	19 (%9,1)	13 (%13,8)	2,4	0,9-6,8
Alerjik rinit olması	4 (%1,9)	4 (%3,9)	9,9	0,5-186,6

ASTİM TAHMİN İNDEKSİMİZ	ASTİM TAHMİN İNDEKSİ (Martinez ve ark.)
Major kriter 1-Solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma** Minör kriterler 1-Başvuru anında total IgE düzeyi > 50 IU/ml 2-Hayatın ilk üç yılında geçirilen hışıltı atağı sayısı >5 3-Hışıltı başlama yaşı > 9 ay	Major kriter 1-Ailede astım* hikayesi 2-Atopik dermatit* Minör kriterler 1-Eozinofili(\geq %4) 2-Soğuk algınlığı olmaksızın hışıltı 3-Allerjik rinit*

*:Doktor tanılı olası.

** : Spesifik IgE veya prick testi ile duyarlanma.

Astım tahmini için pozitif indeks: Hayatın ilk üç yılında en az üç kez hışıltı atağı geçirmeye ilave major risk faktörü pozitifse veya 3 minör risk faktörünün 2'si mevcutsa

Çalışmamızdan elde edilen ATI, 208 hışıltılı çocuğun 93'ünde (%44,7) pozitif saptandı. Astım tahmin indeksi pozitif olanların 83'ünde (%89,2) altı yaşında astım tespit edildi. Negatif ATI olanların 17'si (%14,7) ileride astım olmuştur. Testin duyarlılığı %83 , özgüllüğü %90,7, pozitif prediktif değeri %89,2, negatif prediktif değeri ise %85,2 olarak bulundu (Tablo 13).

Tablo 13 : Çalışmamızın astım tahmin indeksi verilerinin karşılaştırılması

	Duyarlılık % (95%CL)	Özgüllük % (95%CL)	Pozitif p Değer % (95%CL)	Negatif p Değer % (95%CL)
ATI*	27,5 (24,6-30,4)	96,3 (95,1-97,5)	47,5 (44,3-50,7)	91,6 (89,8-93,4)
ATI**	49,5 (39,4-59,6)	56 (46,1-65,6)	51,5 (41,1-61,8)	54 (44,3-63,5)
ATI ***	83 (74,1-89,7)	90,7 (83,6-95,4)	89,2 (81,1-94,7)	85,2 (77,3-91,1)

*Tucson Çalışma Grubu'ndaki hastalardaki Orijinal ATI'nin verileri

**Bizim çalışma grubumuzdaki hastalardaki Orijinal ATI'nin verileri

***Oluşturduğumuz Yeni ATI'nin verileri

8. TARTIŞMA

Hışiltı okul öncesi çocuklarda çok yaygındır. Üç yaşına kadar her üç çocuktan biri en az bir hışiltı atağı geçirir. Altı yaşına kadar ise bu oran %50'e çıkar (1).

Hışiltı süt çocukluğu döneminde tek bir atak şeklinde olabileceği gibi tekrarlayan ataklar şeklinde de görülebilir. Yaşamın ilk iki yılında üç veya daha fazla hışiltı atağı, tekrarlayan hışiltı olarak tanımlanmaktadır (2).

Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan hışiltının birçok nedeni olmakla birlikte en sık sebebi bronşiolittir (Tablo 1). Bronşiolitin en sık etkeni ise RSV'dir (30).

Hışiltı astımın da en önemli klinik bulgusudur. Hışiltı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Süt çocukluğu döneminde hışiltı atakları geçiren çocukların bir kısmında ileride astım gelişmektedir. Altı yaş altında gerçek astım tanısı koymak bu yaş grubunda hışiltıyla ilişkili değişik fenotipler nedeni ile zordur. Büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının değerlendirilmesine dayandırılmalıdır. Bu nedenle erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışiltı ile başvuran çocukların altı yaşından sonra tekrar değerlendirilmesi önemlidir (4).

Okul öncesi hışiltı fenotipleri hışiltının başlama zamanı, süresi, atopik durum ve semptom özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Ancak klinik pratikte, bu fenotipler arasında her zaman tam olarak ayırım yapılamayabilir ya da fenotipler arasında üst üste binme ve birbirine geçişler olabilir. Ancak hayatın ilk yıllarında olan hışiltının gidişatını gösterme ve hışiltının kontrolü sağlayacak hedeflerin belirlenebilmesi için çok zorda olsa bu ayırım yapılmaya çalışılmalıdır (4). Son yıllarda özellikle ilk yaşlardaki hışiltılı hastalık epidemiyolojisi konusunda bilgilerimiz çok artmıştır. Hamilelikte yada doğumda başlayan ve okul çağına kadar devam eden çalışmalar bu hastalığın risk faktörleri ve prognozu hakkında yeni bakış açısı sağlamıştır. Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan TUCSON çalışmasında Mayıs 1980 ve Eylül 1984 yılları arasında doğan 1246 çocuk astım gelişimi ve risk faktörleri açısından takibe alınmış ve prospektif olarak izlenerek 3,6,11,13 yaşlarında değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda, hışiltı fenotipleri; geçici erken hışiltı, atopik olmayan hışiltı, atopik hışiltı ve hışiltısı olmayan çocuklar şeklinde gruplandırılmıştır. Bizim çalışmamızdaki hışiltı fenotiplerinin oluşturulmasında da Tucson çalışması esas teşkil etmiştir.

Çalışmamızda, yaşamın ilk üç yılında tekrarlayan hışiltı ile başvuran, konjenital malformasyon, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, aspirasyon sendromları, kalp

yetmezliği, kistik fibroz, immun yetmezlik gibi hastalıklar dışlanmış çocukların, altı yaş sonrasında retrospektif incelenmesi yapılarak, hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri doğrultusunda hışıltının kalıcılığındaki risk faktörleri ortaya çıkarılmıştır. Böylece hışıltı fenotiplerinin görülme sıklığı ve astım ile ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Risk faktörlerinin iyi tanımlanması hastalığın prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. Üç yaş öncesi tekrarlayan hışıltının altı yaşında kalıcılığı yönünden saptanan risk faktörleri daha önce yapılmış çalışmalarda erken alerjik duyarlanma (4), viral enfeksiyonlar (4,50), genetik çevre etkileşimi (51,52), maternal sigara içimi (54,55,56), sigara dumanına maruziyet (54,59,61,62), erkek cinsiyet (29), prematürite ve düşük doğum ağırlığı (70,71), anne sütü almama (65,66,67,68), ailede atopi (72,75,76,77,78), düşük sosyoekonomik durum (73) olarak bulunmuş iken çalışmamızda, alerjik rinit ile birliktelik, birinci derece akrabalarda astım olması, evde hayvan besleme, başvuru anında total serum IgE'nin 50 IU/ml'den yüksek olması, hışıltı başlama yaşının dokuz aydan büyük olması, hayatın ilk üç yılında geçirilen hışıltı atağının beşten fazla olması, prick testi veya spesifik IgE'de erken yaşta solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma olarak bulundu.

Razi ve arkadaşlarının 236 tekrarlayan hışıltılı çocukta yaptığı çalışmada, 112 (%47,5) nonatopik hışıltı, 94 (%39,8) atopik hışıltı, 30 (%12,8) geçici erken hışıltı fenotipi belirlenmiştir (82). Tucson çalışmasında ise hışıltılı çocukların %40,1'i geçici erken hışıltı, %28,1'i nonatopik hışıltı, % 30,9'u atopik hışıltı olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 208 tekrarlayan hışıltılı çocuğun 107 (%51,4) tanesi geçici erken hışıltı, 73 (%35,1) tanesi atopik hışıltı, 28 (%13,5) tanesi nonatopik hışıltı olarak saptanmış olup Tucson çalışması ile benzer oranlar tespit edildi (8).

Çalışmamızda hışıltı fenotipleri hışıltı başlama yaşı, başvuru anındaki atak sayısı, üç yaşındaki atak sayısı, değerlendirme yaşı açısından birbirleri ile kıyaslandığında geçici erken hışıltı ile nonatopik hışıltı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak tedavi süresi açısından değerlendirildiğinde non atopik hışıltılı çocukların geçici erken hışıltısı olan çocuklara göre daha uzun süre tedavi aldığı tespit edildi. Aynı kıyaslama atopik hışıltı ile nonatopik hışıltı arasında yapıldığında hışıltı başlama yaşı, başvuru anındaki atak sayısı, üç yaşındaki atak sayısı, değerlendirme yaşı ve tedavi süresi açısından anlamlı fark saptanmadı. Geçici erken hışıltı ile atopik hışıltı arasında ise belirgin farklılıklar izlendi. Atopik hışıltı grubunda hışıltı başlama yaşı, geçici erken hışıltısı olan çocuklarla kıyaslandığında hışıltının daha geç başladığı görüldü. Hışıltı başlama yaşı dokuz aydan büyük olanlarda hışıltının altı yaşında daha yüksek oranda kalıcı seyrettiği belirlendi. İnal ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde geçici erken hışıltılı çocukların ilk atak yaşları atopik olanlara göre daha küçük

bulunmuştur (83). Bebeklikte küçük hava yollarının çapı küçüktür ve alveol sayıları erişkinlerin ancak yarısı kadardır. Özellikle iki yaşından sonra alveol sayısında ve küçük hava yollarının çapında hızlı bir artış görülür. Bundan dolayı hışıltı, çocuk büyüdükçe azalan bir durumdur (5). Bu nedenle çalışmamızın verileri de dikkate alındığında, dokuz aylıktan sonra ortaya çıkan tekrarlayan hışıltının altı yaşından sonra kalıcılığının yüksek olup, daha yüksek oranda astım ile ilişkilendirilebileceği öngörülebilir. Atopik hışıltılı çocuklarda, geçici erken hışıltıya göre hışıltı daha geç başladığından allerji polikliniğinde atopik hışıltılı çocukların neden daha geç değerlendirildiği de açıklanabilir.

Geçici erken hışıltı ile atopik hışıltı, başvuru anındaki atak sayısı açısından kıyaslandığında anlamlı fark gözlenmemiş iken, atopik hışıltı grubunda hışıltı atakları üç yaşına kadar artarak devam etmiştir ve geçici erken hışıltıdan atak sıklığının artışı ile istatistiki olarak anlamlı farkla ayrıldığı görülmüştür. Hayatın ilk üç yılında beşten fazla hışıltı atağı geçirmenin hışıltının kalıcılığında etkili bir risk faktörü olduğu bulundu.

Atopik ve non atopik hışıltılı çocuklara (persistan hışıltı), geçici erken hışıltılı çocuklara göre daha uzun süre tedavi verildiği de gösterilmiştir. Geçici erken hışıltılı çocukların tedavi ile hışıltıları kontrol altına alındığından tedavileri erken sonlandırılmış, ancak atopik ve non atopik hışıltılı çocukların tedaviye rağmen hışıltı atakları devam ettiğinden tedavileri uzatılmıştır.

Literatürde erkek cinsiyetin hışıltı oluşumu için risk faktörü olduğunu öne süren çalışmalar çoğunlukta iken (14,15,77), buna aykırı görüş bildiren çalışma da mevcuttur (73). Çalışmamızda erkek cinsiyet tüm hışıltı fenotiplerinde yüksek oranda tespit edilmiş ve hışıltı oluşumunda erkek cinsiyet belirgin risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak hışıltının altı yaşından sonra kalıcılığında erkek cinsiyet anlamlı bir risk faktörü olarak değildi. Erkek çocuklarda solunum yollarının çapının, akciğer hacmine oranının kızlara göre daha dar olması hastalığın süt çocukluğunda erkek çocuklarda daha çok görülme nedenini ve zamanla akciğer gelişiminin tamamlanması ile bu özelliğin kaybolmasını açıklayabilmektedir (29).

Çalışmamızda birinci derece akrabalarda astım olması hışıltının kalıcılığında risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ancak ikinci derece akrabalarda astım hikayesinin hışıltının kalıcılığında etkili olmadığı bulundu. Atopi öyküsünde birinci derece akrabalarda, özellikle anne ve kardeşlerde astım varlığı çok önemlidir. Ülkemizde Razi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ailede astım ile hışıltı oluşumu arasında bir ilişki saptanmamıştır (82). Özellikle beş yaş altı çocuklarda annede astım öyküsü ile hışıltı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (77). Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, anne ve babada astım ile hışıltı oluşumu arasında ilişki saptanmazken, kardeşte astım hikayesi ile hışıltı oluşumu ilişkili bulunmuştur

(84). Çalışmamızda birinci derece akrabalarda astım olması ileride astım gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuş ancak anne, baba veya kardeşte astım olmasının ilave bir risk faktörü olarak ileride astım olmayı etkilemediği görülmüştür. Literatürde geniş kohort çalışmalarda, aile bireylerinde astım hikayesi bulunmasının çocukluk çağı hışıltılı solunumunda risk oluşturmakta olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda birinci derece akrabalarda astım olması, tekrarlayan hışıltılı solunum ile başvuran bir çocukta ileride astım gelişimi açısından literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Prematurite ve düşük doğum ağırlığının çevresel faktörlerden bağımsız olarak hışıltılı solunum için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Premature bebekte hışıltılı semptomu ve bu nedenle hastaneye yatırılma insidansı yüksektir (70,71). Çalışmamızda prematüre doğum öyküsü 13 (%6,3) hışıltılı çocukta tespit edildi. Geçici erken hışıltılı grubunda 10 (%9,3) çocukta premature doğum öyküsü saptanmış olup diğer hışıltılı fenotiplerinden belirgin olarak fazla bulundu. Sezeryan ile doğum tekrarlayan hışıltılı ile başvuran çocukların 61'inde (%29,3) tespit edildi, bunlardan 38 (%35,5)'i geçici erken hışıltılı grubunda yer aldı. Yapılmış birçok çalışma prematurite ve sezeryan ile doğumun, geçici erken hışıltılı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (1,12). Çalışmamızda da prematurite ve sezeryan ile doğum öyküsü literatürde olduğu gibi geçici erken hışıltılı grubunda diğer fenotiplerden belirgin olarak fazla idi. Çalışmamızda, hışıltının kalıcılığı ve astım gelişimi için bir risk faktörü olarak, premature olma ve sezeryan ile doğum öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Ailenin, özellikle annenin sigara kullanımının hışıltılı semptomunu ve alt solunum yolu hastalıklarını arttırdığı bilinmektedir (61,62). Yapılan çalışmalarda annenin gebelikte sigara içmesiyle oluşan intrauterin karşılaşmanın, postnatal dönemdeki sigara ile karşılaşmadan daha fazla astım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63,64). Pasif sigara içimine maruz kalma, özellikle anne sigara içiyorsa süt çocuğu için bir risk faktörüdür. Ev içinde sigara ile karşılaşma astımın insidansını ve rekürrensini arttırmaktadır (85). Wright ve ark.'nın (86), yaptığı çalışmada tekrarlayan hışıltılı atakları olan, 14 aya kadar izlenen 496 olgunun, özellikle ilk 2-3 aylık dönemde annenin sigara içimine maruz kalmasının risk faktörü olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hışıltılı fenotipleri ile sigaraya maruziyet ve gebelikte sigara içimi kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı gibi altı yaşında hışıltının kalıcılığında da sigaraya maruziyet ve gebelikte sigara içimi arasında pozitif korelasyon bulunmamıştır. Bu sonucun çalışmamızda gebelikte sigara içen anne sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca literatürde Razi ve ark.'nın (82), Çevik ve ark.'nın (84) ve Öneş ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada da astım ve hışıltılı ile ev içi sigara maruziyeti ve hamilelikte sigara içimi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Bebeklikte hışıltısı olanların %80'inde hışıltı ergenliğe kadar kaybolmaktadır. Ancak bu çocuklarda atopik yapı ve/veya atopik dermatit varsa %60'ında astım gelişmektedir (75). Geniş kohort tipi çalışmalarda, aile bireylerinde atopi hikayesi bulunmasının çocukluk çağı hışıltılarında risk oluşturduğu bulunmuştur (8) Çalışmamızda allerjik rinit atopik hışıltı grubunda izlenmiş olup literatürdeki gibi (8) hışıltılı çocukta allerjik rinit olması hışıltının kalıcılığında etkili bir risk faktörü olarak bulunmuş, atopik dermatitin ise hışıltının kalıcılığında risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Bu durumun çevresel ve genetik faktörler ya da vaka sayısı ile ilgili olabileceği düşünüldü. Ailede allerjik rinit ve ailede atopik dermatit olmasının hışıltının kalıcılığında risk faktörü olup olmadığına bakıldığında ise istatistiki ilişki tespit edilmemiştir.

Kreş veya bakımevine gitmenin tekrarlayan hışıltı ve astım gelişimi üzerine etkileri konusunda farklı görüşler olmakla birlikte hayatın ilk 3- 4 yılında kreşe gitmenin alt solunum yolu hastalığı ve tekrarlayan hışıltı insidansını arttırdığı, ancak sonraki çocukluk çağında astımdan koruduğu bildirilmektedir (88). Buna aykırı sonuç bildirip kreşe veya bakımevine gitmeyi hışıltı oluşumu için risk faktörü kabul etmeyen yayınlar da mevcuttur (84). Kalabalık ailelerde yaşamanın ve fazla kardeş olmasının kreş ve bakımevlerine gitme ile benzer mekanizmalarla astım gelişimini önlediği düşünülmektedir. Çalışmamızda kreş ve bakımevlerine gitme ile hışıltı fenotipleri arasında ve hışıltının kalıcılığında risk faktörü olarak istatistiki bir ilişki tespit edilmemiştir. Sadece dört hışıltılı çocuk kreşe gitmiş olarak tespit edildiği için sayı azlığı nedeni ile bu sonucun ilişkili olabileceği de düşünülebilir.

Daha önce Öneş ve arkadaşları (87) tarafından İstanbul'da yapılan bir çalışmada astımlı çocuklar ile astımlı olmayan çocuklar arasında evcil hayvan besleme yönünden fark tespit edilmemiş iken, ev içinde hayvan allerjenleri ile hayatın erken döneminde temasın, ileride astım gelişimini önlediğini bildiren görüş çoğunluktadır (89). Köpek allerjeni ile erken yaşta temasın, ailesinde astım öyküsü olmayan çocuklarda tekrarlayan hışıltı riskini azalttığı ve kedi ile erken teması olan çocuklarda astım insidansının artmadığı belirtilmektedir (90,91). Hayatın ilk yılında kedi veya köpek ile temasın sadece astıma karşı değil aynı zamanda hayvan dışı allerjenlerle duyarlanmaya karşı da koruyucu olduğu bildirilmiştir (92). Ancak bunun tam tersini bildiren çalışmalar da vardır (93,94). Çalışmamızda hışıltılı çocuklar evde hayvan besleme yönünden değerlendirildiğinde, evinde hayvan beslenen 19 çocuğun 11'inde atopik hışıltı saptandı. En çok kuş, sonra köpek ve kedi beslendiği tespit edildi. Atopik hışıltı grubu ile evde hayvan besleme arasında pozitif korelasyon görüldü. Altı yaşında hışıltının kalıcılığında evde hayvan beslemenin etkili bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Yenidoğan döneminde mekanik ventilatör tedavisi alan hastalarda hışıltılı solunum normal popülasyondan daha fazla olduğu görülmüştür (72). Çalışmamızda sadece iki çocuk yenidoğan döneminde mekanik ventilatöre bağlandığından mekanik ventilatöre bağlanma hikayesi, hışıltı fenotipini, hışıltının kalıcılığını ve astım gelişimini değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda solunum fonksiyon testi yapılan 97 (%46,6) çocuğun 26'sında (%12,5) reversibilite testi pozitif saptandı. Persistan hışıltısı olan grupta geçici erken hışıltıya kıyasla yüksek oranda reversibilite testi pozitifliği mevcuttu. Hışıltı fenotipleri içerisinde ise en fazla atopik hışıltı grubundaki (16 : %21,9) çocuklarda reversibilite testi pozitifliği gösterilmiştir. Reversibilite testi pozitifliğinin astım ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, bu durum beklenen bir sonuç olarak yorumlanmıştır.

IgE düzeyi allerjik hastalıkların tanısında en sık kullanılan testlerden birisidir. Yapılan çalışmalarda, persistan hışıltılı çocuklar, hiç hışıltı atağı geçirmeyenlere göre dokuzuncu ayda belirgin IgE yüksekliğine sahiptirler. Ancak kordon kanındaki serum IgE düzeyi ile persistan hışıltı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu korelasyondan hayatın ilk bir yılındaki IgE aracılı duyarlanma sorumlu tutulmuştur (5). Total IgE seviyeleri ile astım prevalansı arasında yakın bir ilişki de rapor edilmiştir. Prospektif kohort çalışmalarında erken duyarlanmış ve kalıcı hışıltısı olan çocukların çocukluk çağı boyunca yüksek IgE seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (15,21).

Çalışmamızda tekrarlayan hışıltı ile başvuran çocukların başvuru anındaki Ig E düzeyi ile hışıltı fenotiplerinin ilişkisi değerlendirildiğinde; atopik hışıltı grubundaki 73 çocuğun 42 (%57,5)'sinde IgE 100 IU/ml'nin, 52 (%71,2)'sinde 50 IU/ml'nin üzerinde bulunarak diğer hışıltı fenotiplerinden belirgin olarak farklı olduğu saptanmıştır. Literatürde, başvuru anında serum IgE düzeyinin 100 IU/ml'nin üzerinde olmasının atopik hışıltı için risk faktörü olduğunu kabul eden yayınlar olmasına rağmen (8, 84), 50 IU/ml'nin üzerindeki değeri atopik hışıltı gelişimi için anlamlı kabul eden çalışma bulunmamaktadır. Üç yaşından önce tekrarlayan hışıltı ile başvuran 208 çocuğun 72'sinde başvuru anında IgE > 50 IU/ml idi. Bu 72 çocuğun 54'ünde (%75) altı yaşında hışıltının devam ettiği, 41'inin (%56,9) IgE yüksekliğinin altı yaşında da devam ettiği görülmüştür. Altı yaşından sonra hışıltının devam etmesi ile başvuru anındaki IgE düzeyinin 50 IU/ml den büyük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

İnal ve ark.'nın hışıltılı çocuklarda yaptığı çalışmada, gerek total serum IgE düzeyi, gerekse total eozinofil yüzdesi atopik hışıltılı grupta, viral hışıltılı gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (83). Çalışmamızda başvuru anında eozinofili toplam 41

(%19,7) çocukta tespit edilmiş olup, bunlardan 32'si (%15,3) atopik hışıltı grubunda idi. Altı yaşında eozinofilinin 11 (%5,3) çocukta devam ettiği ve litaratürle uyumlu olarak hışıltının kalıcılığı ile başvuru anındaki eozinofilinin ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda allerjen duyarlılığının tespiti için, spesifik IgE düzeyleri ölçülebileceği gibi prick testi de yapılabilir. Spesifik IgE ölçümü çok pahalı bir yöntem olmasına rağmen prick testine üstünlüğü yoktur. Dermogafizmi yada çok yaygın egzeması olan çocuklarda tercih edilir (95,96). Nadir de olsa prick testi yapılırken anafilaksi gelişebilir (97). Ancak altı yaşından küçük çocuklarda prick testi ile atopi saptamak her zaman mümkün olmayabilir (98). Çalışmamızda başvuru anında 60 (%28,8) hışıltılı çocukta prick testinde pozitif sonuç bulundu. Kırk dokuzu (%23,5) atopik hışıltı, 11'i (%5,3) geçici erken hışıltı grubundaydı. Geçici erken hışıltı grubundaki 10 (%4,8) çocukta gıda alerjisi, birinde solunum yolu allerjeni gösterildi. Altı yaşından sonra atopik hışıltılı 46 (%22,1) çocukta prick testi pozitif çıkmış olup hepsinde solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma gösterildi. Sonuç olarak astım ile başvuru anındaki prick testi pozitifliği arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tekrarlayan hışıltılı 236 çocukta Razi ve ark.'nın (82) yaptığı çalışmada prick testinde 40 (%16,9) çocukta ev tozu, 30 (%12,7) çocukta polen, 22 (%9,3) çocukta inek sütü, 15 (%6,3) çocukta yumurta alerjisi gösterilmiştir. Çalışmamızda prick testi sonucunda, Razi ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, en sık solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma tespit edilmiştir. En çok polenlere (25;%12), sonra ev tozuna karşı (21;%10) duyarlanma gösterildi. Takip eden sıklıkta yumurta (12;%5,7), küf mantarı (11;%5,2), inek sütü (6;%2,8) alerjisi izlendi. Yirmi üç çocukta prick testinde birden fazla allerjenle duyarlanma olduğu görülmüştür.

Başvuru anında spesifik IgE'de pozitiflik toplam 52 (%25) çocukta saptanmıştır. Çocuklardan 38'i (%18,2) atopik hışıltı grubunda, 14'ü (%6,7) geçici erken hışıltı grubunda idi. Atopik hışıltılı çocukların iki (%2,7) tanesi gıda, üç (%4,1) tanesi mikst, 33 (%45,2) tanesi de solunum yolu allerjenleri ile duyarlanmış olarak bulundu. Geçici erken hışıltı grubundaki 13 (%6,2) çocukta gıdalara bağlı, bir (%0,5) tanesinde solunum yolu ile ilişkili spesifik IgE pozitifliği gösterildi. Altı yaşında ise 9 (%4,3) çocukta spesifik IgE ile allerji saptanmış olup hepsi atopik hışıltı grubunda idi. Sadece bir tanesinde gıdalarla duyarlanma, diğer sekiz tanesinde solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma mevcut idi. Çalışmamızda hışıltının kalıcılığı ve astım gelişmesi açısından başvuru anındaki spesifik IgE pozitifliğinin anlamlı risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Üç yaşından önce tekrarlayan hışıltı ile başvuran çocuklarda allerjenle duyarlanma (prick testi veya spesifik IgE ile) literatürdeki gibi hışıltının altı yaşından sonra kalıcılığında ve astım gelişiminde bir risk faktörü olarak bulundu (17,18,19,20,21,22). Çoklu allerjenle duyarlanma ise hışıltının kalıcılığında bir risk faktörü olarak etkili saptanmamıştır. İlk üç yaşta tekrarlayan hışıltı şikayetiyle başvurmuş ve allerjenle duyarlanma gösterilmiş çocuklar incelendiğinde, gıdalarla olan duyarlanma daha çok geçici erken hışıltı ile ilişkilendirilirken, solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma atopik hışıltı ve astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Orijinal astım tahmin indeksi (4) ve çalışmamızın verilerinden oluşturulmuş astım tahmin indeksi çalışma grubumuzdaki hastalara uygulanarak karşılaştırıldığında, oluşturduğumuz indeksin duyarlılığı (%83) ve özgüllüğü (%90,7) orijinal astım indeksine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde oluşturduğumuz indeksin pozitif prediktif değeri (%89,2) ve negatif prediktif değeri (%85,2) de orijinal astım tahmin indeksinden daha üstün bulunmuştur. Orijinal astım tahmin indeksinde major kriter olarak yer alan atopik dermatit geçirme ve ailede astım hikayesinin oluşturduğumuz indekste yer almayışı etnik, çevresel ve genetik faktörlerin bu durum üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca vaka sayımızın Tucson çalışmasındakinden az olması da ikinci bir major kriter belirleyemememiz üzerinde etkili olabilir.

Çalışmamızda gıdalarla olan duyarlanma, sezeryan ile doğum ve premature doğum öyküsü geçici erken hışıltı oluşumu için risk faktörleri olarak bulunurken; allerjik rinit, birinci derece akrabalarda astım olması, evde hayvan besleme, başvuru anında total serum IgE'nin 50 IU/ml'den yüksek olması, hayatın ilk üç yılında geçirilen hışıltı atağının beşten fazla olması, hışıltı başlama yaşının dokuz aydan büyük olması, solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma hışıltının kalıcılığı ve astım gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet, ikinci derece akrabalarda astım olması, sigara dumanına maruziyet, hamilelikte sigara içimi, ailede allerjik rinit, hışıltılı çocukta ve ailesinde atopik dermatit, kreşe gitme, yenidoğan döneminde mekanik ventilatör tedavisi hışıltının kalıcılığı ve astım gelişimi için risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Sonuç olarak, çocuklarda tekrarlayan hışıltı değişik fenotiplerle karşımıza çıkan iyi tanımlanması gereken bir klinik tablodur. Prognozun ve astım gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi konusunda daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Oluşturulmuş astım tahmin indekslerini kullanmanın sakıncası iyi bir negatif prediktif değere sahip olmalarına rağmen pozitif prediktif değerlerinin %50 civarında olmasıdır. Bundan dolayı ileride astım gelişimini tahmin etmek zordur. Oluşturduğumuz ATİ'nin pozitif prediktif değeri orijinal

astım tahmin indeksi ve diğer indekslere göre daha yüksek olduğundan tekrarlayan hışıltı ile başvurmuş çocuklara tarama testi olarak kullanılmasının daha uygun olduğunu düşünüyoruz.. Bu sayede bu çocuklardan hangisinin gelecekte astım olacağını ayırt etmenin ve erken müdahale stratejileri geliştirilerek hastalığın doğal seyrini değiştirmenin mümkün olabileceğine inanıyoruz..

9. SONUÇLAR

1- Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğine hayatın ilk üç yılında en az üç kez hışıltılı solunum atağı geçirme şikayeti ile başvuran, konjenital malformasyon, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, aspirasyon sendromları, kalp yetmezliği, kistik fibroz, immün yetmezlik gibi hastalıkların (öykü, muayene ve ileri incelemelerle) dışlandığı hışıltılı çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları, altı yaş sonrasında retrospektif olarak incelenmiştir. Hışıltının gidişatı, altı yaş sonrasında hastalığın seyri, hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

2- Çalışmaya toplam 208 çocuk dahil edildi. Literatür bilgileri doğrultusunda tanımlanmış olan 3 farklı hışıltı fenotipi araştırıldı. Geçici erken hışıltı 107 (%51,4), non atopik hışıltı 28 (%13,5), atopik hışıltı 73 (%35,1) hışıltılı çocukta tespit edildi.

3- Çocukların 65 tanesi (%31,3) kız, 143 tanesi (%68,7) erkekti. Erkek cinsiyet, tüm hışıltı fenotiplerinde yüksek olup, hışıltı fenotipleri arasında cinsiyet açısından farklılık izlenmedi. Hışıltı oluşumunda erkek cinsiyet belirgin bir risk faktörü idi ($p=0.01$). Ancak hışıltının kalıcılığında erkek cinsiyet istatistiki olarak anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,18$).

4- Çalışmamızda hışıltı ile başvuru yaşı ortalama $8.95\pm 0,93$ ay (dağılım 1-36 ay) olarak bulundu. Atopik hışıltısı olan grupta hışıltının başlama yaşı geçici erken hışıltısı olan çocuklara kıyasla daha büyüktü ($p=0,001$). Hışıltı başlama yaşının dokuz aydan büyük olması ile hışıltının kalıcılığında artış olduğu saptandı ($p=0,005$). Atopik hışıltı grubunda hışıltı ataklarının üç yaşına kadar artarak devam ettiği ve üç yaşında beşten fazla atak geçirmenin astım için bir risk faktörü olduğu gösterildi ($p=0,015$). Atopik hışıltılı çocukların çocuk allerji polikliniğinde daha geç değerlendirildiği de saptandı ($p=0,000$). Geçici erken hışıltıda tedavi süresi $1,74\pm 0,19$ yıl, non atopik hışıltıda $4,52\pm 0,51$ yıl, atopik hışıltıda $4,87\pm 0,43$ yıl bulunmuş olup atopik ve non atopik hışıltılı çocuklara verilen tedavi süresinin daha fazla olduğu saptandı ($p=0,000$).

5- Non atopik hışıltısı olan grupta diğer hışıltı fenotiplerine göre birinci derece akrabalarda astım daha az bulundu ($p=0,041$). Altı yaşında hışıltının kalıcılığı ile birinci derece

akrabalarda astım olması arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,016$). İkinci derece akrabalarda astım hikayesi ise hışılıtnın kalıcılığı ile ilişkili bulunmadı ($p=0,51$).

6- Geçici erken hışılıtda prematüre doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,023$). Ancak prematüre doğum hışılıtnın kalıcılığında bir risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,084$).

7- Geçici erken hışılıtlı grubunda sezeryan ile doğum oranı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,046$). Hışılıtnın altı yaşından sonra kalıcılığında ise sezeryan ile doğum risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,062$).

8- Sigaraya maruziyet ve hamilelikte sigara içimi değerlendirildiğinde, hışılıtlı fenotipleri arasında ve hışılıtnın kalıcılığında bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,77$, $p=0,77$, $p=0,90$) ($p=0,81$, $p=0,55$).

9- Allerjik rinit sadece atopik hışılıtlı çocuklarda, diğer hışılıtlı fenotiplerinden istatistiki olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,018$). Hışılıtnın kalıcılığında da hışılıtlı çocukta allerjik rinit olması bir risk faktörü olarak tespit edilirken ($p=0,026$), ailede allerjik rinit öyküsü bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,83$).

10- Atopik dermatit tanısı alma hışılıtnın kalıcılığında bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,74$). Benzer şekilde ailede atopik dermatit olması da hışılıtnın kalıcılığında bir risk faktörü değildi ($p=0,67$).

11- Hışılıtlı fenotipleri arasında ve hışılıtnın kalıcılığında kreşe gitme açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,35$).

12- Evde hayvan besleme ile atopik hışılıtlı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p=0,017$). Hışılıtnın kalıcılığında da evde hayvan beslemenin bir risk faktörü olduğu saptandı ($p=0,02$).

13- Mekanik ventilatöre bağlanma hikayesi hışılıtlı fenotipinin belirlenmesi ve hışılıtnın kalıcılığında bir risk faktörü olarak bulunmadı. ($p=0,38$)

14- SFT'de reversibilite toplam 26 (%12,5) çocukta tespit edildi. Persistan hışılıtı olanlarda (Non atopik hışılıtı ve atopik hışılıtıda), geçici erken hışılıtıya göre belirgin fark tespit edilmiş olup altı yaşında hışılıtı devam edenlerde reversibilite anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.000$).

15- Atopik hışılıtı grubundaki 73 çocuğun 42 (%57,5)'sinde IgE 100 IU/ml'ün, 52 (%71,2)'sinde 50 IU/ml'nin üzerinde bulunarak diğer hışılıtı fenotiplerine göre bu grupta belirgin IgE yüksekliği saptanmıştır ($p=0,000$). Bu çocuklardan 41'inde (%19,7) altı yaşında da IgE yüksek tespit edildi. Hışılıtının kalıcılığı ile başvuru anındaki IgE düzeyinin, hem 50 IU/ml'nin hem de 100 IU/ml'ün üzerinde olması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ($p=0.000$).

16- Başvuru anında eozinofili toplam 41(%19,7) çocukta tespit edilmiş olup, bunlardan 32 (%15,3) tanesi atopik hışılıtı grubunda idi. Altı yaşında eozinofilinin 11 (%5,3) çocukta devam ettiği görüldü. Hışılıtının kalıcılığı ile başvuru anındaki eozinofili istatistiki olarak ilişkili bulundu ($p=0,000$).

17- Prick testi veya spesifik IgE ile allerjen duyarlılığı gösterilen 68 (%32,6) hışılıtlı çocuktan, 52 (%25) tanesi atopik hışılıtı, 16 (%7,6) tanesi geçici erken hışılıtı grubunda idi. Yirmi üç (%11) çocukta birden fazla allerjen tespit edildi. Allerjenle duyarlanma, hışılıtının altı yaşından sonra kalıcı olması için bir risk faktörü olarak bulundu ($p=0.000$). Çoklu allerjenle duyarlanma ise hışılıtının kalıcılığında risk faktörü olarak etkili bulunmadı ($p>0.05$). İlk üç yaşta gıdalarla olan duyarlanma daha çok geçici erken hışılıtı ile ilişkilendirilirken, solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma atopik hışılıtı ve astım gelişimi için bir risk faktörü olarak saptandı ($p=0,000$).

18- Oluşturduğumuz geçerli astım tahmin indeksinin duyarlılığı %83, özgüllüğü %90,7, pozitif prediktif değeri %89,2 ve negatif prediktif değeri %85,2 bulunmuş olup, orijinal astım tahmin indeksinden daha üstün olduğu saptanmıştır.

10. ÖZET

ÜÇ YAŞINDAN ÖNCE TEKRARLAYAN HIŞILTI İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARIN KLİNİK İZLEMİ VE ALTI YAŞINDAN SONRA DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Süt çocukluğu döneminde hışiltı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün değildir. Altı yaş altında gerçek astım tanısı koymak bu yaş grubunda hışiltıyla ilişkili değişik fenotipler nedeni ile zordur. Bu nedenle erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışiltı ile başvuran çocukların altı yaşından sonra tekrar değerlendirilmesi önemlidir. Bu çalışmanın amacı, üç yaş öncesinde tekrarlayan hışiltı ile başvuran çocuklarda, hışiltının gidişatını göstermek, altı yaş sonrasına kadar hastalığın seyrini izlemek, altı yaş sonrasında hastaların retrospektif incelenmesi ile, hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri doğrultusunda hışiltının kalıcılığındaki risk faktörlerini ortaya çıkarmak, hışiltı fenotiplerinin görülme sıklığı ve astım ile ilişkisini belirlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji polikliniğine hayatın ilk üç yılında en az üç kez hışiltılı solunum atağı geçirme şikayeti ile başvuran, konjenital malformasyon, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, aspirasyon sendromları, kalp yetmezliği, kistik fibroz, immün yetmezlik gibi hastalıklar öykü, muayene ve ileri incelemelerle dışlanmış 208 hışiltılı çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları, altı yaş sonrasında retrospektif olarak incelenmiştir. Hışiltının gidişatı, altı yaş sonrasında hastalığın seyri, hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hışiltı fenotiplerinden geçici erken hışiltı 107 (%51,4), non atopik hışiltı 28 (%13,5) ve atopik hışiltı 73 (%35,1) çocukta tespit edildi. Çocukların 65'i (%31,3) kız, 143'ü (%68,7) erkekti. Erkek cinsiyet, tüm hışiltı fenotiplerinde yüksek oranda olup, hışiltı fenotipleri arasında cinsiyet açısından farklılık izlenmedi. Allerjik rinit, birinci derece akrabalarda astım olması, evde hayvan besleme, başvuru anında total serum IgE'nin 50 IU/ml'den yüksek olması, prick testi veya spesifik IgE'de solunum yolu allerjenleri ile duyarlanma, hayatın ilk üç yılında geçirilen hışiltı atağının beşten fazla olması, hışiltı başlama yaşının dokuz aydan büyük olması hışiltının kalıcılığı ve astım gelişimi için risk faktörleri olarak bulunurken; erkek cinsiyet, ikinci derece akrabalarda astım olması, prematurite, sezeryan ile doğum, sigara dumanına maruziyet, hamilelikte sigara içimi, ailede allerjik rinit, hışiltılı çocukta ve ailesinde atopik dermatit, kreşe gitme, yenidoğan döneminde mekanik ventilatöre bağlanma öyküsü hışiltının kalıcılığı ve astım gelişimi için risk faktörü olarak

bulunmadı. Astım için risk faktörlerinin ayrı ayrı ve birlikte incelenmesiyle oluşturduğumuz astım tahmin indeksinin duyarlılığı %83, özgüllüğü %90.7, pozitif prediktif değeri 89,2, negatif prediktif değer %85,2 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Oluşturduğumuz astım tahmin indeksinin tekrarlayan hışıltı ile başvurmuş çocuklara tarama testi olarak kullanılması ile bu çocuklardan hangisinin gelecekte astım olacağını ayırt etmek ve erken müdahale stratejileri geliştirilerek hastalığın doğal seyrini değiştirmek mümkün olabilir.

Anahtar sözcükler: Hışıltı, çocuk, hışıltı fenotipi, astım

11. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE WHEEZY CHILDREN OLDER THAN THE AGE OF SIX WHO WERE ADMITTED TO ALLERGY AND IMMUNOLOGY DEPARTMENT WITH RECURRENT WHEEZING STORY BEFORE THE AGE OF THREE.

Introduction and objective: It is not possible to diagnose every wheezing case as asthma during the infancy. It is difficult to establish a final diagnosis of asthma for children under the age of 6 because of the various phenotypes related to wheeze. For this reason, it is vitally important to re-evaluate the children who visited hospital for recurrent wheezing in early childhood after the age of six. The purpose of this study is to determine the course of wheeze in children who visited hospital under the age of 3 with the complaint of recurring wheeze and to follow the course of the illness until after the age 6. The study also aims to reveal potential risk factors which have effect on persistency of wheeze according to patients' demographic characteristics and their clinical and laboratory findings by conducting retrospective study on patients who are over the age of 6 and finally to specify the frequency of wheeze phenotypes and it's relation with asthma.

Patients and Method: This study includes 208 children who visited The Selçuk University Meram Faculty of Medicine Pediatric Allergy and Immunology Department at least three times during the first three years of their lives with the complaints of wheezing attacks. Those who visited the department with the diseases such as congenital malformation, gastro esophageal reflux, tracheobronchial fistula, aspiration syndrome, heart failure, cystic fibrosis and immunodeficiency were eliminated and excluded from the study after physical examination and advanced research. The files of the patients which were included in the study have been examined retrospectively after the age of 6. The course of wheeze has been evaluated by taking into account the course of disease after the age of 6, patients' demographic characteristics and clinical and laboratory findings.

Findings: Transient early wheezing 107 (51, 4%), non atopic wheezing 28 (13, 5%), atopic wheezing 73 (35, 1%) have been detected. Sixty five (31, 3%) of the children were females and 143 (68, 7%) were males. The rate of male gender is high in all wheezing phenotypes but in terms of gender no difference was detected between the wheezing phenotypes. Whilst allergic rhinitis, asthma inherited from first degree relatives, having a pet at home, the level of total serum IgE is being higher than 50 IU/ml on admission to hospital, sensitization to

aeroallergens at prick test or specific IgE, the amount of wheezing attacks being more than five before the age of three, the beginning age of the wheezing attack is being greater than nine months were found as the potential risks of asthma and continuation of wheezing; male gender, asthma inherited from second degree relatives, prematurity, birth by cesarean section, exposure to cigarette smoke, smoking during pregnancy, members of the family having allergic rhinitis, children with wheezing and familial atopic dermatitis, going to kindergarten, connecting to mechanical ventilator during infancy were not found as risk factors for continuation of wheezing and progressing of asthma.

After the separate and together evaluation of the risk factors we have developed an asthma prediction index. The values of the index have been found as it is written below. The sensitivity 83%, specificity 90.7%, positive predictive value 89, 2%, negative predictive value was 85.2%.

Conclusion: It might be possible to distinguish which of the children who comes to the department with the complaints of recurrent wheezing might suffer from asthma by using the asthma prediction index. It might also be possible to change the natural course of the disease by developing early intervene strategies

Keywords: wheezing, child, wheezing phenotypes, asthma.

12. KAYNAKLAR

1. 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. 1995;332(3):133-8.
2. Hiatt P. Recurrent or persistent lower respiratory tract symptoms. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds): Oski's Pediatrics: Principles and Practice, 3rd edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 1999:1279-99.
3. Dizdar EA, Tuncer A. Hışıltılı çocuk fenotipleri ve tedavisi. Güncel Çocuk Sağlığı 2007;1(2):15-24.
4. Samatha Sonnappa. Preschool wheeze: Phenotypes and Beyond. Pediatric Health. 2010; 4(3):267-75.
5. Krawiec M, Robert F, Lemanske Jr. Bebeklerde Hışıltı: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics 17th edition (çeviri) 2008 Nobel Tıp Kitabevi. 1417-9.
6. Guyton AC. Pulmoner ventilasyon: Tıbbi Fizyoloji 7. baskı, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.1986;712-23.
7. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astma. Katkı Pediatri Dergisi. 1997;18: 712-23.
8. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(4):661-75.
9. Weinberger M. Clinical patterns and natural history of asthma. J Pediatr. 2003;142:15-9.
10. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev. 2004;5(2):155-61.
11. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. N Engl J Med. 1988;319(17):1112-7.
12. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax. 1997;52(11):946-52.
13. Morton RL, Sheikh S, Corbett ML, Eid NS. Evaluation of the wheezy infant. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(3):251-6.
14. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1617-22.

15. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
16. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1414-22.
17. Xuan W, Marks GB, Toelle BG, Belousova E, Peat JK, Berry G, et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax*. 2002;57(2):104-9.
18. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(5):573-81.
19. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy*. 2005;60(10):1280-6.
20. Toelle BG, Xuan W, Peat JK, Marks GB. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J*. 2004;23(1):66-70.
21. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320(5):271-7.
22. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-71.
23. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368(9537):763-70.
24. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002;109:362-7.
25. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359(9321):1904-8.
26. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2006
27. McFadden ER Jr. A century of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(3):215-21.
28. Yilmaz E, Erdem H, Ozgüç M, Coşkun T, Özçelik U, Göçmen A, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Hered*. 1995;45(3):175-7.

29. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Solunum yolu Hastalıkları: Nelson Textbook of pediatrics 17th edition 2008, Nobel Tıp Kitabevi:1357-1472.
30. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. Clin Exp Allergy. 1992;22(3):325-36.
31. Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. Pediatr Rev. 1993;14(4):134-9.
32. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. Arch Dis Child. 1994;71(5):463-9.
33. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. Pediatr Pulmonol. 2000;29(5):341-50.
34. Davidson G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37(1):17-22.
35. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. Pediatrics. 2010;125(4):925-30.
36. Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. Allergy. 1999;54(7):651-61.
37. Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. Eur J Pediatr. 1986;145(5):396-400.
38. Shay SS, Abreu SH, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal reflux disease: a comparison to endoscopy, LESp, and 24-h pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. Am J Gastroenterol. 1992;87(9):1094-101.
39. Schilter B, Le Coultre C, Belli DC. Gastro-oesophageal reflux in children: comparison of different durations, positions and sleep-awake periods of pH monitoring in the same patient. Eur J Pediatr. 1993;152(11):880-3.
40. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W; Brazilian Gerd Consensus Group. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. Arq Gastroenterol. 2010;47(1):99-115.
41. Ayata A. Çocukluk çağında lenfadenopatiler: S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2004;11(2):26-29
42. Ekim H, Demircan A, Demir İ. Mediasten Tümörleri : GKD Cer. Derg. 1995;3:121-126
43. Ayan E, Balcı AE, Özalp K, Duran M, Vuraloğlu S, Çekirdekçi A. Mediastinal Kitleler: 27 Olgunun Değerlendirilmesi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 2005;13(2):127-130
44. Pekcan S, Kiper N. Kronik öksürük : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 247-255

45. Leung DYM. Allerji ve atopik hastalığın immunolojik temeli: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics 17th edition 2008 Nobel Tıp Kitabevi.743-47
46. Tuncer A. Alerjik hastalıklar: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel pediatri. Ankara, Nobel tıp kitabevi 2010;1415-1466
47. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006;24(6):677-88.
48. Akçakaya N. Alerjik Hastalıkların Tanısında İnvivo ve İnvitro Yöntemler: Güncel çocuk sağlığı 2007;1(2):9-14
49. Mizutani T, Layon AJ. Clinical applications of nitric oxide. *Chest*. 1996;110(2):506-24.
50. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1232-46.
51. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:503-8.
52. Austin JB, Russell G. Wheeze, cough, atopy, and indoor environment in the Scottish Highlands. *Arch Dis Child*. 1997;76(1):22-6.
53. Michel O, Kips J, Duchateau J, Vertongen F, Robert L, Collet H, et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1641-6.
54. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89(1):21-6.
55. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*. 1996;348(9034):1060-4.
56. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J*. 1995;8(3):349-56.
57. Chang MY, Hogan AD, Rakes GP, Ingram JM, Hoover GE, Platts-Mills TA, et al. Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(4):257-63.
58. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):811-7.
59. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53(3):204-12.

- 60.** Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol.* 1999;149(11):1030-7.
- 61.** Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics.* 1993;92(4):535-40.
- 62.** Dezateux C, Stocks J, Wade AM, Dundas I, Fletcher ME. Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing, and maternal smoking. *Thorax.* 2001;56(9):680-6.
- 63.** Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):218-24.
- 64.** Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):429-36.
- 65.** Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001;139(2):261-6.
- 66.** van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58(9):833-43.
- 67.** Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine.* 2003;21(24):3382-8.
- 68.** Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):723-8.
- 69.** Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:457-61.
- 70.** Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ.* 1993;306(6881):817-20.
- 71.** von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr.* 1993;123(2):223-9.
- 72.** Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39(6):1185-203.
- 73.** Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon

Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1473-84.

74. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, Brunetti L, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):16-21.

75. Cochran D. Diagnosing and treating chesty infants. A short trial of inhaled corticosteroid is probably the best approach. *BMJ.* 1998;316(7144):1546-7.

76. Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J.* 2002;20(3):640-5.

77. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(6):839-44.

78. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(4):790-5.

79. Barnes PJ. Air pollution and asthma: molecular mechanisms. *Mol Med Today.* 1995;1(3):149-55.

80. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax.* 1997;52(2):166-70.

81. Shaw R, Woodman K, Crane J, Moyes C, Kennedy J, Pearce N. Risk factors for asthma symptoms in Kawerau children. *N Z Med J.* 1994;107(987):387-91.

82. Razi CH, Harmancı K, Yılmaz G, Renda R, Okan Akın O. Tekrarlayan Hırıltılı Solunumu Olan Çocuklarda Atopi Sıklığı: Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2009;3(4):10-15

83. İnal A, GüneşerKendirli S, UfukAltıntaş D, Yılmaz M, BingölKarakoç G. Hışıltılı çocuklarda etioloji: Dört yıllık verilerimiz: Türkiye Çocuk Hast Derg 2009;3(1):24-30

84. Çevik D, Ecevit Ç, Altınöz S, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. Hışıltılı Çocuklarda Risk Faktörleri ve Etiyoloji. *Toraks Dergisi* 2007;8(3):149-155

85. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax.* 1998;53(3):204-12.

86. Wright RJ, Cohen S, Carey V, Weiss ST, Gold DR. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(3):358-65.

87. Oneş U, Sapan N, Somer A, Dişçi R, Salman N, Güler N, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy.* 1997;52(5):570-5.

- 88.** Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):156-61.
- 89.** Marks GB. What should we tell allergic families about pets? *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):500-2.
- 90.** Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):509-15.
- 91.** Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet.* 2000;356(9239):1392-7.
- 92.** Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA.* 2002;288(8):963-72.
- 93.** Hirsch T. Indoor allergen exposure in west and East Germany: a cause for different prevalences of asthma and atopy? *Rev Environ Health.* 1999;14(3):159-68.
- 94.** Bayram İ, Güneşer-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in Southern Turkey. *Turk J Pediatr.* 2004; 46: 221-225
- 95.** Fahy JV, O'Byrne PM. "Reactive airways disease". A lazy term of uncertain meaning that should be abandoned. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(4):822-3.
- 96.** Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax.* 2004;59(10):855-61.
- 97.** Devenney I, Fälth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:457-60.
- 98.** Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75(6):646-51

13. TEŞEKKÜRLER

Öncelikle, pediatri ihtisasım boyunca benden desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme, can yoldaşım aynı zamanda iş arkadaşım biricik eşim Hayriye Nermin'e, ihtisasımın son aylarında dünyaya gelip yoğun mesai sonrası evimde tezimi şekillendirirken bana neşe kaynağı olan canım oğlum Ahmet Nevzat'a,

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yetişmeme katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım, özellikle tez çalışmam esnasında bana yardımcı olan tez danışmanım Profesör Dr. İsmail Reisli'ye,

Başasistanlarımızın her türlü müşkülâtına rağmen birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma ve bütün uzmanlarımıza,

Tüm akademik, idari personele ve hastane çalışanlarına,

TEŞEKKÜR EDERİM...