

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE ATAKLARI
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

DR. HATİCE ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE ATAKLARI
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. HATİCE ARSLAN

**TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. NEVİN UZUNER**

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İçindekiler	I-II
Tablolar ve Şekiller Dizini	III
Kısaltmalar	IV
Teşekkür	V
Özet	1-2
Summary	3-4
1. Giriş ve Amaç	5-6
2. Genel Bilgiler	7-24
2.1. Tanım.....	7
2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	8-10
2.3. Patofizyoloji.....	10-11
2.4. Risk Faktörleri	11-13
2.4.1. Viral Enfeksiyonlar.....	11
2.4.2. İmmunolojik Faktörler ve Atopi.....	11-12
2.4.3. Anne Sütü ile Hışıltı Arasındaki ilişki.....	12
2.4.4. Pasif tütün İçiciliği ve İnhalan Alerjenler.....	12-13
2.4.5. Diğer Risk Faktörleri	13
2.5. Klinik.....	14-16
2.6. Hışıltı Fenotipleri.....	16-19
2.6.1. Erken Geçici Hışıltı.....	17
2.6.2. Nonatopik Hışıltı.....	18

2.6.3. Atopik Hışılıtı.....	18-19
2.7. Ayırıcı Tanı.....	19-20
2.8. Laboratuvar.....	20
2.9. Tedavi.....	21-24
2.10. Komplikasyonlar.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	25-27
4. İstatistiksel değerlendirme.....	27
5. Bulgular.....	28-34
5.1. Demografik Özellikler.....	28-32
5.2. Laboratuvar Bulguları.....	33-34
6. Tartışma.....	35-41
7. Sonuçlar.....	42
8. Kaynakça.....	43-49
9. Ekler	

Ek-1: Hasta Bilgi Formu

Ek-2: Etik Kurul Karar Belgesi

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablolar Dizini:

Tablo I. Bebekler ve Küçük Çocuklarda Hışıltı Nedenleri.....	8
Tablo II. Hışıltısı Olan Çocuklarda Ayırıcı Tanıda Önemli Semptom ve Bulgular.....	20
Tablo III. Atak sayısına göre yaş ortalama dağılımı.....	28
Tablo IV. Cinsiyete göre son 12 ayda geçirilmiş atak sayılarının dağılımı.....	29
Tablo V. Ev özelliklerine göre atak sayısı dağılımı.....	31

Şekiller Dizini:

Şekil 1. Üç Farklı Hışıltı Fenotipinin Yaşlara Göre Prevelansları.....	16
Şekil 2. Cinsiyete göre atak başlangıç yaşının ortalama dağılımı.....	29
Şekil 3. Ailenin atopi özelliklerine göre atak sayısının dağılımı.....	30
Şekil 4. Evinde sigara içilen hastaların atak sayısı dağılımı.....	31
Şekil 5. Ev özelliklerine göre atak sayısı dağılımı.....	32

KISALTMALAR

ISAAC: Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

Ig: İmmunglobulin

AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetmezlik Sendromu

GÖR: Gastroözefageal reflü

Th: T helper

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

SFT: Solunum fonksiyon testi

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

RAST: Radyoimmün alergosorban testi

ÖMD: Özefagus-mide-duodenum grafisi

TCT: Tüberkülin cilt testi

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi

GINA: Global Initiative for Asthma (Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi)

PRACTALL: Practicing Allergology

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yakın desteğini gördüğüm sevgili hocam Prof. Dr. Nevin Uzuner'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Ören olmak üzere tüm hocalarıma, birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hekim olmamı sağlayan, tıp eğitiminin ve asistanlık döneminin zorluklarını benimle birlikte göğüsleyen saygıdeğer aileme; tüm tıp eğitimimde ve her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili Enis'e ve varlığıyla hayatıma anlam katan biricik oğlum Ege'ye sevgilerimi, minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Arslan

İzmir, Nisan 2011

ÖZET

HIŞILTILI ÇOCUKLARDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE ATAKLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Hışiltı, çocuk hekimlerinin sıkça karşılaştığı bir klinik tablodur. Beş yaşından önce tanı alan astımlı çocukların 1/3'ünde ilk semptomların iki yaştan önce başladığı bildirilmektedir. Tekrarlayan hışiltı atakları çocuğun beslenmesini, günlük yaşam kalitesini, büyüme ve gelişmesini etkilemektedir. Sadece yaptığı morbidite ve mortalite nedeni ile değil, aynı zamanda erişkin yaşlardaki uzun dönem sekelleri nedeni ile de persistan hışiltının erken tanınması ve altta yatan risk faktörlerinin azaltılması önemlidir.

Tekrarlayan hışiltı atakları olan çocukların demografik özelliklerini ve atakları etkileyen faktörleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda son bir yılda geçirilen hışiltı atak sayısı bakımından iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların başvuru yaşı ortalama $19,63 \pm 8,76$ ay bulundu. Atak sayısına göre yaş ortalamaları değerlendirildiğinde son bir yılda atak sayısı üçten az olanlarda yaş ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Literatür bilgisini destekleyecek biçimde yaş ilerledikçe hışiltılı atak sayısının azaldığı görüldü.

Yaptığımız çalışmada, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, yaşadığı ortamın özellikleri ile hışiltı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aile öyküsünde atopi olması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ebeveynleri sigara içen ve içmeyen hastalar atak sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızda geçirilen atak sayısı ile atak esnasında hastaların lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri arasında korelasyon araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 5-36 ay

arasında olup, bu yaş grubunda en sık hışıltı etkeni viral enfeksiyonlar olduğu için, hastalarda gruplar arasında lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar göstergeler arasında fark olmaması anlamlı kabul edilebilmektedir.

Hastalarımızda en sık görülen akciğer grafisi bulguları; bronkovasküler yapılar da belirginleşme ve infiltrasyonlar idi, sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Çalışmada gastroözefageal reflü, gastroözefageal reflü sintigrafisi ve özefagus-midoduodenum grafisi ile araştırıldı, hastaların %18,2'sinde pozitif bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin hışıltı nedeniyle başvuran çocuklar olması nedeniyle literatürden farklı bazı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda hışıltı atağı nedeniyle başvuran çocukların hangilerinde atakların tekrar edebileceği araştırılmaya çalışılmıştır.

Hışıltı atağının oluşmasında, şiddetinde ve tekrarlamasında sosyoekonomik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Tekrarlayan hışıltı ataklarında risk faktörlerinin bilinmesi ve bunların önlenmesine yönelik girişimlerde bulunulması, süt çocuklarının sağlığı ve gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Hışıltılı çocuk, etiyo loji, risk faktörleri.

SUMMARY

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND THE RISK FACTORS AFFECTING ATTACKS IN WHEEZY INFANTS

Wheezing is a frequently encountered clinical entity by the pediatricians. Early disease-related symptoms have been reported to begin before the age of two among one third of the asthmatic children, who were diagnosed before the age of five. Recurrent episodes of wheezing might have an effect on nutritional status, quality of daily life, growth and development of the children. Because of the morbidity and mortality, as well as the long-term sequelae emerging at advanced ages, early detection of persistent wheezing and reducing underlying risk factors are significantly important.

In the current study, we evaluated demographic characteristics of the children experiencing recurrent episodes of wheezing attacks and the factors triggering these attacks, and consequently, we detected no statistically significant difference between the two genders with regard to the number of wheezing attacks over the last year.

The average age of the patients at admission was found as 19.63 ± 8.76 months. When we evaluated the average age by the number of attacks, we demonstrated higher average age levels in those with less than three average number of attacks over the last year, which was interpreted as statistically significant ($p < 0.05$). Decreased number of wheezy attacks with age was compatible with the literature, as well.

In our study, there was no significant relationship between the frequency of wheezing attacks and gestational age, birth weight, and children's environmental characteristics. Additionally, with regard to the family history of atopy, no statistically significant difference was detected between the two groups. When we compared the children of the smoking and non-

smoking parents in terms of the number of wheezing attacks, we could not find any statistically significant difference between them.

When we evaluated the relationship between the number of wheezing attacks and leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels, we could not find any statistically significant correlation. The average age of the participants was between 5-36 months. Moreover, viral agents are known as the most common cause of the wheezing attacks in this age group. With this approach, it was considered significant that no statistically significant difference was detected between the groups with regard to leukocyte count, as well as other inflammatory markers.

The most common chest X-ray findings observed in our patients were prominence in bronchovascular structures and infiltrations, which were consistent with the data in the literature, as well.

Furthermore, we investigated gastroesophageal reflux by gastroesophageal reflux scintigraphy and esophagogastroduodenography and 18.2% of the participants was found positive.

In consequence of all the patients were admitted with the symptom of wheezing, we achieved some results inconsistent with the literature. We also aimed to investigate in which of the participating children wheezing attacks that may relapse.

Socio-economic factors have a considerably important effect on the emergence, severity, and recurrence of the wheezing attacks. In terms of recurrent episodes of wheezing, identifying the risk factors leading to wheezing attacks and taking the essential steps to prevent these attacks are highly important for the general health status and development of the infants.

Key words: Wheezy child, etiology, risk factors.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hışıltı, klinik olarak küçük ve orta boy bronşlarda kısmi obstrüksiyon sonucu oluşan önemli bir semptomdur. Her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle küçük yaşlarda daha sıktır. Hışıltılı atak görülme sıklığı yaş ilerledikçe belirgin şekilde azalmaktadır (1). Bebek ve küçük çocuklarda hışıltı prevalansı 56 ülkede yapılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması'nda (ISAAC) %4-32 arasında bulunmuştur (2).

Tekrarlayan hışıltı, iki yaşın altındaki çocuklarda üçten fazla hışıltı atağı veya bir aydan daha uzun süren hışıltı epizodunu tanımlamaktadır (3). Etiyolojiye yönelik çalışmaların erken başlatılması, risk faktörlerinin iyi tanımlanması hastalığın prognozu açısından önem taşımaktadır. Hışıltılı çocuklarda erken tanı ve tedavi, bronşlardaki geri dönüşümsüz değişiklikleri büyük oranda önleyecektir (4).

Hışıltısı bir aydan daha uzun süren ve / veya üç veya daha fazla yineleyen çocuklar için "hışıltılı çocuk" terimi kullanılmaktadır (5). Yaşamın özellikle ilk üç yılında yineleyen hışıltı atakları olan çocuklarda tanı koymak çoğu kez güç olmaktadır. Bunun en önemli nedeni astımın tanısında yararlanılan deri ve solunum fonksiyon testleri gibi yardımcı yöntemlerin bu yaşlarda teknik olarak uygulanamaması ve hastalığın doğal seyrinin önceden öngörülememesidir. Çocukluk döneminin ilk yıllarında geçirilen hışıltı atakları ile sonradan gelişebilecek astım arasındaki ilişki günümüzün en fazla araştırılan ama henüz tam olarak çözümlenememiş konularından birisidir (6).

Hışıltı atağının oluşmasında, şiddetinde ve tekrarlamasında sosyoekonomik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Tekrarlayan hışıltı ataklarında risk faktörlerinin bilinmesi ve bunların önlenmesine yönelik girişimlerde bulunulması, süt çocuklarının sağlığı ve gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada tekrarlayan hışıltı atakları nedeniyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvuran 5-36 ay arası hastalar değerlendirilerek,

tekrarlayan hışılı ataklarına yaklaşımda önemli demografik ve klinik bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Hastaların son bir yılda geçirdikleri hışılı atak sayısına göre üçten az atak sayısı olanlar ile üç ve üçten fazla atak sayısı olanlar olarak iki gruba ayrılması ve iki grubun atak sayısını etkileyen özellikler açısından karşılaştırılması planlanmıştır. Elde edilecek bilgiler ile bu hastaların izleminde dikkat edilmesi gereken noktaların belirlenmesi ve sonuçların konuyla ilgili literatür ile karşılaştırılması planlanmıştır. Ayrıca ülkemizde hışılı çocuk ile ilgili yapılan çalışmalara katkı sağlanması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hışiltı (vizing) alt solunum yollarının obstrüksiyonu sonucu gelişen, çoğunlukla ekspiratuvar olan ve bazen de bifazik duyulan, ekspiryum uzunluğunun eşlik ettiği müzikal bir sestir. Hışiltı alt solunum yollarının kısmi obstrüksiyonu sonucu gelişir. Hışiltı her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle küçük çocuklarda daha siktir. Küçük çocuklarda zaten dar olan hava yollarının bronkospazm, mukozal ödem ve aşırı sekresyon birikimi ile daha da daralması neden olarak gösterilmektedir. Hışiltılı atak sıklığı yaş ilerledikçe belirgin şekilde azalmaktadır (1).

Süt çocukluğunda hışiltıya eğilim yaratan özellikler (7):

1. Süt çocuklarında periferik havayolu direncinin yüksek olması,
2. Süt çocuklarında akciğerin elastikiyetinin yetersiz olması,
3. Bronş kıkırdağının yumuşak olması nedeniyle havayolu içinde negatif basınç oluşması ve havayolunun kolaylıkla kollabe olması,
4. Süt çocuklarında akciğer dokusunda kohn deliklerinin yeterince gelişmemiş olması,
5. Göğüs kafesinin kompliyansının sınırlı olması ve bu nedenle akciğer hacminin azalmasıdır.

Çocukların en az %30'u hayatın ilk üç yılında bir veya daha fazla sayıda hışiltı atağı geçirmektedir (8).

Hışiltısı bir aydan daha uzun süren ve / veya üç veya daha fazla yineleyen çocuklar için "hışiltılı çocuk" terimi kullanılmaktadır (5). Çocukluk çağında tekrarlayan hışiltılı solunum atakları; çoğu zaman viral bronşiyolite bağlıdır.

2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Hışiltı en sık süt çocukluğu döneminde görülmektedir. 56 ülkede yapılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması'nda hışiltı prevalansı %4-32 arasında bulunmuştur(2). Tüm çocukların %20'si bir yaşına kadar, %33'ü üç yaşına kadar ve yaklaşık %50'si altı yaşına kadar en az bir kere hışiltı atağı geçirmektedir (9). Değişik ülkelerde yapılan başka bir çalışmada, bir yaşın altındaki çocukların %10-15'inin hışiltılı solunum yolu hastalığı geçirdiğini gösterilmiştir (1). Süt çocukluğu döneminde görülen hışiltı atağının başlıca nedeni viral enfeksiyonlardır. Özellikle *respiratuvar sinsityal virus* (RSV) en sık görülen viral etkindir (9). Süt çocuklarında hışiltı atakları erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür. Buna neden olan faktör erkek çocuklarında havayollarının kız çocuklarına göre daha dar olmasıdır (10, 11). Çocukluk çağında persistan veya tekrarlayan hışiltı ataklarının çeşitli nedenleri olabilir (Tablo 1) (9).

Tablo I. Bebekler ve Küçük Çocuklarda Hışiltı Nedenleri

Enfeksiyon

Viral

Respiratuvar sinsityal virus

Parainfluenza

Adenovirus

İnfluenza

Rhinovirus

Diğer

Chlamidia trachomatis

Tüberküloz

Histoplazmozis

Astım

Anatomik anormallikler

Santral havayolu anormallikleri

Larinks, trakea ve/veya bronş malazisi

Trakeoözefageal fistül

Laringeal yarık (aspirasyona sebep olan)

Havayolu basısına sebep olan ekstrinsik havayolu anomalileri

Vasküler halka

Enfeksiyon ya da tümöre bağlı mediastinal lenfadenopati

Mediastinal kitle/tümör

İntrinsik havayolu anomalileri

Havayolunda hemanjiom

Kistik adenomatoid malformasyon

Bronşiyal /akciğer kisti

Konjenital lobar amfizem

Aberran trakeal bronş

Sekestrasyon

Soldan sağa şantı olan konjenital kalp hastalığı (artmış pulmoner ödem)

Kalıtsal

Kistik fibroz

İmmun yetersizlik durumları

İmmunglobulin A (IgA) eksikliği

B hücresi eksiklikleri

Primer siliyer diskinezi

Yenidoğanda AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetmezlik Sendromu)

Bronşektazi

Bronkoplmoner displazi

Aspirasyon sendromları

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH)

Farengeal/yutkunma disfonksiyonu

Bronşiyolitis obliterans dahil interstisyel akciğer hastalığı

Yabancı cisim

2.3. Patofizyoloji

Erken çocukluk döneminde virüse ve konağa özgü faktörler farklı hışıltı fenotiplerinin ortaya çıkmasına neden olur. 1980 yılında Tuscon'da F. Martinez grubu tarafından yapılan bir çalışmada, 1246 bebek doğumdan hemen sonra izleme alınmış ve astım gelişimini etkileyen faktörler araştırılmıştır. Bu çocuklar altı yaşına geldiklerinde, risk faktörleri ve prognozları açısından birbirinden farklı üç fenotip tanımlanmıştır. Erken geçici hışıltıda; hışıltı ilk üç yaşta gelişir ve üç yaşından sonra azalarak kaybolur. Geç başlangıçlı hışıltıda; ilk üç yaşta hışıltı yokken üç-altı yaş arasında başlar. Persistan hışıltıda; ilk üç yaşta hışıltı gelişir ve üç yaşından sonra da devam eder ve büyük çoğunluğu ileride astım tanısı alır (12).

Virüsler tercihen alt havayolunu etkilemekte ve viral proteinlere karşı (RSV gibi) spesifik sitokin cevabını indüklemektedir.

Konağa özgü faktörler hışıltı fenotipine göre değişmektedir. Özellikle akciğerin hacmi geçici hışıltı fenotipi ile ilişkili önemli bir faktördür. Ailede astım öyküsünün olması, yüksek serum IgE seviyeleri ve atopik dermatitin varlığı persistan hışıltı fenotipi ile yakından ilişkilidir. Pasif olarak sigara dumanına maruziyet de her iki fenotip için önemli bir risk faktörüdür.

Konakta atopinin varlığı ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarının geçirilmesi, persistan hışıltı ve astım için en önemli iki risk faktörüdür. Konakta atopi varlığı viral

enfeksiyonlar sırasında alt solunum yolu cevabını etkileyebilir, aynı zamanda viral enfeksiyonlar da alerji gelişmesini indükleyebilir. RSV enfeksiyonu, hayatın ilk üç yılında hışıltılı alt solunum yolu hastalıklarının en önemli sebebidir ve sonraki çocukluk döneminde alerjik duyarlanma riskini arttırabilir. Solunum yolu hastalıklarının klinik bulgularındaki çeşitlilik; hastalığın şiddeti, etken olan viral patojenlerin özellikleri, ilk enfeksiyonun zamanlaması ve alerjenlere maruziyeti ile ilişkili olabilmektedir (9).

2.4. Risk Faktörleri

2.4.1. Viral Enfeksiyonlar

İki yaş altında hışıltı atağının en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Hışıltı ataklarında en sık etken RSV iken, *parainfluenza*, *adenovirüs*, *rhinovirüs*, *influenza*, *human metapnömovirus* (hMPV), *coronavirüs* ve *bocavirüs* sık rastlanan diğer etkenlerdir (13,14). Finlandiya'dan yapılan prospektif bir çalışmada akut ekspiratuvar hışıltı nedeniyle hastaneye yatırılan 293 çocuğun %88'inde etiolojide viral etkenler saptanmıştır ve yine aynı çalışmada 12-35 aylık çocuklarda en sık etken RSV (%54) ve *picornavirüs* (%42) olarak saptanmıştır (15). Enfeksiyon bronş ağacında inflamasyona yol açarak havayollarında ödem ve mukus artışı yapar. Bronşiyolitlerin %30-50'inde tekrarlayan ataklar görülür. Bir çalışmada tekrarlayan bronşiyolit atakları geçiren çocuklar on yıl boyunca gözlemlendiğinde; solunum fonksiyon testlerinde kötüleşme olduğu ve bronşiyal duyarlılığın arttığı saptanmıştır (16). Akut bronşiyolit sonrasında tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Bronşiyolit, immun mekanizmaları etkileyerek astımın ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir ya da astımı olan küçük çocuklarda ataklar bronşiyolit olarak değerlendirilebilir. Çocukta veya ailesinde atopi öyküsünün olması hastaların astım yönünden takip edilmesini gerektirir (17,18).

2.4.2. İmmünolojik Faktörler ve Atopi

Hışıltı ve astım gelişiminin sadece viral faktörlerle açıklanamaması nedeniyle çalışmalar sitokin disregülasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. T helper1 (Th1)/T helper2 (Th2) inbalansı astım gibi çeşitli atopik hastalıkların gelişimine katkıda bulunur (19). Doğumda plasental kaynaklı trofik faktörler ve kord kanı sitokin profili yenidoğan mononükleer hücre yanıtının Th2 yönüne kaymasına ve interlökin-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 salgılanmasına sebep olur. Bu rölatif

Th1/Th2 inbalansı sonucu interferon-gama (IFN- γ) üretimini azalır ve bu alerjik hastalık ve astım gelişimine zemin hazırlar (20).

Kendisinde ve ailesinde atopi olan çocuklarda astım gelişme olasılığının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hışıltılı solunum oranı %58 olarak saptanmıştır (21). Atopik dermatitli süt çocuklarının solunum yolu alerjisi gösterme riski yüksektir. Atopik ailelerin çocuklarında alerjik semptomlar daha fazla görülür. Özellikle anne, baba ve kardeşlerde alerji olması riski artırır.

2.4.3. Anne Sütü ile Hışıltı Arasındaki İlişki

Çeşitli ülkelerde yapılan birçok çalışmada anne sütü alan bebeklerde hışıltılı solunum ataklarının daha az olduğu gösterilmiştir. Anne sütü alamayan çocuklarda erken antijenik duyarlanma ve besin alerjilerine bağlı olarak hışıltı gelişebilir ancak anne sütüyle beslenen bebeklerde bu riskin daha düşük olduğu belirtilmektedir. Bu konudaki çalışmalar devam etmekle birlikte henüz net bir fikir birliği sağlanamamıştır. Ayrıca anne sütünün viral enfeksiyonlara karşı sağladığı pasif immünite hışıltılı solunum sıklığını azaltmaktadır (22). Wright ve arkadaşlarının 1200'ün üzerinde süt çocuğu ile yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin ilk dört ayda hışıltılı hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir ancak bu koruyucu etkinin dördüncü aydan sonra devam etmediği saptanmıştır (23).

2.4.4. Pasif Tütün İçiciliği ve İnhalan Alerjenler

Aile bireyleri sigara içen çocuklarda hışıltı ve alt solunum yolu hastalığı geçirme riski artmaktadır (24). Bir çalışmada sağlıklı çocuklara oranla, hışıltılı çocukların daha fazla pasif sigara maruziyetinin olduğu gösterilmiştir (25). Kotinin adlı nikotin metaboliti, sigaraya maruz kalan annelerin plasental dokusunda, amniyotik sıvısında ve fetal serumunda ilk trimesterden itibaren tespit edilmiştir (26). Hamilelikte sigara kullanımı; hipoksi nedeniyle fetal distress, düşük doğum tartısı ve akciğer elastin içeriğinde azalmaya sebep olmaktadır (27). Hamilelikte sigara

içimi ile, doğum sonrası bebek doğrudan sigaraya maruz kalmasa bile, ilk iki yaşta tekrarlayan hışıltı riski artmaktadır. Bu etki özellikle ikinci trimestirde daha belirgin olmaktadır (28).

Süt çocuklarında ev tozu akarları ve polenler gibi inhalan alerjenlerle temas atopik duyarlanma ve astım için risk faktörüdür (29). Ev içi alerjenlere temas ile astım gelişimi arasındaki ilişki uzun zamandır gösterilmesine rağmen alerjenlerle karşılaşmanın kritik zamanlaması net olarak bilinmemektedir (30).

Şehirlerde yaşayanlarda, kırsal bölgelerde yaşayanlara göre atopi, astım ve hışıltı gelişme riski daha fazladır (31, 32, 33).

2.4.5. Diğer Risk Faktörleri

Prematürelde ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde hışıltılı solunum daha sıktır. Bu bebeklerde akciğer gelişim bozukluğu ve bronş hiperreaktivitesinin altta yatan neden olduğu düşünülmektedir (34). Mekanik ventilatör tedavisi alan ve bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda hışıltı riski çok daha fazladır (22).

Prevelans çalışmalarında hışıltı semptomunun adolesan döneme kadar olan dönemde erkek çocuklarında daha sık olduğu gösterilmiştir (35). Erkeklerde infant ve çocukluk dönemi boyunca akciğer fonksiyonlarının kızlara oranla daha düşük olduğu bilinmektedir.

Kardeşlerle temas veya kreşe gitme ile enfeksiyon riski artar ve bu da erken hışıltı riskini artırırken, tekrarlayan geç başlangıçlı hışıltı riskini azaltır (36). Kreşe giden çocuklarda ilk iki yaşta viral enfeksiyon geçirme riski ve bununla ilişkili hışıltı riski artar (37). Süt çocukluğu dönemde sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde ilerleyen yaşlarda astım ve alerji gelişme riski daha az olduğu düşünülmektedir. Bu etkinin viral enfeksiyonlarla Th1 yönünde stimülasyon ve IFN- γ cevabında artış olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (37).

Tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda evcil hayvanlarla küçük yaşlarda temasın hışıltı ve astım için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (38).

2.5. Klinik

Bebeklik döneminde tekrarlayan hışıltısı olan çocuğa yaklaşımda hastanın öyküsünün ayrıntılı alınması ve fizik muayenesinin dikkatli yapılması oldukça önemlidir. Öykü, hışıltı ataklarının sayısı ve sıklığı, atakların viral enfeksiyonlarla ve alerjenlere maruziyetle olan ilişkisi, eşlik eden konjunktivit, rinit ve/veya egzema gibi alerjik hastalıkların varlığı ve ailede astım öyküsünü kapsamalıdır. Bu nedenlerin birinin veya daha fazlasının bulunması hastanın astım açısından değerlendirilmesini gerektirir.

Çocuklarda hışıltı atağı esnasında akciğerlerde havalanma fazlalığı, artmış havayolu direnci, azalmış kompliyans ve bunların sonucunda da solunum güçlüğü olur. Etkilenen çocuklarda ek olarak burun akıntısı, öksürük, subfebril ateş, uyuma ve beslenme düzeninde bozulma görülebilir. Semptomlar genelde ilk yedi günde artış göstermekle birlikte bazı çocuklarda klinik çok daha hızlı ilerleyebilir. Hışıltıya takipne, taşikardi, burun kanatlarının solunuma katılması, çekilme, siyanoz, hepatomegali ve/veya solukluk eşlik edebilir. Havayolu obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen hipoksi veya hiperkarbi nedeniyle irritabilite veya letarji klinik tabloya eklenebilir. Eşlik edebilecek diğer hastalıklar diyare, konjunktivit, farenjit ve otitis mediadır (9).

Astımın en önemli ve en yaygın klinik bulgusu olmasına karşın hışıltı astıma özgü bir ses değildir ve alt hava yollarında obstrüksiyona yol açan pek çok klinik durumda hışıltı duyulabilir. Bu nedenle özellikle süt çocukluğu döneminde hışıltı duyulan her çocuğa astım tanısı koymak çok doğru bir yaklaşım değildir. Hışıltı prevelansının yaşla birlikte azalması buna karşılık astım tanısının yaşla birlikte artması bu durumu doğrulamaktadır. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda tekrarlayan hışıltı atakları olan çocukları astım açısından değerlendirmek için yardımcı özellikler belirlenmiştir. Bunlardan en önemlisi Tuscon'da F. Martinez grubu tarafından yapılan çalışmadır. Bu araştırma 1980-1983 yılları arasında doğan 1246 çocuğun doğumlarından itibaren

kayıt altına alınmasıyla başlamıştır. Araştırmada çocuklar altı yaşlarına geldiklerinde daha önceki hışıltı durumlarına göre dört gruba ayrılmışlardır (12):

1. Hiç hışıltısı olmayanlar: Hayatlarının ilk altı içinde hiç hışıltı atağı geçirmemiş olanlar.
2. Erken geçici hışıltısı olanlar: Hayatlarının ilk üç yılı içinde alt solunum yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği en az bir hışıltı atağı geçiren, ancak altı yaşında hışıltısı olmayanlar.
3. Geç başlangıçlı hışıltısı olanlar: Hayatlarının ilk üç yılı içinde hışıltısı olmayan, ancak üç-altı yaş arasında hışıltı atağı geçirmiş olanlar.
4. Kalıcı hışıltısı olanlar: İlk üç yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği en az bir hışıltı atağı geçirmiş olan ve altı yaşlarına geldiklerinde hışıltı atağı geçirmeye devam edenler.

Tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarının klinik durumlarının okul döneminde nasıl olacağı hem aileler hem doktorlar tarafından en çok merak edilen konular arasındadır. Bu konuda Tuscon çalışmasının verileri kullanılarak yapılmış bir araştırmada major ve minör risk faktörleri tanımlanmış ve bu risk faktörlerine göre bir klinik indeks belirlenmiştir (39).

Astım riskini tanımlamak için geliştirilmiş klinik indeksler:

Major Kriterler:

Anne, baba veya kardeşte doktor tanılı astım olması,

Çocukta doktor tanılı atopik dermatit olması,

İnhalan alerjen duyarlılığıdır.

Minör Kriterler:

Periferik kanda eozinofili ($\geq 4\%$) olması,

Doktor tanılı alerjik rinit olması,

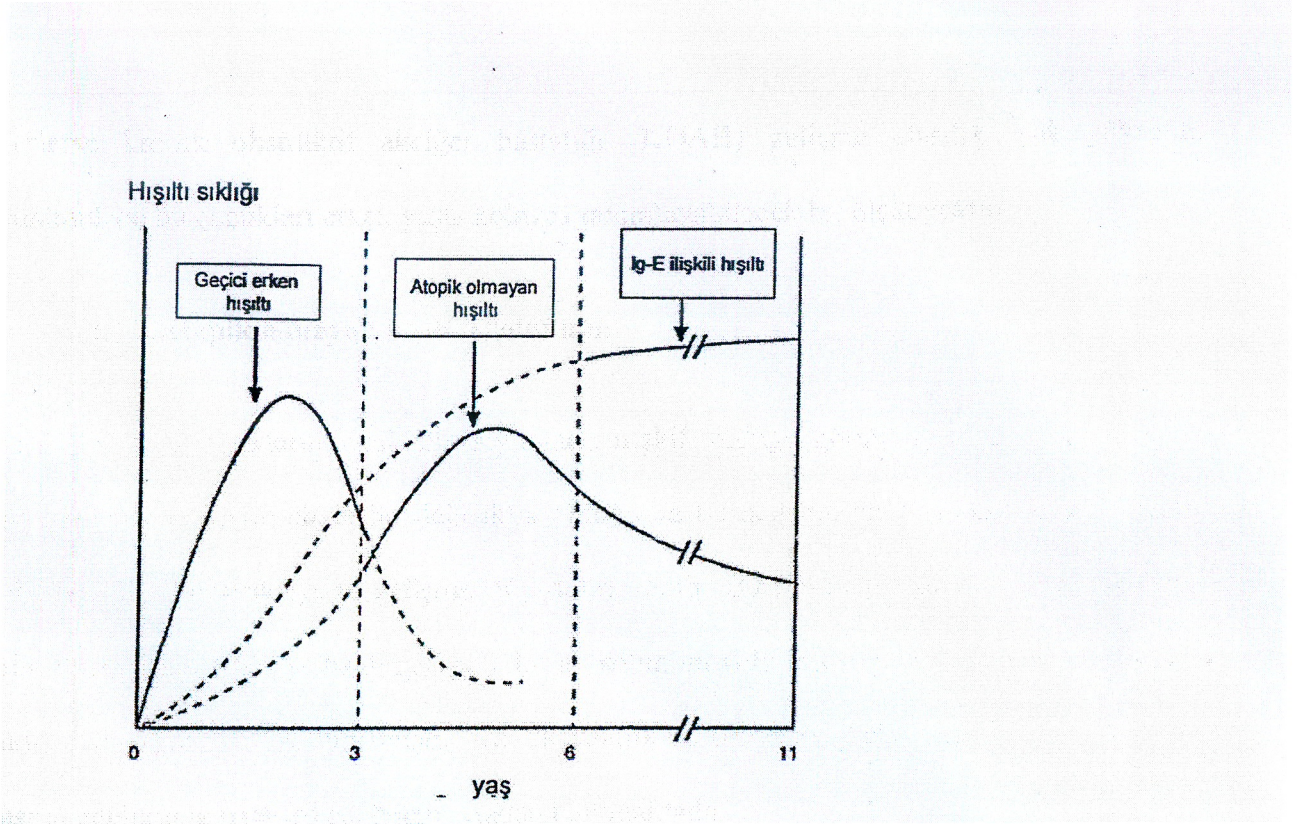
Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olmaksızın hışıltı olması,

Besin alerjisi olmasıdır.

Bu kriterlere göre son bir yıl içinde dört defa hışıltı atağı geçiren ve bunlardan en az bir tanesi doktor tarafından doğrulanmış olan üç yaşından küçük bir çocukta bir major veya iki minör kriter varsa hışıltı yüksek olasılıkla altı yaşından sonra da devam edecektir. Bunlar haricinde hastada IgE yüksekliği, gece uykudan uyandıran öksürük ve büyük çocukta hışıltı duyulması astım lehinedir.

2.6. Hışıltı Fenotipleri

Semptomların başlama dönemi, sıklığı, ailedeki risk faktörleri, sigara, atopi ve hışıltı fenotipleri gibi pek çok değişken kullanılarak yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucunda üç astım fenotipi tanımlanmıştır (şekil 1), (12).



Şekil 1. Üç Farklı Hışıltı Fenotipinin Yaşlara Göre Prevelansları

1. **Erken Geçici Hışıltı:** Hışıltı ilk üç yaşta gelişir ve üç yaşından sonra azalarak kaybolur.
2. **Nonatopik Hışıltı:** İlk üç yaşta hışıltı yokken üç-altı yaş arasında başlar.
3. **Atopik Hışıltı:** İlk üç yaşta hışıltı gelişir ve üç yaşından sonra da devam eder ve büyük çoğunluğu ileride astım tanısı alır.

Klinik olarak bu fenotipler arasında her zaman kesin olarak ayırım yapılamayabilir ya da fenotipler arasında birbirine geçişler olabilir.

2.6.1. Erken Geçici Hışıltı:

Bu grup ilk üç yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonları sırasında en az bir hışıltı atağı geçiren, ancak altı yaşında hışıltısı olmayan çocuklardan oluşmuştur. Bu çocuklarda hışıltı alt solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte ve çoğunlukla üç yaşından sonra düzelmektedir. Genellikle hastaların ailelerinde astım veya kendilerinde alerjik duyarlılığın işareti olabilecek atopik dermatit, eozinofili, serum total IgE yüksekliği gibi bulgular yoktur. Ancak bu çocuklarda hayatlarının ilk yıllarında herhangi bir alt alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmeden önce yapılan solunum fonksiyon testleri diğer çocuklardan daha düşük bulunmuş ve bu durum solunum yollarının doğuştan yapısal olarak dar olmasına bağlanmıştır. Geçici hışıltı için en önemli risk faktörünün solunum fonksiyonlarındaki bu düşüklük olduğu kabul edilmektedir. Erken doğum, evde büyük kardeş olması ve kreşlerde çocuklarla karşılaşma ve annenin gebelikte veya doğumdan sonra sigara içmesi diğer önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Altı yaşında yapılan ölçümlerde solunum fonksiyonlarının doğumdaki değerlere göre düzeldiği, ancak hiç hışıltısı olmayan çocukların seviyesine ulaşmadığı görülmüştür.

Bu çocuklar on bir yaşına geldiklerinde yapılan testlerde ise bronşiyal aşırı duyarlılık sıklıklarında veya solunum fonksiyon testi (SFT) sonuçlarında hiç hışıltısı olmayan çocuklara göre herhangi bir farklılık saptanmamıştır (12).

2.6.2. Nonatopik Hışıltı:

Hışıltısı üç yaşından önce başlayıp altı yaşında devam eden hastalar altı yaşlarında atopi durumlarına göre nonatopik (%40) ve atopik (%60) olarak iki gruba ayrılmışlardır. Nonatopik hastalarda klinik daha çok erken dönemde geçirilen viral enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. İlk üç yaş içinde RSV enfeksiyonu geçirenlerde altı yaşında hışıltı olma riskinin bu dönemde RSV enfeksiyonu geçirmeyenlere göre üç ile beş kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak bu riskin yaşla birlikte giderek azaldığı, 13 yaşa ulaşıldığı zaman ilk üç yaş içinde RSV enfeksiyonu geçirilmiş olmasının bu yaştaki hışıltı varlığı için ek risk oluşturmadığı tespit edilmiştir.

RSV enfeksiyonu geçirmiş olmanın alerjik duyarlılaşma üzerine etkisi olup olmadığı da araştırılmış ve enfeksiyon geçirenlerle geçirmeyenlerin alerji sıklıkları ve serum IgE düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat nonatopik gruptaki en önemli sonuç; hışıltı kliniğinden bağımsız olarak RSV enfeksiyonu geçiren nonatopik çocukların altı ve on bir yaşlarındaki solunum fonksiyonlarının enfeksiyon geçirmeyenlere göre daha düşük ve on bir yaşlarındaki bronkodilatatör cevaplarının daha fazla bulunmasıdır. Bu sonuçlara dayanarak doğumdaki SFT düşüklüğü ve/veya immun sistem RSV etkileşiminin akciğer büyümesini etkileyerek solunum fonksiyonlarının düşük olmasına neden olduğu söylenebilir. Bu durum hastaların havayolu tonuslarının kontrolünde viral enfeksiyonların etkili olduğu şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır (12).

2.6.3. Atopik Hışıltı:

Atopik astımlı çocukların yaklaşık yarısında semptomlar üç yaşından önce, %80'inde ise altı yaşından önce başlamaktadır. Bu durum hem Tuscon çalışmasında hem diğer çalışmalarda doğrulanmıştır. Atopik hışıltılı çocuklar semptomlarının üç yaşlarından önce ve sonra başlamalarına göre erken ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki grubun altı yaşlarındaki duyarlılıkları eşit olduğu halde, semptomları erken başlayan grubun altı ve on bir yaşındaki SFT'leri daha düşük, serum IgE düzeylerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Semptomları erken yaşlarda başlayan astımlıların solunum fonksiyonlarındaki kayıp daha belirgindir. Bu sonuçlar astımda solunum fonksiyonlarını belirleyen değişkenlerin hayatın çok erken dönemlerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Erken duyarlılaşma hastalığın devam etmesi için önemli bir risk faktörüdür. Kalıcı hışıltısı olanlarda erken alerjik duyarlılaşma respiratuvar semptomların sıklığı, kronik havayolu inflamasyonu ve solunum fonksiyonlarındaki kayıp riskini arttırır (12).

2.7. Ayırıcı Tanı

Tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda öncelikle detaylı bir öykü alınmalı ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Gerekirse akciğer grafisi, ter testi, serum immunglobulin seviyeleri, GÖR açısından görüntüleme, deri testi, spesifik IgE düzeyleri istenmelidir. Çocuklarda hışıltı ile birlikte olan semptom ve bulgular göz önüne alındığında ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Hışıltısı Olan Çocuklarda Ayırıcı Tanıda Önemli Semptom ve Bulgular

HİŞİLTİ İLE SEYREDEN HASTALIKLAR		
SEMPTOM/BULGU	SÜT ÇOCUĞU	BÜYÜK ÇOCUK
Pozisyonla değişme	Büyük damarların anomalisi Gastroözefageal reflü	Gastroözefageal reflü
Beslenmeyle ilişki	Trakeoözefageal fistül Gastroözefageal reflü	Gastroözefageal reflü
Çevresel faktörlerle ilişki	Bronşiyal astım	Bronşiyal astım Alerjik bronkopulmoner aspergilloz
Eşlik eden stridor	Trakeal veya bronşiyal darlık Krup	Yabancı cisim aspirasyonu Krup
Ani başlangıç	Bronşiyal astım Krup Yabancı cisim aspirasyonu	Bronşiyal astım Krup Yabancı cisim aspirasyonu Akut hipersensitivite pnömonisi
Ateş	Bronşiyolit Pnömoni	Enfeksiyöz astım Akut hipersensitivite pnömonisi Krup
Büyüme geriliği	Kistik fibrozis Trakeoözefageal fistül Bronkopulmoner displazi	Kistik fibrozis Kronik hipersensitivite pnömonisi Alfa-1 antitripsin eksikliği Bronşektazi
Parmaklarda çomaklaşma		Kistik fibrozis Bronşektazi Bronkopulmoner displazi
Rinore	Bronşiyolit Pnömoni	Enfeksiyöz veya allerjik astım Krup

2.8. Laboratuvar

Radyolojik değerlendirme, çocuğun öyküsü ve klinik bulgularına göre yapılmalıdır. Tek hışılı epizodu olan çocukların çoğunda akciğer grafisi gerekli değildir. Tekrarlayan hışılı epizodları ve/veya konjenital anomalisi olan çocuklarda aşırı havalanma veya yapısal anormalliklerin tespiti açısından anteroposterior ve lateral açıdan çekilmiş akciğer grafileri görülmelidir. Yapısal anormallik şüphesi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ek görüntüleme yöntemleri ve/veya bronkoskopi ile inceleme gerektirebilir. Atopik aile öyküsü, alerjik hastalık ile uyumlu yakınmaları ve fizik incelemede atopik hastalık bulguları olan çocuklara ek olarak deri testi veya radyoimmun allergosorban test (RAST) yapılabilir (9).

2.9. Tedavi

Tedavinin Amaçları:

1. Semptomların kontrolü,
2. Akut alevlenmelerin önlenmesi veya azaltılması,
3. Çocuğun günlük aktivitelerin engellenmesinin önüne geçilebilmesi,
4. Akciğer fonksiyonların iyileştirilmesi,
5. Normal büyüme ve gelişmenin sağlanması,
6. Tedavinin yan etkilerinden kaçınılması,
7. Ailenin eğitimi,
8. Semptomları arttıran faktörlerden kaçınma,
9. Bronkodilatatör ve antiinflamatuvar tedaviler,
10. Eğer varsa altta yatan hastalığın tedavisidir.

Hışılılı ocukların tedavisinde bazı problemler olabilir. Hastalığın tanısı ve ağırlığı tamamen klinik semptomlara bağlıdır. Küçük ocuklar için akciğer fonksiyonlarını gösteren

objektif ölçümler bulunmamaktadır. Bronkodilatatör tedaviye yanıt değişkendir. Süt çocuklarında immatür akciğer fizyolojisi nedeniyle ilaçların yan etkileri daha fazla görülebilir.

Hışıltı ataklarının tedavisi destekleyici olup, hastanın hidrasyonunun ve oksijenizasyonunun düzenlenmesi ve komplikasyonlar açısından yakından izlenmesi gereklidir. Buhar tedavisi ve öksürük şuruplarının tedavide yeri yoktur (17, 40).

Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde ve izleminde oksijen satürasyonunun izlenmesi gerekmektedir. Oksijen satürasyonunun %93'ün üzerinde tutulması önerilmektedir. Böylece doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısının artması önlenmiş olur. Bu amaçla nemlendirilmiş oksijen nazal kanülle (maksimum akım hızı 2 L/dakika) ya da maske ile (minimum akım hızı 4 L/dakika) verilebilir (14, 41, 42).

Bebekler tolere edebildiği sürece beslenmeye devam edilir. Özellikle anne sütünün devamı çok önemlidir, ancak orta ve ağır bronşiyolitli hastalarda beslenmeyle solunum sıkıntısının artması ve aspirasyon riski nedeniyle intravenöz sıvı tercih edilmelidir. Bu bebekler kalp yetmezliği, dehidratasyon ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu açısından takip edilmelidir (41, 43).

Hışıltı ataklarında tedavide ilk kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur, ancak inhale salbutamolün hafif ve orta ağırlıktaki bronşiyolitlilerde klinik skoru düzeltmede kısa süreli orta derecede etkili olduğu, fakat oksijen satürasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engellemede ve hastaneden çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17, 44). Çünkü mukozal ödem, sekresyonların artışı, intralüminal inflamatuvar hücreler ve bronkospazm gibi faktörlerin tümünün akut bronşiyolitte bronş obstrüksiyonuna neden olduğu bilinmektedir (17). İn hale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını arttırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır (13, 14, 18). İpratropium bromidin de akut bronşiyolitte iyileştirici etkisinin olmadığı bilinmektedir (40, 45).

Rasemik epinefrin (D ve L formu 1:1 karışımı epinefrin) hem alfa adrenerjik etkisiyle bronşiyol duvarında vazokonstriksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır hem de β 2-agonist etkisiyle bronkodilatör etki sağlar. Bu çift etkisinden dolayı akut bronşiyolit tedavisinde inhale olarak denenmeye başlanmış, ilk çalışmalarda etkisi olumlu bulunurken, sonraki daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı, ancak daha sonraki klinik skor, oksijen durumu, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, rölaps oranı üzerine plasebo ya da albuterol tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir (46, 47).

Bu çalışmalar sonucunda, akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiyolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilir. Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmamaktadır, yerine adrenalin (L-epinefrin, 1/1000'lik adrenalin ampul, 1 mg/1 mL) taşikardi, aritmi ve hipertansiyon yapıcı etkilerine dikkat edilerek nebulizatörle verilebilir.

Akut bronşiyolitte bronşiyal inflamasyonun semptomlara yol açtığı bilindiğinden kortikosteroid tedavisi de denenmiştir. Çalışmalarda, akut bronşiyolit tedavisinde sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır (48, 49). Rutin kullanımı önerilmemekle birlikte ağır bronşiyolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, bir kaç gün verilebilir (13, 49, 50).

Ribavirin, RSV'ye karşı geliştirilen virostatik bir antiviral ajandır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda RSV bronşiyolitli entübe bebeklerde ventilatörde kalış süresini kısalttığı, ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (51, 52). Ülkemizde bulunmayan bu ilacın kullanımıyla ilişkili kararlar özel klinik koşullarda ve uzman kişiler tarafından verilmelidir (53).

Antibiyotikler antiviral etkisi olmadığı bilinmesine karşın akut bronşiyolitte sık kullanılan ilaçlardır. Etkenin virüslere bağlı olduğu bilinen ataklarda tedavi edici etkisi olmadığı

gibi, sonradan gelişebilecek bakteriyel enfeksiyonların gelişiminde de koruyucu etkisi saptanmamıştır (54). Akut bronşiyolitte antibiyotik tedavisi toksik tabloda bir hastada, yüksek ateş, akciğer grafisinde konsolidasyon, lökositöz ve periferik yaymada sola kayma gibi bakteriyel enfeksiyonu kuvvetle düşündüren bulgular varsa tüm kültürler alındıktan sonra başlanabilir (40).

Akut bronşiyolitte bronkodilatör ve immünmodülatör olan nitrik oksit, solunum yolu epitelinin rejenerasyonunu hızlandıran vitamin A'nın, immünmodülatör etkili IFN- α 'nın, intravenöz immünglobulin ve rekombinant human DNase'nin tedavide etkili olmadığı gösterilmiştir (55, 56).

Montelukast ve klaritromisin kullanımıyla ilgili az sayıda hasta grubunda yapılmış birer çalışma mevcut olup, günümüzde etkili olduğunu gösteren yeterli veri yoktur (57, 58).

Helyum ve oksijen gazlarının karışımıyla elde edilen inhale Heliox tedavisi ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda entübe olmayan ağır bronşiyolitlerde bu karışımın yoğun bakımda yatış süresini kısalttığı, klinik skorda düzelmeye yol açtığı saptanmıştır (59). Heliox ülkemizde bulunmamaktadır.

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan akut bronşiyolitli hastalarda sürfaktan miktarının ve fonksiyonunun azaldığı bilinmektedir. RSV için opsonizasyon görevi de gören sürfaktanın replasmanı ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltmıştır (60).

Bu yeni tedavi yöntemleri ümit vericidir, ancak akut bronşiyolit tedavisinde rutin kullanılabilmesi için daha geniş ve iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır (17, 60).

2.10. Komplikasyonlar

Solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkapniye bağlı santral sinir sistemi bulguları, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, miyokardit ve bronşiyolit obliterans görülebilir (13, 18). Ölüm akut bronşiyolitli bebeklerin %1'den azında görülmektedir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2006 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bölümü'ne başvuran ve en az üç kez hışıltı atağı geçiren olgular alındı. Bu olgular 'hışıltılı çocuk' tanısı ile değerlendirilerek, dosyaları klinik, laboratuvar ve etiyolojik açıdan retrospektif olarak incelendi. Seksen yedi erkek 28 kız olmak üzere toplam 115 hasta çalışmaya alındı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 5-36 ay arasında olmak
2. Üç veya daha fazla atak geçirmiş olmak

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından hasta bilgi formuna gerekli bilgiler kaydedildi. Hasta bilgi formuna, hastanın kişisel bilgileri, hastaneye başvuru zamanı, yaşı, doğum öyküsü, semptomları, ilk atak yaşı, hastaneye yatış öyküsü, ailede atopi öyküsü, yaşadığı evin özellikleri, evde sigara maruziyeti, evde evcil hayvan varlığı, atak sayısı, atak esnasındaki semptomları (ateş, öksürük, burun akıntısı, hışıltı), fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme yöntemleri ve uygulanan tedavileri kaydedildi. Hastaların yaşlarının küçük olması nedeniyle solunum fonksiyon testleri yapılamamıştı.

Laboratuvar sonuçları olarak; tam kan sayımı, periferik kanda eozinofil yüzdesi, serum IgA, IgM, IgG ve IgE değerleri kaydedildi. Akciğer grafisi, toraks BT, etiyolojiye yönelik tetkiklerden gastroösefageal reflü için GÖR sintigrafisi, özefagus-mide-duodenum grafisi (ÖMD) bulguları, ter testi, spesifik ve total IgE düzeyleri, deri testi sonuçları, tüberkülin cilt testi (TCT) sonuçları kayıtlardan elde edildi. Hastanemizde serum IgA, IgM, IgG, ve IgE immunoturbidimetrik yöntem ile analiz edilmektedir. IgA (1 ay- 5 yaş için normal değer:1.3-159 mg/L), IgM (1 ay- 8 yaş için normal değer: 17-207 mg/dL) ve IgG (1 ay-5 yaş için normal değerler: 251-1236 mg/dL) değerleri yaşına uygun değerlerin altında ise düşük, IgE (normal

değer: erkek için 0-230, kız için 0-170 IU/mL) değeri yaşına uygun değerlerin üzerinde ise yüksek olarak tanımlandı (9). Tüberküloz şüphesi olan hastalara TCT yapılmıştı. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı olan olgularda, 0-4 mm arası endürasyon negatif, 5-14 mm arası endürasyon aşıya veya atipik mikobakterilere bağlı, 15 mm ve üzeri basille karşılaşma veya enfeksiyon olarak değerlendirildi. Klinik ve TCT testi ile birlikte değerlendirilip tüberküloz düşünülen olguların açlık mide suyunda asido-rezistan bakteri aranmakta; kültür için Bactec ve Löwenstein- Jensen besi yerine ekim yapılmaktadır. Hastanemizde ter testi yapılırken, pilokarpin ile terleme uyarılarak makroduct kolektör ile ter toplanmaktadır ve sonuçta 60 mEq/L altındaki değerler normal kabul edilmektedir. Altmış ve 90 mEq/L arasındaki değerlerde tetkik ikinci kere tekrarlanmaktadır ve genetik mutasyon analizi yapılmaktadır. Hastalarımızın sonuçları değerlendirilirken iki ayrı zamanda 90 mEq/L üzerinde ölçülen değerler pozitif kabul edildi.

Alerjenlere duyarlılığı değerlendirmek üzere öyküye göre atopisi olabileceği düşünülen hastalara dermatofagoides pteronyssinus, dermatofagoides farinea, ağaç poleni karışım, ot poleni karışım, mantar sporu karışım, süt, yumurta, kakao ve buğday ile deri 'prick' testleri yapılmaktadır. Histamin (10 mg/mL) pozitif kontrol ve serum fizyolojik negatif kontrol olarak kullanılmaktadır. Üç milimetre veya daha fazla endurasyon saptanması halinde test pozitif kabul edilmiştir.

Deri testi yapılamayan bazı hastalarda alerjen spesifik IgE düzeyleri İmmuno CAP yöntemi ile (Pharmacia, Uppsala, İsveç) ölçülmüş ve 0.35 kU/L ve üzerindeki değerler pozitif kabul edilmiştir. 'Atopi' hastanın hikayesi ile birlikte değerlendirildiğinde herhangi bir alerjene karşı alerjen spesifik IgE düzeyinin 0.35 kU/L ve üzerinde olması ve/veya deri testinde herhangi bir alerjene karşı pozitiflik saptanması olarak tanımlanmıştır.

Akciğer grafisinde şüpheli bir görünüm varlığında, bronkopulmoner displazi yada konjenital anomali olasılığı varsa toraks bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılmıştır.

Hastalar son bir yılda geçirilmiş <3 ve ≥ 3 atak olarak ikiye ayrıldı. Bu iki hasta grubu demografik özellikler ve atak sayısını etkileyen faktörler açısından karşılaştırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tüm veriler tablo ve grafiklerle özetlendi. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, yüzde, en yüksek değer, en düşük değer) yanı sıra normal dağılıma uymayan niceliksel parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test, niteliksel parametrelerin karşılaştırılmasında ise Chi Square istatistiksel analizleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Demografik Özellikler:

Çalışmaya 115 hışılıtlı çocuk dahil edildi. Bunların 87'si (%75,7) erkek, 28'i ise (%24,3) kız idi. Bu hastaların başvuru sırasında ortalama yaşları $19,63 \pm 8,76$ ay (5-36 ay) olarak bulundu. Hastalar son bir yılda geçirdikleri atak sayılarına göre 3'ten az veya 3 ve 3'ten fazla olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 115 hışılıtlı çocuğun 22'sinin (%19) son bir yıl içinde 3'ten az atak geçirdiği, 93'ünün (%81) ise 3'ten fazla atak geçirdiği saptandı.

Olguların cinsiyete göre yaş ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

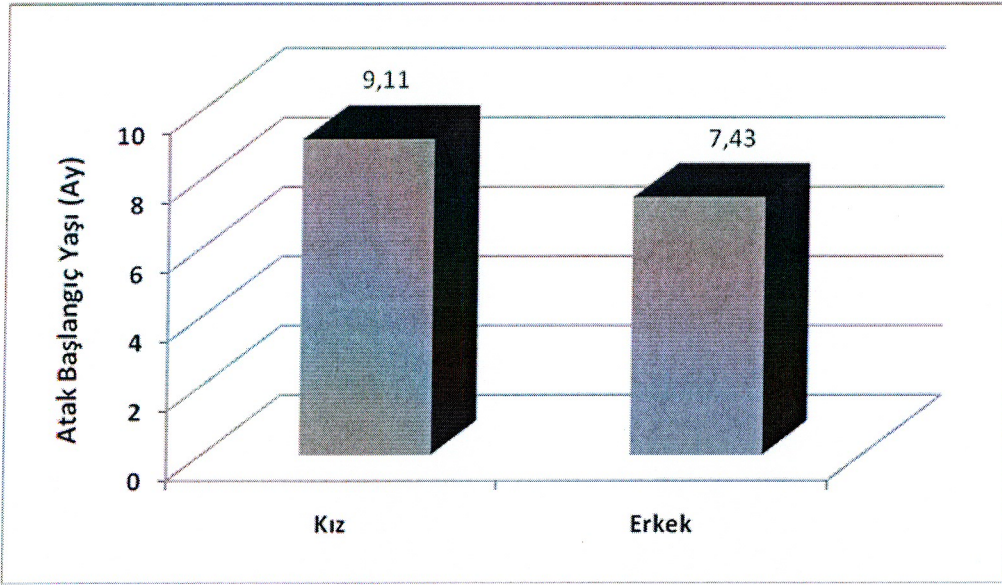
Atak sayısına göre yaş ortalamaları değerlendirildiğinde ise atak sayısı <3 olanlarda yaş ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$), (Tablo III).

Tablo III. Atak sayısına göre yaş ortalama dağılımı

	<u>Yaş (ay)</u>			Ortalama \pm SS	p
	Median	Minimum	Maksimum		
<u>Atak Sayısı</u>					0,001*
<3 (n=22)	29,00	9	36	28,05 \pm 6,99	
≥ 3 (n=93)	17,00	5	36	17,65 \pm 7,95	

* $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, Mann Whitney test

İlk atak başlangıç yaşı ortalama $7,88 \pm 4,90$ ay (1-21 ay) olarak bulundu. Cinsiyete göre atak başlangıç yaşları şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Cinsiyete göre atak başlangıç yaşının ortalama dağılımı

Atak başlangıç yaşları açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

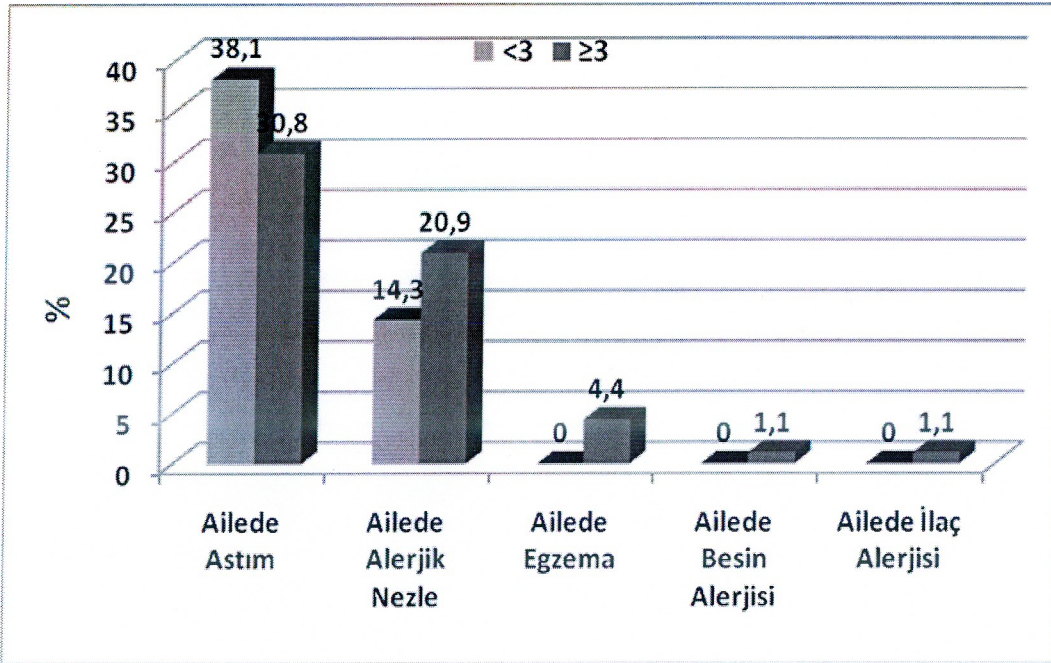
Cinsiyete göre son 12 ayda geçirilmiş atak sayılarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$), (Tablo IV).

Tablo IV. Cinsiyete göre son 12 ayda geçirilmiş atak sayılarının dağılımı

	<u>Atak</u>		p
	≤ 3	≥ 3	
<u>Cinsiyet</u>	n (%)	n (%)	
Kız (n=28)	4 (14,3)	24 (85,7)	0,454
Erkek (n=87)	18 (20,7)	69 (79,3)	

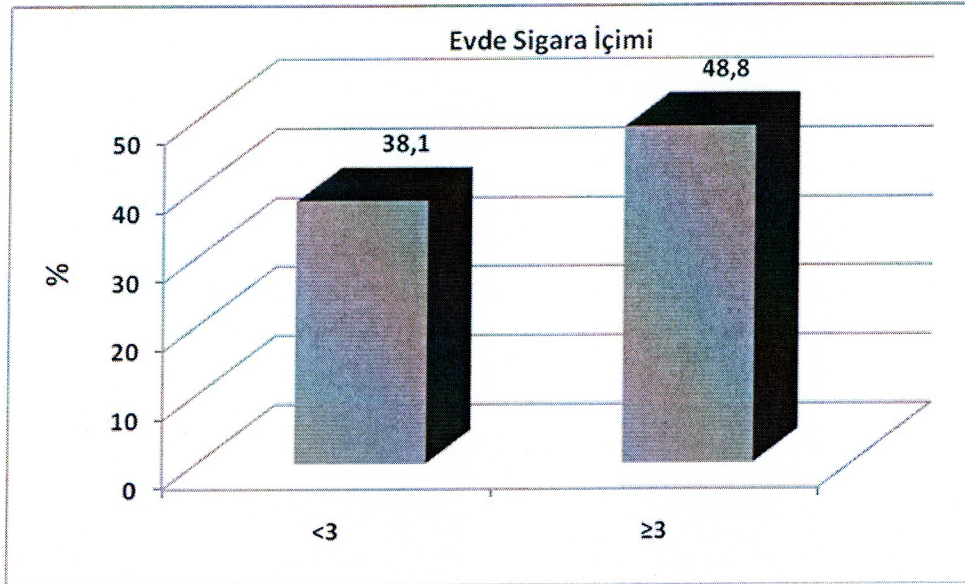
Hastaların % 47'sinin ailesinde atopi öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 36'sında (%31) ailede astım, 22'sinde (%19) ailede alerjik rinit, dört ailede egzema, bir ailede besin alerjisi ve bir ailede ilaç alerjisi öyküsü vardı. Atak sayısı <3 ve ≥ 3 olanlarda ailenin atopi özellikleri

incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$), (Şekil 3). Son bir yılda atak sayısı üçten az olan grupta, sekiz hastada (% 38) ailede astım ve üç hastada (%14) ailede alerjik rinit saptanırken; üç ve fazla atak geçiren grupta, 28 hastada (%30) ailede astım, 19 hastada (%20) ailede alerjik rinit, dört hastada ailede egzema, bir hastanın ailesinde gıda alerjisi ve birinin ailesinde ilaç alerjisi saptandı.



Şekil 3. Ailenin atopi özelliklerine göre atak sayısının dağılımı

Hastalardan 49'unun (%42,6) evinde sigara içiliyordu. Evde sigara içilmesinin atak sayısı ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$), (şekil 4).

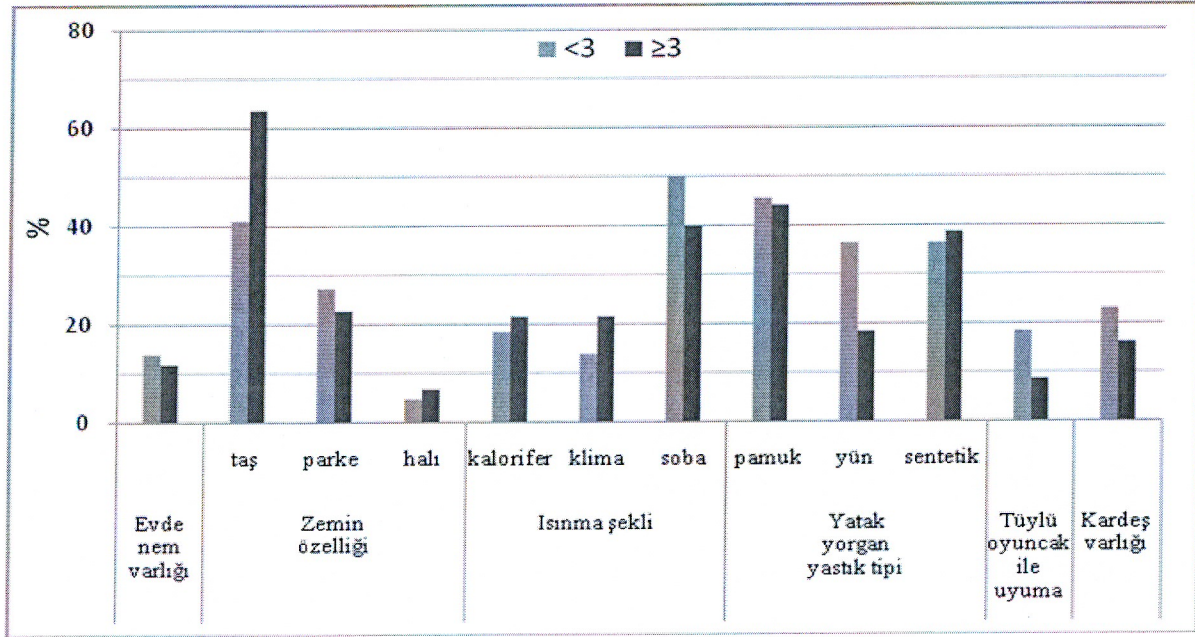


Şekil 4. Evinde sigara içilen hastaların atak sayısı dağılımı

Hastaların ev özellikleri incelendiğinde 14 hastanın (%12) evinde nem olduğu, hastaların çoğunun taş zeminli evlerde oturmakta olduğu saptandı. Isınma şekli olarak en fazla kömür sobası kullanılmakta idi. Hastaların çoğu pamuk yatak, yorgan ve yastık kullanmaktaydı. Ev özelliklerine göre atak sayısı dağılımı incelendiğinde atak sayısı 3'ten az ve 3'ten fazla olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo V), (Şekil 5).

Tablo V. Ev özelliklerine göre atak sayısı dağılımı

Ev özellikleri		Atak Sayısı		
		<3 (n=22)	≥3 (n=93)	P
		n(%)	n (%)	
Evde nem varlığı (n=14)		3 (13,6)	11 (11,8)	0,496
Zemin özelliği	taş (n=68)	9 (40,9)	59 (63,4)	0,185
	parke (n=27)	6 (27,3)	21 (22,6)	0,345
	halı (n=8)	1 (4,50)	7 (6,50)	0,678
Isınma şekli	kalorifer (n=24)	4 (18,2)	20 (21,5)	0,678
	klima (n=23)	3 (13,6)	20 (21,5)	0,365
	soba (n=48)	11 (50,0)	37 (39,8)	0,414
Yatak-yorgan-yastık tipi	pamuk (n=51)	10 (45,5)	41 (44,1)	0,98
	yün (n=25)	8 (36,4)	17 (18,3)	0,083
	sentetik (n=44)	8 (36,4)	36 (38,7)	0,785
Tüylü oyuncak ile uyuma (n=12)		4 (18,2)	8 (8,6)	0,785
Kardeş varlığı (n=20)		5 (22,7)	15 (16,1)	0,094



Şekil 5. Ev özelliklerine göre atak sayısı dağılımı

Muayene özelliklerine göre atak sayıları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hastaların poliklinik başvurularında en fazla saptanan muayene bulguları sırasıyla ronküs (%70), ekspiryum uzunluğu (%22), ral (%21) ve takipne (%11) idi.

Çalışmaya alınan hastaların en sık başvuru semptomları, hışıltılı solunum, öksürük, ateş, burun akıntısı ve balgam çıkarma idi. Son bir yılda üçten az atak geçiren grupta, 15 hastada (%68) hışıltı, 13 hastada (%59) öksürük, iki hastada ateş ve altı hastada burun akıntısı mevcuttu. Atak sayısı ≥ 3 olan grupta ise, 59 hastada (%63) hışıltı, 64 hastada (%68) öksürük, 16 hastada burun akıntısı, 10 hastada ateş ve dört hastada balgam çıkarma mevcuttu. İki grubun atak sayılarına göre semptomlarının dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Evde beslenen hayvanlar kuş, kedi ve köpek olarak saptandı, iki grup arasında evde hayvan beslenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

5.2. Laboratuvar Bulguları:

Hastaların 102'sinde akciğer grafisi incelemesi yapılmıştı. Bu hastaların 26'sında (%25) akciğer grafisi normal bulunmuştu. Hışıltılı atak sayısı <3 ve ≥ 3 olan hastalardaki atak sayısına göre akciğer grafisi bulguları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hastalarda en sık görülen akciğer grafisi bulgusu her iki grupta da bronkovasküler yapılarda belirginleşme idi. Üç ve üzerinde atak geçirmiş olan hastalarda bronkovasküler yapılarda belirginleşme ve infiltrasyonlar daha fazla bulundu.

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi 19 hastaya (%16,5) yapılmıştı. Bu hastaların altısında sonuç normal bulunurken, 13 hastada patolojik radyolojik bulgular saptandı. En sık patolojik bulgular infiltrasyon ve bronkovasküler yapılarda belirginleşme idi. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) yalnızca son bir yılda üç ve daha fazla atak geçiren dört hastaya istenmişti.

Viral enfeksiyonlar açısından tetkik edilen 19 hastadan yalnızca ikisinde RSV, iki hastada *influenza* ve üç hastada *mycoplasma* pozitifliği saptandı.

Gastroözefageal reflü araştırmasına yönelik olarak, GÖR sintigrafisi yapılan 51 hastanın 17'sinde (%33) sintigrafik olarak GÖR pozitif, ÖMD grafisi çekilen 42 hastanın 4'ünde (%9,5) pozitif bulgular saptandı. ÖMD ile değerlendirilen bir hastada vasküler ring ile uyumlu bulgu saptanmıştı. Atak sayılarına göre reflüsü saptanan hastaların dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların on birinde (%9,5) yumurta veya inek sütü spesifik IgE pozitif bulundu. Bu hastaların spesifik IgE pozitifliği ile atak sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). İki grup arasında serum total IgE, IgG, IgM, IgA seviyeleri ve inhalan spesifik IgE, gıda spesifik IgE değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların 87'sine (%75,6) ter testi yapıldı, ter testi yapılanların 5'inde (%5,7) sonuç pozitif (>60 mEq/Lt) bulundu, hastaların 2'sinde homozigot delta F508 mutasyonu saptandı.

Deri testi 42 (%36,5) hastaya uygulandı, 4'ünde (%9,5) pozitif bulundu, deri testinde iki hastada ev tozlarına, bir hastada ağaç polenlerine ve bir hastada da otlara karşı duyarlılık olduğu saptanmıştı. Son bir yılda üçten az atak geçiren hastalar ile üç ve fazla atak geçiren hastalar arasında ter testi ve deri testi pozitif olanların dağılımı değerlendirildiğinde anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tüberkülozlu bireyle temas öyküsü sadece beş hastada (%4,3) vardı. Bu hastaların dördüne (%80) TCT >15 mm bulunması üzerine izoniazid profilaksisi başlandı. Bu hastaların hiçbirinde enfeksiyon mikrobiyolojik olarak kanıtlanamamıştı, akciğer grafileri aktif tüberküloz ile uyumlu değildi. Tüberküloz teması ile atak sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Atak sayısına göre uygulanan profilaktik tedaviler değerlendirildiğinde son bir yılda üçten az atak geçiren grupta montelukast kullanımının daha yüksek oranda olduğu bulundu. Hastaların %60'ına beta 2 agonist, %72'sine inhale steroid, %5'ine sistemik steroid, %38'ine antibiyotik, %12'sine montelukast, 11'ine (%9,5) antireflü tedavi, 3'üne antitüberküloz tedavi verilmişti. Kombine tedaviler göz önüne alınarak hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde; 40 hastanın (%34,7) inhale steroid + beta 2 agonist aldığı, 11 hastanın (%9,5) inhale steroid + beta 2 agonist + antibiyotik aldığı, 9 hastanın (%7,8) beta 2 agonist + antibiyotik aldığı, 5 hastanın inhale steroid + sistemik steroid + beta 2 agonist aldığı saptandı.

Atak sayılarına göre yatış süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Atak sayısı <3 olan hastalardan 12'sinin (%54,5) , atak sayısı ≥ 3 olanlardan ise 37'sinin (%39,78) hastaneye yatışı yapılmıştı. Ancak yatış oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

6. TARTIŞMA

Hışıltı, çocuk hekimlerinin sıkça karşılaştığı bir klinik tablodur. Hışıltı sıklığının özellikle gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda %30-60 oranında olduğu tahmin edilmektedir (61). Beş yaşından önce tanı alan astımlı çocukların 1/3'ünde ilk semptomların iki yaştan önce başladığı bildirilmektedir. Tekrarlayan hışıltı atakları çocuğun beslenmesini, günlük yaşam kalitesini, büyüme ve gelişmesini etkilemektedir. Sadece yaptığı morbidite ve mortalite nedeni ile değil, aynı zamanda erişkin yaşlardaki uzun dönem sekelleri nedeni ile de persistan hışıltının erken tanınması ve altta yatan risk faktörlerinin azaltılması önemlidir.

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji Bilim Dalı'na üç veya daha fazla hışıltı atağı nedeniyle başvuran ve yaşları 5-36 ay arasında değişen 115 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya alınan hastaların 87'si (%75,7) erkek, 28'i ise (%24,3) kız idi. Cinsiyetin risk faktörü olarak araştırıldığı çalışmaların sonuçları farklılıklar içermektedir. Literatürde hışıltı fenotiplerinin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar (10,11) yanında erkek cinsiyet ile hışıltı arasında bağlantı bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (62). Bizim çalışmamızda hışıltı sıklığı bakımından iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hışıltı her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle küçük çocuklarda daha sıktır. Küçük çocuklarda zaten dar olan hava yollarının bronkospazm, mukozal ödem ve sekresyon artışı ile daha da daralması neden olarak gösterilmektedir. Hışıltılı atak sıklığı yaş ilerledikçe belirgin şekilde azalmaktadır (1). Hastanın yaşı küçüldükçe viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında hışıltı atağı oluşma olasılığı artar. Bu çocuklar büyüdükçe havayollarının çapı artar bu nedenle viral enfeksiyonların hışıltıya neden olma ihtimali azalır (12). Çalışmamızda hastaların başvurudaki yaşları ortalama (ay) $19,63\pm 8,76$ ay bulundu. Atak sayısına göre yaş ortalamaları değerlendirildiğinde son bir yılda atak sayısı üçten az olanlarda yaş ortalamasının yüksek olması

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Literatür bilgisini destekleyecek biçimde yaş ilerledikçe hışıltılı atak sayısının azaldığı görüldü.

İnhale glukokortikosteroidler persistan astım tedavisinde halen ilk basamak tedavi seçeneğidir. Son rehberlere göre antilökotrien ilaçlar düşük doz inhale kortikosteroidlere alternatif tedavi olarak veya düşük doz inhale steroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda tedaviye destek olarak eklenmektedir. Antilökotrien tedavilerin özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda viral enfeksiyonların neden olduğu hışıltıda ve astımın tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Son olarak 2009 yılında revize edilen Global Initiative for Asthma (Küresel Astım Önleme ve Tedavi Girişimi) (GINA) rehberleri, Practicing Allergology (PRACTALL) çocuklarda astım tedavi raporu ve Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA); antilökotrien ilaçların viral enfeksiyonların tetiklediği hışıltı ve astımda kontrolü sağlayan ilaçlar olarak kullanılabilceğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da bir yılda üçten az atak geçiren grupta montelukast kullanımı daha yüksek oranda idi. Ancak halen hışıltılı çocuklarda uzun süreli tedavi konusunda tartışmalar devam etmektedir ve bu konuda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır (63).

Erken dönemde meydana gelen akciğer hasarlanması alt solunum yolu hastalığı ve hışıltı riskini arttırır. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı tekrarlayan hışıltı için iyi bilinen risk faktörlerindedir (62,64). Özellikle mekanik ventilasyon gereksinimi olan ve bronkopulmoner displazi tanısı alan prematüre bebeklerin geçirdikleri viral alt solunum yolu enfeksiyonları hayatı tehdit edebilecek kadar ağır seyredebilir. Lewis ve arkadaşları 15712 hışıltılı çocukta risk faktörlerini belirlemeye çalışmışlar, beş yaşa kadar hışıltısı olan çocukları düşük doğum kilosu ve erken doğum gibi birçok olası risk faktörleri yönünden incelemişler, kesin risk faktörü olarak yalnızca düşük doğum ağırlığını belirlemişlerdir (64). Literatürde bildirilen diğer çalışmaların aksine, çalışmamızda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile hışıltı sıklığı arasında anlamlı bir

ilişki saptanmadı. Bu sonuca, prematürite öyküsü olan hasta sayısının düşük (%10,5) olmasının neden olabileceği düşünülmüştür.

Anne, baba veya kardeşlerde astım öyküsünün olması, önceden ağır hışıltı atağı geçirmek, hastanede yatış öyküsünün bulunması ve son altı ayda en az üç kez hışıltı atağı geçirmiş olmak astım tanısını büyük oranda destekler (12). Ailesel atopi öyküsü persistan hışıltı için önem taşır (36). Fakat çalışmamızda aile öyküsünde atopi olması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bunun nedeni olarak hasta sayısının diğer çalışmaların aksine az olması gösterilebilir.

Annenin gebelik sırasında sigara içmesinin ve doğum sonrası pasif sigara maruziyetinin özellikle erken başlangıçlı hışıltı riskini arttırdığı ve solunum fonksiyonlarında kalıcı bozulmaya neden olduğu bilinmektedir (65). Sigara dumanına maruz kalma ile solunum yolu hastalığı riski üzerine yapılmış 38 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir derlemede; erken yaşta solunum yolu hastalığı geçirmede ebeveynlerden birinin sigara içmesi ile risk 1.57; annenin sigara içmesi ile 1.72 kat arttığı saptanmıştır (66). Fakat kendi çalışmamızda ebeveynleri sigara içen ve içmeyen hastalar atak sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun nedeni olarak toplumumuzda sigara içme oranının yüksek olması düşünüldü. Ayrıca burada karşılaştırılan hastaların hepsi hışıltı ile başvuran çocuklardı ve çalışmaya sağlıklı çocuklar alınmadığı için hışıltı açısından sigara maruziyetinin kesin rolü gösterilememektedir. Ancak atak sayıları sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlı çıkabilirdi.

Batılı ülkelerde çok sayıda çalışmada, kardeş sayısı ile atopik hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiş ve artan kardeş sayısının enfeksiyonlarla karşılaşmayı artırarak koruyucu etki yaptığı ileri sürülmüştür (hijyen hipotezi). Literatürde kalabalık ailede yaşamak, kardeş sayısındaki artışın atopiden koruyucu etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (67). Artan kardeş sayısı ile birlikte sık enfeksiyon geçirmenin T hücre düzeyinde farklılaşmayı Th1 yönüne

çevirdiği düşünülmektedir (68). Ancak bazı çalışmalarda hışıltı ile kardeş varlığı arasında ilişki saptanamamıştır (62). Bizim çalışmamızda da evde yaşayan birey sayısı ile atak sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda geçirilen atak sayısı ile atak esnasında hastaların lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri arasında korelasyon araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 5-36 ay arasında olup, bu yaş grubunda en sık hışıltı etkeni viral enfeksiyonlar olduğu için, hastalarda gruplar arasında lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar göstergeler arasında fark olmaması anlamlı kabul edilebilmektedir.

Akarlar, evcil hayvanların deri, tüy ve artıkları, hamamböceği ve mantarlar başlıca ev içi inhalan alerjenleri oluşturmaktadırlar. Bunlardan akar, hamamböceği ve mantar nemli, güneş almayan, toz yoğunluğunun fazla olduğu, ılık ortamları sever ve çoğalırlar. Bu nedenle, nemli, zemini ahşap veya duvardan duvara halı olan, güneş görmeyen evler, yünden yapılmış yatak, yastık, yorgan bu alerjenler için iyi birer kaynaktır. Ev içi alerjenlere bebekliğinden itibaren yüksek oranda maruz kalan çocukların ileriki yaşlarda bu alerjenlere duyarlılıkları gelişebilir ve daha erken yaşta alerjik hastalıklara yakalanma riskleri artabilir (69,70). Hastanemizde önceki yıllarda yapılan bir çalışmada akarların hışıltı riskini artırdığı gösterilmiştir (71). Çalışmamızda hastaların yaşadıkları evin zemin yapısı, yatak, yorgan ve yastık tipi ile atak sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların %5,2'sinin evinde evcil hayvan beslediği görüldü, bu hastaların atak sayısı ile evde hayvan beslenmesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuç, evde hayvan besleyen hastaların sayısının çok az sayıda olması ile açıklanabilir.

Literatürde acil servise hışıltı ile başvuran, kronik hastalığı olmayan, 18 aylıktan küçük çocuklarda akciğer grafi bulgularını inceleyen bir çalışmada en sık görülen radyolojik bulgular sırasıyla havalanma artışı, bronkovasküler yapılarda belirginleşme ve infiltrasyon şeklinde saptanmıştır (72). Bronkovasküler yapılarda belirginleşme ve havalanma artışı hışıltılı

çocuklarda atak sırasında görülmesi beklenen bulgulardır. Eşlik eden pnömoni var ise parankimal infiltrasyonlar görülebilir. Hastalarda saptanan akciğer grafi bulgularının hiçbirisi enfeksiyon dışında hışıltı etiyojisine yönelik özellik taşıyordu. Bu çalışmada en sık rastlanan bulgu bronkovasküler yapılarda belirginleşme olarak saptandı, ikinci sıklıkta infiltrasyonların olduğu görüldü. Hastalarımızda görülen akciğer grafisi bulguları literatür ile uyumluydu.

Tedaviye yanıtızlık, bulguların sebat etmesi veya persiste eden infiltrasyonlar nedeniyle ileri tetkik amacıyla akciğer bilgisayarlı tomografisi yapılabilir. Akciğer BT incelemeleri toraksın içindeki yapılar hakkında daha ayrıntılı bilgi verir. Mediastinal, plevral ve parankimal lezyonların daha iyi anlaşılmasını sağlar (9). Klinik bulguları sebat eden ve persiste eden infiltrasyonları olan 15 hastaya (%13) akciğer BT yapılmıştı. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) yalnızca son bir yılda üç ve daha fazla atak geçiren dört hastaya istenmişti. Hastalarımızda akciğer BT bulgularının çoğu hışıltı etiyojisini açıklamak açısından anlamlı değildi. En sık rastlanan bulgular bronkovasküler yapılarda belirginleşme ve infiltrasyonlar olarak bulundu.

Özellikle immun yetmezlik ile solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı göz önünde bulundurarak, immunglobulin düzeylerinin hışıltılı süt çocuğundaki yerini araştıran birçok çalışma vardır. İmmunglobulin eksiklikleri veya IgG subgrup eksiklikleri çocuklarda sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olabilir ve bu çocuklar karşımıza tekrarlayan hışıltılı ile gelebilirler (73). Bazı çalışmalar immunglobulin düzeyleri ile hışıltı arasında herhangi bir ilişki bulamazken (74), Öner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IgG3 ve/veya IgG4 düzeylerini düşük, IgE seviyelerini yüksek bulmuşlar ve immunglobulinlerin çocukluk çağı hışıltısının patogeneğinde rol oynayabileceği kanısına varmışlardır (75). Hastanemizde yapılan tekrarlayan hışıltı atakları olan 38 hışıltılı çocuğun değerlendirildiği çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında IgG4 düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur (76). Hastanemizde son dönemde IgG subgrup düzeyleri çalışılmadığı için hastalar bu açıdan

değerlendirilemedi ancak hastaların hiçbirinde immunglobulin düzeylerinde düşüklük saptanmadı.

Çalışmamızda gastroözefageal reflü, GÖR sintigrafisi ve ÖMD grafisi ile araştırıldı, hastaların %18,2'sinde pozitif bulundu. Bir yaşın altındaki çocuklara yapısal olarak daha ayrıntılı inceleme olanağı tanınması nedeniyle ÖMD grafisi yapıldı. Kronik öksürük ve tekrarlayan hışıltı atakları ile başvuran birçok süt çocuğunda altta yatan neden olarak GÖR saptanmaktadır (77). Küçük çocuklarda yemeklerden sonra kusma, normalden fazla geğirme/kusma, yakınmaların beslenme ile artması, gece öksürükleri, hışıltı atakları, ağlama ile ilişkilendirilebilecek huzursuzluk hissi, ani olarak gövdenin arkaya doğru eğilmesi gibi semptomlar sıklıkla GÖR hastalığını düşündürmelidir. Asit mide içeriğinin sonucu alt özefagusta parasempatik reseptörlerin uyarılması hışıltı tablosuna yol açabilir. GÖR olan hastaların %40-50'si solunum yolu semptomları ile başvurmaktadır ve bu hastalarda, uygulanan astım tedavisine yanıt iyi değildir (78). Daha önce bölümümüzde 504 hışıltılı çocuğun dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılan bir çalışmada, GÖR açısından sintigrafi veya ÖMD grafisi ile tetkik edilen 333 hastanın yarısında sonuç pozitif bulunmuştur (79). Hışıltılı çocukların özellikle yatış pozisyonunda semptomları alevlenenler, beslenme ile kusma öyküsü olanlar ve tedaviye dirençli olanlarında mutlaka reflü yönünden ileri tetkik yapılmalıdır.

Hışıltı, kistik fibrozis tanısı alan sütçocuklarında oldukça sık görülen bir semptomdur. Kistik fibrozisli hastalar başlangıç döneminde hışıltılı çocuk tablosu ile başvurabilirler. Kistik fibrozisli 229 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ilk iki yaş içinde hışıltı sıklığı %25 olarak saptanmıştır (80). Bu nedenle ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yaygın görüldüğü toplumlarda erken tanı açısından tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklar, kistik fibrozis açısından değerlendirilmelidir. Çalışmamızda, tekrarlayan hışıltısı olan çocuklardan %2,2'sine kistik fibrozis tanısı kondu. Hastaların 87'sine (%75,6) ter testi yapıldı, test yapılanların 5'inde (%5,7) sonuç anlamlı (>60 mEq/Lt) bulundu, hastaların 2'sinde homozigot delta F508 mutasyonu

saptandı. Bu bulgularla hışıltılı çocuklarda kistik fibrozisin de akılda tutulması gerektiği gösterilmiş oldu.

Viral solunum yolu enfeksiyonları özellikle küçük çocuklarda akut hışıltının en sık nedenidir. Heyman ve arkadaşlarının 2 ay- 18 yaş arası hışıltı saptanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada üç yaş altı çocukların %84'ünde viral ajan izole edilmiş ve hışıltı için dominant risk faktörünün viral enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Özellikle küçük çocuklarda en sık karşılaşılan etkenin RSV, büyük çocuklarda ise rhinovirus olduğu görülmüştür (81). Hastanemizde viral seroloji son iki yıldır bakılabilmektedir, ayrıca çalışmamızda yalnızca >3 hışıltı atağı olan 5-36 aylık çocuklar değerlendirildiği için düşük oranda viral ajan etiyojide saptanabilmiştir.

Toplumumuzda tüberküloz oldukça sık görülmekle beraber, tüberküloz hastalığı olan tüm erişkin bireyler sağlık kuruluşlarına başvurmadıkları için tüm hastalara tanı konamamaktadır. Hastalarımızda tüberkülozlu erişkin birey ile temas oranının düşük bulunması bu sebebe bağlanabilir.

Sonuç olarak; süt çocukluğu döneminde hışıltı, birçok çevresel ve genetik faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hışıltılı süt çocuğu, morbiditesi ve sağlık harcamaları açısından önemli bir halk sağlığı problemidir. Hışıltılı çocuklarda tedavinin ve prognozun belirlenebilmesi için risk faktörleri ve etiyojinin ortaya çıkarılması gerekmektedir.

7. SONUÇLAR

Tekrarlayan hışıltı atakları olan süt çocuklarının özelliklerini ve atakları etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yaptığımız bu retrospektif çalışmada;

- 1) Çalışmamızda hışıltı sıklığı bakımından iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı,
- 2) Atak sayısına göre yaş ortalamaları değerlendirildiğinde son bir yılda atak sayısı üçten az olanlarda yaş ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu,
- 3) Anne sütü alımı, gestasyon yaşı, sigara maruziyeti, kalabalık yaşam koşulları, ev içi alerjenlerle temas, ailede atopi öyküsü gibi hasta özellikleri ile son bir yılda geçirilen hışıltı atak sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı,
- 4) Hastalarımızda en sık görülen akciğer grafisi bulguları; bronkovasküler yapılarda belirginleşme ve infiltrasyonlar idi, sonuçlar literatür ile uyumlu bulundu.

8. KAYNAKLAR

1. Wilson NH. The significance of early wheezing. *Clin. Exp. Allergy*, 1994; 24: 522-29.
2. Asher MI, Anderson HR, Stewart AW. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC). *Eur Respir J*, 1998; 12: 315-35.
3. Martinez FD. Asthma Phenotypes: Wheezy Infants and Wheezy Children. In Schwartz RH. et al(eds): *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Philadelphia. WB Saunders. 1998; 25-34.
4. İnal A, Kendirli SG, Altıntaş DU ve ark. Hışılıtlı Çocuklarda Etiyoloji: Dört Yıllık Verilerimiz *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009; 3(1): 24-30.
5. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*, 2007; 62(2): 102-12.
6. Çokuğraş H. Hışılıtlı (Wheezy) Çocukta Etiyoloji, Tanı, Ayırıcı Tanı ve Yardımcı Laboratuvar Yöntemleri. Yıldırım N, Akçakaya N, Aydemir EH, Öz F. *Allerjiler*. İstanbul. İ.Ü. Tıp Fakültesi Yayınevi 2001, s. 61-71.
7. Öneş Ü. Hışılıtlı Çocuk. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2002, s. 630-31.
8. Martinez F.D. Recognizing early asthma. *Allergy*, 1999; 54 (suppl 49): 24-28.
9. Krawiec M, Lemanske RF. Wheezing in Infants. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 17th ed. 2004 p.1417-19.
10. Clough JB. The effect of gender on the prevalence of atopy and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23. 883-85.
11. Andersen HR, Pottier AC, Srachan DP. Asthma from birth to age 23: Incidence and relation to prior and concurrent atopic disease 1992; 47: 537-42.

12. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, 1995; 332:133-38.
13. Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006: 423-32.
14. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004; 180: 399-404.
15. Jartti T, Lehtinen P Vuorinen T, et al. Respiratory picornaviruses and Respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging Infectious Diseases*, 2004;10(6):1095-1101.
16. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996;150: 512-17.
17. Bialy L, Smith M, Bourke T, et al. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health I* 2006: 939-47.
18. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
19. Gern JE, Lemanske RF Jr, Busse WW. Early life origins of asthma. *J Clin Invest*, 1999;104; 837-43.
20. Prescott SL, Macaubas C, Holt BC. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: Universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*, 1998;160:4730-37.
21. Van A, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85: 790-95.
22. Morgan WJ; Martinez FD. Risk factors for developing Wheezing and asthma in childhood. *Ped Clin North Am*, 1992; 39: 1185-1203.

23. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995; 149: 758-63.
24. Duff A, Pomeranz E, Gelber L, et al. Risk factors for acute wheezing in infant and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergen. *Pediatrics*, 1993; 92: 534-35.
25. Chang MY, Hogan AD, Rakes CP. Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. *Ped Pulmonol*, 2000; 29: 257-63.
26. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, et al. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999; 93: 25-29.
27. Tager I, Hanrahan JP, Tosteson TD, et al. Lung function, pre- and postnatal smoke exposure and wheezing in the first year of life. *Am Rev Res Dis*, 1993; 147: 811-17.
28. Lannero E, Wickman M, Pershagen G, et al. Maternal smoking during pregnancy increases the wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res*, 2006; 7(1): 3.
29. Peat JK, Tovey E, Toelle B, et al. House dust mite allergens: a major risk faktor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 153: 141-46.
30. Platts TA, Rakes G, Heymann PV. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allegy Clin Immunol*, 2000; 105: 503-08.
31. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopi among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 1563-66.
32. Dik N, Tate RB, Manfreda J, et al. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest*, 2004; 126(4): 1147-53.
33. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109(6): 525-32.
34. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in children. *BMJ*, 1993; 306: 817-20.
35. Skoner D. The wheezing infant. *Ped Clin North Am*, 1998; 35: 1011-27.

36. Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, et al. Risk factors in the pre, perinatal and early life (first year) for wheezing in young children. *Epidemiol Prev*, 2005; 29: 47-51.
37. Christopher C. Copenhaver, James E. Gern, Zhanhai Li, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 175-80.
38. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakola JJK. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 455-60.
39. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-87.
40. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36;38-42.
41. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002; 1: 215-20.
42. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007; 17: 1037-41.
43. Steiner RWP. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69: 325-30.
44. King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127-37.
45. Karadag B, Ceran O, Guven G, et al. Efficacy of Salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis - A Clinical Trial. *Respiration* 2008; 76: 283-87.
46. Kirstiansson S, Lodrup CKC, Wennergren G, et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-54.
47. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006; 22: 312-22.
48. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 8: 126-30.

49. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 631-54.
50. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of RSV infection. *Respir Care* 2003; 48: 209-33.
51. Law BJ, Wang EE, Mac Donald N, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with RSV infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada RSV database. *Pediatrics* 1997; 99: E7.
52. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for RSV infection of the lower respiratory tract. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd.
53. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N ve ark. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10(2): 1-7.
54. Friis B, Andersen P, Brenoe E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1038-45.
55. Landau L. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. *Paed Respir Rev* 2006; 7: 101-03.
56. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2a interferon for treatment of bronchiolitis caused by RSV. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 653-58.
57. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 379-83.
58. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2007; 29: 91-97.
59. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1731-36.

60. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, et al. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 482-89.
61. Silverman M, Taussig LM. Early childhood asthma. *Am J respir Crit Care Med* 1995;151:1-44.
62. Sherriff A, Peters TJ, Henderseon J, et al. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1473-84.
63. Mastalerz L, Kumik J. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Mar;120(3):103-08.
64. Lewis S, Richards D, Bynner J et al. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995;8:349-56.
65. Ronchetti R, Bonci E, Martinez FD. Passive smoking in childhood-tobacco smoke. *Lung.* 1990;168 Suppl:313-19.
66. Strachan DP and Cook PG. 1997. Health effects of passive smoking. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997;52:905-14.
67. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 May; 101(5):587-93.
68. Von Mutius E, Illi S, Hirsch T, et al. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J.* 1999 Jul;14(1):4-11.
69. Arshad H. Pets and atopic disorders in infancy. *Br J Clin Pract* 1991;45:88-89.
70. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med.* 1990 Aug 23;323(8):502-07.

71. Karaman O, Uğuz A, Uzuner N. Risk factors in wheezy infants. *Pediatrics International*. 1999;41:147-150.
72. Mahabee EM, Bachman TD. Chest radiographs in the pediatric emergency department for children 18 months of age with wheezing. *Clin Pediatr* 1999;38:395-99.
73. Smith TF, Morris EC, Bain RP. IgG subclasses in nonallergic children with chronic chest symptoms. *J Pediatrics* 1984; 105:896-900.
74. Hoeger PH, Niggemann B, Haeuser G. Age related IgG subclass concentrations in asthma. *Arch Dis Child* 1994;70:179-82.
75. Oner AF, Caksen H, Celik A et al. Serum immunoglobulins and immunoglobulin G subclasses with recurrent wheezing. *Indian J Pediatr* 2000;67:861-64.
76. Karaman O, Uğuz A, Uzuner N. IgG subclasses in wheezy infants. *Acta Ped Japonica*. 1998;40:553-555.
77. Eid NS, Shepherd RW, Thomson MA. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:39-44.
78. Shepherd RW, Wren J. Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr* 1987;26:55-60.
79. Erdur B, Tokgöz Y, Ören O ve ark. Hışıltılı Çocuklarda Etiyolojik Faktörler. *Çocuk Solunum Dergisi* 2006; 1(1):22-26.
80. Kerem E, Reisman J. Wheezing in children with cystic fibrosis: clinical course, pulmonary function and survival analysis. *Pediatrics* 1992; 90:703-06.
81. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalised for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:239-47.

Ek-1

HASTA BİLGİ FORMU

Adı Soyadı:.....

Doğum Tarihi: :.....

Başvuru Tarihi: :.....

Dosya No:.....

Hasta no:.....

TANI:.....

Doğum Öyküsü: Term..... Preterm..... Gestasyon Haftası:..... Doğum Tartısı:.....

Anne Sütü Süresi:..... Formula..... Ek gıda başlama yaşı:.....

Kreş öyküsü:.....Ek hastalıkları:..... Operasyon öyküsü:.....

Akraba Evliliği:..... Var Yok

Ailede Astım:	Anne	Baba	Kardeş	Teyze/ Amca	Kuzen
Ailede Rinokonjunktivit:	Anne	Baba	Kardeş	Teyze/ Amca	Kuzen
Ailede Egzema:	Anne	Baba	Kardeş	Teyze/ Amca	Kuzen
Ailede Besin alerjisi:	Anne	Baba	Kardeş	Teyze/ Amca	Kuzen
Ailede İlaç alerjisi:	Anne	Baba	Kardeş	Teyze/ Amca	Kuzen
Sigara İçiciliği:	Var	Yok			
Evde Evcil Hayvan:	Var	Yok			
Oyuncak:	Var:	Yok:			

İlk atak Yaşı:..... Tarih:.....

Başvuru Yaşı:..... Tarih:.....

Hastanede Yatış Öyküsü:.....

Geçirdiği hışıltı atak sayısı:.....

EV ÖZELLİKLERİ:

Ev Zemini: Taş: Parke: Halı:

Evde nem: Var: Yok:

Isınma Şekli: Kalorifer: Klima: Soba:

Yatak/yastık/yorgan malzemesi: Pamuk: Yün: Sentetik:

SEMPTOMLAR:

Hışıltı: Öksürük: Burun akıntısı: Ateş:

FİZİK MUAYENE:

Ronküs:..... Ral:..... Stridor..... Ekspiryum uzaması:.....

TETKİK:

Hemogram:.....

CRP:..... Eozinofil:..... Biyokimya:.....

Viral Seroloji:.....

RSV:..... Adenovirus:

Mycoplasma/Chlamidya serolojisi:.....

PPD:..... Ig Düzeyi:.....

ÖMD/GÖR:.....

Ter Testi:.....

Spesifik IgE:.....

Deri Testi:.....

PA Akciğer grafisi:

Toraks BT:

TEDAVİ:

Salbutamol: Var: Yok:

İnhale steroid: Var: Yok:

Sistemik steroid: Var: Yok:

Montelukast: Var: Yok:

Antibiyotik : Var: Yok:

Antireflü tedavi: Var: Yok:

Antiüberküloz tedavi: Var: Yok:

Ek -2

ETİK KURUL KARAR BELGESİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

Girişimsel (Invaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu

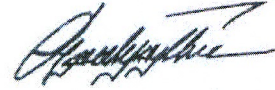
Sayı: 300
Konu: Karar hk.

29.09.2010.

Prof.Dr.Nevin UZUNER
Dr.Hatice ARSLAN

Komisyonumuz tarafından 29.09.2010 tarih ve 205-İOÇ protokol numaralı 2010/13-04 karar ile onayı alınan "Hişiltılı Çocuklarda Demografik Özellikler ve Atakları Etkileyen Faktörler" konulu araştırmanıza ilişkin Komisyonumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ
Başkan

Ek: Komisyon Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	205-İOÇ	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hıçlıtılı Çocuklarda Demografik Özellikler ve Atakları Etkileyen Faktörler	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Nevin UZUNER Dr.Hatice ARSLAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ ve AÇIK ADRESİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D İnciraltı-İZMİR 35340	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU	Mevcut			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2010/13-04	Tarih:29.09.2010
	Prof.Dr.Nevin UZUNER'in proje yöneticisi olduğu Dr.Hatice ARSLAN sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Hişli Çocuklarda Demografik Özellikler ve Atakları Etkileyen Faktörler" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	DEU Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Yönergesi , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ (Başkan)	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Ecz.İskender İNCE (Başkan yardımcısı)	Eczacı	Ege Üniversitesi ARGEFAR	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D..Z.Candan ALGUN	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Derya ERÇAL	Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Tayfun OZANKAYA	Hukuk	Serbest	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	