

# Tekrarlayan Hışıltılı Çocuklarda Etiyolojik Değerlendirme

## Etiological Evaluation of Recurrent Wheezing in Children

Mehmet KILIÇ<sup>1</sup>, Erdal TAŞKIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Araştırma, 02 - 06 Kasım, 2013 tarihinde Antalya'da yapılan XX.Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.



### ÖZET

**Amaç:** 1 ay ila 3 yaş arasında olup, en az üç kez hışıltı atağı geçirmiş olan çocuklarda etiolojinin ortaya konması ve ek olarak atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hışıltılı olan çocuklar ile viral (epizodik) hışıltılı olan çocukların birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya en az üç hışıltı atağı geçirmiş olan toplam 261 çocuk alındı. Etiyolojiji aydınlatmak üzere, ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin yanı sıra, tam kan sayımı, periferik kanda eozinofil sayısı, serum immünglobulin düzeyleri, ter testi, PPD, akciğer grafisi, gastroösefageal reflü sintigrafisi, allerjen spesifik IgE, deri 'prick' testi sonuçları hastaların dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

**Bulgular:** 142 olgu (% 54.4) viral hışıltı atağı, 54 olgu (% 20.7) atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hışıltı atağı, 12 olgu (% 4.6) gastroösefageal reflü, 9 olgu (% 3.4) yabancı cisim aspirasyonu, 8 olgu (%3.1) kistik fibrozis ve 6 olgu (%2.3) bronkopulmoner displazi tanısı aldı. Viral hışıltılı çocuklarda ilk atak yaşının atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hışıltılı olanlara göre daha düşük olduğu belirlendi (p=0.0001). Ayrıca, atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hışıltılı olan gruptaki çocuklar, viral hışıltılı gruptaki çocuklar ile karşılaştırıldığında annede astım, ailede atopi ve çocukta atopik dermatit öyküsü sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0.01, p=0.0001 ve p=0.0001).

**Sonuç:** Hayatın ilk üç yılında tekrarlayan hışıltılı olan çocuklarda etiyolojiji ortaya çıkarmanın, erken tedavi ve prognoz açısından oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Atopi çocuk, Etiyoloji, Hışıltılı çocuk, Viral enfeksiyon

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to investigate wheezing etiology in children aged between 1 month to 3 years who had suffered at least three wheezing episodes and additionally to compare children suffering from multiple-trigger wheeze accompanied with atopy with children who had viral (episodic) wheeze.

**Material and Methods:** This study included 261 patients who had a history of at least three wheezing episodes. In addition to a detailed history and physical examination, the complete blood count, blood eosinophils, serum immunoglobulin levels, sweat chloride test, PPD skin testing, lung X-ray, scintigraphy for gastroesophageal reflux, allergen specific IgE, and allergen skin prick test results were recorded from the hospital files of the patients retrospectively to clarify the etiology of the wheezing episodes.

**Results:** We diagnosed 142 patients (54.4%) with viral wheeze, 54 patients (20.7%) with multiple-trigger wheeze accompanied by atopy, 12 patients (4.6%) with gastroesophageal reflux disease, 9 patients (3.4%) with foreign body aspiration, 8 patients (3.1%) with cystic fibrosis, and 6 patients (2.3%) with bronchopulmonary dysplasia. The age of children with viral wheeze at the first episode was younger than those of children with multiple-trigger wheeze accompanied by atopy (p=0.0001). In addition, the rate of maternal asthma, family history of atopy, and atopic dermatitis history in the child were found to be significantly higher in children with multiple-trigger wheeze accompanied by atopy in comparison to children with viral wheeze (p=0.01, p=0.0001, and p=0.0001 respectively).

**Conclusion:** We believe that it is very important to explore the etiology of wheezing episodes in children in the first three years of life for early treatment and prognosis.

**Key Words:** Atopic child, Etiology, Wheezing infant, Viral infection

## GİRİŞ

Hışıltı (vizing), solunum yollarında gelişen kısmi obstrüksiyonun en önemli semptomu ve klinik bulgusudur. Her yaşta duyulabilir, ancak en sık süt çocukluğu çağında görülür. Süt çocukluğu döneminde hışıltılı solunum sıklığı % 4 ile %32 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu yüksek prevalans, bu yaştaki solunum yolunun pulmoner mekaniği ile ilgilidir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda solunum yollarının anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle obstrüksiyon daha kolay gelişir. Bu dönemde hışıltıya eğilim yaratan yapısal özellikler sırasıyla, artmış periferik havayolu direnci, akciğer elastikiyet basıncının yetersiz olması, bronş kıkırdağının yumuşaklığı, akciğerde "kohn" delikleri ve kanallarının yokluğu ile göğüs kafesinin kompliyansının yüksek olmasıdır (1-3).

Görüldüğü yaş, çocuktaki atopik zemin, solunum fonksiyonlarındaki değişim ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre üç farklı hışıltı fenotip belirlenmiştir. Geçici erken hışıltı, persistan hışıltı (atopik veya nonatopik) ve geç başlayan hışıltı olarak sınıflandırılır. Geçici hışıltılı çocuklar daha çok viral enfeksiyonlar ile hışıltı atağı geçirirler ve genellikle üç yaşından sonra şikâyetleri kaybolur (3). Buna karşın, ilk üç yaşta hışıltısı olan çocukların %40'ında altı yaşına geldiklerinde halen hışıltılılarının devam ettiği gözlenmiş ve bu grup persistan hışıltı olarak kabul edilmiştir. Persistan hışıltı atopik ve non-atopik hışıltı olarak iki gruba ayrılır. Non atopik persistan grubunda ataklar viral enfeksiyonlar ile tetiklenir ve şikâyetleri altı yaşından sonra da devam eder. Bu çocuklarda solunum yolu tonusunun kontrolünde bir değişiklik olduğu ve bu nedenle viral enfeksiyonlar sırasında solunum yolu obstrüksiyonu geliştiği düşünülmektedir. Atopik hışıltı grubunda, erken besin ve/veya aeroallerjen duyarlanması, bronş hiperaktivitesi saptanır ve altı yaşından sonra da şikâyetleri devam eder. Atopik persistan hışıltılı olgularda astım gelişme riski oldukça yüksektir (4). Üçüncü hışıltı fenotipi olan geç başlangıçlı hışıltıda çocuklarda hayatlarının ilk üç yılında hışıltılı olmamasına karşın üç yaşından sonra hışıltı atakları başlar. Bu hastalarda da atopik özellik ve bronş hiperreaktivitesi saptanır (5). Son zamanlarda iki hışıltı fenotipi daha tanımlanmıştır. Birincisi Bacharier ve ark. (6) tarafından tanımlanan ağır inermittan hışıltıdır. Bu tabloda egzema, periferik eozinofili ve özellikle inhaler alerjenlere duyarlılık gibi atopik özellikler ile birlikte seyrek hışıltı atakları görülür. İkincisi ise 6 ile 11 yaş aralığında olan erken puberte görülen ve obesitesi olan kız çocuklarında görülen hışıltı ataklarıdır (7).

Bu çalışmada, hayatın ilk üç yılı içerisinde tekrarlayan hışıltı atakları ile kliniğimize başvuran çocuklarda etiyolojide rol oynayan nedenlerin ortaya konulması ve bu yaş grubunda viral hışıltısı olan çocuklar ile atopinin eşlik ettiği çoklu tetiklenen hışıltılı olan çocukların klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Şubat 2008-Temmuz 2013 tarihleri arasında izlenen 1 ay- 3 yaş arasında olan toplam 261 çocuk alındı. Araştırmaya dahil edilme kriterleri için; son bir yıl içinde en az üç hışıltı atağı geçirmek veya bir aydan uzun süren hışıltı öyküsü olması kabul edildi. Tekrarlayan hışıltı atakları ile kliniğimize başvuran hastalarda yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, baş çevresi, prenatal ve natal öyküsü, hamilelikte sigara kullanımı, doğum kilosunu, doğum haftası, doğum şekli, annenin doğum yaşı, evde yaşayan kişi sayısı, evde evcil hayvan besleme, ikamet edilen yer (şehir merkezi, kırsal), annede astım öyküsü, ailede atopi öyküsü, evde sigara içilmesi, anne-baba arasında akrabalık, anne sütü alma süresi, D vitamini profilaksisi alma süresi, ilk hışıltı atağın yaşı, atak sayısı, son bir yılda hastaneye yatış ve acil servise başvuru sayısı gibi anamnez bilgileri ayrıntılı olarak alınmaktadır. Ayrıca hastalarda hışıltı etiyojisini aydınlatmak üzere, tam kan sayımı, periferik kanda eozinofil sayısı, serum immünglobulin düzeyleri, ter testi, PPD, akciğer grafisi, gastroöfageal reflü sintigrafisi, ter testi, alerjen spesifik IgE düzeyi, deri prick testi ve endikasyonu olması halinde, 24 saatlik özofagus pH monitorizasyonu, baryumlu özofagus-mide-duodenum (ÖMD) grafisi, açlık mide suyunda asido rezistan bakteri (ARB) ve hemosiderin yüklü makrofaj incelenmesi, IgG subgrup ölçümü, tüberküloz kültürü, bronkoskopi, ekokardiyografi, alfa-1 antitripsin düzeyi, elektron mikroskopik inceleme için nazal biyopsi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografi, kontrastlı toraks tomografisi ve toraks manyetik rezonans incelemesi yapılmaktadır. Hastaların anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bilgileri dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Serum Ig A, M ve G değerleri 2 standart sapmanın altında olması düşük, serum IgE değeri 2 standart sapmanın üzerinde olması ise yüksek değerler ve tam kan sayımında eozinofil sayısının  $\geq 450 \text{ mm}^3$  olması eozinofili olarak tanımlandı. Alerjen spesifik IgE düzeyleri "Immuno CAP" sistemi ile (Pharmacia, Uppsala, İsveç) ölçüldü ve  $\geq 0.35 \text{ kU/L}$  değerler pozitif kabul edildi. Alerjenlere duyarlılığı değerlendirmek üzere yaş grubuna uygun şekilde hastalara Dermatofagooides pteronyssinus, Dermatofagooides farinea, ağaç polen karışım, ot/tahıl poleni karışım, mantar sporu karışım, kedi-köpek epiteli, süt, yumurta, kakao, fıstık, soya ve buğday ile deri 'prick' testleri yapıldı. Negatif kontrolde herhangi bir endurasyon ve/veya dermografizm yokluğunda, alerjene karşı cilt reaksiyonunun  $\geq 3 \text{ mm}$  endurasyon saptanması halinde test pozitif kabul edildi. 'Atopi', herhangi bir alerjene karşı spesifik IgE düzeyinin  $\geq 0.35 \text{ kU/L}$  olması ve/veya deri testinde herhangi bir alerjene karşı pozitiflik saptanması olarak tanımlandı. İmmün yetmezlik, kistik fibrozis, tüberküloz, gastroöfageal reflü (GÖR), konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, bronşiolitis obliterans, solunum sistemi veya vasküler anatomik anomali tanısı alan atipik hışıltı nedenleri hariç tutulduğunda, sadece viral enfeksiyonlar ile tetiklenen hışıltı atakları olan ve atopi saptanmayan hastalar viral tetiklenen hışıltı olarak değerlendirildi ve atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hışıltısı olan grubun verileri ile karşılaştırıldı.

## İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS version 22.0 (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan verilerde, ortalama  $\pm$  standard sapma, normal dağılmayan değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) değerler verilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmasında Student's t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann-Whitney U test, yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Hastaların anamnez ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Çalışmaya %57.5'i (n=150) erkek, %42.5'i (n=111) kız, yaş ortalaması  $15.4 \pm 6.9$  (4-36) ay olan ve tekrarlayan hisilti tanısı konulan 261 çocuk alındı. Hastaların doğum kilosu  $2702.0 \pm 635.0$  (900-3800) gram, anne sütü alma süresi  $8.3 \pm 4.1$  (0-18) ay, D vitamini profilaksisi alma süresi  $3.1 \pm 2.4$  (0-12) ay, semptom başlama yaşı  $5.3 \pm 3.8$  ay, ortalama hisilti atak sayısı  $6.0 \pm 2.7$ , hastaneye yatış sayısı  $4.1 \pm 1.9$  (0-10) olarak tespit edildi. Ek olarak tekrarlayan hisilti şikâyeti olan çocukların %77'nin (n=201) evde ebeveynleri tarafından bakıldığı, %23'nün ise (n=60) kreşe gittiği öğrenildi. Ayrıca hastaların %36.4'de (n=95) periferik kanda eozinofil yüksekliği, %35.6'da (n=93) serum total IgE yüksekliği, %20.7'de (n=54) en az bir alerjene karşı deri "prick" testi pozitifliği ve %31.4'de (n=82) atopik dermatit saptandı. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

### Hastaların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi

Etiyolojik açıdan yapılan değerlendirmede sırasıyla en sık saptanan nedenler; %54.4'de (n=142) yalnızca viral enfeksiyon ile tetiklenen "viral hisilti", %20.7'de (n=54) ise atopinin eşlik ettiği çoklu tetiklenen hisilti, %4.6'da (n=12) gastroösofageal reflü, %3.4'de (n=9) yabancı cisim aspirasyonu, %3.1'de (n=8) kistik fibrozis, % 2.3'de (n=6) oranında bronşiyolit obliterans, % 2.3'de (n=6) oranında yutma disfeksiyonu ve %2.3'de ise bronkopulmoner displazi tespit edildi. Hastalarda tekrarlayan hisilti ataklarının etiyolojisinde saptanan nedenler Tablo II'de verilmiştir.

### Hastaların aile özelliklerinin değerlendirilmesi

Doğum yaşları  $26.0 \pm 5.7$  (16-47) yıl olan annelerin, %71.6'da (n=187) normal spontan vajinal yol, %28.4'de (n=74) sezeryen doğum öyküsü vardı, ve annelerin %20.7'i (n=54) ilkökul, %23.0'ü (n=60) ortaokul, %30.3'ü (n=79) lise, %26.1'i (n=68) üniversite mezunu olduğu öğrenildi. Ayrıca annelerin %23.0'de (n=60) gebelikte sigara içme, %35.6'da (n=93) postnatal dönemde sigara içme, %24.9'da annede astım öyküsü vardı. Ek olarak hastaların ailelerinde %41.0'de (n=107) aile bireylerinin en az birinde atopik hastalık, %60.2'de (n=157) evde yaşayan

**Tablo I:** Tekrarlayan hisilti tanısı konulan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri.

Özellik	
Yaş ortalaması (ay)*	$15.4 \pm 6.9$ (4-36)
Doğum kilosu (gram)*	$2702 \pm 635$ (900-3800)
Gestasyonel yaş (hafta)*	$36.6 \pm 3.1$ (27-41)
Semptom başlama yaşı (ay)*	$5.3 \pm 3.8$ (1-24)
Vizing sayısı*	$6 \pm 2.7$ (1-15)
Hastaneye yatış sayısı*	$4.1 \pm 1.9$ (0-10)
Acil servise başvuru sayısı*	$1.9 \pm 1.4$ (0-7)
Anne sütü alma süresi (ay)*	$8.3 \pm 4.1$ (0-18)
D vitamini alma süresi (ay)*	$3.1 \pm 2.4$ (0-12)
Aile bireylerinin sayısı*	$5.7 \pm 2.3$ (2-17)
Hasta ailenin kaçınıcı çocuğu*	$2.7 \pm 1.6$ (1-10)
Periferik kanda eozinofil sayısı (mm <sup>3</sup> )*	$425.1 \pm 292.4$ (40-1350)
Serum total IgE düzeyi (IU/mL)*	$27.5 \pm 30.9$ (0.9-189)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	150 (57.5)
Kız	111 (42.5)
Periferik kanda eozinofili n (%)	
Var	95 (36.4)
Yok	166 (63.6)
Serum total IgE düzeyi n (%)	
Normal	168 (64.4)
Yüksek	93 (35.6)
Deri prick testi <sup>†</sup> n (%)	
Pozitif	54 (20.7)
Negatif	207 (79.3)
Atopik dermatit n (%)	
Var	82 (31.4)
Yok	179 (68.6)
Çocuğun bakımı n (%)	
Ev	201 (77)
Kreş	60 (23)

\* Ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum - maksimum).

<sup>†</sup> En az bir alerjene karşı pozitiflik.

en az bir bireyde sigara içme öyküsü, %30.7'de anne-baba arasında akrabalık öyküsü, %72.0'de (n=188) şehir merkezinde (il, ilçe merkezi), %28.0'de kırsal bölgede (köy, kasaba) (n=73) yaşam öyküsü olduğu tespit edildi.

### Viral hisiltisi olan hastalar ile atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hisiltisi olan hastaların karşılaştırması

Viral hisilti atakları saptanan 142 çocukta semptom başlama yaşı  $4.8 \pm 3.2$  ay, atak sayısı  $5.8 \pm 2.3$  iken; atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hisiltisi saptanan 54 hastada semptom başlama yaşı  $6.3 \pm 3.0$  ay, atak sayısı  $6.0 \pm 2.3$  ay olarak tespit edildi. Ek olarak viral hisiltisi olan grupta; %77.5'de (n=110) maternal astım öyküsü, %35.9'da (n=51) ailede atopi öyküsü,

**Tablo II:** Hışıltılı çocuklarda saptanan etiyolojik nedenler.

Etiyoloji	Hasta Sayısı (%)
<b>Virüsle tetiklenen hışıltı</b>	142 (54.4)
<b>Atopinin eşlik ettiği çoklu tetiklenen hışıltı</b>	54 (20.7)
<b>Gastroösofageal reflü</b>	12 (4.6)
<b>Yabancı cisim</b>	9 (3.4)
<b>Kistik fibrozis</b>	8 (3.1)
<b>Bronşiyolitis obliterans</b>	6 (2.3)
<b>Bronkopulmoner displazi</b>	6 (2.3)
<b>Yutma disfeksiyonu</b>	6 (2.3)
<b>Tüberküloz</b>	5 (1.9)
<b>Sol sağ şanlı konjenital kalp hastalıklar</b>	5 (1.9)
<b>Hipogamaglobulinemi</b>	3 (1.1)
<b>Bronşektazi</b>	2 (0.8)
<b>Vasküler halka</b>	1 (0.4)
<b>Primer siliyer diskinezi</b>	1 (0.4)
<b>Mediastineal tümör</b>	1 (0.4)
<b>Trakeözofageal fistül</b>	1 (0.4)

atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hışıltılı grubunda ise; %61.1'de (n=33) annede astım öyküsü, %37.0'de (n=20) ailede atopi öyküsü vardı. Viral hışıltı ile atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hışıltı grubu arasında semptom başlama yaşı açısından istatistiksel olarak fark saptandı. ( $p<0.05$ ). Ayrıca hem annede astım ( $p=0.01$ ), hem de ailede atopi öyküsü ( $p=0.001$ ) açısından, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Buna karşın, her iki grup arasında cinsiyet, geçirilen atak sayısı, gestasyonel yaş, doğum kilosu, annenin doğum şekli, anne sütü, D vitamini profilaksisi alma süreleri, gebelikte, postnatal dönemde annenin sigara içimi, evde hayvan besleme, ailenin aylık geliri, annenin eğitim düzeyi ve ikamet edilen yer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). İki grup arasındaki risk faktörlerinin değerlendirilmesi Tablo III'te verilmiştir.

## TARTIŞMA

Süt çocuklarında hışıltı en sık astım ve bronşiyolitte duyulmakla birlikte birçok sebebi olabilir. Buna göre, erken çocuklukta farklı patogeneze ve prognozlara sahip birçok hışıltı fenotipleri belirlenmiştir (3,4,7). Çalışmamızda, ilk üç yaş içerisinde tekrarlayan hışıltı atağı geçiren çocuklar alındığından, viral enfeksiyon ile tetiklenen atakları olan ve alta yatan kronik bir hastalığı saptanmayan 142 çocuğu viral tetiklenen hışıltı grubuna dahil edilmiştir. Bu grup farklı vizing fenotiplerini içerebilir, ancak büyük çoğunluğunun geçici erken vizing olma olasılığının oldukça yüksek olduğu düşünülmektedir. Ayrıca alerji testleri ile besin ve/veya inhalen allerjenlere duyarlanma saptanan 54 çocuğu atopik çoklu-tetiklenen hışıltı olarak kabul edilmiştir.

Geçici erken vizing fenotipindeki çocukların doğumda solunum fonksiyonları sağlıklı bebeklere göre daha düşük ve hava yollarının diğer çocuklara göre daha dar olması nedeniyle atak geçirdikleri ileri sürülmüştür. Ayrıca bu fenotipte anne doğum yaşının genç olması, gebelikte sigara içimi, postnatal dönemde sigaraya maruz kalma, büyük kardeşlerin olması, prematür doğum, kreşe gitme, erkek cinsiyet gibi risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir. Bu risk faktörleri arasında pasif sigara maruziyetinin önemli rol oynadığına dair oldukça güçlü kanıtlar vardır (2,8,9).

İlk üç yaşta görülen hışıltı ataklarının büyük çoğunluğu viral enfeksiyonlara bağlıdır. Viral bronşiyolitler iki yaşından küçüklerde ve en sık 2 ile 8 ay arasındaki süt çocuklarında görüldüğü rapor edilmiştir (1). Çalışmamızda da benzer şekilde viral enfeksiyonlar ile tetiklenen hışıltı atağı geçiren gruptaki çocukların ilk atak yaşlarının, atopik olanlara göre istatistiksel olarak daha küçük olduğu saptandı. Ayrıca literatürdeki birçok çalışmada, ailede atopi, astım hikayesinin (anne, baba ve kardeş) olması, periferik kanda eozinofili, atopik dermatit varlığı, erken çocukluk dönemindeki tekrarlayan hışıltı ve ilerleyen dönemlerde astım gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (11-14). Ek olarak, Lewis ve ark. (10) 15712 çocuğu 5 yaşına kadar izlemişler ve tekrarlayan hışıltı gelişen çocuklarda kesin risk faktörü olarak yalnızca düşük doğum ağırlığını (<2500 gr) rapor etmişlerdir. Hışıltılı solunum ve astım gelişimine yatkınlığı belirleyen risk faktörlerinin erken yaşlarda hatta belki de intrauterin ortamda etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu faktörler arasında fetal nutrisyon, gebelik süresi, annenin sigara içmesi, evde sigara dumanına maruz kalma, çevresel hava kirliliği, postnatal nutrisyon, anne sütü ile beslenme, ailede yaşayan kişi sayısı, anne yaşı, sosyoekonomik durum ve alerjene maruz kalma sayılabilir (10,15-20). Araştırmamız olguların doğumdan itibaren izlendiği "kohort" çalışması olmadığından ve kontrol grubu olarak aynı yaşta sağlıklı süt çocukları alınmadığından tekrarlayan hışıltı atağı geçiren olgularımızda risk faktörleri değerlendirilmemiştir. Ancak atopik çoklu tetiklenen vizing grubu ile viral enfeksiyonlar ile tetiklenen gruptaki hastaları; cinsiyet, vizing sayısı, yıllık hastaneye yatış sayısı, gestasyonel yaş, doğum kilosu, anne doğum yaşı, gebelikte sigara içimi, doğum şekli, annenin postnatal dönemde sigara içmesi, evde sigara içimi ve evde hayvan besleme gibi faktörler açısından karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Buna karşın, iki grup arasında periferik kanda eozinofil sayısı, serum total IgE düzeyi, atopik dermatit birlikteliği, ailede astım ve annede astım öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Benicio ve ark. (21) düşük sosyoekonomik durum ve kötü ev koşullarını tekrarlayan hışıltı için risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Ayrıca, ikiz eşi olan, kreşe giden, büyük kardeşi olan ve kalabalık ev ortamında yaşayan çocuklarda hışıltı ataklarının daha sık ortaya çıktığı ama astım gelişiminin daha az olduğu bildirilmiştir (8,19). Ek olarak literatürde prevelans çalışmalarının da ekvordan uzaklaştıkça astım sıklığının arttığı gösterilmiş, bu artışın D vitamini sentezindeki azalmaya bağlı olabileceği

**Tablo III:** Viral enfeksiyonlar ile tetiklenen hişiltı grubu ile atopinin eşlik ettiği çoklu-tetiklenen hişiltısı olan grubun karşılaştırılması.

Özellik	Viral Hişiltı (n=142)	Atopinin Eşlik Ettiği Çoklu Tetiklenen Hişiltı (n=54)	P
<b>Cinsiyet n (%)</b>			
Kız	59 (41.5)	29 (53.7)	>0.05
Erkek	83 (58.5)	25 (46.3)	
<b>Semptom başlama yaşı (ay)*</b>	4.8 ± 3.2	6.3 ± 3.0	0.0001
<b>Vizing sayısı*</b>	5.8 ± 2.3	6.0 ± 2.3	>0.05
<b>Hastaneye yatış sayısı*</b>	4.3 ± 1.3	4.1 ± 1.4	>0.05
<b>Gestasyonel yaş (hafta)*</b>	36.6 ± 2.9	37.1 ± 2.5	>0.05
<b>Doğum kilosu (gram)*</b>	2674.4 ± 607.0	2828.7 ± 503.8	>0.05
<b>Anne sütü alma süresi (ay)*</b>	8.6 ± 3.7	8.6 ± 4.0	>0.05
<b>D vitamini alma süresi (ay)*</b>	3.0 ± 2.3	3.7 ± 2.9	>0.05
<b>Periferik kanda eozinofil sayısı (mm<sup>3</sup>)†</b>	339 (380)	560 (604)	0.001
<b>Serum total IgE düzeyi (IU/mL)†</b>	14 (20)	33 (53)	0.0001
<b>Çocukta atopik dermatit n (%)</b>			
Evet	28 (19.7)	40 (74.1)	0.0001
Hayır	114 (80.3)	14 (25.9)	
<b>Çocuğun bakımı n (%)</b>			
Ev	108 (76.1)	40 (74.1)	>0.05
Kreş	34 (23.9)	14 (25.9)	
<b>Anne doğum yaşı (yıl)*</b>	26.0 ± 6.2	26.6 ± 5.5	>0.05
<b>Gebelikte sigara içimi n (%)</b>			
Evet	38 (26.8)	10 (18.5)	>0.05
Hayır	104 (73.2)	44 (81.5)	
<b>Annenin doğum şekli n (%)</b>			
Normal spontan vajinal doğum	102 (71.8)	38 (70.4)	>0.05
Sezeryen doğum	40 (28.2)	16 (29.6)	
<b>Annenin postnatal sigara içmesi n (%)</b>			
Evet	57 (40.1)	20 (37.0)	>0.05
Hayır	85 (59.5)	34 (63.0)	
<b>Maternal astım öyküsü n (%)</b>			
Evet	110 (77.5)	33 (61.1)	0.01
Hayır	32 (22.5)	21 (38.9)	
<b>Annenin eğitim durumu n (%)</b>			
İlkokul	29 (20.4)	9 (16.7)	>0.05
Orta okul	37 (26.1)	13 (24.1)	
Lise	42 (29.6)	14 (25.9)	
Üniversite	34 (23.9)	18 (33.3)	
<b>Evde yaşayan kişi sayısı*</b>	5.9 ± 2.4	5.4 ± 2.0	>0.05
<b>Ailede atopi öyküsü n (%)</b>			
Evet	51 (35.9)	20 (37.0)	0.001
Hayır	91 (64.1)	34 (63.0)	
<b>Evde sigara içimi n (%)‡</b>			
Evet	52 (36.6)	23 (42.6)	>0.05
Hayır	90 (63.4)	31 (57.4)	
<b>Evde hayvan besleme n (%)</b>			
Evet	33 (23.2)	11 (20.4)	>0.05
Hayır	109 (76.8)	43 (79.6)	
<b>İkamet edilen yer n (%)</b>			
Şehir merkezi (il, ilçe)	101 (71.1)	41 (75.9)	>0.05
Kırsal (köy, kasaba)	41 (28.9)	13 (24.1)	
<b>Ailenin aylık geliri (TL) n (%)</b>			
≤2000	85 (59.9)	39 (72.2)	>0.05
>2000	57 (49.1)	15 (27.8)	

\* Ortalama ± standart sapma , † ortanca (çeyrekler arası aralık), ‡ Evde yaşayan en az bir bireyin sigara içmesi



düşünülmüştür. Ayrıca prenatal ve postnatal dönemde D vitamini profilaksisinin verilmesinin astım gelişimi için koruyucu bulunurken daha sonraki herhangi bir dönemde ek D vitamini desteğinin astım gelişimini arttırabileceği belirtilmiştir (22). Çalışmamızda ikamet edilen yer, annenin eğitim durumu, ailenin aylık geliri, evde yaşayan kişi sayısı, anne sütü ve D vitamini profilaksisi alma süresi açısından atopik çoklu tetiklenen vizing grubu ile viral enfeksiyonlar ile tetiklenen grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Çocuklarda hışıltılı solunumun çok sayıda hastalığa bağlı gelişebilmesi ve adlandırmada çeşitli karışıklıklar olması nedeni ile hışıltılı süt çocukları ve okul öncesi çocuklar genel olarak tipik ve atipik hışıltılı olarak iki gruba ayrılır. Bu iki grubun birbirinden ayrılması ve özellikle atipik hışıltılı çocuklarda alta yatabilecek hastalıkları belirlemek için ileri değerlendirmeler yapılmalıdır. Tipik hışıltılı süt çocukluğu ve okul öncesi çocuklardaki hışıltılıların büyük çoğunluğunu oluşturur ve genel olarak erken geçici hışıltılı, non atopik ve atopik hışıltılı fenotipleri olarak sınıflandırılır. Atipik hışıltılı ise; aspirasyon sendromları, kistik fibrozis, primer silyer diskinezi, immün yetmezlikler, yabancı cisim aspirasyonu, bronşiyolitisi obliterans, bronkopulmoner displazi, konjenital kardiyak ve pulmoner anomaliler gibi nadir nedenlere bağlıdır ve daha az sıklıkta görülür. Atipik hışıltılı olan çocuklarda alta yatan hastalığa bağlı kronik şikâyetler olur. Şikâyetlerin özellikleri alta yatan hastalıklarla ilgili ipucu verir. Tekrarlayan hışıltılı atakları olan ve alerjik/non-alerjik astma düşünülmeyen her olguda diğer nedenler göz önünde tutulmalı ve belirli bir algoritma çerçevesinde etiyoloji araştırılmalıdır (4,7,12). Çocuklarda hışıltılı solunum şikayeti ilk 1-2 ayda çok nadir görülür. Yenidoğan döneminde başlayan hışıltıda konjenital anomali ve kalıtsal hastalıkları göz ardı etmemek gerekir. Kistik fibrozis birçok sistemi tutan ve yenidoğan döneminden itibaren her hastada farklı klinik belirti ve bulgular ile seyreden bir hastalıktır. Birçok çalışmada tekrarlayan hışıltılı şikayeti olan çocuklarda etiyolojide kistik fibrozis saptanmış ve hışıltının daha çok havayolu hiperreaktivitesine bağlı olarak geliştiği ortaya konmuştur (4,7,23). Çalışmamızda iki ayrı zamanda yapılan ter testinde terde klor düzeyi  $\geq 60\text{mEq/L}$  saptanan 8 hastaya (%3.1) kistik fibrozis tanısı konulmuştur. Ayrıca yenidoğan döneminden itibaren hırıltılı solunum şikayeti olan 1 çocukta (%0.4) dekstrokaridi, situs inversus totalis saptanması üzerine yapılan nazal biyopsinin elektron mikroskopta incelenmesi sonucunda primer silyer diskinezi hastalığı düşünülmüştür. Bu bulgular yenidoğan döneminden itibaren hışıltılı şikayeti olan çocuklarda primer silyer diskinezi ve özellikle kistik fibrozisin akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca yenidoğan döneminden itibaren görülen ve tekrarlayan hışıltılı semptomu olan çocuklarda vasküler halka, trakea özefageal fistül (TÖF), kalp hastalıkları ve mediastineal tümör gibi konjenital anomalilerin de araştırılması önerilmektedir (24). Vasküler halkalar, hiler, mediastinal lenf nodları ve tümörleri büyük hava yollarına baskıya yol açarak öksürük ve hışıltıya neden olurlar. Konjenital kalp hastalıklarının %1-2'sini kapsayan vasküler halka, çoğunlukla süt çocukluğu döneminde trakeo-özofageal obstrüksiyon, kompresyon bulguları ile kendini gösteren bir anomali olduğun-

dan, baryumlu ÖMD grafisinde özefagusa bası saptanmasının tanı açısından önemli olduğu bildirilmiştir. Mediastinal tümör ve kistler ise; yenidoğan döneminden itibaren her yaşta görülebilir. Bu tümörlerin %40 kadarı süt çocukluğu ve iki yaş altı çocuklarda görülür. Çocuklarda torasik kavite küçük olduğu için gerek tümör, gerekse kistlerin benign olduklarında bile kalp, akciğer ve damarlar üzerinde yoğun bası oluşturduğu ve hışıltılı solunum, dispne, öksürük, stridor ve hemoptizi gibi semptomlara neden olduğu rapor edilmiştir (25). Diğer bir konjenital anomali olan kalp hastalıkları ise, intestinal ödem nedeni ile havayolu daralmasına ve hışıltılı semptomuna neden olur ve bu grupta sıklıkla; ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, kortriatrium, hipoplastik sol kalp sendromu, çift çıkışlı arkus aorta sayılabilir (26). Çalışmamızda tekrarlayan hışıltılı şikayeti olan beş hastada (%1.9) konjenital kalp hastalığı, iki aylık erkek bir hastada (%0.4) radyolojik görüntülemeye ön mediasten de kistik teratom, dört aylık bir çocukta (%0.4) vasküler halka ve beslenme sonrası öksürük ve hırıltılı solunumu olan beş aylık bir hastamızda (%0.4) H tipi TÖF tespit edilmiştir.

Gastro-özefajial reflü, hışıltılı semptomu olan infantlarda ayırıcı tanıda akla getirilmesi gereken diğer bir patolojidir. Jain ve ark. (27) yaşları 3 ay ile 3 yaş arasında olan ve tekrarlayan solunum yolu semptomları olan çocukların %35'de GÖR saptamışlardır. Gastro-özefajial reflü saptanarak antireflü tedavi başlanan bu hastaların solunum semptomlarında belirgin bir düzelme olduğu görülmüştür. İnal ve ark. (28) ise tekrarlayan vizing şikayetleri olan 1 ay ile 3 yaş arasındaki infantların %17.1'de GÖR saptamışlardır. Ayrıca Çevik ve ark. (29) tekrarlayan hışıltılı atakları olan 110 çocuğun 43'üne reflü sintigrafisi yapmışlar ve 24 hastada GÖR tespit etmişlerdir. Çalışmamızda tekrarlayan hışıltılı şikayeti olan 12 hastada (%4.6) GÖR tespit edilmiştir. Anamnez ve fizik muayene bulguları ile GÖR düşündüğümüz hastaların tümüne reflü sintigrafisi uygulanmıştır. Ancak GÖR tanısı için altın standart olarak kabul edilen pH monitorizasyonu ve endoskopik inceleme tüm hastalarımıza yapılamadı. Bu nedenle çalışmamızda tekrarlayan hışıltılı olan çocuklarda GÖR sıklığının daha düşük çıktığını düşünüyoruz. Ayrıca nöromusküler ya da spastik serebral palsisi hastalığı olan çocukların yutma disfonksiyonu gelişmesine eğilimli olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda kullanılan antikonvülzanlar ve nöroleptik ilaçlar faringeal kas tonusunu etkileyebilir ve tekrarlayan aspirasyon, hışıltılı ve kronik öksürüğe yol açtığı saptanmıştır. Ek olarak TÖF ya da yarı damak gibi kanjenital anomalileri olan çocuklarda da aspirasyon sendromu gelişebilir. Çalışmamızda tekrarlayan hışıltılı ve öksürük şikayetleri olan altı çocukta (%2.3) (dört serebral palsy, iki West sendromu) yutmanın floroskopik incelemesi ile yutma disfonksiyonu tanısı koyuldu.

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası persistant hışıltılı veya öksürük şikayeti, lokalize ronküs duyulan çocuklarda bronşiyolitisi obliteransın ayırıcı tanıda mutlaka araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Ek olarak bronkopulmoner displazisi olan çocuklarda pulmoner semptomlarda alevlenmenin sık görüldüğü rapor edilmiştir. Bu tabloya yol açan en önemli etken

viral enfeksiyonlardır (30). Çalışmamızda, tekrarlayan hışıltı şikayeti olan altı çocukta (%2.3) bronkopulmoner displazi ve semptomların öncesinde alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan ve bir ay boyunca persistan hışıltısı olan altı çocukta (%2.3) yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde bronşiolitis obliterans tespit edilmiştir.

Tüberküloz tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen büyük bir sorun olmaya devam etmekte ve hışıltı yakınması ile gelen hastaların etiyolojisinde yer almaktadır (31). Çevik ve ark. (29) persistan hışıltısı olan 110 çocukta yaptıkları incelemeler sonucu dört olguda (%3) aile hikayesi, PPD pozitifliği, ARB ve kültür pozitifliği ve radyolojik görüntüleme bulguları ile akciğer tüberkülozu tanısını koymuşlardır. Araştırmamızda da benzer şekilde tekrarlayan hışıltı şikayeti olan çocukların beşine (%1.9) aktif akciğer tüberkülozu tanısı koyduk. Ek olarak literatürdeki bir çok araştırma değerlendirildiğinde yabancı cisim aspirasyonunun en sık görüldüğü yaş grubunun 1 ile 3 yaş arasında olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda en sık aspire edilen cisimler yiyeceklerdir ve çerezler ilk sırayı alır. Özellikle klinik, hikaye ve laboratuvar bulguları ile etiyolojisi aydınlatılmayan ve/veya tedaviye dirençli ve geç yanıtı olgularda bronkoskopi ile solunum yollarının değerlendirilmesi önerilmektedir (32). Çalışmamızda persistan hışıltı şikayeti olan dokuz hastamızda (%3.4) yapılan bronkoskopik inceleme sonucunda yabancı cisim saptandı ve çıkarılan yabancı cisimlerin tümü besin maddeleri idi.

İmmün yetmezliği olan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları sık görülür ve öksürük, hışıltılı solunum bu hastalarda ilk başvuru bulgusu olabileceği bildirilmiştir. Özellikle IgG2, IgG4 ve selektif IgA düşüklüğünde tekrarlayan viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile sekonder hışıltı atakları gelişebilir. Selektif IgA eksikliği tekrarlayan hışıltı şikayeti olan çocuklarda en sık saptanan immün yetmezliktir. Hışıltılı çocuklarda İmmün yetmezlik ile solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı göz önünde bulundurularak immünglobulin düzeylerini araştırılan birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda, immünglobulin düzeyleri ile hışıltı arasında herhangi bir ilişki bulunamazken, bazı çalışmalar da IgG3 ve /veya IgG4 düşüklüğü ile hışıltı arasında bir ilişki saptanmıştır (33,34). Çalışmamızda tüm hastaların immünglobulin düzeyleri bakılmış olup üç hastaya hipogamaglobülinemi (%1.1) tanısı konulmuştur.

Sonuç olarak tekrarlayan hışıltı şikayeti olan hastalarda önlenabilir risk faktörlerinin saptanması önemlidir. Risk faktörlerini sorgulayarak gerekli önerilerde bulunmak, hem tekrarlayan yatışların önüne geçebilir, hem de kalıcı bronş hasarından koruyabilir. Ayrıca tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda etiyolojideki patolojiler ile hışıltı fenotiplerinin belirlenmesi, erken tedavi, prognoz ve solunum yollarında "remodeling" gelişimini önleme açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Cortés Alvarez N, Martín Mateos MA, Plaza Martín AM, Giner Muñoz MT, Piquer M, Sierra Martínez JL. Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in the first three years of life. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35: 228-31.
2. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-110.
3. Uysal P, Karaman Ö. Hışıltılı çocuğa yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2013;2:99-105.
4. Wright AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 22: 33-44.
5. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Boutin B, Panayotopoulos V, Chebahi N, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 256-61.
6. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 604-10.
7. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: An epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36: 280-90.
8. Simon MR, Havstad SL, Wegienka GR, Ownby DR, Johnson CC. Risk factors associated with transient wheezing in young children. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 161-5.
9. Beigelman A, Bacharier LB. Infection-induced wheezing in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 603-4.
10. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995;8:349-56.
11. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002;3:193-7.
12. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: Lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:155-61.
13. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson's Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
14. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:212-6.
15. Ferguson DM, Crane J, Beasley R, Horwood LJ. Perinatal factors and atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1394-401.
16. Young SP, Le Souef, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991;324:1168-73.
17. Ostro BD, Lipsett MH, Mann JK, Wiener MB, Selner J. Indoor air pollution and asthma: Results from a panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1400-6.
18. Strachan DP. Hay fever, hygiene and house hold size. *Br Med J* 1989; 74: 422-6.
19. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1258-68.

20. Arshad H, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 235-41.
21. Benicio MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: Prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 516-22.
22. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:161-76.
23. Davis PB. Autonomic and airway reactivity in obligate heterozygotes for cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129: 911-4.
24. Khanbabaee G, Tabatabaei SA, Rahimpour F, Khatami A, Jadali F, Ghorroobi J, Sheibani K, Rezaei N. Congenital pulmonary airway malformation. *Bratisl Lek Listy* 2013; 114: 587-9.
25. Wright AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 22: 33-44.
26. Subramanyan R, Venugopalan P, Narayan R. Vascular rings: An important cause of persistent respiratory symptoms in infants and children. *Indian Pediatr* 2003; 40: 951-7.
27. Jain A, Patwari AK, Bajaj P, Kashyap R, Anand VK. Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 39-42.
28. İnal A, Güneşer SK, Altıntaş AU, Yılmaz M, Karakoç GB. Hışılılı çocuklarda etiyoloji: Dört yıllık verilerimiz. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009; 3: 24-30.
29. Çevik D, Ecevit Ç, Altınöz S, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. Hışılılı çocuklarda risk faktörleri ve etiyoloji. *Toraks Dergisi* 2007; 8: 149-55.
30. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11: 233-9.
31. Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, Bordeau R, Schwartz B, Dowell SF. Evaluation of children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organization criteria. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:108-12.
32. Boufersaoui A, Smati L, Benhalla KN, Boukari R, Smail S, Anik K, Aouameur R, Chaouche H, Baghriche M. Foreign body aspiration in children: Experience from 2624 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 1683-8.
33. Karaman O, Uğuz A, Uzuner N. IgG subclasses in wheezing infants. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 345-9.
34. Oner AF, Caksen H, Celik A, Cesur Y, Uner A, Arslan S. Serum immunoglobulins and immunoglobulin G subclasses with recurrent wheezing. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 861-4.