

Hışiltılı Çocuğa Yaklaşım

Management of Wheezy Infant

Pınar UYSAL, Özkan KARAMAN

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Klinik Alerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye



ÖZET

Hışiltı, alt havayollarında oluşan daralma nedeni ile meydana gelen yüksek titreşimli polifonik bir sestir. 'Hışiltılı çocuk' içerisinde heterojen fenotipleri barındıran ve patofizyolojisi birbirinden ayrı bir grup hastalığı kapsayan kompleks bir durumdur. Hışiltının görüldüğü yaşa ve cinsiyete, atopik zemine ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre üç farklı hışiltı fenotipi belirlenmiştir. Bunlar geçici erken hışiltı, atopik olmayan persistan hışiltı, atopik hışiltı (astım)dır. Erken çocukluk döneminde geçici ya da persistan hışiltının ayırımı önemli bir sorundur. Hayatın erken döneminde geçirilen hışiltı atakları daha sonra gelişebilecek astım açısından ilk bulgu olabileceği için, sütçocukluğu döneminde geçici veya persistan hışiltı ayırımının yapılması önemlidir. Fakat, küçük çocuklarda astım gelişimini öngören biyokimyasal veya genetik bir belirleyici yoktur. Hışiltı fenotiplerinin belirlenmesi ve tedavinin uygun bir biçimde düzenlenmesi hastalığın seyrini belirleyen en önemli yaklaşımdır.

Anahtar Sözcükler: Astım, Fenotip, Hışiltılı çocuk, Tanı, Tedavi

ABSTRACT

Wheezing is a high pitched polyphonic sound which occurred as a result of narrowing of the lower airways. The 'wheezy infant' is a complex situation which includes heterogen phenotypes and a group of diseases with different pathophysiological mechanisms. Three different wheezing phenotypes are defined according to age and sex of children, atopic background, and patients' risk factors. These 3 phenotypes are 'transient early wheezing', 'non-atopic persistent wheezing', and 'atopic wheezing' (asthma). Because the wheezing episodes seen in early years of life that might be the first sign of developing asthma, it is important to discriminate transient or persistent wheezing in infancy. Unfortunately, there are not any biochemical or genetic markers which can be used to predict the development of asthma in small children. Therefore, description of phenotypes of wheezing and establishment of appropriate treatment modalities are the most important approach to determine the progress of the disease.

Key Words: Asthma, Phenotype, Wheezy infant, Diagnosis, Treatment

GİRİŞ

Hışiltı, alt havayollarında oluşan daralmaya bağlı olarak hızlı hava vibrasyonu ile meydana gelen yüksek titreşimli polifonik müzikal bir sestir (1). Hışiltılı çocuk, altta yatan bir başka neden olmamak kaydıyla hışiltısı bir aydan uzun süren ve/veya bir yıl içinde üç veya daha fazla tekrarlayan çocuktur.

'Hışiltılı çocuk' tanımı heterojen fenotipleri içerisinde barındıran, süresinde ve seyrinde farklılıklar içeren, patofizyolojisi birbirinden ayrı bir grup hastalığı kapsayan kompleks bir durumdur (2). Süt çocukluğu dönemindeki hışiltılı hastalık ile daha sonra gelişebilecek astım arasındaki ilişki 50 yıldır araştırılmaktadır. Erken çocukluk dönemindeki hışiltı fenotipleri ile astımın ortak

risk faktörleri vardır. Ancak bu iki durumu birbirinden kesin olarak ayırt etmeye yarayacak yeterli veri ve kanıt henüz bulunmamaktadır.

Süt çocuklarında görülen hışiltı ile daha sonra gelişebilecek astım arasındaki ilişkinin immün sistemdeki maturasyon ve konjenital/kazanılmış havayolu değişikliklerinin bir sonucu olduğu yaygın bir kanıdır (2).

Süt çocukluğu döneminde hışiltılı solunumun sıklığı çeşitli yayınlarda %4 ile %32 arasında değişmektedir (3). Hışiltılı çocukların %90'unda 1 yaşın altında hışiltı atakları olurken bunların %70'inde hışiltı 5 yaşında, %90'ında ise okul çağında düzelir (4).

Süt çocukları ve küçük çocuklarda solunum yollarının anatomik ve fizyolojik özelliklerine bağlı olarak obstrüksiyon kolaylıkla gelişir. Bu dönemde hışıltıya eğilim yaratan yapısal özellikler sırasıyla artmış periferik havayolu direnci, akciğerin elastikiyet basıncının yetersiz olması, bronş kıkırdığının yumuşaklığı, akciğerde Kohn delikleri ve kanallarının yokluğu ile göğüs kafesinin kompliyansının yüksek olmasıdır (5).

Hışıltının görüldüğü yaşa, çocuktaki atopik zemine, solunum fonksiyonlarındaki değişime ve hastanın taşıdığı risk faktörlerine göre 3 farklı hışıltı fenotipi belirlenmiştir. Bunlar geçici erken hışıltı, atopik olmayan persistan hışıltı, atopik hışıltı (astım)dır (6). Castro-Rodriguez ve ark. (7) yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, erken menarş görülen ve obezitesi olan kız çocuklarında hışıltı ataklarının daha sık görüldüğünü saptamışlar ve bu grubun dördüncü bir hışıltı grubu olabileceğini belirtmişlerdir. Hışıltı fenotipleri Şekil 1'de özetlenmiştir.

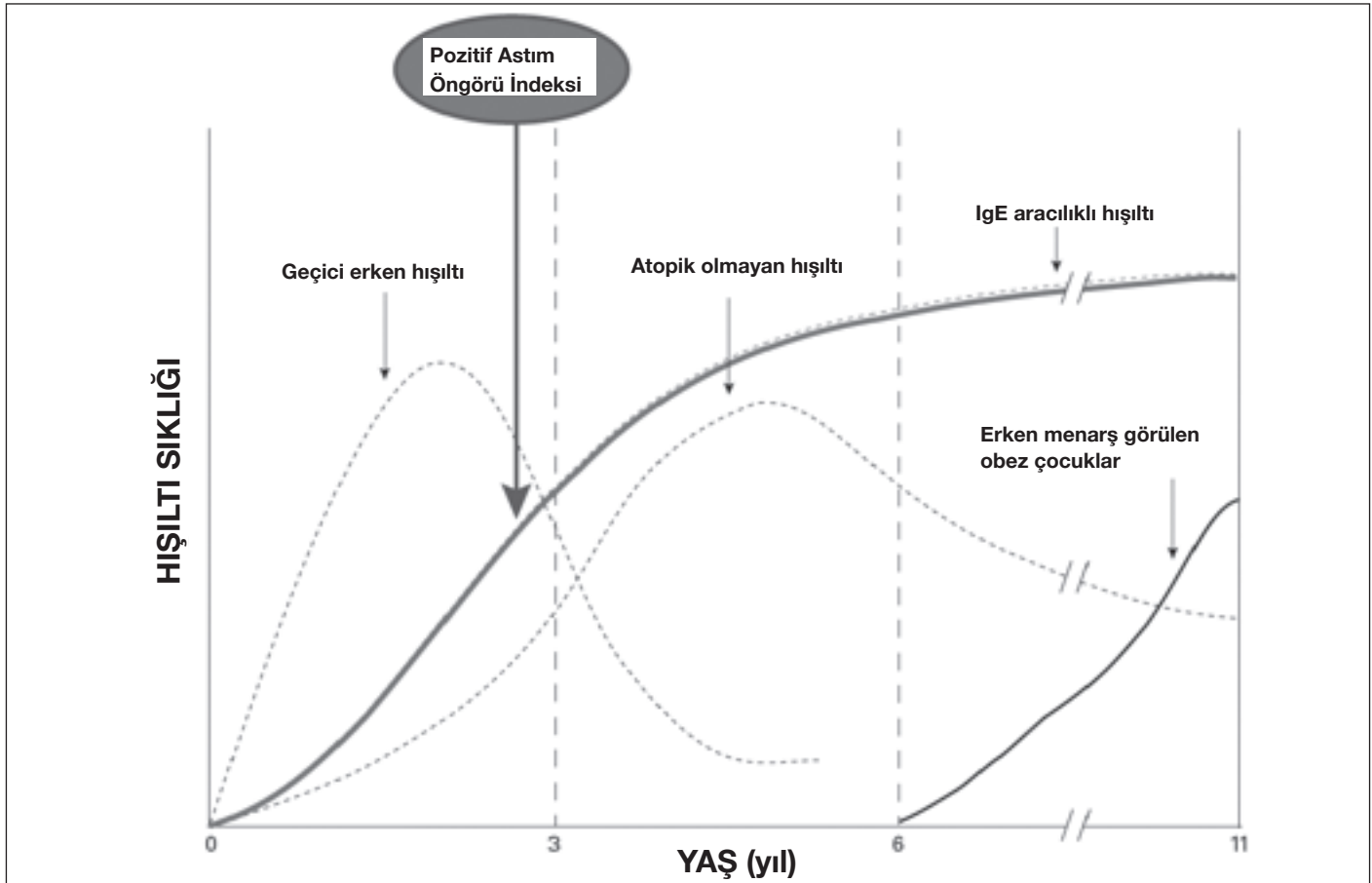
Geçici erken hışıltı erken dönemde başlar ve genellikle üç yaş civarında tamamen düzeler. İlk bir yaşa kadar tekrarlayan hışıltısı olan hastaların %80'i, ikinci yaşa kadar %60'ı, üçüncü yaşa kadar %30-40'ı bu gruba dahildir. Bu hastalar 'konjenital küçük havayolları' nedeni ile viral enfeksiyonlar sırasında hışıltı

ataklarına yatkındırlar. Ailede astım veya atopi öyküsü yoktur. Bu hastaların 11 yaşında tekrarlanan bronş provokasyon testlerinde astım açısından patolojik bulguya rastlanmamıştır. Prematürite, erken yaşta kreş bakımı, annenin gebelik süresince sigara tüketimi ve anne yaşının küçük olması geçici erken hışıltı gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörleridir.

Atopik olmayan persistan hışıltı ilk üç yaşta başlar ve 6 yaşından sonra devam eder. Genellikle adolesan dönem öncesinde azalır. Altta yatan neden olarak geçirilmiş alt solunum yolu enfeksiyonları ile persistan hışıltı arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Bu grubun geçici erken hışıltıdan farkı, doğumda solunum fonksiyonları normal olan çocuklarda rinovirüs ve rinosinsityal virus (RSV) gibi etkenlerle oluşan alt solunum yolu enfeksiyonları sonucu akciğer fonksiyonlarındaki bozulmadır (6).

Yapılan çalışmalar, üç yaşından önce geçirilen RSV enfeksiyonlarının hayatın ilk 10 yılında tekrarlayan hışıltı olasılığını artırdığını ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olduğunu ancak 13 yaş civarında bu riskin ortadan kalktığını ve atopi gelişimi ile ilişkisinin olmadığını göstermektedir (6, 8, 9).

Atopik hışıltı veya astım %50 vakada üç yaşından önce, %80 vakada ise altı yaşından önce başlamaktadır. Bu hastalarda



Şekil 1: Hışıltı fenotipleri geçici erken hışıltı, atopik olmayan persistan hışıltı, atopik hışıltı (astım) olarak sınıflandırılmaktadır (5). Ayrıca Castro-Rodriguez ve ark. yaptıkları bir çalışmada, erken menarş görülen ve obezitesi olan kız çocuklarında hışıltı ataklarının daha sık görüldüğünü saptamışlar ve bu hasta grubunun dördüncü bir hışıltı grubunu oluşturabileceğini belirtmişlerdir (2). (Şekil 1 yazarlar adına derginin izni ile kullanılmıştır.)

erken allerjik duyarlanma söz konusudur. Ailede sıklıkla atopik hastalık ve astım hikayesi mevcuttur. Allerjene özgü IgE düzeyleri yüksek ve akciğerlerde eozinofili mevcuttur. Bu çocuklarda başta atopik dermatit olmak üzere gıda allerjisi gibi diğer allerjik hastalıklar da sık görülür.

Erken çocuklukta geçici ya da persistan hışıltının ayırımı önemli bir sorundur. Erken yaşta geçirilen hışıltı atakları daha sonra gelişebilecek astım açısından ilk bulgu olabilir. Fakat günümüzde hangi hışıltılı çocuğun astım olacağını öngören biyokimyasal veya genetik bir belirleyici yoktur. Astım tanısının bu yaş grubunda konulması ancak aile öyküsü ve IgE düzeylerine göre yapılabilmektedir (10). Astım tanısında yardımcı olacak solunum fonksiyon testleri süt çocukluğu döneminde birçok merkezde yapılamamakta ancak deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır.

Hışıltılı çocuklarda geniş popülasyonlu, prospektif ilk araştırma 1980-1984 tarihleri arasında Martinez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Doğum kohort çalışmada 1246 yenidoğan 6 yaşın sonuna kadar takip edilmiştir. Kord kanında ve postnatal 9. ayda serum IgE düzeyleri ile solunum fonksiyon testlerine bakılmıştır. Bu çalışma ile hışıltılı çocuklar arasındaki farklılıkların ve astım gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır (11). Çalışmanın sonucunda ortaya çıkan ve astım gelişme riskini belirleyen klinik indekse göre 3 yaşından küçük çocuklarda son bir yıl içinde bir günden uzun süren 3'ten fazla hışıltı olması ve gece uykusunu etkilemesi durumunda anne-babada doktor tanılı astım, çocukta doktor tanılı atopik dermatit veya aeroallerjen duyarlılığı (yeni eklenen kriter) gibi major kriterlerden birinin olması veya çocukta allerjik rinit, kanda eozinofili ($\geq 4\%$), soğuk algınlığı dışında hışıltı atakları veya inek sütü/yumurta/fıstık gibi gıda allerjen duyarlılığı (yeni eklenen kriter) gibi minör faktörlerden ikisinin olması durumunda astım riski artmaktadır (12-14).

Astım prediktif indeksi pozitif olan çocuklarda persistan astım gelişimi için spesifitesi %97 ve pozitif prediktif indeksi %77'dir. Allerjik hastalıklar açısından yüksek riskli çocukların %77'sinde hışıltı devam ederken, düşük riskli çocukların %97'inde ise hışıltı devam etmemektedir (14).

Hastaların astım açısından yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin yanısıra semptomları tekrarlayıcı ise, semptomlar çeşitli tetikleyicilerle ortaya çıkıyor (viral enfeksiyonlar, allerjenler, egzersiz, sigara dumanı) ve astım tedavisine iyi yanıt alınıyor ise diğer hışıltı sebepleri ekarte edildikten sonra astım tanısı küçük yaşta da konabilir.

Anne yaşının 20'den küçük olması, maternal hipertansiyon varlığı, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) ve prematurite öyküsü (<33 gestasyonel hafta) gibi perinatal özellikler çocukluk döneminde hışıltı oluşumunu kolaylaştıran önemli faktörler arasındadır (15). Rusconi ve ark. (16) anne yaşı 20'den küçük olan çocuklarda, geçici erken hışıltının daha sık ortaya çıktığını; 35 yaşından büyük annelerin bebeklerinde ise, hışıltı epizotlarının anlamlı olarak daha az görüldüğünü iddia etmişlerdir.

Elder ve ark.'nın (17) yaptığı bir başka çalışmada da 33. gestasyonel haftasından önce doğan 525 prematür bebeğin %14.5'in de yaşamın ilk yılında tekrarlayan hışıltı atakları ortaya çıkarken, term yenidoğanlarda bu oran yalnızca %3 olarak bulunmuştur.

Bunların yanında, ikiz eşi olan, kreşe giden ve kalabalık ev ortamında yaşayan çocuklarda geçici erken hışıltı ataklarının daha sık ortaya çıktığı ama astım gelişiminin daha az olduğu bildirilmiştir (15, 18).

Benzener şekilde beslenme öyküsü çocukluk döneminde görülen hışıltı açısından bizlere önemli bilgiler verebilir. Beslenme sırasında boğulma, öksürme, morarma trakeoözofageal fistül veya aspirasyon sendromu, beslenme sonrası kusma gastroözofageal reflüyü ve/veya inek sütü intoleransını düşündürür. Diğer taraftan anne sütü ile beslenmenin viral enfeksiyonların neden olduğu hışıltı epizotlarını azalttığı bilinmektedir, ancak atopik hastalıkların oluşmasında koruyucu özelliği hala tartışmalıdır. Martinez ve ark. (15) anne sütü ile beslenen çocuklarda 6 yaşında persistan hışıltı sıklığında anlamlı olarak azalma olduğunu iddia etmişlerdir.

Sigaraya maruziyet hışıltı için önemli bir risk faktörüdür. Gebelik ve postnatal dönemde annenin sigara içmesi ilk bir yılda hışıltıya neden olurken sonrasında da düşük akciğer fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (19). Bu konuda yapılan ve 15.712 çocuğun alındığı geniş katımlı prospektif bir çalışmada, sigara içen annelerin çocuklarında ilk beş yaşta hışıltının içmeyenlere göre daha sık geliştiği gösterilmiştir (20).

Çevresel faktörlerden hava kirliliği, ev tozu akarlarına yoğun maruziyet, ev ortamında nemlendiricilerin kullanımı tekrarlayan hışıltı ataklarına yol açabilir (5).

Tekrarlayan hışıltı nedenleri arasında viral alt solunum yolu enfeksiyonları önemli bir yer tutar. Viral etkenlerden RSV, parainfluenza, adenovirüs, influenza, human metapnömovirus, human bocavirus, rinovirüs C ve D'ye ek olarak *Chlamydia trachomatis* ve tüberküloz diğer enfeksiyöz etkenlerdir. Tüm yaş gruplarında rinovirus, daha sonrada RSV enfeksiyonları hışıltının en sık nedenleridir (21). Human bocavirus enfeksiyonları özellikle ko-enfeksiyon yapması durumunda ağır alt sonum yolu enfeksiyonlarına veya hışıltı ataklarına neden olmaktadır (22).

Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada Topçuoğlu ve arkadaşları, yaşları 0-5 arasında değişen ve hışıltılı çocuk tanısı alan 298 çocuğun 77'sinden nazofaringeal aspirat örneğinde RSV, parainfluenza virus, influenza virus ve human metapnömovirus sıklığı bakmışlar ve literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak hastaların %59.7'sinde human metapnömovirus saptamışlardır. Bu çalışmada ikinci sıklıkta influenza ve üçüncü sıklıkta da RSV saptanmıştır. Yine literatürdeki çeşitli çalışmalardan farklı olarak hastaların %48'inde hMPV ko-enfeksiyonun görüldüğü ve hastalığın kliniğinin diğer viruslere göre daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (23).

Bir başka çalışmada da persistan hışıltısı olan çocuklarda viral etkenlere karşı bakılan IgE düzeyleri, geçici hışıltısı olan çocuklara kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur (24).

Ailede havayolu hastalıklarının varlığı özellikle de annede astım veya allerjik rinit varlığı geçici erken hışıltıdan çok geç başlangıçlı atopik hışıltıyı artırır (25).

Çocuğun kendisinde allerjik rinit veya egzama varlığının tespit edilmesinin de, özellikle persistan ve geç başlangıçlı hışıltının ortaya çıkma olasılığını anlamlı bir biçimde artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Çocuklarda IgE yüksekliğinde tekrarlayan hışıltı, allerjen spesifik IgE yüksekliğinde persistan/atopik hışıltı daha sık görülmektedir. İzole gıda allerjisi varsa çocuklarda hışıltı sıklığı % 2-6 arasında iken, atopik dermatit de kliniğe eşlik ediyorsa bu oran %15-29 bulunmuştur (26).

Cinsiyetin de hışıltı fenotiplerinde önemi bulunmaktadır. Erkeklerde hışıltı her üç fenotipte de daha sıktır. Yine erkeklerde hışıltı daha ağır seyrederken, solunum fonksiyon testindeki bozulma da daha hızlıdır. Bunun muhtemel nedenleri rölâtif hava yolu darlığı, immün matürasyondaki gecikme, düşük akciğer volümü, yüksek hava yolu direnci, hormonal farklılıklar veya vasküler/bronşial tonus farkı olabilir (27). Okul çocukluğu dönemine kadar erkek çocuklarında astım gelişimi daha fazla iken bu yaştan sonra kız çocukları özellikle de obezitesi olanlar hışıltı/astım açısından daha duyarlı olmaktadır. Bunun nedeni, obezitenin steroid direncini arttırması ve östrojen/progesteronun akciğer gelişimi üzerine direk veya indirek negatif etkilerinin olması olarak düşünülmektedir (2,5).

Yine ülkemizde hışıltılı çocuklarda risk faktörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada Çevik ve ark. yaşları 1 ay-3 yaş arasında değişen ve üç ve üzerinde hışıltı atağı ile hastaneye başvuran çocuklarda en önemli risk faktörlerini erkek cinsiyet, anne yaşının genç olması, annede astım öyküsü, kardeşte hışıltı öyküsü, nemli ev ortamı ve düşük sosyo-ekonomik düzey olarak bulmuşlardır. Yapılan çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, aile bireylerindeki atopi öyküsü açısından bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Prenatal ve postnatal dönemde sigara maruziyetinin hışıltı için önemli bir risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmaların aksine bu çalışmada annenin gebelikte sigara içmesinin hışıltı gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilememiş, bu sonuç ülkemizde sigara içiminin yüksek oranda olmasına bağlı olarak kontrol grubu ile hışıltılı çocuk grubu arasında fark olmaması ve çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasına bağlamışlardır. Benzer şekilde literatürdeki birçok çalışmada gösterilen düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) ve kreşe veya okula giden kardeş varlığı bu çalışmada risk faktörü olarak tesbit edilmemiştir (28).

Persistan veya tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarında detaylı öykü, iyi bir fizik muayene ve doğru laboratuvar testleri ile etiyojolojiyi aydınlatmak mümkün olabilmektedir. Hikaye alınırken ailenin hışıltı tanımı ile neyi kastettiği iyice anlaşılmalıdır. Çünkü ailenin hışıltı tanımı ile doktorun hışıltı tanımı arasında büyük farklılıklar olabilir. Yapılan bir çalışmada, gürültülü solunumu

olan hastaların ailelerinin %59'u "hışıltı" tanımını kullanmış, fakat bu hastaların videoları incelendikten sonra bu oran %36'ya düşmüştür (29).

Hastanın öyküsü değerlendirilirken, hışıltıya neden olabilecek önemli risk faktörleri üzerine odaklanılmalıdır. Hikaye alınırken konjenital nedenler için hışıltının başlangıç yaşı; yabancı cisim aspirasyonu için ani öksürük ve boğulma öyküsü; gastroözofageal reflü (GÖR), uyku apnesi, astım için öksürüğün karakteri; trakeoözofageal fistül için beslenme ile ilişkisi; kistik fibroz ve immün yetmezlik için sık enfeksiyon geçirme ve büyüme geriliği; allerji ve krup için hastalığın mevsimsel karakteri sorgulanmalıdır (30).

Fizik muayenede atopi ve hışıltı nedeni olabilecek diğer hastalıkların bulguları açısından ipuçları aranmalıdır. Ekspiryumda duyulan hışıltı, distal havayollarındaki bir obstrüksiyonu gösterirken, inspiiryumda duyulan hışıltı ekstratorasik obstrüksiyonu, bifazik hışıltı santral büyük havayollarında obstrüksiyonu düşündürmelidir (örn; intrensek veya ekstrensek trakeal, bronşial basi). Parmaklarda çomaklaşma, büyüme geriliği, üst solunum yollarına ait bulgular, stridor, asimetrik hışıltı, kardiyak üfürüm, nörolojik gelişme geriliği, santral siyanoz, dekstrokardi alta yatan diğer hastalıklar açısından önemli klinik bulgulardır.

Çocukluk döneminde hışıltı ayırıcı tanısında kistik fibroz, trakeaözofageal fistül, primer siliyer diskinezi, immün yetmezlikler, bronşolitit obliterans, diyafragma hernisi, bronkopulmoner displazi, α-1 antitripsin eksikliği, konjenital kalp hastalıkları, aberran sol koroner arter gibi konjenital nedenler; yabancı cisim aspirasyonu, laringotrakeomalazi, vokal kord disfonksiyonu, laringeal halka, subglottik veya trakeal stenoz gibi üst havayolu darlığı yapan nedenler; bronşial stenoz, bronşial kist, hemanjiom, sekestrasyon, astım, bronşektazi, bronkomalazi gibi alt havayolu hastalığı yapan nedenler; epiglottit, krup, trakeit, bronşiyolit, retrofaringeal apse gibi enfeksiyöz hastalıklar; lenfadenopati, vasküler halka, mediastinal kitleler, konjenital guatr, tiroglossal kist gibi kompresyon sendromları düşünülmelidir.

Hışıltının nedeni olarak ayırıcı tanıya yönelik tetkikler hastaların öykü ve fizik muayene bulgularına göre gerekli olması durumunda istenmelidir. Kistik fibröz için ter testi; immün yetmezlikler için kantitatif immün globulinler, lenfosit paneli; konjenital kalp hastalıkları için akciğer grafisi, EKG, EKO, kardiyak MRI; yabancı cisim aspirasyonları için akciğer grafisi, bronkoskopi; gastroözofageal reflü tanısı için pH monitörizasyonu, endoskopi, reflü sintigrafisi; trakeobronkomalazi için floroskopi, bronkoskopi; astım için infantil SFT, deri testi, spesifik IgE analizi istenebilir.

Beslenme problemleri, kusma, irritabilite, hematemezi olan ve bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen hastalar mutlaka GÖR açısından tetkik edilmelidir. Ülkemizde tekrarlayan hışıltı epizotları olan 3-48 ay arasındaki sütçocuklarının değerlendirildiği bir çalışmada, reflü sıklığı %21.1 olarak bulunmuştur (31).

Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklar allerjik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde %25'inde ev tozlarına veya hayvan tüyelerine

karşı deri testi pozitifliği bildirilmiştir (32). Üç yaşın altında olan ve astım olduğu düşünölen 196 çocuğun %45'inde iç ortam allerjenlerinin en az birine karşı deri testi pozitifliği saptanmıştır (33). Bu nedenle, ailede atopi öyküsü, egzema, allerjik riniti olan ve çeşitli allerjenlere karşı duyarlılığı gözlenen veya medikal tedavi ile yanıt alınamamış çocuklarda mutlaka allerji açısından deri testi yapılmalı veya spesifik IgE düzeyleri tespit edilmelidir.

Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklara antienflamatuvar ilaçların verilmesi konusunda iki farklı yaklaşım mevcuttur. Bunların ilki geri dönuşümsüz solunum yolu obstrüksiyonu ve "remodeling"i önlemek için inhale steroidlerin erken dönemde başlanması, ikincisi ise rekürren hışıltılı çocukların çoğunda okul döneminde astım gelişmediğinden steroid tedavisinin hemen başlanmaması ve devamlı kullanılmamasıdır (34).

Erken dönemde başlanan antiinflamatuvar tedavinin daha sonra astım gelişimini önlemedeki rolüne bakıldığında enfeksiyonun tetiklediği ilk hışıltı atağından sonra hastaneye yatırılan 2 yaş altı çocuklara 4 ay süresince verilen kromolin ve budesonid tedavilerinin astım gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir (35).

Daha sonraki yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada da tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda erken dönemde steroid tedavisi başlanmasının astımın doğal seyrini değiştirmediği ancak ilaçların kullanıldığı dönemlerde semptomları belirgin azalttığı ve hastaların hayat kalitesinin arttığı gösterilmiştir.

Son bir yıl içinde bir günden uzun süren, uykuyu etkileyen ve en az 3 hışıltı epizodu geçiren aynı zamanda yüksek oranda persistan astım gelişme riskine sahip olan (astım prediktif indeksi pozitif olan) ocuklar ile 4 haftadan uzun süren ve haftada ikiden fazla semptomatik tedavi alması gereken veya son altı ay içinde sistemik kortikosteroidlere ihtiyaç gösteren en az iki atağı olan çocuklara kortikosteroid tedavisinin başlanması önerilmektedir (36).

Küçük ocuklarda kontrol edici ilaç olarak inhale kortikosteroidler ve lökotrien reseptör antagonistleri ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Düşük doz inhale kortikosteroidler başlandıktan 4-6 hafta sonra hastanın ve ailesinin tedaviye uyumu ile inhalasyon tekniğinin etkinliği açısından hasta tekrar değerlendirilir. Eğer yanıt alınamamışsa ya doz arttırılmalıdır ya da hışıltının altta yatan nedeni astım olmayabilir. Eğer yanıt iyi ise tedaviye 3 ay devam edilir ve basamak düşölerek kontrolün sağlandığı en düşük dozda devam edilir. Steroidlerin yan etkileri ses kısıklığı, orofaringeal kandidiasis, boğaz ağrısı ve irritasyonu, öksürük, yüksek dozlarda adrenokortikal süpresyon, osteoporoz, kas erimesi, miyopati, deride incelme, katarakt, sıvı tutulumu, büyüme geriliği, glüköz intoleransı, hipertansiyon, akne, immün disfonksiyon, davranış ve ruhsal durum değişiklikleridir (37).

İnhale steroidler kontrol sağlanamazsa ağırlık derecelerine göre giderek artan dozlarda kullanılırlar. Yeterli kontrol sağlandıktan sonra ise her 1-3 ayda bir %25 azaltılarak etkili en düşük doza ulaşılır. Aracı tüplerin kullanımı ile dozu azaltılması ilacın etkinliğinin arttırılması sağlanır. Günlük tek doz inhale steroid

uygulanması uyumu arttırdığından küçük çocuklar için avantajlı olsa da inhale steroidlerin günde bir yerine iki doz halinde kullanımı daha etkilidir (38,39).

Sonuçta, inhale kortikosteroid tedavisi semptomların azalması, hayat kalitesinin arttırılmasını sağlayabilirken hastalığın doğal seyrini etkilememekte ve uzun dönemde yarar sağlamamakta gibi görünmektedir (36). İnhale steroidlere tedavide başarılı sonuç alınana kadar devam edilmesi, sonrasında semptomların seyrinin izlenmesi için ara verilmesi ve ihtiyaç duyulması halinde tekrar başlanması günümüz bilgilerine göre önerilmektedir. Eğer inhale steroidler ile semptom kontrolü sağlanamıyorsa da steroid tedavisi hemen kesilmelidir (40).

Salmeterol ve formoterol orta ve ağır persistan astımlı çocuklarda ilave tedavi olarak önerilmektedir. Salmeterol 4 yaş ve üzeri, formoterol 6 yaş ve üzeri için onay almıştır.

Flutikazon propionat ve salmeterol kombinasyonunun 5 yaş altında kullanıldığı çalışmada acil servis başvuru oranı, hospitalizasyon ve hışıltı sıklığı belirgin olarak azalmıştır. Ancak hastaların boy persantilinde %3.7 oranında azalma görölmesi, sadece kuru toz preparatlarının olması ve bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunması nedeniyle okul öncesi çocuklarda kullanımı önerilmemektedir (41). Ketotifen hışıltı/astım tedavisinde etkisizdir (39). Benzer şekilde, 24 çalışmayı kapsayan (>1000 ocuk) bir meta-analizde astımlı hastalarda kontrol edici tedavide kromolinlerin etkisini destekleyen veriler yetersiz bulunmuştur (42).

Lökotrien reseptör antagonistleri bronkospazm, mukus sekresyonu ve havayolunda ödem oluşmasına neden olan potent proinflamatuvar mediatörlerinin reseptöre bağlanmasını engelleyerek etki gösterirler. Bu grup ilaçlar, hafif persistan astımda inhale steroide alternatif olarak, orta ve ağır astımda da steroide ek olarak kullanılır. Viral enfeksiyonların tetiklediği astımı olan çocuklarda ve egzersizle indüklenen astımda ilk seçenek olarak kullanılabilirler. Ancak, montelukast kullanımı ile tekrarlayan hışıltısı olan küçük çocuklarda semptomsuz gün sayısı ve kurtarıcı ilaç kullanma sıklığında azalma olmasına karşın; akciğer fonksiyonları, havayolu duyarlılığı ve enflamasyonu üzerinde iyileştirici etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (43).

Teofilinlerin fiyat avantajları nedeniyle inhale steroidlerin yerine ya da inhale steroidler ile birlikte kullanılabileceği belirtilmiştir. Fakat, optimal dozu ile toksik dozu birbirine çok yakın olduğu için mutlaka serum teofilin düzeyi ölçölerek uygulanmalıdır. Küçük ocuklarda kullanımı ile ilgili çift kör kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Son yıllarda toksisite riski nedeni ile özellikle de süt çocukluğu döneminde kullanımı kısıtlanmıştır (36).

Özetle, hışıltılı ocuk tanımı birbirinden farklı patofizyolojisi, seyri ve prognozu olan hastalıkları içinde barındırmaktadır. Bu hastalıkların erken dönemde birbirinden ayrılması izlemlerinin ve tedavi yaklaşımlarının doğru yapılabilmesi için gereklidir. Günümüz koşullarında hastalıkların seyrinin önceden tahmin edilmesini sağlayacak somut tetkikler bulunmamaktadır. Ayrıca

hastalıkların aynı klinik prezentasyon ile karşımıza çıkması nedeniyle takipte hastaların klinik seyirlerini, risk faktörlerini ve tedaviye verdikleri yanıtı iyi değerlendirmemiz hastaların uygun tedavileri almaları için önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

- 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.
- Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: An epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:280-90.
- Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astma. *Katkı Pediatri Dergisi: H.Ü.T.F* 1997;18:712-23.
- 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.
- Tang EA, Matsui E, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In Adkinson NF, Busse WW (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. China: Elsevier, 2011.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study:1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
- Shen X, Bhargava V, Wodicka GR, Doerschuk CM, Gunst SJ, Tepper RS. Greater airway narrowing in immature than in mature rabbits during methacholine challenge. *J Appl Physiol* 1996;81:2637-43.
- Taussig LM. Wheezing in infancy: When is it asthma? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:90-1.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1989;129:1219-31.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szeffer SJ, et al. The prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 2004;25:286-310.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
- Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992;136:1258-68.
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160 (5 Pt 1):1617-22.
- Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR, French NP. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:165-71.
- Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:156-61.
- Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, Bassi J, Rosso P, Collins AM, et al. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res* 1985;19:408-12.
- Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1999;348:1060-4.
- Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M. New respiratory viral infections. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:271-8.
- Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol* 2012;22:46-64.
- Topçuoğlu S, Arslanköylü AE, Kuyucu S, Kuyucu N. Hişiltılı çocuklarda respiratuar sinsityal virus, parainfluenza virüs, influenza virus ve insan metapnömovirus sıklığının araştırılması. *Çocuk Enf Der* 2009;3:153-60.
- Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 Pt 1):915-20.
- Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: Associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003;158:195-202.
- Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:232-7.
- Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:523-38.
- Çevik D, Ecevit Ç, Altınöz S, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. Hişiltılı Çocuklarda Risk Faktörleri ve Etiyoloji. *Toraks Dergisi* 2007;8:149-55.
- Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child* 2001;84:35-39.
- Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, Parry L, Eid N. Comparison of lung function in infants exposed to maternal smoking and in infants with a family history of asthma. *Chest* 1999;116:52-8.
- Karaman O, Uzuner N, Değirmenci B, Uğuz A, Durak H. Results of the gastroesophageal reflux assessment in wheezy children. *Indian J Pediatr* 1999;66:351-5.
- Delacourt C, Labbé D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994;49:843-7.
- Wilson NM. Virus infections, wheeze and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:184-92.
- Kaditis AG, Gourgoulianis K, Winnie G. Anti-inflammatory treatment for recurrent wheezing in the first five years of life. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:241-52.

35. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406-15.
36. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report—2007. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
37. Guilbert TW, Gern JE, Lemanske RF. Infections and asthma. In Leung DMY, Sampson HA, Geha R, Szefer SJ, (eds). *Pediatric Allergy*. China: Saunders, 2010.
38. Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G, Hansen M, Teisner B. Adverse effects of inhaled budesonide (800 micrograms) on growth and collagen turnover in children with asthma: A double-blind comparison of once-daily versus twice-daily administration. *J Pediatr* 1998;133:608-12.
39. Izquierdo-Alonso JL, de Miguel-Diez J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2004;1:215-23.
40. Saglani S, Wilson N, Bush A. Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids? *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:272-85.
41. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, Starr B, Parekh M. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma* 2004;41:575-82.
42. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: A systematic review. *Thorax* 2000;55:913-20.
43. Pelkonen AS, Malmström K, Sarna S, Kajosaari M, Klemola T, Malmberg LP, Mäkelä MJ. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *Eur Respir J* 2012 Jul 12. [Epub ahead of print].