

# İnfanlarda Sık Hışıltı Gelişimini Öngörmeye Erken Yaşam Belirteçleri; Gizemli Bir Yolda Eski Dost, "Eozinofil" ile Devam Etmek

## Early Life Markers to Predict the Risk for Frequent Wheezing in Infants; Going on a Mysterious Road with an Old Friend, "The Eosinophil"

Ali Haydar TURHAN<sup>1</sup>, Tuğba ARIKOĞLU<sup>2</sup>, Özlem TEZOL<sup>3</sup>, Gönül ASLAN<sup>4</sup>, Semanur KUYUCU<sup>2</sup>

- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**  
Department of Neonatology, Başkent University, Faculty of Medicine, Istanbul Health Practice and Research Center, Istanbul, Turkey
- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye**  
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Mersin University, Faculty of Medicine, Mersin, Turkey
- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye**  
Department of Pediatrics, Mersin University, Faculty of Medicine, Mersin, Turkey
- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye**  
Department of Microbiology, Mersin University, Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

### ÖZ

**Giriş:** Astımlı olguların birçoğunda hışıltı semptomu yaşamın ilk yıllarında başlar. Çocukluk çağında astım gelişiminde rol oynayan faktörleri değerlendiren çalışmalar olmasına rağmen, erken çocukluk döneminde sık hışıltı gelişimini öngören değerler hâlâ net değildir. Çalışmamızın amacı, hışıltı atakları ile ailesel, prenatal ve postnatal risk faktörleri arasındaki ilişkiyi ve serum eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil düzeylerinin sık hışıltı ataklarını öngörmedeki duyarlılığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, yaşları 1-36 ay arasında değişen ve akut hışıltı atağı ile başvuran 57 çocuk ve 50 sağlam çocuk alındı. Başvurudan sonraki bir yıllık sürede  $\geq 3$  akut hışıltı atağı geçiren çocuklar sık hışıltı grubu, daha az sayıda atak geçirenler seyrek hışıltı grubu olarak tanımlandı. Hışıltı risk faktörlerini ayrıntılı sorgulayan anket formu dolduruldu. Tüm hastalardan serum total IgE, ECP, eozinofil sayısı, besin ve inhalan spesifik IgE düzeyleri ve RSV/adenovirus serolojisi için kan örnekleri alındı, deri prik testi yapıldı. Öyküde besin allerjisi şüphesi olan olgularda besin provokasyon testleri uygulandı.

**Bulgular:** Sık hışıltı grubunda erkek cinsiyet ( $p=0.024$ ), düşük sosyoekonomik düzey ( $p=0.046$ ), 4. aydan önce formula mama

### ABSTRACT

**Objective:** In most cases of asthma, wheezing symptoms start in early childhood. Although there are studies evaluating the factors that play a role in the development of childhood asthma, the predictive markers for frequent wheezing in early childhood are still unclear. The aim of our study was to investigate the relation between the wheezing episodes and the familial, prenatal, and postnatal risk factors, and the sensitivity of serum eosinophilic cationic protein (ECP) and eosinophil levels for predicting frequent wheezing.

**Materials and Methods:** Fifty-seven children with acute wheezing and fifty healthy children aged between 1-36 months were included in the study. The children who had  $\geq 3$  episodes of wheezing in the next year after presentation were classified as the frequent wheezing group and those with fewer episodes were classified as the infrequent wheezing group. Administration of a comprehensive questionnaire about risk factors for wheezing; blood sampling for serum total IgE, ECP, eosinophil count, food and inhaled specific IgE levels and RSV/adenovirus serology; and skin prick tests were performed. Oral provocation tests were applied in cases of suspected food allergy.

**Results:** Male gender ( $p=0.024$ ), low socioeconomic level ( $p=0.046$ ), initiation of milk formula ( $p=0.009$ ) and eggs ( $p=0.018$ ) before the fourth month, the presence of mold / humidity at home ( $p=0.023$ ),

( $p=0.009$ ) ve yumurta ( $p=0.018$ ) başlanması, evde küf/nem varlığı ( $p=0.023$ ), egzema ( $p<0.001$ ) ve atopi ( $p=0.017$ ) anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Başvuru anında serum ECP düzeyi  $\geq 7.9$   $\mu\text{g/L}$  olan çocuklarda sık hışıltı riski, serum ECP değeri  $<7.9$   $\mu\text{g/L}$  olanlara göre daha yüksek bulundu ( $p=0.008$ ). Serum ECP düzeyi  $\geq 7.9$   $\mu\text{g/L}$  olanlarda sık hışıltı gelişimi için duyarlılık %75.9, özgülük ise %68.7'di. Benzer şekilde serum total IgE ( $\geq 154$  IU/ml) ve total eozinofil sayısı yüksekliği ( $\geq 390/\text{mm}^3$ ) sık hışıltı grubundaki infanlarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ( $p=0.049$ ,  $p=0.019$ ). Lojistik regresyon analizinde sık hışıltı atağı geçirme riskini, serum ECP düzeyinin  $\geq 7.9$   $\mu\text{g/L}$  olmasının 6.6 kat, RSV/Adenovirüs infeksiyon varlığının ise 5.3 kat arttırdığı saptandı (sırasıyla  $p=0.026$ ,  $p=0.038$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, akut hışıltı atağı ile başvuran çocuklarda serum ECP düzeyi yüksekliği ve RSV/Adenovirüs infeksiyonu varlığının sık hışıltı atağı geçirme riskini anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Eozinofilik katyonik protein, hışıltılı infant, risk faktörleri, eozinofil, total IgE

**Geliş Tarihi:** 29/04/2017 • **Kabul Tarihi:** 14/06/2017

eczema ( $p<0.001$ ), and atopy ( $p=0.017$ ) rates were significantly higher in the frequent wheezing group. The children with serum ECP levels  $\geq 7.9$   $\mu\text{g/L}$  at enrollment had higher risk of frequent wheezing than those with serum ECP  $<7.9$   $\mu\text{g/L}$  ( $p=0.008$ ). The sensitivity of ECP  $\geq 7.9$   $\mu\text{g/L}$  for frequent wheezing was 75.9% and the specificity was 68.7%. Similarly, serum total IgE ( $\geq 154$  IU/ml) and total eosinophil count ( $\geq 390/\text{mm}^3$ ) were found to be significantly higher in infants in the frequent wheezing group than the other groups ( $p=0.049$ ,  $p=0.019$ ). The multivariate analysis showed that the risk of frequent wheezing was 6.6 fold higher in children with a serum ECP level  $\geq 7.9$   $\mu\text{g/L}$  and 5.3 fold higher in the presence of RSV / Adenovirus infection ( $p=0.026$ ,  $p=0.038$ , respectively).

**Conclusion:** In conclusion, our study suggested that the increase in serum ECP levels and the presence of RSV / Adenovirus infection significantly increased the risk of frequent wheezing in children with acute wheezing attacks.

**Key words:** Eosinophilic cationic protein, wheezy infant, risk factors, eosinophil, total IgE

**Received:** 29/04/2017 • **Accepted:** 14/06/2017

## GİRİŞ

Hışıltı (vizing) intratorasik havayollarının daralması sonucunda, hava akımının bronş duvarlarında oluşturduğu yüksek frekanslı müzikal bir sestir. Hışıltı, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde yaygın olarak görülen bir belirti olup, bazı bebeklerde hışıltı atakları daha sonra da tekrarlamaktadır. Bu tekrarlayan hışıltı atakları, “erken başlangıçlı geçici hışıltılı çocuk” grubunda olduğu gibi altı yaşından sonra tamamen geçebilir. Ancak yüksek riskli bebeklerde hışıltı atakları altı yaşından sonra tekrarlamaya devam ederek klasik çocukluk çağı astım olgularını oluşturmaktadır (1,2).

Astım dünyada en sık görülen kronik akciğer hastalığı olup çocuklardaki sıklığı giderek artmaktadır (3). Astım, patogenezinde kalıtsal faktörler kadar, allerjenler, viral enfeksiyonlar, sigara dumanı gibi çevresel faktörlerin de büyük ölçüde rol oynadığı kronik seyirli bir hastalıktır (4,5). Erken çocukluk dönemindeki hışıltı atakları klasik çocukluk çağı astım olgularının ilk bulguları olabildiği için kalıtsal ve çevresel risk faktörlerinin ayrıntılı değerlendirilerek bu çocuklar içerisinde astım gelişme riski olanların önceden saptanabilmesi ve erken dönemde tedavi başlanması açısından önem taşımaktadır.

Bronşiyal astım patogenezindeki temel olay olan kronik inflamasyondan başta eozinofiller olmak üzere mast hücreleri, lenfositler ve bu hücrelerden salınan mediatör ve sitokinler sorumludur (6). Bu hücrelerden biri olan

eozinofiller salgıladıkları mediatörler ile inflamasyonda ve dolayısıyla da astımın patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Aktive eozinofillerden salınan eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil granüllerinde bulunan sitotoksik bir proteindir (7). Son yıllardaki çalışmalar serum ECP düzeylerinin astımlı çocuklarda alevlenmelerin ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (8). ECP salınımının eozinofil aktivasyonunu yansıtmaması nedeniyle, ECP düzeyi ölçümünün total eozinofil sayısı ölçümüne göre üstünlüğü olduğu düşünülmektedir (7,9).

Çocukluk çağında astım gelişiminde rol oynayan faktörleri değerlendiren çalışmalar olmasına rağmen, erken çocukluk döneminde sık hışıltı gelişimini öngören değerler hâlâ net değildir. Bu çalışmada, hışıltılı infanların epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesini ve sık tekrarlayan hışıltı atakları için risk faktörlerinin tanımlanmasını amaçladık. Ayrıca çalışmanın diğer bir amacı, akut hışıltı atağı sırasındaki serum eozinofil ve ECP gibi eozinofil ürünlerinin değerlendirilmesi ve sık tekrarlayan hışıltı atakları için öngörü değerlerinin saptanmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Grubu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniği, Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Polikliniğine 24 saatten uzun süren akut hışıltı atağı ile

başvuran 1-36 ay arasındaki çocuklar hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri: 1) Persistan (hiç düzelmeyen) hışıltı 2) Son 2 hafta içinde inhale ya da oral steroid alanlar veya halen almakta olanlar 3) Kronik akciğer enfeksiyonu bulguları gösterenler (gelişme geriliği, kronik balgam, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, immün yetmezlik). Kontrol grubuna, polikliniklere başvuran ve herhangi bir nedenle kan alınması gereken; 1) Daha önce hışıltı, kronik veya tekrarlayan hava yolu hastalığı olmayan, 2) Son iki hafta içinde hiçbir enfeksiyon öyküsü olmayan, 3) Atopik dermatit, besin allerjisi, allerjik rinokonjonktivit öyküsü olmayan, 4) Ailede astım, allerjik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı çocuklar alındı.

### **Hastalarla İlgili Verilerin Toplanması**

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hasta ve kontrol grubundaki çocukların aileleri ile görüşülerek bilgilendirilmiş onam formu verildi. Ayrıntılı bir anket formu ile hastaların akut hastalık öyküleri, sistem sorgulamaları, prenatal ve perinatal öykü, beslenme öyküsü, aile öyküsü, çevre özellikleri sorgulandı. Sistem sorgulamalarında, orta kulak iltihabı, rinit açısından burun akıntısı, burun kaşınması, burun tıkanıklığı, hapşırma, adenoid vejetasyon ile ilgili ağız açık uyuma, horlama, GİS ile ilgili karın ağrısı, bulantı ve kusma, kronik ishal, kabızlık, kanlı dışkı, deri bulguları açısından kaşıntı, kuruluk, ürtiker, egzema ve solunum sistemi açısından öksürük, hışıltı, nefes darlığı, farenjit, tonsillit, larenjit öyküleri sorgulandı.

Hastalarda hışıltı atağı tedavisi atağın derecesine göre acil gözlem odasında, pediatri servisinde yatırılarak veya ayaktan yapıldı. Başvuruda laboratuvar çalışmaları için kan örnekleri alındı. İndeks atak sonrası hastalar en az bir yıl süreyle düzenli takibe alındı. Hastalar düzenli aralıklarla kontrole çağrılarak muayene edildi, atak öyküleri sorgulandı, tedavileri düzenlendi ve birinci yılın sonunda hasta ve kontrol grubundaki çocuklardan kontrol serum ECP düzeyi çalışıldı.

### **Laboratuvar Çalışmaları**

Hastaların tümüne tam kan sayımı, total eozinofil sayısı, C-Reaktif Protein (CRP), akciğer grafisi, besin ve inhalan spesifik IgE paneli, deri prik testi, total IgE düzeyi, serum ECP, serum RSV IgM ve adenovirüs IgM çalışmaları yapıldı. Kontrol grubundaki hastalara tam kan sayımı, eozinofil sayısı, CRP, besin ve inhalan spesifik IgE paneli, serum ECP ve total IgE çalışmaları yapıldı.

### **Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması**

Çalışmaya alınan hastalardan ilk 24 saat içinde kan örnekleri alındı. Santrifüje edilerek serumu ayrılan kan örnekleri  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı.

### **Serum RSV/Adenovirüs Antikorlarının Çalışılma Prensipleri**

Dilüe edilmiş hasta serumları RSV ile enfekte hücrelerle kaplı biochip alanlarına  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika süreyle inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra floresan işaretli human immünglobulin (FTIC; fluorescent isothiocyanate) ile  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika süreyle tekrar inkübe edildi. Sonra örnekler kaplama solusyonu ve lamel kullanılarak floresan mikroskopta (Olympus®, BX50X20) incelendi.

### **Deri Prik Testi**

Deri testinde D.Pteronyssinus, hamamböceği, olea, çayır miks, ağaç miks I, ağaç miks II, ağaç miks III, kedi ve köpek epiteli, D.Farinae, yabancı ot miks, alternaria, tahıl polen miks, süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, fındık, balık miks (Allergopharma®, Almanya) antijenleri ile epidermal prik deri testi yapıldı. Test sonucu 15 dakika sonra değerlendirildi. Histamin reaksiyonu için eritemin eşlik ettiği  $>5\text{ mm}$  ödem olma şartı arandı. Deri testinde negatif kontrolden  $\geq 3\text{ mm}$  endurasyon çapı olması ve beraberinde eritemin eşlik etmesi pozitif olarak kabul edildi (10).

### **ECP, Spesifik IgE ve Total IgE Çalışılması**

Tüm hastalardan serum örnekleri alındı, serum ECP ve spesifik IgE düzeyleri Pharmacia® UniCAP 100 sistemi ile çalışıldı. Besin ve inhalan spesifik IgE için  $\geq 0.35\text{ kU/l}$  değerleri pozitif olarak kabul edildi. Serum total Ig E düzeyi nefelometrik yöntem ile çalışıldı.

### **Besin Provokasyon Testlerinin Uygulanması**

Öyküde besin allerjisi şüphesi olan ve/veya besin spesifik IgE ve/veya prik deri testi pozitifliği olan hastalarda besin eliminasyonunu takiben oral besin provokasyon testleri uygulandı. Besin provokasyon testleri düşük dozda başlanıp hedef doza ulaşana kadar 15 dakika aralarla artan miktarlarda şüpheli besin verilerek uygulandı. Objektif klinik bulgu olduğunda test pozitif kabul edildi ve sonlandırıldı. Besin provokasyon testi tüm anafilaksi önlemleri alınarak ve resüsitasyon şartları sağlanarak

doktor gözetiminde yapıldı (11,12). Tüm hastaların ebeveynlerinden besin provokasyon testi uygulaması öncesi yazılı onam alındı.

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik onay alındı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 10.0.1, SPSS Inc, USA) programlarında gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogoro-Smirnov testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi, sayısal değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi yapıldı. ROC (receiver operating characteristic) analizinde serum ECP, total IgE ve eozinofil sayısı için eşik düzeyleri hesaplandı, %95 güven aralığıyla birlikte duyarlılık ve özgüllük değer analizleri yapıldı. Sık hışıltı gelişimini etkileyen risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi, %95 güven aralığıyla birlikte odds oranları (OR) hesaplandı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Nisan 2002 – Aralık 2003 tarihleri arasında akut hışıltı atağı ile başvuran 1-36 ay yaş grubundan toplam 66 hasta ve aynı yaş grubundan 54 sağlam çocuk çalışmaya alındı. Hasta grubundaki 1 çocuk sistemik steroid tedavisi aldığı için, 4 çocuk da alınan kan örneklerinin uygun şekilde saklanmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubundaki 4 çocuk besin spesifik IgE değerleri pozitif olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Hışıltı atağıyla başvuran çocukların tümü “genel hasta grubu” olarak adlandırıldı. Çalışmaya alındığı andaki indeks atak dahil olmak üzere, bir yıllık izlem süresinde  $\geq 3$  hışıltı atağı geçiren hastalar “sık hışıltı grubu” ( $n=29$ ), indeks atakla birlikte 3'ten az sayıda atak geçirenler “seyrek hışıltı grubu” ( $n=28$ ) olarak tanımlandı. Hasta grubundaki 4 çocuğun şehir değişikliğinden dolayı izlemi yapılamadığı için atak sıklıkları değerlendirilemedi. Sonuç olarak 57 hışıltılı çocuk ve 50 sağlıklı çocuğun verileri analize alındı. Bir yıllık izlem süresi içinde sık hışıltı grubundaki ortalama atak sayısı  $3.9 \pm 1.6$  iken, seyrek hışıltı grubunda  $1.25 \pm 0.4$ 'tü. Kontrol grubundaki çocuklarda 1 yıllık sürede hışıltılı atak gözlenmedi.

Demografik özellikler bakımından, sık hışıltı grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptandı. Sık hışıltı grubundaki hastaların % 79.3'ünü ( $n=23$ ) erkek hastalar oluştururken, kontrol grubunda ise bu oran % 54'tü ( $n=27$ ) ( $p=0.024$ ). Düşük gelir grubundaki ailelerin oranı sık hışıltı grubunda daha yüksekti ( $p=0.046$ ) (Tablo I).

Son bir yıl içinde bronkodilatör tedavi alan hastaların oranı sık hışıltı grubunda %72.4 ( $n=21$ ), seyrek hışıltı grubunda %39.3 ( $n=11$ ) olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.012$ ). Sık hışıltı grubunda acil servis başvurusu %37.9, hastaneye yatış oranı %69'du. Bu oranlar seyrek hışıltı grubuna göre (sırasıyla %17.9, %46.4) belirgin olarak daha yüksekti, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sık hışıltı grubunda egzema bulguları kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunurken ( $p < 0.001$ ), rinit ( $p < 0.001$ ) ve öksürük yakınmaları ( $p < 0.005$ ) seyrek hışıltı ve kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olarak saptandı. Ayrıca sık hışıltı grubunda hastaların öksürük, hışıltı, ve/veya nefes darlığı yakınmalarının egzersiz-aktivite (%34.5), iklim değişiklikleri (%20.7) ve enfeksiyonla (%48.3) tetiklenme oranı ve allerjik bronşit tanısı (%20.7) seyrek hışıltı grubuna göre belirgin yüksek bulundu (sırasıyla %10.7, %3.6, %21.4 ve  $p < 0.005$ ).

Sık hışıltı, seyrek hışıltı ve kontrol grupları arasında gebelik süresi, doğum ağırlığı, doğum şekli, gebelikte sigara içilmesi, perinatal asfiksi olayları sıklığı açısından bir farklılık gözlenmedi. Gebelikte sigara içme oranı sık hışıltı grubunda %20.7, seyrek hışıltı grubunda %17.9, kontrol grubunda ise %10'du (Tablo I). Hasta gruplarındaki oran kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Evde en az bir kardeş varlığı açısından genel hasta grubu (%45.9) ile kontrol grubu (%38) arasındaki anlamlı fark, sık hışıltı grubu (%69) ile kontrol grubu arasında (%38) da vardı (sırasıyla  $p=0.011$ ,  $p=0.008$ ) (Tablo I).

Sık hışıltı grubu ile seyrek hışıltı grubu arasında anne sütü ile beslenme süresi, sadece anne sütü ile beslenme süresi, formula mama, buğday, inek sütü, yumurta başlanma zamanı açısından fark yoktu. Ancak yoğurdun 4.aydan önce ek besin olarak verilmeye başlanma oranı seyrek hışıltı grubunda %53,6 iken, sık hışıltı grubunda ise %33,3 ( $p=0.024$ ), kontrol grubunda ise bu oran % 38'di ( $p=0.121$ ) (Tablo I). Sık ve seyrek hışıltı grupları kontrol

Tablo I. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Seyrek Hışılı Grubu (n=28) %	Sık Hışılı Grubu (n=29) %	Kontrol Grubu (n=50) %
Erkek cinsiyet	64.3	79.3 <sup>e</sup>	54.0
0-6 ay (yaş)	10.7	13.8	20.0
7-12 ay	35.7	31.0	28.0
13-24 ay	35.7	24.1	32.0
25-36 ay	17.9	31.0	20.0
Düşük sosyoekonomik düzey	46.5	72.4 <sup>†</sup>	56.0
Doğum ağırlığı <2500 gr	7.1	6.9	4.0
Gebelik <37 hafta	14.3	6.9	8.0
C/S ile doğum	53.6	31.0	44.0
Maternal sigara öyküsü varlığı	17.9	20.7	10.0
Perinatal asfiksi	7.1	10.3	4.0
En az bir kardeş varlığı	57.1	69.0 <sup>‡</sup>	38.0
Ailede atopik hastalık	21.4	31.0	0
Egzema varlığı	17.9	31.0 <sup>‡</sup>	4.0
Anne sütü ile beslenme süresi < 4 ay	32.1	25.9	14.0
Formula mama verilme zamanı < 4 ay	71.4 <sup>§</sup>	63.0 <sup>§</sup>	32.0
Yoğurt verilme zamanı < 4 ay	53.6 <sup>§</sup>	33.3 <sup>†</sup>	38.0
Yumurta verilme zamanı < 4 ay	35.7 <sup>§</sup>	29.6 <sup>e</sup>	10.0

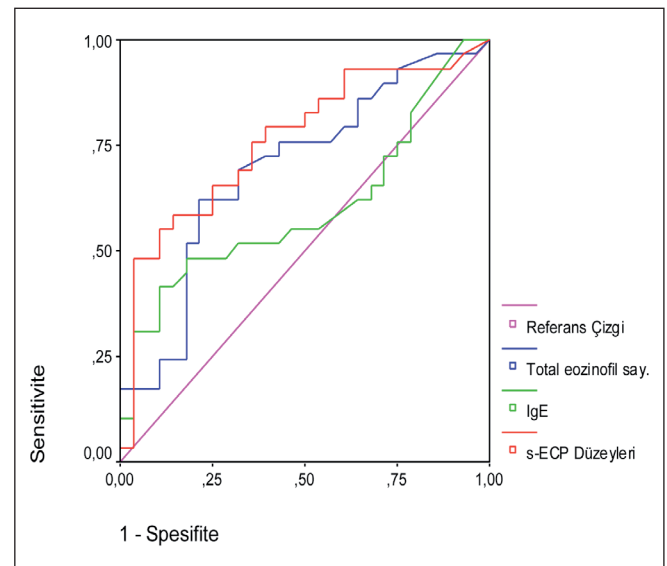
<sup>†</sup> Seyrek vizing grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0.05$ ), <sup>e</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0.05$ )

<sup>‡</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0.01$ )

grubuyla karşılaştırıldığında, 4. aydan önce formula mama (sırasıyla  $p=0.009$ ,  $p=0.001$ ), yumurta (sırasıyla  $p=0.018$ ,  $p=0.006$ ) başlanma oranı kontrol grubuna göre yüksekti (Tablo I). Hışılı çocuklar toplu halde değerlendirildiğinde 4. aydan önce formula mama ( $p=0.001$ ), buğday ( $p=0.038$ ), yumurta ( $p=0.003$ ) ve inek sütü ( $p=0.014$ ) başlanma oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.

Evde nem/küf varlığı sıklığı açısından genel hasta grubu (% 44.3) ile kontrol grubu (%18) arasında ve sık hışılı grubu (% 41.4) ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla  $p=0.035$ ,  $p=0.023$ ) ama sık hışılı ile seyrek hışılı grupları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hastaların başvuru serum ECP düzeylerinin sık hışılı gelişimini öngörmeye eşik değeri ROC eğrisi analizi kullanılarak  $7.9 \mu\text{g/L}$  olarak saptandı ( $p < 0.001$ ) (Şekil 1). Sık hışılı grubunun %75.9'unda, seyrek hışılı grubunun ise %35.7'sinde serum ECP düzeyi  $\geq 7.9 \mu\text{g/L}$  olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p=0.008$ ) (Tablo II).  $7.9 \mu\text{g/L}$  üzerindeki ECP değerinin sık hışılı gelişimi için



**Şekil 1.** Sık hışılı gelişimini öngörmeye serum ECP, eozinofil sayısı ve total IgE düzeylerinin ROC eğrisi analizi  
Serum ECP için eşik değeri  $7.9 \mu\text{g/L}$ , duyarlılık: %75.9, özgüllük: %68.7  
Serum eozinofil sayısı için eşik değeri  $390 \text{ mm}^3$ , duyarlılık: %51.7, özgüllük: %78.1  
Serum total IgE için eşik değeri  $154 \text{ IU/ml}$ , duyarlılık: %20.7, özgüllük: %96.4

duyarlılığı % 75.9 iken özgülüğü ise % 68.7'ydi (Şekil 1). Hastaların ilk serum ECP düzeyi ile bir yıl sonraki kontrol (asemptomatik dönem) serum ECP düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Sık hışıltı ve seyrek hışıltı grubundaki hastaların ilk serum ECP değerleri ile bir yıl sonraki kontrol serum ECP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0.658$ ,  $p=0.377$ ). Fakat iki hışıltı grubu arasında bir yıl sonraki kontrol serum ECP düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.01$ ) (Tablo II).

Serum eozinofil sayısının sık hışıltı grubunu öngörmedeki eşik değeri için ROC eğrisi analizi incelendiğinde, serum eozinofil sayısının  $390/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeki değerlerinin sık hışıltı gelişimini öngörmedeki duyarlılığı %51.7, özgülüğü %78.1 ( $p=0.019$ ) olarak saptandı (Şekil 1)

Sık hışıltı grubundaki ortalama total IgE düzeyi 155.7 IU/ml iken, seyrek hışıltı grubunda 59.8 IU/ml, kontrol grubunda ise 53.7 IU/ml bulundu. Sık hışıltı grubu ile seyrek hışıltı grubu arasında, ortalama IgE değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0.011$ ). Serum total IgE düzeyi için eşik değer analizinde, kontrol grubundaki ortalama düzeyin (2 SD) üstü sınır değer olarak alınınca 154 IU/ml olarak bulundu (Şekil 1). 154 IU/ml sınır değer alındığında iki hasta grubu arasında ( $p=0.049$ ) ve sık hışıltı grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak fark vardı ( $p=0.048$ ) (Tablo II).

Tüm hasta grubu, etiyolojik viral ajanlar açısından değerlendirildiğinde; adenovirüs enfeksiyon oranı sık hışıltı grubunda %27.6, seyrek hışıltı grubundaki hastalarda %7.1 oranında bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.042$ ). RSV IgM antikorları sık hışıltı grubundaki hastaların %17.2'sinde pozitif bulunurken

seyrek hışıltı grubundaki hastaların %14.3'ünde pozitif bulundu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ancak iki hasta grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo II). Genel hasta grubunda RSV enfeksiyonu oranı % 16.4, viral enfeksiyonların oranı ise % 33.3'tü.

Serum spesifik IgE çalışması tüm çocuklara yapılırken epidermal deri testleri ailelerinin kabul etmemesi nedeniyle 33 hastaya yapılabildi. Besin eliminasyon ve provokasyon testi, öykü ve testlerde besin allerjisinden şüphe edilen 10 hastaya yapıldı. Şüphe edilen besinlerle 2 haftalık eliminasyon ve ardından açık besin provokasyon yapıldı. Eliminasyona yanıt verip provokasyona pozitif reaksiyon veren hasta sayısı 4'tü. Besin ve inhalan spesifik IgE, epidermal deri testi, besin eliminasyon-provokasyon sonuçlarına göre, sık hışıltı grubundaki hastaların %37.9'inde ( $n=11$ ) atopi saptanırken, seyrek hışıltı grubunda bu oran %10.7 ( $n=3$ ) idi ( $p=0.017$ ). Atopik duyarlılık sıklığı sık hışıltı grubunda anlamlı derecede yüksekti. Seyrek hışıltı grubunda atopi saptanan 3 hastadan 2'sinde inek sütüne duyarlılık vardı. Sık hışıltı grubunda 3 hastanın akar duyarlılığı, 2 hastanın yumurta duyarlılığı, 1 hastanın yumurta ve süt duyarlılığı, 1 hastanın buğday ve soya ile yabancı ot, ağaç ve tahıl polen duyarlılığı, 1 hastanın balık, soya ve yumurta duyarlılığı, 1 hastanın küf ve hamamböceği duyarlılığı saptandı. Sık hışıltı grubunda 2, seyrek hışıltı grubundaki 1 hastanın besin spesifik IgE taraması (F<sub>x5</sub>) pozitif ancak, aileler diğer incelemelerin yapılmasını kabul etmediği için duyarlılıkların nedeni saptanamadı.

Tüm hasta grubunda ve sık hışıltı grubunda total IgE düzeyi 154 IU/L'nin üzerinde olanların oranı atopik olanlarda, atopik olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.01$ ). Serum eozinofil

**Tablo II. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları**

	Seyrek Hışıltı Grubu (n=28) %	Sık Hışıltı Grubu (n=29)%	Kontrol Grubu (n=50)%
Serum ECP $\geq 7.9$ $\mu\text{g/L}$	35.7 <sup>e</sup>	75.9 <sup>†</sup>	64.0
1.Yıl Kontrol ECP $\geq 7.9$ $\mu\text{g/L}$	10.7	51.7 <sup>†</sup>	-
Serum eozinofil $\geq 390$ ( $\text{mm}^3$ )	17.9	51.7 <sup>†§</sup>	10.0
Serum total IgE $\geq 154$ (IU/ml)	3.6	20.7 <sup>†e</sup>	6.0
Serum RSV IgM (+)	14.3 <sup>e</sup>	17.2 <sup>e</sup>	2
Serum Adenovirüs IgM (+)	7.1	27.6 <sup>†§</sup>	0

ECP: Eozinofilik katyonik protein

<sup>†</sup> Seyrek hışıltı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p<0.05$ ), <sup>‡</sup> Seyrek hışıltı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p<0.01$ )

<sup>e</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p<0.05$ ), <sup>§</sup> Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p<0.001$ )

sayısı, serum ECP ve total IgE düzeyi, RSV IgM ve adenovirüs IgM antikorları açısından atopik olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Serum ECP düzeyi ile eozinofil sayısı ve total IgE düzeyi arasında bir korelasyon saptanmadı.

Sık hışıltı gelişiminde rol oynayabilecek risk faktörleri; erkek cinsiyet, düşük gelir düzeyi, öyküde egzema, rinit varlığı, 4. aydan önce ek besin başlanması, evde en az bir kardeş varlığı, atak sırasında viral enfeksiyon varlığı, anne ve/veya ailede astım veya atopik hastalık varlığı, evde nem ve/veya küf varlığı, serum eozinofil sayısı, serum ECP ve total IgE düzeyi olarak belirlendi. Lojistik regresyon analizinde, indeks atak sırasında adenovirüs/RSV enfeksiyonunun varlığı ve yüksek serum ECP düzeyleri ( $\geq 7.9 \mu\text{g/L}$ ) sık hışıltı gelişimi için birer risk faktörü olarak belirlendi [sırasıyla  $p=0.038$ , OR: 5.3, %95 güven aralığı; 1.1-25.8 ve  $p=0.026$ , OR:6.6, %95 güven aralığı; 1.3-34.4] (Tablo III).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada sık tekrarlayan hışıltı atakları için risk faktörleri araştırıldı ve akut hışıltı atağı sırasındaki serum eozinofil ve ECP gibi eozinofil ürünlerinin sık tekrarlayan hışıltı atakları için öngörü değerleri analiz edildi. Sık hışıltı grubunda erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, 4. aydan önce ek gıda başlanması, evde küf/nem varlığı ve atopi anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Başvuru anında serum ECP düzeyi  $\geq 7.9 \mu\text{g/L}$  olan çocuklarda sık hışıltı riski, serum ECP değeri  $< 7.9 \mu\text{g/L}$  olanlara göre daha yüksek bulundu.  $7.9 \mu\text{g/L}$  üzerindeki ECP değerinin sık hışıltı gelişimi için duyarlılığı %75.9, özgüllüğü ise %68.7

idi. Serum total IgE ( $\geq 154 \text{ IU/ml}$ ) ve total eozinofil sayısı yüksekliği ( $\geq 390/\text{mm}^3$ ) sık hışıltı grubundaki infantlarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Sık hışıltı atağı geçirme riskini, serum ECP düzeyinin  $\geq 7.9 \mu\text{g/L}$  olmasının 6.6 kat, RSV/Adenovirüs enfeksiyon varlığının ise 5.3 kat arttırdığı saptandı.

Çalışmada erkek cinsiyet oranı sık hışıltı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti. Bu sonuç hışıltı ataklarının ve astımın erkek çocuklarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar ile uyumludur (13,14). Ayrıca sık hışıltı grubunda aylık geliri düşük olan hastaların oranı seyrek hışıltı grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Astım yüksek sosyoekonomik düzeyde daha sık görülürken, erken çocukluk dönemindeki hışıltılı hastalıkların düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15,16).

Literatürle uyumlu olarak sık hışıltı grubunda egzema bulguları kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunurken, rinit ve öksürük yakınmaları seyrek hışıltı ve kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Rusconi ve ark.nın çalışmasında, allerjik rinit veya egzema, erken başlangıçlı geçici hışıltı atakları için risk faktörü olmakla birlikte, persistan hışıltı atakları için daha önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17).

Son bir yıl içinde öksürük ve hışıltı yakınmalarının enfeksiyonlarla artması sık hışıltı grubundaki hastalarda seyrek hışıltı grubundakilere göre daha fazla saptandı. Bu, hastaların viral enfeksiyonlar sırasında hışıltı geliştirmeye olan yatkınlıklarının da bir göstergesidir. Ayrıca aktivite ve iklim değişikliklerinin sık hışıltı grubundaki hastalarda yakınmaları anlamlı olarak daha fazla tetiklediği saptandı.

**Tablo III. Sık hışıltı gelişimi için risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi**

	P değeri	Odds oranı	%95 Güven aralığı (alt sınır-üst sınır)
Erkek cinsiyet	0.452	1.87	0.36-9.54
Rinit yakınmaları	0.259	2.46	0.51-11.71
Kardeş varlığı	0.181	2.96	0.60-14.54
Atopik bünye	0.553	0.58	0.10-3.43
Ailesel atopi	0.356	2.21	0.41-11.94
RSV/Adenovirus (+)	0.038	5.32	1.10-25.76
ECP $\geq 7.9 \mu\text{g/L}$	0.026	6.58	1.25-34.37
Eozinofil $\geq 390 \text{ mm}^3$	0.226	2.53	0.56-11.36
Total IgE $\geq 154 \text{ IU/ml}$	0.106	9.19	0.62-134.93

ECP: Eozinofilik katyonik protein

Bronşiyal astımda atakların en önemli tetikleyicilerinin enfeksiyon, egzersiz, çevresel allerjenler, iritanlar, stres, ilaçlar, besinler ve soğuk hava olduğu bilinmektedir (18). Bu durum altta yatan bronş hiperreaktivitesinin bir göstergesi olup sık hışılı grubundaki çocuklarda bronş hiperreaktivitesinin daha sık olduğunu desteklemektedir.

Annenin gebelikte sigara içmesi ve postnatal pasif sigara içimi çocukluk çağındaki tekrarlayan hışılı atakları için ve persistan bronşiyal obstrüksiyon için güçlü bir risk faktörüdür (19,20). Lødrup Carlsen 1233 çocuğu içeren çalışmasında, intrauterin sigaraya maruz kalan çocukların doğumdaki akciğer fonksiyonlarının önemli derecede azaldığını, ayrıca pasif sigara içimine maruz kalan sağlıklı çocuklarda serum ECP düzeyinin arttığını göstermiştir (21). Çalışmamızda gebelikte sigara içme oranı sık hışılı grubunda %20.7, seyrek hışılı grubunda %17.9, kontrol grubunda ise %10 olarak bulundu. Pasif sigara içimi oranı ise sık hışılı grubunda % 17.2, seyrek hışılı grubunda %14.3 olarak bulundu. Hasta gruplarındaki oranlar kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Maternal ve/veya postnatal pasif sigara içiminin her iki hışılı grubunda yüksek olması gebelikte ya da postnatal pasif sigara içiminin hışılı atakları için risk oluşturduğu görüşüyle uyumludur (19,20). Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farkın saptanamamasının hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Kalabalık ortamda yaşayan ve evde büyük kardeşleri olan süt çocukları, daha sık ve daha fazla viral yüke maruz kalmaları nedeniyle tekrarlayan hışılı atakları için risk altındadırlar. Evde kardeş varlığının ve kreşe gitmenin erken başlangıçlı hışılı atakları için bir risk faktörü olduğu literatürde bildirilmiştir (17,19). Çalışmamızda hastalar, evde en az bir kardeş varlığı bakımından karşılaştırıldığında, genel hasta grubu (%45.9) ile kontrol grubu (%38) arasındaki anlamlı fark, sık hışılı grubu (%69) ile kontrol grubu arasında da vardı. Sonuçta kardeş varlığının hem seyrek hem de sık hışılı sıklığını arttırdığı tespit edildi.

Ailesel havayolu hastalığı öyküsü (allerjik rinit, astım, KOAH) tüm hışılı kategorilerinde artmış risk ile birliktedir, bununla birlikte asıl olarak geç başlangıçlı ve/veya persistan hışılı atakları için primer risk faktörüdür (14,19,22). Bizim çalışmamızda ailedeki atopik hastalık oranı, sık hışılı grubunda (%31) seyrek hışılı grubuna (%21.4) göre daha yüksekti ama bu fark anlamlı düzeyde değildi.

Beslenme özellikleri açısından sık hışılı grubu ile seyrek hışılı grubu karşılaştırıldığında hem sadece anne sütü hem de toplam anne sütü alma süresinin kısalığı hışılı gruplarında daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak yoğurdun 4.aydan önce ek besin olarak verilmeye başlanma oranı seyrek hışılı grubunda %53,6 iken, sık hışılı grubunda ise %33,3'tü. Bu durum yoğurdun diyetten erken girmesinin sık hışılı atakları için koruyucu bir özellik olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda, 4 aydan önce anne sütü dışında gıdaların verilmesinin genel olarak hışılı hastalık riskini arttırdığı tespit edildi. Bu sonuçlar erken dönemde ek besinlere geçmenin hışılı atakları için risk faktörü olduğunu, anne sütüyle beslenmenin hışılı ataklarına karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur (19,23).

Çevresel özellikler açısından değerlendirildiğinde, evde nem/küf varlığı açısından sık hışılı ile seyrek hışılı grupları arasında farklılık yoktu. Ancak genel olarak hışılı çocuklarda evde rutubet/küf varlığı kontrol grubuna göre daha sıktı. Hışılı çocukların evlerinde gözle görülebilen nem varlığının daha sık olduğu ve bunun infant döneminde bronşiyal obstrüksiyon için bir risk faktörü oluşturduğu ayrıca respiratuvar ve allerjik semptomların şiddeti ile de korelasyon gösterdiği literatürde bildirilmiştir (21,24).

Bronşiyal astımın fizyopatolojisindeki en önemli olay, başta eozinofillerin de içinde olduğu kronik inflamasyondur (6). Eozinofilik inflamasyon astımın en belirgin özelliğidir ve atopi varlığından bağımsız olarak kronik astım ile eozinofili arasında çok güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bronşiyal astımda hakim olan inflamatuvar hücre tipinin eozinofiller olduğunun bilinmesine karşılık hışılı bebeklerde durum daha farklı olabilir, ancak tekrarlayan hışılı ataklarında eozinofilik inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (9). Bu havayolu inflamasyonunun erken saptanması erken önlem alabilme, hastaları izleyebilme ve tedavi edebilme açısından önem taşımaktadır. Astımlı çocuklarda, eozinofilik aktivasyonun serumdaki göstergeleri ile havayolu fonksiyonları ve dolayısıyla havayolundaki inflamasyon arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışmada indeks atak sırasında başvuruda bakılan serum eozinofil sayısı açısından sınır değerler olarak 390/mm<sup>3</sup> alındığı zaman sık hışılı grubu ile seyrek hışılı grubu arasında ve sık hışılı grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Kotaniemi ve ark., indeks atak sırasındaki eozinofilinin (>450/mm<sup>3</sup>)



astım gelişimini tahmin etmede önemli bir öngörüye sahip olduğunu saptamışlardır (25). Martinez ve ark., ilk hışıltılı alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında eozinofil sayısını değerlendirmiş, eozinofilisi olan hastaların hışıltı ataklarının persistan olduğunu, eozinofilisi olmayan hastaların ise hışıltı ataklarının 3 yaşından sonra geçtiğini göstermişlerdir (26).

Literatürdeki çalışmalarda eozinofil mediatör düzeylerinin astımlı çocukların semptomlarının alevlenmelerinin monitörizasyonunda kullanılabilirliği araştırılmıştır (8,27). Doku inflamasyonundaki eozinofilik aktivasyonun derecesini gösterdiği düşünülen serum ECP düzeyi ölçümünün, sayıdan çok eozinofil aktivasyonunu yansıttığı için, kan eozinofil sayısı ölçümüne göre üstünlüğü bulunduğu ileri sürülmektedir (9,28). Astımlı hastalardaki kullanımı, ECP'nin hışıltılı infantlarda gösterge olarak kullanılabilirliği ile ilgili çalışmaları beraberinde getirmiştir. Serum ECP düzeyinin hışıltılı alt solunum yolu enfeksiyonlarında yükseldiği ve bunlardaki düzeyin sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ECP düzeyi yüksek olan infantlarda hışıltılı alt solunum yolu enfeksiyonlarının gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve bundan dolayı ECP düzeylerinin, astım gelişimi için risk taşıyan bireylerin izlenmesinde yararlı bir araç olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (9,29). Eozinofilik aktivasyonun serumdaki göstergelerinin çocuklardaki havayolu inflamasyonunun derecesi ile korele olduğunun gösterilmesi, ECP'nin havayollarındaki inflamasyonun indirekt ve invaziv olmayan bir göstergesi olarak kullanılabilirliği fikrini doğurmuştur (30). Sık hışıltı atağı geçiren infantları öngörmede ECP'nin kullanılabilirliğini araştırılan çalışmamızda, indeks atakta serum ECP düzeyinin, sık hışıltı atağı geçiren çocuklarda seyrek hışıltı atağı geçiren çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Hasta popülasyonumuzda  $\geq 7.9$   $\mu\text{g/L}$  ECP değerlerinin sık hışıltı gelişimini öngörmedeki duyarlılığı %75.9 iken özgüllüğü ise %68.7'di. Bizim bulduğumuz ECP eşik değeri Pifferi (8  $\mu\text{g/L}$ ) ve Reijonen'in (8  $\mu\text{g/L}$ ) çalışma sonuçları ile benzerdi (31,32).

Çalışmamızda, sık hışıltı grubundaki yüksek ECP değerlerinin 1 yıl sonra halen yüksekliğini koruduğu ve bir yıl sonraki kontrol serum ECP düzeyleri bakımından da sık hışıltı grubu ile seyrek hışıltı grubu arasındaki anlam farklılığının korunduğu görüldü. Bu sonuçlar serum ECP düzeyi tayininin tekrarlayan hışıltı atakları olan infantların tanımlanmasında ve izlenmesinde yararlı bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda genel olarak

hışıltılı çocuklarda serum ECP ve eozinofil sayısı açısından atopik olanlarla olmayan hastaların karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda hışıltılı çocuklarda, serum total IgE düzeyi  $\geq 154$  IU/ml olan hastaların sıklığı sık hışıltı grubunda seyrek hışıltı grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Literatürde geç başlangıçlı veya persistan hışıltı atakları olan infantların ortalama serum total IgE düzeylerinin hışıltı atakları olmayanlara göre önemli derecede daha yüksek olduğu bildirilmektedir (33). Kotaniemi-Syrjanen ve ark.'nın çalışmasında, serum ECP, kan eozinofil sayısı, RSV, atopik dermatit, parental astım ve atopi öyküsü, serum IgE düzeyinden oluşan modelde, 60 IU/L üzerindeki serum IgE düzeyini astımı öngörmede önemli bir prediktif değer olarak bulmuşlardır (OR=3.41) (25). Bizim çalışmamızda da 154 IU/ml üzerindeki serum total IgE düzeyinin sık hışıltılı çocukları belirlemede önemli bir prediktif değeri olduğu saptandı (OR=9.2).

Çalışmamızda besin ve inhalan spesifik IgE, epidermal deri testi, besin eliminasyon ve provokasyon sonuçlarına göre, sık hışıltı grubundaki hastaların %37.9'unda (n=11), seyrek hışıltı grubundaki hastaların % 10.7'sinde (n=3) atopi saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. İnhalan allerjen duyarlılığı sıklığı sık hışıltı grubunda daha yüksekti. Sık hışıltı atakları olan infantlarda atopi ve inhalan allerjen duyarlılığının ileriki yıllarda astım gelişimini öngörmede önemli bir değere sahip olduğu bilinmektedir (34).

Çalışmamızda genel hasta grubunda saptanabilen RSV enfeksiyonu oranı %16.4, viral enfeksiyonların oranı ise %33.3'tü. RSV IgM antikorları pozitifliği bakımından sık hışıltı ile seyrek hışıltı grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Adenovirüs IgM antikorları pozitifliği sık hışıltı grubundaki hastalarda (%27.6) seyrek hışıltı grubundaki hastalara (%7.1) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Literatürde tekrarlayan hışıltı ataklarının etiolojisinde etken olarak en sık izole edilen virüsler arasında RSV, rinovirüs, enterovirus, influenza, adenovirus, coronavirus, parainfluenza virus yer almaktadır (35). Çalışmamızda EIA yöntemi ile saptadığımız %16.4 RSV oranı literatürde bildirilenden daha düşüktür (35,36). Akut hışıltı atağı olan infantlarda adenovirüs ise diğer organizmalara göre daha az sıklıkta izole edilmektedir. Dereli ve ark.'nın 1993 - 1994 kış mevsiminde, 2 ay - 2 yaş arasındaki akut bronşiolit tanısıyla hastaneye yatırılan 65 hastada yaptıkları çalışmada

RSV % 29,2 oranında saptanmıştır (37). Freymuth ve ark., ortalama yaşı 9.1 ay olan 32 akut hışıltı atağı olan infanti içeren çalışmalarında adenovirüs sıklığını % 4.5 olarak saptamıştır (35). Bu çalışmada rinovirus ve diğer virüsler bakılmadığı için sıklıkları bilinmemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, akut hışıltı atağı ile başvuran çocuklarda serum ECP ve eozinofil yüksekliği, atopi ve RSV/adenovirüs enfeksiyonu varlığının sık hışıltı atağı geçirme riskini anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca beslenme şekli ile sık hışıltı gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Sık tekrarlayan hışıltı atakları olan ve yaşamının ileriki dönemlerinde astım gelişme riski daha yüksek infantların erken çocukluk döneminde tanımlanabilmesi hem astım gelişimini önlemede katkıda bulunacak hem de erken tedavi başlanması olanağını sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109(2):362-7.
2. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002;3(3):193-7.
3. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130(1):4-12.
4. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: Lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002;3(3):265-72.
5. Gaffin JM, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol* 2014;22(1):21-30.
6. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:555-63.
7. Topic RZ, Dodig S. Eosinophil cationic protein--current concepts and controversies. *Biochem Med (Zagreb)* 2011;21(2):111-21.
8. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med* 2007;101(4):696-705.
9. Shields MD, Brown V, Stevenson EC, Fitch PS, Schock BC, Turner G, et al. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. *Clin Exp Allergy* 1999;29(10):1382-9.
10. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8(3):483-91.
11. Nowak-Węgrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):365-83.
12. Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosis of food allergy: Epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(1):58-64.
13. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):328-36.
14. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1473-84.
15. Halken S, Høst A, Husby S, Hansen LG, Osterballe O, Nyboe J. Recurrent wheezing in relation to environmental risk factors in infancy. A prospective study of 276 infants. *Allergy* 1991;46(7):507-14.
16. The Global Asthma Report 2014. Access date: 1 July 2016. Available from: <http://www.globalasthmareport.org>.
17. 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):1617-22.
18. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976-97.
19. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(6):543-52.
20. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martín B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(3):164-71.
21. Lødrup Carlsen KC. The environment and childhood asthma (ECA) study in Oslo: ECA-1 and ECA-2. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;15:29-31.
22. Moraes LS, Takano OA, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89(6):559-66.
23. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: Clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;16(4-5):9-32.
24. Weinmayr G, Gehring U, Genuneit J, Büchele G, Kleiner A, Siebers R, et al. Dampness and moulds in relation to respiratory and allergic symptoms in children: Results from Phase Two of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC Phase Two). *Clin Exp Allergy* 2013;43(7):762-74.
25. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: Predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(6):418-25.

26. 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(1):915-20.
27. Peona V, De Amici M, Quaglini S, Bellaviti G, Castellazzi AM, Marseglia G, et al. Serum eosinophilic cationic protein: Is there a role in respiratory disorders? *J Asthma* 2010;47(2):131-4.
28. Prehn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, et al. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(4):197-203.
29. Marguet C, Dean TP, Basuyau JP, Warner JO. Eosinophil cationic protein and interleukin-8 levels in bronchial lavage fluid from children with asthma and infantile wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(1):27-33.
30. Rao R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JA, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26(7):789-93.
31. Pifferi M, Ragazzo V, Caramella D, Baldini G. Eosinophil cationic protein in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis: Predictive value for subsequent development of persistent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(6):419-24.
32. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I, Remes K. Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(6):397-403.
33. Wright AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;22(1):33-44.
34. Boersma NA, Meijneke RW, Kelder JC, van der Ent CK, Balemans WAF. Sensitization predicts asthma development among wheezing toddlers in secondary healthcare. *Pediatr Pulmonol* 2017;52(6):729-36.
35. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999;13(3):131-9.
36. Brouard J, Freymuth F, Toutain F, Bach N, Vabret A, Gouarin S, et al. Role of viral infections and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. *Arch Pediatr* 2002;3:365-71.
37. Dereli D, Ertem E, Serter D, Sadiment M, Coker M, Tanaç R. Detection of respiratory syncytial virus in children in the 1993-94 winter season in Izmir, Turkey, by two diagnostic methods. *APMIS* 1994;102(11):877-80.