

## Okul öncesi yaş grubunda iki ana hışıltı fenotipi: Benzerlikleri, farklılıkları ve klinik seyirlerinin karşılaştırılması\*

Two main wheezing phenotypes in preschool age: similarities, differences and comparisons of clinical progressions

Erdem TOPAL<sup>1</sup>, Arzu BAKIRTAŞ<sup>1</sup>, Özlem YILMAZ<sup>1</sup>, İlbiçe Hacer ERTOY KARAGÖL<sup>1</sup>, Mustafa ARGAN<sup>1</sup>, Mehmet Sadık DEMİRSOY<sup>1</sup>, İpek TÜRKTAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Division of Pediatric Allergy, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

\* Bu çalışma, XIX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi (07-11 Kasım 2012, Antalya)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

### ÖZ

**Giriş:** Okul öncesi yaş grubunda tekrarlayan hışıltı atakları sık görülmekte ve ilk üç yaşta çocukların yaklaşık üçte biri en azından bir kez hışıltı atağı geçirmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, hışıltı fenotiplerini ve bu fenotiplerin demografik özellikleri ve klinik seyirleri arasındaki farklılıkları belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalında, hışıltı tanısı konulan üç yaşından küçük 385 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların şu anki şikayetleri, aldıkları koruyucu tedavi ve hışıltı fenotipiyle ilgili bilgiler öğrenildi.

**Bulgular:** Kliniğimizde hışıltılı çocuk tanısı konulan olguların 294 (%76.4)'ü epizodik, 91 (%23.6)'i çoklu tetiklenen hışıltı fenotipindeydi. İzlem süreleri ortalama 20.28 ± 3.79 aydı. Çoklu tetiklenen hışıltılı olgularla epizodik hışıltılı olguların demografik özellikleri ve klinik seyirleri karşılaştırıldığında; çoklu tetiklenen hışıltılı hastaların

### ABSTRACT

**Objective:** Recurrent wheezing episodes are seen frequently and in the first three years, one out of three children has a wheezing episode. In this study, we aim to designate wheezing phenotypes, differences in their demographic features and clinical progressions.

**Materials and Methods:** The medical charts of 385 patients who were diagnosed as wheezy child in Pediatric Allergy Department of Gazi University Faculty of Medicine, were reviewed retrospectively. The present complaints of these patients, anti-inflammatory treatments given to them and knowledge about their wheezing phenotypes were learned.

**Results:** Two hundred ninety four (76.4%) of the wheezy children were diagnosed as episodic wheezing, 91 (23.6%) of them were classified as multi-trigger wheezing. The follow-up period was 20.28 ± 3.79 on average. When the demographic features and clinical progressions of the two phenotypes were compared, the multi-trigger wheezing group

başvuru yaşları daha büyüktü ( $p < 0.001$ ). Çoklu tetiklenen hışıltılı olgularda periferik eozinofili ( $p = 0.04$ ), son bir yılda hışıltı ataklarının sayısı ( $p = 0.003$ ), sistemik steroid gerektiren hışıltı sayısı ( $p = 0.02$ ), tanı anında antiinflamatuvar tedavi başlanması ( $p < 0.001$ ), inhaler steroidlerin lökotrien reseptör antagonistine göre daha fazla tercih edilmesi ( $p < 0.001$ ), izlem sürelerinin sonunda şikayetlerin devamlılığı ( $p = 0.01$ ) ve antiinflamatuvar tedavi kullanımı ( $p < 0.001$ ) daha fazlaydı. Ayrıca, hışıltı fenotipleri arasında geçiş oranı da çoklu tetiklenen hışıltılı olgularda daha yüksekti ( $p = 0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız çoklu tetiklenen hışıltı fenotipi olan olguların, hışıltı ataklarının daha sık, daha şiddetli olduğunu ve periferik eozinofilinin daha fazla eşlik ettiğini göstermiştir. Ayrıca, izlemlerde fenotipler arası geçiş oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:121-128*)

**Anahtar kelimeler:** Fenotip, hışıltı, farklılıklar

Geliş Tarihi: 21/11/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 16/12/2012

## GİRİŞ

Okul öncesi yaş grubunda tekrarlayan hışıltı atakları sık görülmekte ve ilk üç yaşta çocukların yaklaşık üçte biri en azından bir kez hışıltı atağı geçirmektedir<sup>[1]</sup>. Tekrarlayan hışıltı atakları önceki yıllarda çeşitli fenotiplere ayrılarak incelenmiştir. Ancak 2008 yılında "European Respiratory Society (ERS)"nin okul öncesi hışıltı çalışma grubu, hışıltı fenotiplerini klinik özelliklerine göre epizodik (episodic wheeze) ve çoklu tetiklenen hışıltı (multiple-trigger wheeze) olarak iki sınıfa ayırmıştır<sup>[2]</sup>. Buna göre epizodik hışıltılı olgular sadece viral üst solunum yolu infeksiyonlarıyla hışıltı atağı geçirirken, çoklu tetiklenen hışıltılı (ÇTH) olgular ise viral üst solunum yolu infeksiyonları yanında sigara dumanı, soğuk, egzersiz ve allerjenlerle de hışıltı atağı geçirirler ve ataklar arasında da şikayetler mevcuttur. Yapılan çalışmalar, ÇTH'li olguların epizodik hışıltılı olgulara göre eşlik eden atopik hastalık, geçirilen hışıltı atağının sıklığı ve solunum fonksiyon testlerinde bozulma ora-

were older than the episodic wheezing group on admission ( $p < 0.001$ ). In the group of multi-trigger wheezing, peripheral eosinophilia ( $p = 0.04$ ), frequency of wheezing attacks in past year ( $p = 0.003$ ), wheezing attacks requiring systemic steroids ( $p = 0.02$ ), to be begun on anti-inflammatory treatment at the time of diagnosis ( $p < 0.001$ ), the preference of inhaled steroids more than LTRAs ( $p < 0.001$ ), the continuation of symptoms at the end of follow up period ( $p = 0.01$ ) and the use of anti-inflammatory treatment ( $p < 0.001$ ) were more common than in the episodic wheezing group. Furthermore, transition between phenotypes were more frequent in the multi-trigger group ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** This study shows that the attacks in multi-trigger wheezing group are more frequent and severe and is accompanied by peripheral eosinophilia more commonly than the episodic wheezing group. The transition between phenotypes are frequent in multi-trigger wheezers in follow up.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:121-128*)

**Key words:** Phenotypes, wheezing, differences

Received: 21/11/2012 • Accepted: 16/12/2012

nının daha yüksek olduğunu göstermiştir<sup>[3-5]</sup>. Biz de kliniğimize üç yaşından önce tekrarlayan hışıltı şikayetiyle başvuran olguların fenotiplerini, demografik özellikleri ve klinik seyirleri arasındaki farklılıkları belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Popülasyonu

Ocak 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalında, tekrarlayan hışıltı tanısı konulan ve başvuru sırasında üç yaşından küçük olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Eşlik eden kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı veya prematüre doğum öyküsü olan olgular çalışmaya alınmadı. Her hastanın dosyasından; hışıltının fenotipi, ilk hışıltı yaşı, son bir yılda atak sayısı, sistemik steroid gerektiren atak sayısı, hastaneye yatış gerektiren atak sayısı, ailesel atopik hastalık öyküsü, prenatal sigara maruziyeti, anne sütünü alma süresi, eşlik eden atopik hastalık, tanı anında başlanan

antiinflamatuvar tedavi, viral üst solunum yolu infeksiyonları dışında hışılıta atağını tetikleyen nedenler, periferik eozinofil sayısı ve aero-/besin- allerjenlerine karşı duyarlılık incelendi. Kliniğimizde beş yaşıın altındaki hastaların deri testlerinde standart olarak bakılan allerjenler; ev tozu akarı (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), ot polen karışımı (grass mix), yabancı ot polen karışımı (weed mix), tahıl ot polen karışımı (cereales mix), park ağaç polen karışımı (park trees), küf mantarı (*alternaria*), kedi epiteli, süt ve yumurta idi. Hastaların izlemleri ile ilgili veriler dosyalarından elde edildi. Takibe gelmeyen hastalara telefonla ulaşıldı ve takip oldukları merkez, son bir yıldaki şikayet durumu, aldıkları koruyucu tedavi ve şu an ki hışılıta fenotipiyle ilgili bilgiler edinildi.

### Tanımlamalar

Hışılıtının fenotiplere göre sınıflandırılması ERS Task Force önerisi doğrultusunda yapıldı<sup>[2]</sup>. Buna göre sadece viral üst solunum yolu infeksiyonlarıyla hışılıta atağı geçiren ve ataklar arasında hiçbir şikayeti olmayan olgular epizodik hışılıta [episodic (viral) wheeze] olarak tanımlandı. Viral üst solunum yolu infeksiyonları yanında sigara dumanı, soğuk, egzersiz ve allerjenlerle de hışılıta atağı geçiren ve ataklar arasında şikayetleri mevcut olan olgular çoklu tetiklenen hışılıta (multiple-trigger wheeze) olarak tanımlandı. Son bir yılda dört ve üzerinde hışılıta atağı olması "sık tekrarlayan hışılıta", geçirmiş olduğu atağın şiddeti GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre ağır atak kriterlerini karşılayan hışılıta ise "şiddetli hışılıta" olarak tanımlandı<sup>[6]</sup>. Şikayetlerin devamlılığı, izlemde oldukları son bir yılda en az bir kez hışılıta atağı geçirme olarak tanımlandı.

Majör Modifiye Astım Prediktif İndeks (mAPI) kriterleri:

1. Ebeveynde astım,
2. Çocukta doktor tanılı atopik egzama,
3. Deri testinde aeroallerjen duyarlılığı.

Minör mAPI kriterleri:

1. Soğuk algınlığı olmadan hışılıta,
2. Periferik eozinofili ( $\geq$  %4),
3. Deri testinde besin allerjen duyarlılığı<sup>[7]</sup>.

Antiinflamatuvar tedavi; ERS Task Force'da ÇTH'li hastalar ile şiddetli veya sık tekrarlayan epizodik hışılıtı olan hastalara antiinflamatuvar tedavi [inhaler kortikosteroid ve/veya lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)] verilmesi önerilmektedir. Hastalarımıza antiinflamatuvar tedavi bu öneriler doğrultusunda verilmişti.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Yerel Etik kurulundan 13.06.2012 tarih ve 250 sayılı karar ile onay alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

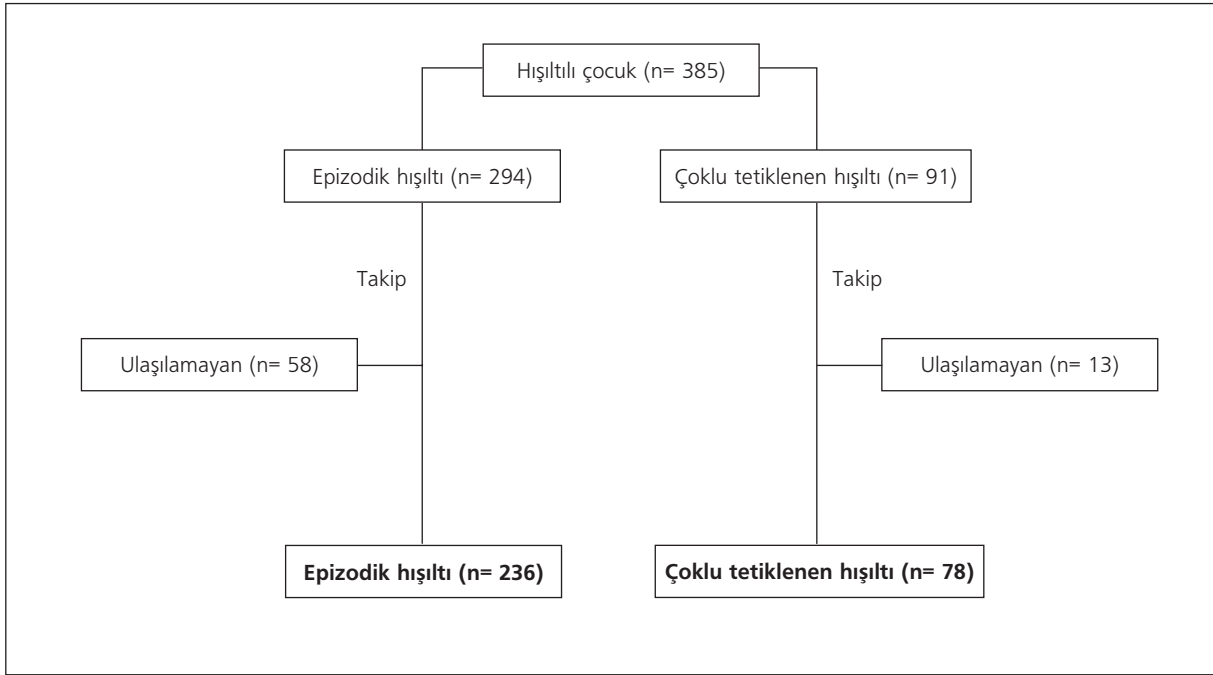
İstatistiksel olarak gruplar arasındaki değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 15.0, SPSS Inc, U.S.A) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Her iki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Ocak 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalında 385 hastaya hışılıtlı çocuk tanısı konuldu. Bu hastaların 294 (%76.4)'ü epizodik hışılıta fenotipindeyken, 91 (%23.6)'i ÇTH fenotipindeydi (Şekil 1). İzlem süreleri ortalama  $20.28 \pm 3.79$  ay olup, 15-30 ay arasında değişiyordu. İzlem süresinin sonunda 72 (%18.7) hastaya ulaşamadı.

### Epizodik (Viral) Hışılıtlı Olguların Demografik Özellikleri

Epizodik hışılıta tanısı konulan olguların 201 (%68.4)'i erkekti. Başvurudaki ortalama yaş 24 ay olup, 5-60 ay arasında değişiyordu. Başvuruda, son bir yıl içerisindeki ortalama atak sayısı  $2.97 \pm 1.17$  idi. Deri prik testi 202 (%68.7) hastaya yapılmıştı. Periferik kanda eozinofili ise 209 (%71.1) hastada bakılmıştı. İzleme alınan ve kendilerine ulaşılan 236 epizodik hışılıtlı hastanın 109 (%46.1)'u allerji merkezlerinden, 33



Şekil 1. Hışıltılı çocuk tanısı konulan hastaların izlemleri.

(%13.9)'ü çocuk hekimi veya aile hekiminden takip edilmişti. Takibe gelmeyen hasta sayısı 94 (%39.9) idi. Takibe gelmeyen olguların 63 (%67)'ünde şikayet yokken, 31 (%33)'inde şikayet devam etmişti ve bunların 29'u antiinflamatuvar tedavi almamıştı. Epizodik hışıltı tanısı konulan 58 hastaya ise ulaşılamadı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1, 2'de özetlendi.

#### ÇTH'li Olguların Demografik Özellikleri

ÇTH tanısı konulan olguların 65 (%71.4)'i erkekti. Başvurudaki ortalama yaşı 30 ay olup, 10-60 ay arasında değişiyordu. Başvuruda, son bir yıl içerisindeki ortalama atak sayısı  $3.49 \pm 1.55$  idi. Deri prik testi 80 (%87.9) hastaya yapılmıştı. Periferik kanda eozinofili ise 70 (%76.9) hastada bakılmıştı. İzleme alınan ve kendilerine ulaşılan 78 olgunun 57 (%73)'si alerji merkezlerinden, 6 (%7.6)'sı çocuk hekimi veya aile hekiminden takip edilmişti. Takibe gelmeyen hasta sayısı 15 (%19.2) idi. Takibe gelmeyen olguların 9 (%60)'unda şikayet yokken, 6 (%40)'sında şikayet devam ediyordu. Olguların 13'üne ise ulaşılamadı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlendi.

#### ÇTH'li Olguların Epizodik (Viral) Hışıltılı Olgulardan Farklılıkları

Her iki grubun demografik özellikleri ve klinik seyirleri karşılaştırıldığında; ÇTH'li olguların başvuru yaşları daha büyüktü ( $p < 0.001$ ). ÇTH'li olgularda periferik eozinofili ( $p = 0.04$ ), son bir yılda sık tekrarlayan hışıltı ( $p = 0.003$ ), sistemik steroid gerektiren hışıltı ( $p = 0.02$ ), tanı anında antiinflamatuvar tedavi başlanması ( $p < 0.001$ ), inhaler steroidlerin LTRA'ya göre daha fazla tercih edilmesi ( $p < 0.001$ ), izlem sürelerinin sonunda şikayetlerin devamlılığı ( $p = 0.01$ ) ve antiinflamatuvar tedavi kullanımı ( $p < 0.001$ ) daha fazlaydı. Ayrıca, hışıltı fenotipleri arasında geçiş oranı da ÇTH'li olgularda daha fazlaydı ( $p = 0.001$ ) (Tablo 1,2).

Cinsiyet, anne sütünü altı aydan daha az almış olmak, prenatal sigara maruziyeti, çocukta atopik egzama, ebeveynde allerjik hastalık (astım veya allerjik rinit), son bir yılda şiddetli hışıltı atağı, izlemde şiddetli veya sistemik steroid gerektiren hışıltı atağı açısından her iki grup arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1,2).

**Tablo 1. Epizodik ve çoklu tetiklenen hışıltı fenotiplerinin demografik özellikleri**

	Epizodik (viral) hışıltı n (%)	Çoklu tetiklenen hışıltı n (%)	p
Erkek cinsiyet	201 (68.4)	65 (71.4)	0.58
İlk hışıltı yaşı, ortanca (minimum-maksimum), ay	8 (1-36)	8 (1-36)	0.28
Periferik eozinofil sayısı, ortanca (minimum-maksimum), mm <sup>3</sup>	2 (0.1-9.8)	2.5 (0.2-11)	<b>0.002</b>
Prenatal sigara maruziyeti	37/289 (12.8)	8/89 (9.0)	0.43
Postnatal sigara maruziyeti	69/289 (23.9)	25/89 (28.1)	0.42
Anne sütü ≤ 6 ay	62/269 (22.2)	22/77 (28.6)	0.31
mAPI: Majör kriter pozitifliği			
Ebeveynde astım	31 (10.5)	13 (14.3)	0.42
Atopik egzama	17 (5.8)	7 (7.7)	0.68
Deri testinde aeroallerjen duyarlılığı	27/202 (13.4)	17/80 (21.3)	0.14
mAPI: Minör kriter pozitifliği			
Soğuk algınlığı olmadan hışıltı	-	15/60 (25)	-
Periferik eozinofili	43/212 (20.3)	23/70 (32.9)	<b>0.04</b>
Deri testinde besin duyarlılığı	12/212 (5.9)	2/80 (2.5)	0.36
Ebeveynde allerjik rinit	19 (6.5)	3 (3.3)	0.38
Son bir yılda şiddetli hışıltı	87 (29.6)	30 (33)	0.54
Son bir yılda sık tekrarlayan hışıltı	95 (32.3)	45 (49.5)	<b>0.003</b>
Son bir yılda steroid gerektiren hışıltı, ortalama (± SD)	0.70 (± 0.75)	0.93 (± 0.84)	<b>0.02</b>

mAPI: Modifiye Astım Prediktif İndeks.

## TARTIŞMA

Okul çağında ve ergenlik döneminde astım tanısı konulan hastaların dörtte üçünde hışıltı atağı üç yaşından önce başlamakta ve hışıltı fenotipi astım gelişimini etkilemektedir<sup>[1,4,8,9]</sup>. Hışıltının ÇTH fenotipinde veya şiddetli karakterde olmasının okul çağında astım gelişimi açısından risk oluşturduğu düşünülmektedir<sup>[4,10]</sup>. Çalışmalar, ÇTH'li olguların bronş biyopsilerinde astımlı hastalara benzer şekilde eozinofilik inflamasyonun olduğunu, epizodik hışıltılı olgulara göre solunum fonksiyon testlerinin daha kötü olduğunu ve inhaler kortikosteroid tedavisine daha iyi yanıt verdiklerini göstermiştir<sup>[5,11-15]</sup>. Şu ana kadar bu iki fenotipin klinik özelliklerini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur<sup>[4,5,16,17]</sup>. Bu nedenle okul öncesi yaş grubunda bu iki fenotipin demografik, klinik ve izlemlerindeki benzerlik ve farklılıkları ortaya çı-

karmayı amaçladık. Çalışmamız okul öncesi yaş grubunda ÇTH'li olgularda, periferik eozinofilinin, sık tekrarlayan hışıltının ve izlemlerinde şikayetlerin devamlılığının daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca ÇTH'li olgular, epizodik hışıltılı olgularla karşılaştırıldıklarında, fenotipin daha az stabil olduğunu ve inhaler kortikosteroid tedavisine daha sık ihtiyaç duyduklarını ortaya çıkarmıştır.

Çalışmalar, ÇTH'li olguların hışıltı ataklarının daha sık ve şiddetli olduğunu göstermiştir<sup>[3,4]</sup>. Benzer şekilde çalışmamızda da, ÇTH'li olguların, hışıltı ataklarının daha sık olduğunu gözlemledik. Şiddetli hışıltı atağı ise epizodik hışıltılı olgulara göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak olgularımızın ortalama 20 aylık izlemleri sonunda atağın sıklığı ve şiddeti açısından, iki fenotip arasında farklılık gözlemedik. Bunun

Tablo 2. Epizodik ve çoklu tetiklenen hışıltı fenotiplerinin tedavi, takip ve fenotiplerindeki değişim

	Epizodik (viral) hışıltı n (%)	Çoklu tetiklenen hışıltı n (%)	p
Tanı anında başlanılan antiinflamatuar tedavi	193 (65.6)	91 (100)	< 0.001
İnhaler kortikosteroid (İKS)	127 (43.7)	75 (82.4)	< 0.001
Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)	115 (39.1)	44 (48.4)	0.11
İKS + LTRA	49 (16.7)	28 (30.8)	0.003
İzlemde sık tekrarlayan hışıltı	30/236 (12.7)	14/78 (17.9)	0.33
İzlemde şiddetli hışıltı	11/236 (4.7)	2/78 (2.6)	0.53
İzlemde steroid gerektiren hışıltı, ortalama (± SD)	0.15 (± 0.42)	0.20 (± 0.49)	0.41
İzlemde antiinflamatuar tedavi	84/236 (35.6)	46/78 (59)	< 0.001
İKS	58/236 (24.6)	39/78 (50)	< 0.001
LTRA	47/236 (19.9)	23/78 (29.5)	0.10
İKS + LTRA	20/236 (8.5)	16/78 (20.5)	0.007
İzlemde şikayetlerin devam etmesi	145/236 (61.4)	60/78 (76.9)	0.01
Fenotipteki değişim			
Aynı fenotip devam ediyor	108/236 (45.8)	25/78 (32.1)	0.04
Fenotipler arasında geçiş*	37/236 (15.7)**	35/78 (44.9)***	0.001

\* Epizodik hışıltının çoklu tetiklenen hışıltıya, çoklu tetiklenen hışıltının da epizodik hışıltıya dönüşmesi.

\*\* Epizodik hışıltı, çoklu tetiklenen hışıltıya dönüşmüş.

\*\*\* Çoklu tetiklenen hışıltı, epizodik hışıltıya dönüşmüş.

kliniğimizde ÇTH'li olguların hepsine ERS'nin okul öncesi hışıltı grubunun önerisi doğrultusunda antiinflamatuar tedaviyi başlanmış olmamızdan kaynaklandığını düşündük. Ayrıca bu sonuç bu fenotipteki hastaların antiinflamatuar tedaviye iyi yanıt verdiklerini desteklemektedir.

Just ve arkadaşları 36 aydan küçük ve son altı ayda üç ve daha fazla hışıltı atağı geçiren 551 hastadan oluşan çalışmalarında, olguları hışıltının fenotipi, şiddeti ve atopi durumuna göre üç kümeye ayırdılar<sup>[3]</sup>. Bu kümeler, hafif epizodik viral hışıltı, nonatopik kontrolsüz hışıltı ve atopik çoklu tetiklenen hışıltı idi. Atopik çoklu tetiklenen hışıltı kümesini diğer kümelerle karşılaştırdıklarında periferik eozinofilinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettiler. Bunun yanı sıra Saglani ve arkadaşları şiddetli hışıltısı olan 41 olguya bronkoskopi yapıp, biyopsi aldılar<sup>[11]</sup>. ÇTH'li olguların biyopsi materyalini epizodik hışıltılı olgular ve kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, bazal membran kalınlığının

anlamlı derecede daha fazla olduğunu ve bazal membran kalınlığı ile eozinofilik inflamasyon arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu tespit ettiler. Turato ve arkadaşları ise ÇTH'li 55 olguda bazal membran kalınlığının ve eozinofil sayısının kontrol grubuna göre belirgin derecede arttığını tespit ettiler<sup>[12]</sup>. Bu çalışmaları destekler şekilde ÇTH'li olgularımızda belirgin bir periferik eozinofili mevcuttu. Bu veriler periferik eozinofilinin, bronşlardaki eozinofilik inflamasyonun göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu durum astımlı hastalara benzer şekilde ÇTH'li olguların hava yollarında kronik allerjik bir inflamasyonun olduğunu akla getirmektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ve daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

Wassall ve arkadaşları okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada, ÇTH'li olguların epizodik hışıltılı olgulara göre daha fazla hışıltı dışı solunum yakınmalarının olduğunu rapor ettiler<sup>[4]</sup>. Yine bu fenotipteki hastalara daha



sık astım tanısı konulduğunu ve astım tedavisi verildiğini bildirdiler. Çalışmamızdaki hasta popülasyonu Wassall ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadan farklı olarak okul öncesi yaş grubunu içeriyordu. Ancak benzer şekilde ÇTH'li olguların izlemlerinde şikayetlerin devam etme ve antiinflamatuvar tedaviye ihtiyaç duyma oranları daha yüksekti. Bu nedenle de ÇTH tanısı konulan olgular yakından takip edilmeli ve düzenli kontrollere gelmeleri sağlanmalıdır.

Çalışmalar hışıltı fenotipinin zaman içerisinde stabil kalmadığını, fenotipler arasında geçiş yapabildiğini göstermiştir<sup>[10,18]</sup>. Çalışmamızda da her iki fenotipin kendi aralarında birbirine geçiş yaptığını gördük. Ancak ÇTH'li olguların epizodik hışıltı fenotipine geçişi daha fazlaydı. Bunun nedenini, ÇTH tanısı koyduğumuz olguların hepsine antiinflamatuvar tedavi başlamış olmamızdan kaynaklandığını düşünüyoruz. Daha önce yapılan çalışmalarda ÇTH'li olgulara başlanan inhaler kortikosteroid tedavisinin, atakların sıklığında ve şikayetlerin devamlılığında belirgin azalma sağlamış olması bu düşüncemizi desteklemektedir<sup>[13,19,20]</sup>. Ayrıca bu sonuçlar, antiinflamatuvar tedavinin hastalığın seyrinde muhtemelen modifikasyon yaptığını akla getirmektedir.

ÇHT'li olguların kendileri ve ebeveynlerinde atopik hastalık sıklığının, hışıltısız olmayan çocuklara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>[4,5]</sup>. Bu iki fenotipin atopik özelliklerini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışmada, ÇTH'li olguların kendilerinde ve ailelerinde allerjik hastalık sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>[3,4,17]</sup>. Çoklu tetiklenen hışıltılı olgularımızda da atopik egzama, ebeveynde astım ve/veya allerjik rinit sıklığı daha fazlaydı.

Çalışmanın geriye dönük olması ve bu nedenle veri kayıplarının olması çalışmamızın kısıtlılığydı. Olgularımızın beşte birine ulaşamadık, yaklaşık dörtte birine deri testi yapılmamıştı ve yaklaşık dörtte birinde de atak sırasında periferik eozinofili bakılmamıştı.

Sonuç olarak; hışıltı fenotipleri klinik özellikleri ve seyirleri açısından birbirinden farklıdır. Çalışmamız ÇTH'li olgularda atakların daha sık olduğunu ve periferik eozinofilinin daha fazla eşlik ettiğini ortaya çıkarmıştır. İzlemlerde de inhaler kortikosteroid tedavisine daha sık ihtiyaç duyduklarını, şikayetlerin devamlılığı ve fenotipler arası geçiş oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med* 1995;332:133-8.
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. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:103-10.
4. Wassall HJ, Devenny AM, Daud Khan S, Ninan TK, Russell G. A comparison of virus-associated and multi-trigger wheeze in school children. *J Asthma* 2005;42:737-44.
5. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:519-26.
6. (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org>
7. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
8. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003;33:573-8.
9. Godden DJ, Ross S, Abdalla M, McMurray D, Douglas A, Oldman D, et al. Outcome of wheeze in childhood. Symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:106-12.
10. Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: high risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr* 2012;171:947-54.

11. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:858-64.
12. Turato G, Barbato A, Baraldo S, Zanin ME, Bazzan E, Lokar-Oliani K, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:476-82.
13. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Bohmer SJ, Szefer SJ. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
14. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1997;315:858-62.
15. Alyamaç Dizdar E, Saçkesen C. Hışıltılı çocuklarda inhale steroid kullanımı. *Asthma Allergy Immunol* 2007;5:22-5.
16. Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Malmström K, Malmberg LP, Makela MJ. Symptom-based classification of wheeze: how does it work in infants? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1111-2.
17. Tagiyeva N, McNeill G, Russell G, Helms P. Two main subtypes of wheezing illness? Evidence from the 2004 Aberdeen schools asthma survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:7-12.
18. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56-60.
19. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:126-31.
20. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:14-20.