

# Tekrarlayan Bronşioliti/Hışıltısı Olan Okul Öncesi Çocuklarda İmmünglobulin Düzeylerinin Hışıltı Fenotiplerine Göre Değerlendirilmesi

## Evaluation of Immunoglobulin Levels According to Wheezing Phenotypes in Preschool Children With Recurrent Wheezing/ Bronchiolitis

Burcu KÖKSAL, Özlem YILMAZ ÖZBEK

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Tekrarlayan bronşiolit/hışıltı okul öncesi dönemde sık görülmektedir. Epizodik hışıltı ve çoklu tetikleyici hışıltı fenotipleri tanımlanmıştır. Çalışmamızın amacı, epizodik hışıltı (EH) ve çoklu tetikleyici hışıltısı (ÇTH) olan çocukların immünglobulin düzeylerinde fark olup olmadığını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Tekrarlayan bronşiolit/hışıltısı olan 4 yaş altındaki son bir yılda en az 3 bronşiolit/hışıltı atağı geçirmiş olan çocuklar çalışmaya alındı. Hastalar fenotiplere göre epizodik ve çoklu tetikleyici hışıltı olarak iki grupta incelendi. Eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, immünglobulin (Ig) A, G, M düzeyleri kayıt edildi.

**Bulgular:** Tekrarlayan bronşioliti/hışıltısı olan 86 çocuk (55 erkek, 31 kız) çalışmaya alındı. IgA düzeyi EH (43.3±35 mg/dl) olan grupta ÇTH grubuna (74.1±45.1 mg/dl) göre daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ). IgG düzeyi de EH grubunda (565.4±173.7 mg/dl) ÇTH grubuna (769.9±198.8 mg/dl) göre daha düşüktü ( $p<0.001$ ). İmmünglobulin düşüklüğü sıklığı EH grubunda ( $n=12$ , %37.5) ÇTH grubuna ( $n=4$ , %7.4) göre daha fazlaydı ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Tekrarlayan bronşiolit/hışıltısı olan çocuklarda immünglobulin düzeylerine bakılmalı ve takip edilmelidir. Epizodik hışıltıda immünglobulin seviyelerindeki düşüklüğün de enfeksiyon sıklığını artırarak hışıltıya yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Astım, Bronşiolit, İmmünglobulinler, Fenotip, Hışıltı

### ABSTRACT

**Objective:** Recurrent bronchiolitis/wheeze is frequent in preschool children. Episodic viral wheeze (EVW) and multitrigger wheezing (MTW) phenotypes have been described. Our aim was to evaluate whether immunoglobulin levels differ in children with episodic and multitrigger wheezing.

**Material and Methods:** Children  $\leq 4$  years of age with the history of at least three episodes of acute bronchiolitis/wheeze during the last 12 months included in study. Patients were evaluated according to wheezing phenotypes as episodic and multi-trigger wheezing. Eosinophil count, eosinophil %, IgA, G, M levels were recorded.

**Results:** 86 (55 male, 31 female) children with recurrent bronchiolitis were included in study. IgA levels in EVW group (43.3±35 mg/dl) were found lower than MTW group (74.1±45.1) ( $p<0.001$ ). IgG levels were also lower in EVW group (565.4±173.7 mg/dl) than MTW group (769.9±198.8 mg/dl) ( $p<0.0001$ ). Frequency of children having low immunoglobulin levels was higher in EVW group ( $n=12$ , %37.5) than MTW group ( $n=4$ , %7.4) ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Immunoglobulin levels in children with recurrent bronchiolitis/wheeze should be evaluated and should be followed. We think that lower immunoglobulin levels in children with EVW may also increase infections that cause tendency to wheezing.

**Key Words:** Asthma, Bronchiolitis, Immunoglobulins, Phenotypes, Wheezing

## GİRİŞ

Okul öncesi dönemde tekrarlayan bronşiolit sık görülmektedir. Okul öncesi prevalans %40'ı bulmaktadır (1). Üç yaş altındaki çocukların yaklaşık üçte biri en az bir kez bronşiolit atağı geçirmektedir. Bronşiolitin en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, reaktif hava yolu hastalığı, astım, prematürite, gastrointestinal hastalıklar, nöromuskuler hastalıklar, immün yetersizlik, kistik fibroz ve trakea özefageal fistül gibi anatomik sorunlar risk gruplarını oluşturmaktadır.

İmmünglobulin düşüklüğü olan çocuklarda sıklıkla sinüzit, otitis media, bronşiolit gibi tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir (2). İmmünglobulin düşüklüğü olan çocuklarda en sık başvuru nedeninin tekrarlayan bronşiolit olduğu gösterilmiştir (3). Tekrarlayan bronşioliti olan çocuklarda immünglobulinler de tam kan sayımı, akciğer grafisi ve ter testi gibi istenmesi gereken ilk tetkiklerdendir.

Okul öncesi tekrarlayan bronşioliti olan çocukların bazılarında daha sonraki yaşlarda astım gelişebilmektedir (4). Ancak hangi tekrarlayan bronşioliti olan çocuğun astım geliştireceğinin önceden tahmin edilmesi kolay olmamaktadır. Tanı ve takip kolaylığı açısından tekrarlayan hışılı olan çocuklar için hışılı fenotipleri ve astım prediktif indeksi tanımlanmıştır. Epizodik hışılı (EH) ve çoklu tetikleyici hışılı (ÇTH) için genetik faktörler ve atopi sorumlu tutulmaktadır. Epizodik hışılı olan çocuklarda sadece viral enfeksiyonlar sırasında hışılı atağı olurken, çoklu tetikleyici hışılı olan çocuklarda viral enfeksiyonlar dışında da egzersiz, ağlama, sigara gibi faktörlere bağlı olarak hışılı atağı gelişmektedir (5). Epizodik hışılı olan çocukların çoğunda bu durum geçicidir. ÇTH'da ise okul çağında da devam edebilmektedir.

Çalışmamızın amacı tekrarlayan bronşioliti olan çocukların immünglobulin düzeylerini değerlendirmek, epizodik hışılı ve çoklu tetikleyici hışılı olan çocukların immünglobulin düzeylerinde fark olup olmadığını belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında Çocuk Alerji Bölümü'ne başvuran 4 yaş altındaki ve son bir yılda en az üç bronşiolit atağı geçirmiş çocuklar alındı. Son üç ay içerisinde hışılı atağı geçirmemişlerdi ve tekrarlayan bronşiolit dışında hastalıkları yoktu. Çalışmaya katılan çocuklar fenotiplere göre viral tetikleyici hışılı/epizodik hışılı ve çoklu tetikleyici hışılı olarak iki grupta incelendi. Sadece viral enfeksiyonlar sırasında hışılı olan çocuklar viral tetikleyici hışılı grubuna (epizodik hışılı), viral enfeksiyon dışında da semptomu olan ve gülme, ağlama ve egzersiz ile de hışılı olan çocuklar çoklu tetikleyici hışılı grubuna alındı. Kronik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların retrospektif olarak yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı, laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, kanda eozinofil sayısı ve yüzdesi, CRP, IgA, G, M ve total IgE düzeyleri) kayıt edildi. Tam kan sayımı hemocytometer (Abbott Cell-Dyn Ruby system, Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) cihazı ile, immünglobulinler turbidimetrik yöntem ile (Architect C8000, Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ve CRP (Alinity CC, Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) turbidimetrik yöntem ile çalışılmıştı.

İmmünglobulin düzeylerinin yaşa göre olması gereken sınırları değerlendirilerek Ig düzeylerinde düşüklük olup olmadığı belirlendi (6). IgA, M ve G değerleri 2 standart sapma altında ise düşük kabul edildi (6).

Hastalar ayrıca astım prediktif indeks (API) pozitifliğine göre değerlendirildi (7). Modifiye API (mAPI) kullanıldı. Bir majör veya iki minör kriter pozitif ise mAPI pozitif kabul edildi. Major mAPI kriterleri; ebeveynde astım, çocukta doktor tanılı atopik egzema, aeroalerjen duyarlılığı olması, minor mAPI kriterleri ise soğuk algınlığı olmadan hışılı, periferik eozinofili ( $\geq 4$ ) ve besin alerjen duyarlılığı olmasını içermektedir (8). Çalışma Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (KA18/227).

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 18 kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ShapiroWilks) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanıldı. Normal dağılan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda student t-test, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Mann-Whitney U test kullanıldı. Oran karşılaştırılmasında ise Kikare testleri kullanıldı. p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Tekrarlayan bronşioliti olan 4 yaş altındaki son bir yılda en az 3 bronşiolit atağı geçirmiş olan 86 çocuk çalışmaya alındı. Çocukların 32'sinde (%37.2) EH ve 54'ünde (%62.8) ÇTH vardı. Çalışmaya katılan çocukların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların Ig düzeyleri yaşa göre değerlendirildiğinde düşüklük saptanan 16 vaka (%18.6) vardı.

Hastalar immünglobulin düzeylerine göre karşılaştırıldığında IgA düzeyi EH (43.3±35 mg/dl) olan grupta ÇTH grubuna (74.1±45.1 mg/dl) göre daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ) (Şekil 1). IgG düzeyi de EH grubunda (565.4±173.7 mg/dl) ÇTH grubuna (769.9±198.8 mg/dl) göre daha düşüktü ( $p<0.001$ ) (Şekil 2). İki grup arasında IgE düzeyleri karşılaştırıldığında fark yoktu. EH olan çocukların IgM düzeyi (86.8±38.2 mg/dl) ÇTH grubuna (102.1±36.7 mg/dl) göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0.07$ ) (Tablo II).

**Tablo I.** Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların hisilti fenotiplerine göre demografik özellikleri.

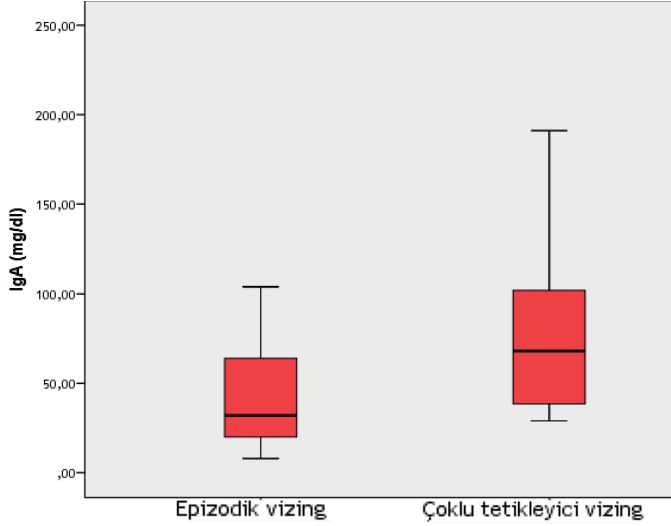
	Epizodik Hisilti	Çoklu Tetikleyici Hisilti	
n	32	54	p
E/K	20/12	35/19	0.010
Yaş(yıl)*	2.2±0.9 1-4	2.6±0.9 1-4	0.001
Hastalık süresi (ay)*	19.2±10.1 3-36	16.8±9.2 3-42	0.032
İlk bronşiolit (ay)*	8.5±5.5 2-24	15.4±9.5 2-36	<0.001
Atak sayısı/yıl*	4.7± 1.3 3-8	4.7± 1.4 3-10	0.089
Atopik dermatit	8	4	0.002
Besin alerjisi	2	4	
Deri prik testi	6	34	<0.001
Atopi	5	36	<0.01
Sigara	1	6	0.023
Evde hayvan	3	6	0.072
Ailede alerji	19	32	0.081
Ailede astım	10	15	0.037
API pozitif	12	36	0.004

**API:** Astım prediktif indeksi; **Sonuçlar n değerleri veya \*ortalama±SD, min-max olarak ifade edilmiştir.**

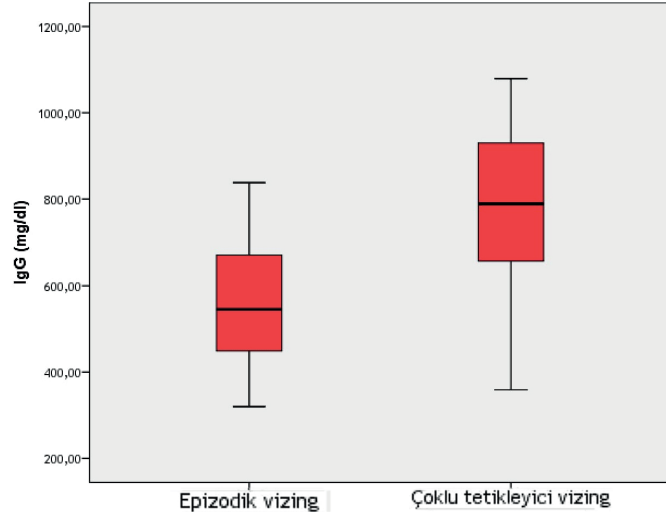
**Tablo II.** Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların hisilti fenotiplerine göre laboratuvar bulguları.

	Epizodik Hisilti	Çoklu Tetikleyici Hisilti	p
IgA (mg/dL)	43.3±35 8-173	74.1± 45.1 29-223	<0.001
IgM (mg/dL)	86.8± 38.2 31-212	102.1± 36.7 35-211	0.007
IgG (mg/dL)	565.4± 173.7 228-922	769.9± 198.8 299-1307	<0.001
IgE (IU/ml)	44.2± 69.1 1.4-284	79.5 ±118.4 1.1-675	0.014
Hb (g/dL)	12± 1.3 10-15.6	12±0.9 10-14	0.099
Lökosit (10 <sup>3</sup> /µL)	9200±2772 6500-14000	9137±2725 4450-15000	0.092
Total eozinofil (10 <sup>3</sup> /µL)	272.2±174.7 16-613	260.1±221.7 18-945	0.081
Eozinofil (%)	2.9±1.6 0.2-6	2.8±2.2 0.2-11	0.084
Trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> /µL)	328153.8±76624.6 145000-461000	355577.8±116229.3 184000-647000	0.029
CRP (mg/L)	3.3±4.9 0.1-16	3.8±6.5 0.1-32	0.075

**Sonuçlar ortalama±SD, min-max olarak ifade edilmiştir.**



**Şekil 1.** IgA düzeylerinin hışıltı fenotiplerine göre karşılaştırılması



**Şekil 2.** IgG düzeylerinin hışıltı fenotiplerine göre karşılaştırılması

İmmünglobulin düşüklüğü sıklığı EH grubunda (n=12, %37.5) ÇTH grubuna (n=4, %7.4) göre daha fazlaydı ( $p<0.001$ ). EH grubunda IgA düşüklüğü olan 4, IgG düşüklüğü olan 11 ve IgM düşüklüğü olan 4 hasta vardı. ÇTH grubunda ise IgG düşüklüğü olan 3, IgM düşüklüğü olan 1 hasta vardı ve IgA düşüklüğü olan hasta yoktu.

Epizodik hışıltılı çocukların ( $8.5\pm 5.5$  ay) ilk bronşiolit yaşı ÇTH grubuna ( $15.4\pm 9.5$  ay) göre daha düşük bulundu ( $p<0.01$ ) (Tablo I).

Yaşa göre immünglobulin düşüklüğü olan çocuklar gruplardan çıkarılıp tekrar değerlendirildiğinde EH grubundaki çocukların IgG düzeyleri ( $655.5\pm 128.5$  mg/dl) ÇTH grubundakilere ( $799.4\pm 173.1$  mg/dl) göre daha düşüktü ( $p<0.001$ ). IgA düzeyleri karşılaştırıldığında ise EH ve ÇTH grupları arasında fark yoktu ( $57.8\pm 36.8$  mg/dl vs.  $75\pm 46.1$  mg/dl).

Onbir (%12.7) çocukta atopik dermatit hikayesi vardı. 6 (%6.9) çocukta besin alerjisi vardı.

Hastalar mAPI pozitifliğine göre karşılaştırıldığında API pozitif (n=48) ve API negatif (n=38) olan gruplar arasında IgA, G, M ve total IgE düzeyleri açısından fark görülmedi.

## TARTIŞMA

Astım, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Son yıllarda astım sıklığı artmıştır. Astımı olan çocukların çoğunun hayatlarının ilk yıllarında semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ancak astım tanısını koymak okul öncesi çocuklarda zordur. Öncelikle diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Okul öncesi yaş grubunda astımın ilk bulguları çoğunlukla tekrarlayan bronşiolit/hışıltı olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer taraftan her tekrarlayan hışıltısı olan çocuk astım değildir (9). Tekrarlayan bronşioliti/hışıltısı olan çocukların hangilerinin astım olacağını

tahmin etmek klinisyenler için kolay olmamaktadır. Bu çocukların tanılarının konulması, takip ve tedavilerinin belirlenebilmesi için hangi çocuğun astım hangisinin astım olmadığını ayırt edilmesi önem taşımaktadır (10,11). Bu nedenle okul öncesi çocuklarda astım için risk faktörleri ve hışıltıya yatkınlığın nedenlerinin araştırıldığı çalışmalar ilgi çekmektedir (12,13).

Çocukların bazılarında sadece viral enfeksiyonlarla hışıltı olurken, bazılarında viral enfeksiyonlara ek olarak alerjen, sigara, parfüm ve egzersiz gibi etkenlerle hışıltı atakları olabilmektedir (14,15). Bu farklılık için birçok hastalıkta olduğu gibi ilk başta genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (16). Ancak genetik faktörlerin hangi mekanizmalarla bu farklılıklara neden olduğu araştırma konusudur ve birçok çalışma ile altta yatabilecek nedenler aydınlatılmaya çalışılmaktadır (3,4,17). Viral enfeksiyon sırasında bronşlarda aşırı cevap sonucu hışıltı oluşması genetik faktörlerle açıklanabilmektedir. Bu iki grubun viral enfeksiyonlar sırasında da sitokin cevaplarının farklı olduğu düşünülmektedir (18,19). Ancak genetik faktörlerin neden olduğu farklı mekanizmalar da olabilir. Epizodik hışıltısı olan çocuklarda sadece viral enfeksiyon ile hışıltı olurken, çoklu tetikleyici hışıltısı olan çocuklarda olduğu gibi diğer etkenlerle karşılaşıldığında da hışıltı olması immün cevaptaki farklılıklar ile açıklanabilir. Biz de çalışmamızda sadece viral enfeksiyonlarla hışıltısı olan çocukların çoklu tetikleyici hışıltısı olan çocuklara göre IgA ve IgG düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık. Bu sonuç da viral enfeksiyonlar sırasında tekrarlayan hışıltıya yatkınlığı açıklayacak nedenlerden biri olabilir. Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda fenotiplere göre immünglobulin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda sadece viral enfeksiyonlarla hışıltı atakları olan çocukların IgA ve IgG değerlerinin çoklu tetikleyici hışıltılı çocuklara göre daha düşük olmasıyla birlikte immünglobulin düşüklüğü sıklığının EH grubunda ÇTH grubuna göre daha fazla olduğu da saptandı.

Bu sonuçlar epizodik hişiltısı olan çocuklarda hişiltıya yatkınlığın gelişmesinde immünglobulinlerin de önemli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda epizodik hişiltılı çocukların ilk bronşiolit yaşının ÇTH çocuklara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızla uyumlu olarak bazı yayınlarda da benzer sonuçlar olduğu tespit edilmiştir (20,21).

Hişiltıların büyük çoğunluğu viral enfeksiyonlar sırasında gelişmektedir (22,23). ÇTH olan çocuklarda viral enfeksiyon dışında da hişiltı ataklarının olması genetik, bronşial aşırı duyarlılık ve atopi gibi başka faktörlerin rol aldığını desteklemektedir. ÇTH'lı çocuklarda bronşlarda süregelen inflamasyon olduğu veya inflamasyon daha şiddetli olduğu için hava yollarının daha duyarlı olması nedeniyle hava kirliliği, soğuk hava, sigara gibi çevresel faktörler, egzersiz, gülme, alerjen, iritan gibi faktörlerle de hişiltı oluşmaktadır.

Epizodik hişiltısı olan çocuklarda sadece viral enfeksiyonlarla tetiklenen vizing görülmektedir ve büyük çoğunluğunda yaşla birlikte şikayetler azalmaktadır veya geçmektedir. Epizodik hişiltı grubunda ÇTH grubuna göre Ig A ve Ig G değerlerinin daha düşük olması ve epizodik hişiltısı olan çocukların daha erken yaşlarda bronşiolit ataklarının başlaması, bu gruptaki çocuklarda immünglobulin düşüklüğüne bağlı olarak daha erken yaşlarda bronşiolit ataklarının başlamış olabileceğini ve sadece enfeksiyonlarla bronşiolitin/hişiltının tetiklendiğini düşündürmüştür.

Epizodik hişiltı sıklığı genelde yaş büyüdükçe azalmaktadır. İmmünglobulin seviyeleri düşük olan çocuklarda yaşla birlikte immünglobulin seviyelerinin artmasıyla da enfeksiyon riskinin ve hişiltı sıklığının azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmüştür. ÇTH'da ise farklı genetik faktörler etkili olduğundan yaş büyüye de viral enfeksiyonlarla hişiltı devam edebilmektedir. EH için genetik faktörlerin yanında immünglobulin düşüklüğünün de hişiltıya olan yatkınlığa katkıda bulunduğu ancak ÇTH için bu durumun söz konusu olmadığı söylenebilir.

Tekrarlayan bronşioliti olan çocuklarda akciğer grafisi, tam kan sayımı, total lenfosit, total nötrofil sayısı, IgA, IgG, IgM düzeyleri ve ter testi yapılması gereken bazal tetkiklerdir. Altta yatabilecek gastroözofageal reflü, kistik fibroz, kalp hastalığı ve diğer konjenital hastalıklar hikaye, fizik muayene ve/veya yapılacak tetkiklerle ekarte edildikten sonra hastalar takibe alınmalıdır.

Tekrarlayan bronşioliti olan çocukların bir kısmında astım gelişebilmektedir. Okul öncesi dönemde hangi çocuklarda astım gelişeceğini belirlemek güç olmaktadır. Astım prediktif indeks pozitifliğinin olması da çocukluk çağı astımının tahmininde yardımcı olmaktadır. Çalışmamızda, astım prediktif indeksi pozitif olan çocukların immünglobulin düzeyleri ile negatif olanlar arasında fark bulunamamıştır. Bu sonuç, immünglobulin düzeylerinin astım gelişimini öngörmede faydalı olmadığını gösterebilir.

Atopi varlığı, immün cevaptaki farklılıklar, hava yolu fonksiyonu ve çocukluk çağı astımı arasındaki ilişkiler oldukça karmaşık olmakla birlikte henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Tekrarlayan hişiltısı

olan çocuklarda fenotiplere göre immünglobulin düzeylerinin de farklı olduğu görülmüştür. Özellikle EH'lı çocuklarda genetik olarak enfeksiyon sırasında hişiltıya yatkınlık olsa da düşük immünglobulin değerlerinin de bu duruma katkıda bulunduğunu desteklemektedir. İmmünglobulinler yükselmeye ve bağışıklık sistemi olgunlaşmaya başladıkça hişiltı sıklığının azalması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç olarak, viral enfeksiyonlarla tetiklenen hişiltısı olan çocukların immünglobulin A ve G düzeylerinin ÇTH'lı çocuklara göre daha düşük bulunması EH fenotipine sahip çocukların hişiltıya yatkınlığını açıklayabilecek faktörlerden biri olduğunu gösterebilir. Tekrarlayan bronşioliti olan çocuklarda immünglobulin düzeylerine bakılmalı ve takip edilmelidir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## 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. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. J Clin Immunol 2006;26:7-11.
3. Kocacık Uygun DF, Filiz S, Yeğin O. Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemi ön tanılı olgularımızın değerlendirilmesi. J Pediatr Res 2015;2:128-33.
4. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WS, Martinez FD, et al. Tuscon Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:661-75.
5. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing. Eur Respir J 2008;32:1096-110.
6. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Serum immunoglobulin levels with turbidimetric method in healthy Turkish children and adults. Turkish J Pediatr Dis 1996;39:649-56.
7. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. J Allergy Clin Immunol 2010;126:212-6.
8. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF. 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.



9. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-8.
10. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:325-31.
11. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-25.
12. Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Malmberg LP, Sundvall J, Pelkonen AS, et al. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:227-31.
13. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, et al. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:116-25.
14. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, Hansbro PM. Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions. *Pharmacol Ther* 2008;117:313-53.
15. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
16. Nwokoro C, Grigg J. Preschool wheeze, genes and treatment. *Paediatr Respir Rev* 2018;28:47-54.
17. Yao W, Barbe-Tuana FM, Llapur CJ, Jones MH, Tiller C, Kimmel R, et al. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:483-8.
18. Sarria EE, Mattiello R, Yao W, Chakr V, Tiller CJ, Kisling J. Atopy, cytokine production, and airway reactivity as predictors of pre-school asthma and airway responsiveness. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:132-9
19. Rothers J, Halonen M, Stern DA, Lohman IC, Mobley S, Spangenberg A, et al. Adaptive cytokine production in early life differentially predicts total IgE levels and asthma through age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:397-402.
20. İnal A, Kendirli SG, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB. Hışılı çocuklarda etioloji: dört yıllık verilerimiz. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009;3:24-30.
21. Topal E, Bakırtaş A, Yılmaz Ö, Ertoy Karagöl İH, Arga M, Demirsoy MS, et al. Okul öncesi yaş grubunda iki ana hışılı fenotipi: Benzerlikleri, farklılıkları ve klinik seyirlerinin karşılaştırılması. *Asthma Allergy Immunol* 2012;10:121-8.
22. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
23. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.