

Tekrarlayan Hışıltı Yakınması ile Başvuran Çocuğa Akılcı Yaklaşım

Logical Approach to a Patient Presenting with Recurrent Wheezing

Öz

Tekrarlayan hışıltı yakınması çocukluk çağının en sık karşılaşılan solunum problemlerinden biridir. Hayatın ilk 3 yılında her üç çocuktan biri hışıltı atağı geçirmektedir. 5 yaşından küçük çocuklarda sıklıkla tekrarlayan hışıltı görülür. Çocukluk çağında tekrarlayan hışıltı, sıklıkla tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir. Hışıltının farklı patofizyolojik mekanizmalara bağlı gelişebilen, çeşitli tetikleyicilerle ve farklı klinik seyirleri olabilen fenotipleri bulunmaktadır. Dolayısıyla, bu yaş grubunda hışıltı, oldukça heterojen bir durumdur. Hışıltı her zaman astımı öngörmez; pek çok solunum yolu probleminde görülebilir. Tekrarlayan hışıltı yakınması olan hastalarda ayırıcı tanı yapılması ve astım gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi prognozu öngörmek için oldukça önemlidir. Bu makalede tekrarlayan hışıltı yakınması olan bir olgu ile hışıltılı çocukta ayırıcı tanısı, astım gelişimi için risk faktörleri, prognoz ve tedavi incelenecektir.

Abstract

Recurrent wheezing is one of the most common respiratory problems of childhood. One third of the children has a wheezing attack in the first three years of life. Recurrent wheezing is usually related with recurrent upper respiratory tract infections in children. Wheezing has phenotypes which occurs with different pathophysiologic mechanisms. These phenotypes can have different outcomes and triggers. As a result wheezing is a heterogen situation, in this age group. Wheezing doesn't predict asthma everytime, it can be seen with a lot of respiratory problems. Making differential diagnosis for patients with recurrent wheezing and defining asthma risk factors is important for predicting the prognosis. In this article a case with recurrent wheezing, differential diagnosis in wheezy infant, risk factors for asthma development, prognosis and treatment will be reviewed.

Olgu

3.5 yaşında kız hasta, iki gün önce burun akıntısı, kuru öksürük ve hırıltılı solunum şikayetleri başlayan hasta, gece olan hırıltılı solunum ve öksürük yakınması nedeniyle acil servise başvurmuş. Fizik muayenesinde solunum sisteminde iki taraflı ekspiryum uzunluğu ve sibilan ronküsleri mevcut, solunum sayısı: 48/dk, kalp tepe

Dr. Öğr. Üyesi Nurşen Çiğerci
Günaydın

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü,

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Nurşen Çiğerci
Günaydın

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü,
Süleymanpaşa, Tekirdağ

Tel/phone: +90 282 250 50 00

mail: drnursen@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Tekrarlayan hışıltı, çocuk, akılcı yaklaşım

Keywords:

Recurrent wheezing, children
Logical approach

Geliş Tarihi - Received

14/01/2019

Kabul Tarihi - Accepted

17/02/2019

atımı: 114/dk SpO2:%95 olan hastanın diğer sistem muayeneleri olağan saptanmış. Acilde 3 doz inhaler salbutamol, 1 doz budesonid inhaler ve prednisolon 1 mg/kg intravenöz verilen hastanın solunum bulgularında belirgin gerileme olmamış. Hastaneye yatışı yapılarak beş gün inhaler tedavi verilmiş, sonrasında ayaktan beş gün inhaler tedaviye devam edilmiş. Solunum bulguları gerileyen, öyküsünde tekrarlayan hışıltı atakları olan hasta çocuk alerji polikliniğine yönlendirilmiş.

Hışıltı ve Hışıltılı Çocuk Ne Demektir?

Hışıltı çocukluk çağının en sık görülen solunum semptomlarından biridir. Hayatın ilk 3 yılında her üç çocuktan biri hışıltı atağı geçirmektedir (1,2). 5 yaşından küçük çocuklarda sıklıkla tekrarlayan hışıltı görülür (3). Primer hastalığa bağlı enflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödemin neden olduğu hava yollarındaki daralma sonucu duyulan müzikal karakterde ekspiratuvar bir sestir; ancak hava yolu obstrüksiyonun şiddetli olduğu durumlarda inspiryumda, daha ağır vakalarda stetoskop olmadan da duyulabilir (4). Ailelerin hışıltıyı anlamasında farklılıklar olabilir; bu nedenle doktor tarafından alt hava yolları ile ilişkili hışıltının doğrulanması gerekir (5). Hışıltılı çocuk terimi ise hışıltı atağının 3'ten fazla olması durumunda kullanılır. Çocukluk çağında tekrarlayan hışıltı, sıklıkla tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir (6). Hışıltılı çocukta ayrıntılı öykü ve sistemik muayene ile birlikte ilgili laboratuvar tetkikleri yapılarak ayırıcı tanısal yaklaşım yapılır.

Bu Hastada Öyküde Hangi Durumlar Sorgulanmalıdır?

Hastanın öyküsünde yakınmalarının başlama zamanı, sıklığı, mevsimsel veya çevresel faktörlerle ilişkisi, ataklar arasında yakınma varlığı, eşlik eden şikayetler, besin alımı ile ilişkisi, inhaler tedavi süresi, hastane yatışı öyküsü, atopi, akrabalık öyküsü, ailede alerjik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Bu hastanın özgeçmişinde; term normal spontan doğum ile doğmuş, prenatal ve postnatal dönemde özellik yoktu. 6 ay sadece anne sütü almış, sonrasında ek gıda ile birlikte 15 aylık olana kadar anne sütü almaya devam etmiş. Aşılardan aşı takvimine uygun yapılmış. Öncesinde hiçbir yakınması olmayan hastanın, 15 aylıkken başlayan kış mevsiminde 5-6 kez olan ve ateş, burun akıntısı yakınmalarının bazen eşlik ettiği solunum sıkıntısı atakları nedeniyle inhaler tedavi öyküsü mevcut. Besin alımı ile ilişkili yakınması yok. Evde bakılan ve kalabalık aile ortamı olmayan hastada oyun oynarken ve aktiviteyle olan öksürük yakınması ile ataklar arasında devam eden gece öksürüğü şikayeti de var. Bu şikayetler-

le lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) başlanmış olan hastanın izleminde üç ay içinde üç kez solunum sıkıntısı nedeniyle inhaler kullanım öyküsü mevcut. Soygeçmişinde akrabalık yok, tek çocuk. Anne baba sigara içmiyor. Anne doktor tanılı astım nedeniyle tedavi alıyor.

Fizik bakıda Hangi Bulgulara Dikkat Etmek Gerekir?

Fizik bakıda sistemik muayene yapılması ve eşlik edebilecek bulgular açısından değerlendirilmesi önemlidir. Solunum sisteminde dispne, ekspiryum uzaması, wheezing, yaygın sibilan ronküs varlığı değerlendirilmelidir. Bu hastanın atak olmadığı dönemde fizik bakısında akciğer sesleri olağan, sistemik muayenesi normal idi. Büyüme gelişme geriliği yoktu (tartı:15 kg, 50.p ve boy:100 cm, 50-75.p).

Hışıltılı Çocuk Tanısında Yardımcı Testler Nelerdir?

Laboratuvar tetkikleri tanıda yardımcıdır; ancak ilk 3 yaşta tanı için yeterli kriterler belirlenememiştir.

a. Atopi Testleri: Alerjen duyarlılığın değerlendirilmesi için alerjen deri prik testleri ve alerjen spesifik IgE testleri yapılır.

b. Akciğer Grafisi: Ayırıcı tanıda kronik akciğer hastalıkları, konjenital lobar amfizem v.b hastalıklar, pulmoner enfeksiyonlar, tüberküloz gibi hastalıkların değerlendirilmesi için yapılır.

c. Solunum Fonksiyon Testleri: Beş yaşından küçük çocuklarda tekrarlanabilir ekspiratuvar solunum manevralarını yapma yetenekleri sınırlı olması nedeniyle solunum fonksiyon testleri ile bronş provokasyon testleri astım tanısında büyük rol oynamaz. Ancak 4-5 yaşlarındaki çocuklara deneyimli bir teknisyen tarafından teşvik edici görsellerle kabul edilebilir spirometri testleri yapılabilir.

d. Fraksiyonel Ekshale Nitrik Asit (FENO)

Ölçümü: Tidal solunum sırasında küçük çocuklarda ölçülebilir ve 1-5 yaşa uygun referans aralığına göre değerlendirilir. Tekrarlayan hışıltı veya öksürük yakınması olan okul öncesi çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu(ÜSYE)'den 4 hafta sonra yükselmiş FENO, okul çağında doktor tanılı astımı öngörebilir (7). FENO testi yaygın olarak kullanılmaz (8). Bu hastanın laboratuvar tetkiklerinde; Htc:%34, lökosit:11400/µl: %32 nötrofil, %56 lenfosit, %8 eosinofil, %4 monosit. Biyokimyasal parametreleri normal. immunglobulin değerleri yaşına göre normal sınırlarda idi (IgG: 800 mg/dl, IgM:80 mg/dl, IgA:70 mg/dl). 18 aylıkken yumurta be-

yazı ve yumurta sarısı spIgE değeri sınırdan pozitif olan ancak yumurta alımını tolere edebilen hastanın atopi açısından 3.5 yaşında bakılan T. IgE:587 kU/l yüksek, inhalan panel alerjen spesifik IgE:13.4 (3+) kuA/l. Deri prik testi(DPT) ve spesifik IgE testinde besin ile duyarlılık yok, dermatofagoid(akar) duyarlılığı mevcut. (DPT: dermatophagoides farinae:8 mm, dermatophagoides pteronyssinus:9 mm, dematogoides pt. spIgE: 8,5 Kua/l, dermatofagoides fr. spIgE: 9.8 Kua/l). Hışıltı atağı sırasında çekilen akciğer grafisinde iki taraflı havalanma artışı, interkostal aralıkta artış ve diyafragmada düzleşme mevcut; infiltrasyon yok, hiler dolgunluk yok. Öyküsünde tekrarlayan hışıltı yakınması olan, periferik kanda eosinofili saptanan, alerjen duyarlılığı olan, annede doktor tanılı astım yakınması olan hasta hışıltılı çocuk tanısı ile izleme alınarak ayırıcı tanısall yaklaşım yapıldı.

Tablo 1. Tekrarlayan Hışıltılı Çocuk Ayırıcı Tanısı

Süt çocukluğu Dönemi	Çocukluk Çağında:
-Solunum yolu enfeksiyonları	-Enfeksiyonlar
*Viral (Respiratuar sinsitial virüs-RSV, rinovirus, adeno virus, parainfluenza tip 3 v.b)	-Astm
*Bakteriyel (Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumonia)	-Hava yolu malazileri (laringomalazi, bronkomalazi)
*Atipik nedenler (mycobacterium tuberculosis)	-Yabancı cisim aspirasyonu
-İmmün yetmezlikler	-Mukosilier klirens bozuklukları:
-Reaktif hava yolu hastalığı (astım)	*Primer siliyer diskinezi
	*Kistik fibrozis
	*Bronşektazi
-Bronkopulmoner displazi (BPD)	-Lenfadenopati
-Mukosilier klirens bozuklukları:	Adölesan Dönemi:
* Primer siliyer diskinezi	-Enfeksiyonlar
*Kistik fibrozis	-Astm
*Bronşektazi	-Kistik fibrozis
-Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH)	-Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖR)
-Bronşiolitis obliterans	-Primer siliyer diskinezi
-Konjenital malformasyonlar:	-Bronşektazi
*Trekeoözefageal reflü	-Endobronşial tüberküloz
*Larenks, trekea ve/veya bronşların malazisi	-Vokal kord disfonksiyonu
*Larinfeal kleft, web	-Lenfadenopati, kitle
*Trekeal stenoz, aberan trekeal bronş	-Çevresel etmenler
*Vasküler anomaliler	
* Mediastinal kitle veya lenfadenopatiler	
*Kistik adenoid malformasyonu	
*Konjenital lobar amfizem	
* Pulmoner sekstrasyon v.b	
-Yutma disfonksiyonu	
-Yabancı cisim aspirasyonu	

Hışıltılı çocuk ayırıcı tanısall yaklaşımı nasıl yapılır?

Tekrarlayan hışıltılı çocuk ayırıcı tanısındaki hastalıklar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bu olguda hışıltılı çocuk ayırıcı tanısall hastalıklar değerlendirildiğinde:

1.Tekrarlayan Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarında; sıklıkla öksürük şikayeti olması, 10 günden kısa süreli burun akıntısı, enfeksiyon olmadığı dönemde yakınmasının olmaması ve genellikle hışıltının hafif olması beklenir (6). Bu hastada da kısa süreli ÜSYE bulgularının eşlik ettiği hışıltı atakları var; bununla birlikte ataklar arasında yakınması ve atopi öyküsü var.

2.İmmün yetmezlik; sık enfeksiyon öyküsü olmayan, akrabalık olmayan, ağızda pamukçuk, ishal gibi yakınmaları olmayan ve laboratuvar testlerinde lenfosit ve nötrofil sayıları normal, immünglobulin düzeyleri yaşla uyumlu olan hastada ön planda immün yetmezlik düşünülmedi.

3. Astım; beş yaşından küçük çocuklarda tekrarlayan veya persistan olup geceleri artabilen, hışıltı veya nefes darlığı şikayetinin eşlik edebildiği, non produktif öksürük şikayeti olması (öksürük yakınması gülme, ağlama, egzersiz, sigara gibi iritanlarla tetiklenir); açıkça solunum yolu enfeksiyonunun eşlik etmediği, geceleri de olan, tetikleyiciler ile artan tekrarlayan hışıltı atakları veya nefes almada güçlük yakınması, yürüyüş sırasında erken yorulma, alerjik hastalık (atopik dermatit veya alerjik rinit) öyküsü, birinci derece akrabasında astım öyküsü, 2-3 ay süren kontrol edici tedaviyle klinik iyileşme olması ve tedaviyi bıraktıktan sonra kötüleşme olması astım tanısını düşündürür (6). Astımda tekrarlayan hışıltı birkaç farklı paternde geceleri veya tetikleyicilerin (gülme, aktivite, ağlama v.b) varlığında görülebilir. Astım hastalarının yarısında semptomlar erken çocukluk döneminde başlar. Bu hastada aralıklı viral enfeksiyonlar ile tetiklenen hışıltı yakınmasıyla birlikte gece öksürükleri ve oynarken öksürük yakınması, tetiklerinde alerjen duyarlılığı ve annede astım öyküsü olması astım tanısını destekler.

4. Aspirasyon Sendromları; beslenme ve yutma ilişkili yakınmaları olmayan, viral enfeksiyonla tetiklenen atakları olan, karın ve göğüs ağrısı olmayan olguda ilk planda GÖRH düşünülmedi.

5. Yabancı Cisim Aspirasyonu; ani gelişen boğulur tarzda öksürük yakınması veya gıda/yabancı cisim alımı sonrası öksürük ve morarma gibi bulgular tariflemeyen hastada, fizik bakıda lokalize dinleme bulgularının ve akciğer grafisinde tek taraflı havalanma artışı, ateletazi gibi bulguların

olmaması, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olmaması nedeniyle yabancı cisim aspirasyonu düşünülmedi.

6. Mukosilyer Klirens Bozuklukları; tekrarlayan solunum problemleri olan ancak alt solunum yolu enfeksiyonu(ASYE) ve ataklarda sıklıkla antibiyotik kullanım öyküsü olmayan, yağlı kötü kokulu kaka yakınması olmayan, akrabalık öyküsü ve büyüme gelişme geriliği olmayan, ter testinde Cl:22mEq/l normal sınırlarda olan hastada ilk planda kistik fibrozis düşünülmedi.

Primer silier dikinezi; hastada tekrarlayan otit, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonu(ASYE) öyküsünün olmaması, prodüktif öksürük yakınmasının ve sık antibiyotik kullanım öyküsünün olmaması nedeniyle bronşektazi gibi mukosilyer klirens bozuklukları düşünülmedi. Bulguların yenidoğan döneminde başlamaması, ASYE ve otit ataklarının olmaması, dekstroardi olmaması, akrabalık olmaması nedeniyle düşünülmedi.

7. Tüberküloz; hastanın öksürük yakınmasının akut olması, birlikte halsizlik, kilo kaybı gibi bulgularının olmaması, büyüme geriliğinin olmaması, ailede tüberkülozlu birey öyküsünün olmaması, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş olmaması, PPD:6 mm (tek skarlı) olması nedeniyle ön planda düşünülmedi.

8. Bronkopulmoner Displazi (BPD); prematüre doğum veya düşük doğum ağırlığı öyküsü olmayan, yenidoğan döneminde respiratuar distres hastalığı öyküsü veya oksijen ihtiyacı olmayan hastada BPD düşünülmedi.

9.Bronşiolitis Obliterans: tekrarlayan ASYE öyküsü olmayan, uzamış inhalasyon tedavisi ihtiyacı olmayan, geçirilmiş ağır solunum yolu enfeksiyonu sonrası hipoksi, hışıltı ve takipne gibi şikayetleri olmayan hastada bronşiolitis obliterans düşünülmedi.

10.Konjenital Kalp Hastalığı; üfürüm, taşikardi, beslenme ilişkili siyanoz yakınması olmayan, büyüme gelişme geriliği olmayan, EKO kardiyografi değerlendirmesi normal sınırlarda olan hastada düşünülmedi.

11. Anatomik Anomaliler; bulguların daha çok ekspiryumda olması, inspiratuar bulguların olmaması, stridorun eşlik etmemesi, bronkodilatasyon tedavine iyi yanıt vermesi, ağlama, yemek yeme ya da enfeksiyon sırasında görültülü ses olmaması, kaba öksürük olmaması, doğumdan itibaren bulguların görülmemesi, entübasyon öyküsünün olmaması, ataklar arasında yakınmasının olmaması nedeniyle santral hava yolu anomalileri düşünülmedi.

Trekeo Özefageal Fistül: Beslenme ile ilişkili semptom olmaması, yakınmaların doğumdan itibaren olmaması nedeniyle ön planda düşünülmedi.

Yutma Disfonksiyonu; altta yatan nörolojik hastalık öyküsü olmaması ve yemekler ile ilişkisinin olmaması nedeniyle düşünülmedi.

Okul Öncesi Dönemde Astım Tanısı Nasıl Konur, Bu Hastada Astım Gelişir Mi? Risk Faktörleri Nelerdir?

Özellikle ilk 2 yaşta astım olmadan öksürük ve hışıltı gibi epizodik solunum yolu semptomları görülebilir (9,10). Ancak okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda ilerleyen yaşlarda da yakınmalarının devam etmesi çocukluk çağı astımının ilk bulgusu olabilir. Astım çocukluk çağının yaygın görülen kronik bir hastalıktır; acil başvurusu, hastane yatışı ve okul devamsızlığı ile ölçülen çocukluk çağı kronik hastalık morbiditesine neden olur. Tekrarlayan hışıltının ne zaman astımın başlangıç şekli olduğuna karar vermek ve erken çocukluk çağında akciğer fonksiyonlarının objektif ölçümlerle değerlendirmesi zordur. Ancak bronşit veya tekrarlayan pnömoni gibi isimler kullanarak yetersiz tanı koymak, astımın uygun bir şekilde tedavi edilmesini önleyebilir (11). Bununla birlikte küçük çocuklarda uzun süreli uygunsuz astım tedavisi vermeyi önlemek için dikkatli olunması gerekir. Küçük çocuklarda astım tanısı semptomların değerlendirildiği ayrıntılı öykü ve fizik muayene bulguları ile ailede alerjik hastalık öyküsüne dayanır. Üç yaşından büyük çocuklarda atopi sıklıkla astıma eşlik eder ve erken alerjik duyarlılaşma gelişmesi hışıltısı olan çocuklarda persistan astım gelişimi olasılığını artırır (6).

Bireysel olarak astım gelişimi için tanımlanmış kesin belirteçler yoktur; ancak persistan astım gelişimi için risk faktörlerini tanımlayan prediktif indeks geliştirilmiştir. Astım ve olası risk faktörleri açısından izlenmiş 1246 çocuğu içeren geniş bir kohort çalışması olan Tucson Çocuk Çalışmasında astım gelişimini etkileyen faktörler araştırılmıştır (12). Üç yaşından önce hışıltı atağı geçiren bir çocukta astım gelişimini öngörebilmek için öne sürülen majör ve minör kriterler belirlenmiştir (13,14). En az 1 kez hışıltı atağı geçirmiş çocuklarda 1 majör kriter veya 2 minör kriter olması 'gevşek indeks', 3 ve daha fazla hışıltı geçiren çocukta olması ise 'katı indeks' olarak tanımlanmıştır. Pozitif gevşek indeks, 6 yaşında astım riskini 2.6 kat, 13 yaşında 5.5 kat artırırken; pozitif katı indeks 6 yaşında astım riskini 4.3 kat, 13 yaşında ise 9.8 kat arttırmaktadır (14). Bu kriterler Uzman Panel Raporu-3 ile modifiye edilmiş; 3 yaşından küçük çocukta 4 veya daha fazla kez bir günden uzun süren ve gece uykusunu etkileyen hışıltı atağı varlığında majör kriterlere 'aeroalerjen duyarlılığı', minör kriterlere 'besin alerjisinin olması' eklenmiştir (11) (Tablo 2).

Tablo 2. Astım Prediktif İndeksi

Major kriterler	Minör kriterler
Anne ya da babada doktor tanıli astım	Besin alerjisi
Doktor tanıli atopik dermatit	Soğuk algınlığı olmadan hışıltı olması
En az bir aeroalerjene duyarlılık	Periferik kanda eozinofili (>%4)

Bu hastada annede doktor tanıli astım, aeroallerjen duyarlılığı ve periferik kanda eozinofili mevcut olması nedeniyle 6 yaşında astım riski 4.3 kat, 13 yaşında ise 9.8 kat artmaktadır. Genetik, epigenetik ve perinatal dönemdeki çevresel faktörler astım gelişiminde rol oynamaktadır. Farklı çalışmalarda çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (15). Okul öncesi dönemde hışıltı olguların çoğu genellikle virüslerle ilişkilidir (16-18). Erken dönemde RSV gibi viral solunum yolu enfeksiyonları sık ve şiddetli geçiren çocuklarda astım riski artmaktadır (19). Yapılan başka bir çalışmada da hayatın ilk yılında geçirilen rinovirus enfeksiyonunun 3 yaşında devam eden hışıltı riskine neden olduğunu bildirmektedir (20). Erken çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonların akciğer hasarı ile remodeling ve astma neden olması üzerinde durulmaktadır (21). Tucson çalışmasında tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan çocuklarda cinsiyet, etnik köken, doğum ağırlığı, aile eğitim seviyesi, evdeki diğer üyelerde solunum yolu hastalıkları, genetik belirleyiciler, kardeşlerin sayısı ve sırası, anne sütü alma, ev içi ısınma, soğutma, evcil hayvan sayısı ve türü, hava kirliliği, sigara maruziyeti, atopi, immün sistem, akciğer kapasitesi ve havayolu reaktivitesinin astım gelişimi ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (12). Erken başlangıçlı astım sıklığı erkeklerde daha fazladır. Anne sütü ile beslenmek astım gelişimi riskini azaltmakta iken; annenin gebelikte yaşadığı stres, bebeğin sigara maruziyeti, yenidoğan döneminde bakteriyel kolonizasyon olması tekrarlayan hışıltı ve astım açısından riski arttırdığı gösterilmiştir (3,22,23).

Sonuç olarak okul öncesi dönemde astım tanısı koymak güçtür ve klinik bulgulara dayanır. Ayrıntılı öykü ile olası risk faktörleri açısından hastanın değerlendirilmesi gerekir. Solunum fonksiyon testlerinin ideal olarak 6 yaştan itibaren yapılabilmesi, okul öncesi dönemdeki çocuklar için solunum fonksiyonlarını değerlendirecek testlerin ve bu konuda deneyimli personelin sınırlı merkezlerde olması bu yaş grubunda testlerin kullanımını sınırlamaktadır.

Hışıltı Fenotipleri Nelerdir?

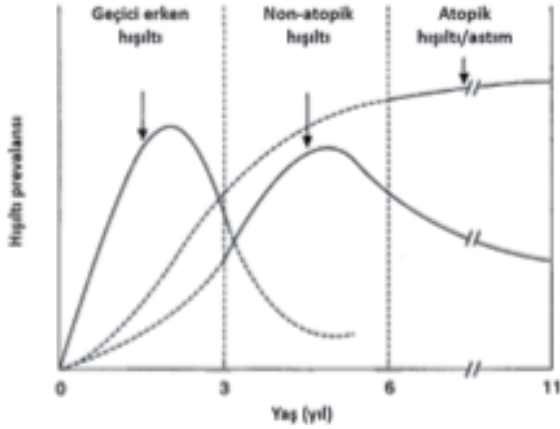
Okul öncesi dönemde farklı patogeneze ile farklı risk faktörleri olan, farklı klinik seyir gösteren çeşitli hışıltı fenotipleri vardır (24).

Zamana Dayalı Hışıltı Sınıflamaları

Hışıltı fenotipleri kohort çalışmalardan elde edilen verilerin analizine bağlıdır. Doğumdan itibaren izlenmiş 1246 çocuğu içeren geniş bir kohort çalışması olan Tucson Çocuk Solunum Çalışması'nda, 6 yaşında hışıltı seyirlerine göre hışıltısız (hayatın ilk 6 yılında hışıltı yok), erken geçici hışıltılı (ilk 3 yılda en az bir kez var, 6 yaşta yok), geç başlangıçlı hışıltılı (6 yaşında hışıltısı olan), persistan hışıltılı (ilk 3 yılda başlamış ve 6 yaşta devam eden) çocuklar olarak 4 fenotip tanımlanmıştır (1). Ancak daha sonra enfeksiyon ve tetikleyicilerle karşılaşma zamanına ve atopi durumuna göre, geç başlangıçlı ve persistan grup birleştirilerek atopi durumlarına göre atopik ve non atopik olarak ayrılmış ve böylece erken geçici hışıltı, non atopik hışıltı ve atopik hışıltı olarak 3 fenotip belirlenmiştir (Şekil 1) (25). Bu fenotiplerdeki kişisel farklılıklar nedeniyle klinikte kullanımının yararı günümüzde hala araştırma konusudur (2,26).

1. Erken Geçici Hışıltı: En sıklıkla görülen hışıltı tipidir, 3 yaşına kadar sık tekrarlayan hışıltı atakları 6 yaşında azalarak kaybolur. Ailede astım veya atopi öyküsü yoktur. Bu çocukların akciğer fonksiyonları, hışıltısı olmayan çocukların düzeyine ulaşmasa da zamanla düzelme eğilimindedir. Bu çocukların doğumda daha dar hava yolları veya daha düşük akciğer kapasitesine sahip oldukları, hışıltı ataklarının hava yollarındaki direnç artışı veya kompliansın düşüklüğüne bağlı olabileceği düşünülmektedir (1). Gebelikte sigara maruziyeti, erken yaşta kreşe gitmek, erkek cinsiyet, okula giden kardeş öyküsü erken geçici hışıltı için risk faktörüdür (27-30).

2. Nonatopik Persistan Hışıltı: Hışıltı atakları viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Üç yaşına kadar hışıltı fenotipinin %20 nedenidir. Altı yaş ve sonrası hışıltı azalarak devam eder. Ailede astım ve atopi öyküsü yoktur. Bir yaşından önce genellikle RSV ile tetiklenen ataklar görülür. Yaşamın ilk 3 yılında RSV enfeksiyonu geçirmek persistan hışıltı için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (29). Bu çocukların solunum yollarının viral enfeksiyonlar ile obstrükte olmaya eğilimli olduğu düşünülmektedir. Bu çocukların akciğer fonksiyonları, hışıltısı olmayan çocuklardan hafif düşük olmakla birlikte, 11 yaşında bronş aşırı duyarlılığı saptanmamaktadır (31). Hışıltı fenotiplerinin %20'sini oluşturur. Çocukluk çağı astımı ile ilişkilidir. İlk 3 yaşta başlayan hışıltı atakları 6 yaşında devam eder; erken yaşta besin veya aeroallerjen ile duyarlılaşma, atopik dermatit, alerjik rinit öyküsü, erkek cinsiyet, anne babada astım öyküsü risk faktörleridir (1). Bu çocukların solunum fonksiyonlarındaki azalma 6 ve 11 yaşta belirginleşmekte; 11 yaşında sıklıkla bronş aşırı duyarlılığı gelişmektedir (31).



Şekil 1. Hışiltı Fenotipleri (Tucson Çocuk Çalışmasına göre)

4146 çocuğun doğumdan itibaren izlendiği bir kohort çalışma olan PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy) çalışmasında ise çocuklar 8 yaşına kadar hışiltı ve öksürük şikayetleri, solunum fonksiyon testleri, deri prik testleri ile değerlendirilmiş; hiç hışiltısı olmayan (%75), erken geçici hışiltılı (%16,7), orta başlangıçlı hışiltılı (%3.1), geç başlangıçlı hışiltılı (%1.7) ve persistan hışiltılı çocuklar (%3.5) olarak gruplanmıştır. Geç başlangıçlı hışiltısı olan çocuklarda 8 yaşında astım prevalansı %25.7, persistan hışiltılı çocuklarda ise %32.9'dur (32).ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) çalışması 14062 canlı doğan çocukta yapılan longitudinal kohort çalışma olup, 6-81 ay arası hışiltı fenotipleri; hışiltısı olmayan veya nadir hışiltısı olan (%68), erken geçici hışiltılı (%10), uzamış erken hışiltılı (%8), orta başlangıçlı hışiltılı (%2), geç başlangıçlı hışiltılı (%5) ve persistan hışiltılı (%7) çocuklar olarak 6 farklı fenotipe ayırmıştır (2). ALSPAC ve PIAMA kohortlarının karşılaştırmasında her iki çalışmada da hışiltı fenotipleri ile; astım, atopi, bronş hiperreaktivitesi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkisi benzer bulunmuştur (32).

ALSPAC çalışmasında çocuklar 7.5 ve 14 yaşında iken doktor tanılı astım hastaları tanımlanmış; 8.5 ve 14-15 yaşında solunum fonksiyon testi, FeNO bakılmış; üç persistan hışiltı (orta başlangıçlı, geç başlangıçlı, persistan) tipi, hışiltısı olmayan çocuklara göre bronş hiperreaktivitesi (%12) veya yüksek FENO düzeyi ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur (33).Avrupa Solunum Topluluğu Çalışma Grubu (European Respiratory Society Task Force, ERS) ise, okul öncesi dönemde hışiltı fenotiplerini sadece viral enfeksiyonların tetiklediği epizodik hışiltı ve çoklu tetikleyicili hışiltı şeklinde ikiye ayırmaktadır ve bu semptomaya dayalı hışiltı fenotipleri birbirine dönüşebilir (34,35).

Semptomaya Dayalı Sınıflama (ERS) (34):

1.Epizodik Hışiltı: Hışiltı atakları genellikle rinovirus, respiratuvar sinsityal virüs, adenovirüs, coronavirüs, insan metapnömovirüs gibi virüslerle tetiklenir. Ataklar arasında yakınma yoktur. İlk atağın şiddeti, atopi, sigara maruziyeti ve prematürite öyküsü atakların sıklığı ve şiddetini etkileyebilir. Epizodik hışiltı genellikle 6 yaş civarında gerilemesine rağmen, bazı hastalarda okul çağında da devam edebilir veya çoklu tetikleyicili hışiltı fenotipine dönüşebilir (35).

2.Çoklu Tetikleyicili Hışiltı: Hışiltı atakları viral solunum yolu enfeksiyonları, sigara, alerjenler, keskin koku veya hava kirleticileri gibi iritan maddelerle karşılaşma sonrası veya eforla olabilir. Akciğer fonksiyon testleri epizodik hışiltısı olan çocuklara göre düşüktür. Bu hışiltı fenotipi epizodik hışiltıya dönüşebilir.

Hışiltılı Çocukta Prognoz Nasıldır?

Tucson çalışmasında üç yaşından küçük hışiltılı çocukların %60'ında hışiltı 6 yaşında geçmektedir (erken geçici hışiltı). Yapılan çalışmaların pek çoğu ağır astımı olan çocukların erişkin yaşlarda da persistan astım riski olduğunu bildirmektedir. Erken çocukluk yaşlarında hışiltı nedeniyle sık acile başvuran çocuklarda ileri yaşlarda akciğer hasarı ortaya çıkma ihtimali artmaktadır (36). İlk 3 yaşta başlayan persistan hışiltı ataklarının astım riski açısından iyi izlenmesi gerekmektedir (2). Melbourne astım çalışmasında erken çocukluk çağındaki hışiltının ciddiyeti ile erişkin yaşta persistan astım olasılığı ve 50 yaşında kronik obstruktif akciğer hastalığı ilişkili bulunmuştur (37).

Tedavinin Amacı Nedir?

Tekrarlayan hışiltılı çocukta tedavide, altta yatan hastalıklar açısından değerlendirme önemlidir. Tedavinin amacı semptomları kontrol altına almak, günlük normal aktiviteyi korumak; atak gelişimi, akciğer fonksiyonlarında bozulma riski ve ilaç yan etki riskini azaltmak olmalıdır. Koruyucu önlemler olarak; anne sütü ile beslenmenin teşvik edilmesi, sigara maruziyetinin önlenmesi, erken çocukluk döneminde viral enfeksiyonlardan korunmak, hava kirliliği ve iritan maddelerden uzak durmak, atopik duyarlılaşması olan hastalarda alerjenden korunmak, hasta ve ebeveyn eğitimi önemlidir. Günümüzde bu hastaların tedavisinde rehberler kullanılmaktadır; GİNA (Global Initiative for Asthma) 5 yaş altı astım rehberi tedavide yol gösterir. Rehberlere göre tedavi, hışiltı ataklarının tedavisi ve kontrol edici tedavi olarak düzenlenir.

1.Hışiltı Ataklarının Tedavisi:

a. Oksijen: Oksijen saturasyonu %94-98 aralığında olacak şekilde oksijen desteği sağlanmalıdır. Lüzum halinde salbutamol ile birlikte verilebilir.

b. Kısa Etkili β 2-agonist İlaçlar: Solunum yollarındaki β 2 reseptörlerini uyararak bronkodilatator etki sağlarlar. Tüm hışiltı ataklarının tedavisinde rahatlatıcı ilaç olarak kullanılır, her hastada etkili olmayabilir. Beş yaş altı çocukların bir çoğunda teknik olarak ölçülü doz inhaler, nebulizatörden daha etkilidir (38,39) (Tablo 3): İlk bir saat içinde 20 dk ara ile 2 puf salbutamol ile başlanır (100 mcg/puf), ağır atakta 6 puf'a kadar çıkılabilir. Semptomlar düzelinceye kadar günde 4-6 kez verilir. 1 yaşından küçük çocuklarda nebulizatör ile 0.15 mg/kg/doz verilir (max 2.5 mg). Etkisi 3-4 saat sürer. İyi tolere edilirler; ancak sık aralıkla veya yüksek dozda kullanıldığında baş ağrısı, çarpıntı, iritabilite, tremor ve hipokalemi görülebilir. Oral kullanımda yan etkileri daha belirgindir, inhalasyon yoluyla verilmesi tercih edilir.

c. İnhale Antikolinergikler: Hava yollarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyona neden olurlar. Orta ve ağır atakta kısa etkili β 2-mimetik ilacın etkisini arttırlar. Bir saat içinde 20 dk da bir ipratropium bromid 80 mcg 2 puff (veya 250 mcg nebulizer) olarak verilir.

d. Sistemik Kortikosteroid Tedavisi: Tedavide en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Okul öncesi dönemde viral enfeksiyonların tetiklediği hastane yatışı gerektirmeyen hışiltı ataklarında sistemik steroid kullanımı önerilmemektedir (24). Ciddi vakalarda verilebilir. Oral prednisolon 1-2 mg/kg/gün beş güne kadar verilebilir (0-2 yaş için max 20 mg/gün, 3-5 yaş için max.30 mg/gün). Okul öncesi dönemde uzun süre kullanımı yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir (40).

e. Magnezyum Sülfat: 5 yaş altı çocuklarda kullanımına ait yeterli veri olmadığı için bilgilerimiz sınırlıdır. İntravenöz magnezyum sülfat 40-50 mg/kg (max 2gr) 20-60 dk da yavaş infüzyon şeklinde uygulanabilir. 2 yaş üstü ağır astım ataklarında nebulize magnezyum sülfatın ilk bir saatte kullanımı düşünülebilir.

12.Kontrol edici Tedaviler

Semptom paterni astım düşündüren, solunum semptomları kontrol altında olmayan ve /veya hışiltı semptomları sık

Tablo 3. Beş yaş altı çocuklarda inhaler cihaz seçimi

Yaş	Önerilen cihaz	Alternatif cihaz
0-3 yaş	Basınçlı ölçülü doz inhaler Aracı tüp (spacer) - yüz maskesi ile	Nebülizatör- yüz maskesi ile
4-5 yaş	Basınçlı ölçülü doz inhaler Aracı tüp (spacer)- ağızlık ile	Basınçlı ölçülü doz inhaler, aracı tüp (spacer)- yüz maskesi ile Nebülizatör- ağızlık ile veya yüz maskesi ile

veya ciddi olan hastalarda verilir. Kontrol edici tedavide hastaya başlanmış olan uygun basamaktaki tedavi altında 2-3 ay izlenen hasta semptom paternine göre basamak arttırmak ya da azaltmak şeklinde tedavisi tekrar düzenlenir (Şekil 2). Tedavi yanıtını değerlendirirken her basamakta astım tanısı ve eşlik eden hastalıklar, inhaler tekniğinin uygulama hataları, hasta uyumu ve alerjen yada sigara gibi iritan madde maruziyeti mutlaka gözden geçirilmelidir (6).Tedavi başlanan hastalar düzenli aralıklarla izlenerek tedavi yanıtı yoksa ayırıcı tanıdaki hastalıklar tekrar değerlendirilmelidir. İnhale tedavi başlanacak hastalara hastanın yaşı ve yeteneğine uygun doğru cihaz seçilmelidir.

a. İnhale Kortikosteroidler (İKS):

Hava yolundaki enflamasyonu baskırlar. Yapılan bir çalışmada okul öncesi çocuklarda astım prediktif indeksi pozitif olan çocuklarda günlük düşük doz İKS tedavisinin, sistemik steroid gerektiren astım ataklarını pleseboya göre %40'dan fazla azalttığı bildirilmiştir. Tedaviye cevapta bireysel ve genetik farklılıklar olabilir; farklı fenotiplerde tedavi cevabı değişebilir. Epizodik hışiltısı olan çocuklarda düzenli İKS tedavisi tartışmalı olup ataklarda genellikle kısa etkili β 2 mimetikler kullanılmakta, ciddi vakalarda steroid eklenmektedir (36).

b. Lökotrien Reseptör Antagonistleri: Lökotrienler bronkospazm, eosinofil, mukus sekresyonlarının artışı, vasküler permeabilitede artışa neden olan mediatörlerdir. Lökotrien reseptör antagonistleri bu etkileri bloke eder. Belirgin antiinflamatuvar ve bronkoprotektif etkileri vardır (41). Persistan astımlı küçük çocuklarda LTRA semptomları ve pleseboya göre oral steroid ihtiyacını azaltır (42). Okul öncesi dönemde semptomları kontrol altına alınamayan çocuklarda İKS ile birlikte kullanılır. Viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışiltısı olan çocuklarda

tek başına kullanımı önerilmektedir (40,41).Ancak 2015'te yapılan Cochrane analizinde, viral enfeksiyon ile tetiklenen hışıltı atağında düzenli yada aralıklı LTRA kullanımının atak sırasında oral steroid ihtiyacını azalttığına dair kanıt olmadığı, bilimsel kanıtlar saptanıncaya kadar bu yaş grubunda dikkatli kullanılması gerektiği, eğer kullanılacaksa hışıltı fenotiplerinin homojen olmaması nedeniyle bazı subgrupların altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre yanıt verebileceği ve etkinlik bakımından dikkatlice izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (43).

Bu Hastada Kontrol Edici İlaç Tedavisi Başlamalı mı?

Beş yaş altı çocuklarda tekrarlayan hışıltı çoğunlukla viral enfeksiyonlara bağlı olarak görülmekte olup, ne zaman kontrol edici tedavi başlanması gerektiğine karar vermek zordur. Hışıltı ataklarının sıklığı, ciddiyeti ve semptom paterni dikkate alınmalıdır. Beş yaş altı çocuklarda astım tedavisine yanıt, semptom paternleri arasındaki geçişe göre değerlendirilir. ÜSYE sonrası 10 günden uzun süren semptomların (öksürük, hışıltı, nefes almada güçlük) olması, yılda >3 atak veya ağır atak ve/veya gece kötüleşme, ataklar arasında gülerken veya oyun oynarken semptom olması (öksürük, hışıltı, nefes almada güçlük) halinde; atopi veya ailede astım/alerjik hastalık öyküsü, alerjen duyarlılaşma olması persistan astım gelişme riskini destekler. Kontrol edici tedavi başlanan hastalar dikkatlice 2-3 ay izlenmelidir. Hastaların büyük kısmında semptom paterninde zaman içinde değişiklik görülebilmektedir; atak sayısının yılda 2-3 kez olduğu, ataklar arasında yakınmanın olmadığı ve üsye sonrası 10 günden kısa süreli semptomun görüldüğü semptom paterninde olabilir. Eğer semptom paterni astım gelişimini öngörüyorsa ve semptomlar kontrol altında değilse veya hışıltı atakları sık ise (bir mevsimde 3 ve daha fazla atak) düzenli kontrol edici ilaç başlanmalıdır. Kontrol edici tedavi viral enfeksiyon sırasında tetiklenen çok ciddi atak gelişme sıklığını azaltır. Bu hastaya kontrol edici ilaç olarak başlanmış olan LTRA tedavisi tekrar gözden geçirilecektir.

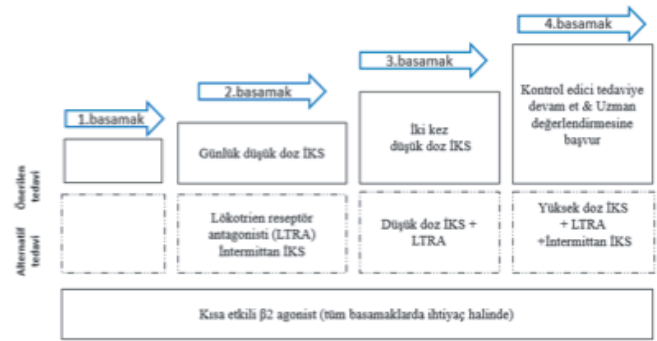
Kontrol Edici Basamak Tedavisi Nasıl Yapılır?

Kontrol edici tedavi başlanıyorsa ilk tercih düzenli günlük düşük doz İKS'dir (Kanıt düzeyi A) (6) (Tablo 4). Okul öncesi viral enfeksiyonla tetiklenen hışıltı atakları olan çocuklarda ve aralıklı astım semptomları olan çocuklarda ihtiyaç halinde veya aralıklı İKS önerilebilir; ancak öncelikle düzenli İKS denemesi yapılması gereklidir. Üç ay teda-

viyle semptomlar kontrol altına alınmıyorsa veya atak geliyorsa orta doz İKS (günde iki kez düşük doz İKS) önerilir. İki kez düşük doz İKS iyi bir seçenektir (Kanıt düzeyi C). Alternatif olarak düşük doz inhale steroid tedavisine LTRA eklenebilir (Kanıt düzeyi D). Kanda eosinofili varlığı ve atopi öyküsü, orta doz İKS ile LTRA'ya göre daha iyi kısa dönem yanıtının olacağını düşündürür (44). İKS dozunu iki katına çıkarmak şikayetlerin kontrolünü sağlamıyor yada atak geliyorsa hastayı uzmana görüşüne başvurma gerekir. Eğer astım tanısı doğrulandıysa, uzman tavsiyesiyle İKS dozu artırılarak astım semptomları kontrol altına alınıncaya kadar birkaç hafta izlenebilir (Kanıt düzeyi D). Alternatif olarak LTRA, teofilin veya oral steroid (sadece kısa süreliğine) eklenebilir (Kanıt düzeyi D). Eğer esas yakınma atak gelişmesi ise günlük düzenli İKS'ye aralıklı İKS eklenebilir (Kanıt düzeyi D) (Şekil 2).

Bu yaş grubundaki çocukların kullanımı için inhale İKS/uzun etkili beta2 agonisti (LABA) kombinasyonunun etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli veri yoktur.

Bu hastada tekrarlayan hışıltı atakları, gece uykuda ve oyun oynarken/aktiviteyle yakınmasının olması nedeniyle dış merkezde montelukast profilaksisi başlanmış; ancak kontrol edici tedaviyle 3 ay izlenen hastada üç kez atak gelişmesi ve gece semptomlarının devam etmesi nedeniyle düşük doz inhale kortikosteroid tedavisi tedaviye eklenmiştir. Hastanın



Şekil 2. Beş yaş altı çocukta kontrol edici tedavi basamakları (6)

Tablo 4. Beş yaş ve altındaki çocuklar için günlük inhale kortikosteroid dozları

İnhale Kortikosteroid (İKS)	Günlük düşük doz (mcg)
Beklametazon dipropionat (HFA)	100 (≥ 5 yaş)
Fluticasone propionate (HFA)	100 (≥ 5 yaş)
Mometason furoate	110 (≥ 4 yaş)
Budesonide nebulized	500 (≥ 1 yaş)
Budesonide pMDI + spacer	Bu yaş grubu için yeterince çalışma yoktur
Budesonide pMDI + spacer	Bu yaş grubu için yeterince çalışma yoktur
Ciclesonide	Bu yaş grubu için yeterince çalışma yoktur
Triamcinolone acetonide	Bu yaş grubunda çalışma yok

üç aylık izleminde hışıltı atağı ve gece semptomu gerilemiştir. Bu hastada koruyucu önlemlerle ilgili, hastaya ve annesine bilgi verildi. Hasta ve ailesi çevresel önlemler (sigara, hava kirliliği, alerjenler, viral enfeksiyonlar, ilaçlar v.s.) açısından bilgilendirildi. Hasta eylem planı yapılarak hastanın kullandığı koruyucu ilaçlar ve akut atak sırasında yapılması gerekenlerin bir listesi hastaya verildi. Hasta alerji polikliniğinden düzenli takibe alındı.

Sonuç

Erken çocukluk çağında tekrarlayan hışıltı farklı patofizyolojik mekanizmalara bağlı gelişebilen, sıklıkla viral enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli tetikleyicileri ve farklı fenotipleri olan heterojen bir tablodur. Bu hastalarda dikkatlice ayırıcı tanı yapılarak, semptomları kontrol altına almak, atakların sıklığı ve şiddetini azaltmak amacıyla uygun tedavi planı yapılmalı; koruyucu önlemlerle ilgili olarak hasta ve ebeveyn eğitime önem verilmelidir. Bununla birlikte okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltı atakları olan çocuklarda, astım gelişimi için risk faktörlerini belirlemek prognoz için önemlidir.

Kaynaklar

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–138.
- Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock AA, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. *Thorax* 2008; 63:974-80.
- Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:723-8.
- Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child* 2001; 84:35–39
- Lowe L, Murray CS, Martin L, et al. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child* 2004; 89:540–543.
- 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://www.ginasthma.com>
- Van Der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, Van Der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:291-5.
- Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013; 68:531-8.
- Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007; 251:20, 2-5.
- Pedersen S. Preschool asthma not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007; 16:4-6.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 3. National asthma education and prevention program. Section 4, Managing Asthma Long Term in Children 0–4 Years of Age and 5–11 Years of Age 2007: 282-289.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661-75.
- Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 54:24-8.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
- Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:829-837.
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976–97.
- Nagel G, Buchele G, Weinmayr G, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J* 2009; 33:993-1002.
- Guibas GV, Makris M, Papadopoulos NG. Acute asthma exacerbations in childhood: risk factors, prevention and treatment. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6: 629–38.
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137-41.
- Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, Kirk CJ, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571-7.
- Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12: 151-7.
- Guxens M, Sonnenschein-van der Voort AM, Tiemeier H, Hofman A, Sunyer J, de Jongste JC, et al. Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: the Generation R Study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:59-67.
- Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9:39-43.
- Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014;43: 1172-7.
- Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:155-61.
- Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008; 31: 974-81
- Speer CP, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J* 1998; 27:13–16.
- Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N*

- Engl J Med* 2000; 343:538–543.
29. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354:541–545.
 30. Guilbert TW, L.R., Jackson DJ. *Diagnosis of Asthma in Infants and Children: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW et al, Middleton's allergy: principles and practice* 2013: 861-875.
 31. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109:362-7.
 32. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:1505-12.
 33. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1060-1070.
 34. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110.
 35. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99:56-60.
 36. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet*. 2014; 383:1593-604.
 37. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1572-8.
 38. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2004;145:172-7.
 39. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnrut-hakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer, jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:466-72.
 40. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD et al. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46: 1-17.
 41. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187-90.
 42. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108 :48.
 43. Brodlić M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;19:10.
 44. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1608-1618.