

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN HIŞILTI TANISI KONULAN ÇOCUKLARDA  
SERUM VE TÜKÜRÜKTE KARNOZİN İLE KOTİNİN  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Şilem Özdem ALATAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mehmet KILIÇ**

**ELAZIĞ  
2015**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.Murat ATMACA

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet Kılıç \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile eğitimime büyük katkıda bulunan, sabrı ve hoşgörüsü nedeniyle kendisine minnettar olduğum değerli tez hocam Doç. Dr. Mehmet KILIÇ'a,

Tüm bilgi birikimlerini hiçbir karşılık beklemeden benimle paylaşan ve beni evlatları kabul eden başta Prof. Dr. Erdal YILMAZ olmak üzere tüm saygı değer hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Biyokimya A.B.D.'deki değerli hocam Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi'ndeki değerli kardeşim Dr. Şeyda ÖZDEM'e,

Dünyaya gelmeme vesile olan ve insanlara hizmet etmenin kutsallığını kendilerinden öğrendiğim, tüm yaşamım boyunca bana her türlü destek olan, fedakarlıkta bulunan sevgili annem, babam ve canım kardeşlerim Şeyda ÖZDEM ve Mehmet ÖZDEM başta olmak üzere ÖZDEM ve ALATAŞ ailesinin tüm bireyelerine, zorlu eğitim sürecinde her zaman yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan, ona yaşatmak zorunda kaldığım sıkıntılardan dolayı gösterdiği sabır için hayatımın anlamı olan eşim Özkan ALATAŞ'a ve bitanecik oğluma teşekkür ederim. İyisiyle kötüsüyle sıkıntılarımı sıkıntıları sayan, sıkıntılarını da sıkıntım saydığım tüm doktor arkadaşlarıma, onlar olmadan insanlara hizmetin kesinlikle mümkün olmayacağı sağlık personeli ve diğer çalışan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim...

## ÖZET

Tekrarlayan hışılı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukları tehdit eden etyopatogenezi birçok nedene bağlanan ancak sigara maruziyetinin temel olarak suçlandığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sigara içeriğindeki nikotin temel olarak tekrarlayan hışılı ile ilişkilidir. Bu çalışmada, tekrarlayan hışılı tanısı konulan çocuklarda; hışılı atağı sayısı ile ev içi sigara dumanı maruziyetinin derecesini ve serum, tükürük kotinin ve karnozin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, tanı ve tedavi yaklaşımına yeni bir bakış açısı kazandırmak amaçlandı.

Çalışmaya 1-4 yaş arası 80 tekrarlayan hışılı tanısı alan çocuk ve 50 sağlıklı kontrol grubu katılmıştır. Hasta grubu sigara maruziyet sayısına ve hışılı atak sayısına göre üç gruba ayrıldı. Serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin, Vitamin D düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin, Vitamin D düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında ve kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Tekrarlayan hışılı tanısı alan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında serum vitamin D düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Serum kotinin, tükürük kotinin düzeyleri anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tekrarlayan hışılı tanısı olan hastaların sigara maruziyet sayısı arttıkça geçirdikleri hışılı atak sayılarında ve serum kotinin, tükürük kotinin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış belirlenmiştir. Tekrarlayan hışılı tanısı olan hastaların sigara maruziyet sayısı ve hışılı atak sayısı arttıkça serum karnozin, tükürük karnozin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

Daha geniş hasta grupları ile yapılacak gelecek çalışmalar, tekrarlayan hışılı tanısı alan çocuklarda, bu ve diğer biyokimyasal markırların katkısını, tekrarlayan hışılı hastalarda önleyici ve/veya tedavi edici müdahaleleri anlamamıza yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Tekarlayan hışılı, Kotinin, Karnozin, Vitamin D

## ABSTRACT

### EVALUATION OF SERUM AND SALIVA COTININE AND CARNOZINE LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED RECURRENT WHEEZING

Recurrent wheezing is a serious problem for public health, posing a threat for infants of developed and developing countries, with etiopathogenesis referring to many causes in which exposure to cigarette smoke is found the key cause. In this study among infants with recurrent wheezing, it is aimed to evaluate the relationship between the number of wheezing attacks with the degree of exposure to cigarette smoke and serum, saliva cotinine and carnosine levels and to add a new approach to diagnosis and treatment.

This study was conducted with 80 infants with recurrent wheezing, aged between 1-4 and 50 health control groups. Patient group was divided into three group depending the number of their exposure to cigarette smoke and wheezing attacks. Serum cotinine, saliva cotinine, serum carnosine, saliva carnosine, vitamin D levels were determined by using the ELISA method. Serum cotinine, saliva cotinine, serum carnosine, saliva carnosine and vitamin D levels were compared between patient and control groups and within each of these groups.

No significant difference in serum vitamin D levels was found between healthy infants and infants with recurrent wheezing. A significant relationship between serum cotinine and saliva cotinine levels was found. It was determined that as the number of exposure to cigarette smoke of infants with recurrent wheezing increased, the number of wheezing attacks and the level of serum cotinine, saliva cotinine levels increased significantly, compared to the control group. It was determined that as the number of exposure to cigarette smoke and wheezing attacks of infants with recurrent wheezing increased, serum carnosine, saliva carnosine levels decreased significantly, compared to the control group.

Further studies among a wider range of patient groups will help us understand the contribution of these and other biochemical markers on infants with recurrent wheezing and actions to take to prevent and treat recurrent wheezing.

**Keywords:** Recurrent wheezing, Cotinine, Carnosine, Vitamin D

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Hışılıtnın Tanımı	2
1.2. Hışılıtnı Fenotipleri	3
1.2.1. Geçici Erken Hışılıtnı	3
1.2.2. Non Atopik Hışılıtnı (Geç Başlangıçlı Hışılıtnı)	4
1.2.3. Atopik Hışılıtnı (Atopik Astım)	5
1.3. Patogenez	6
1.4. Hışılıtnı Etiyolojisi yeri	7
1.4.1. Erken Alerjik Duyarlanma	8
1.4.2. Viral Enfeksiyonlar	8
1.4.3. Anne Sütü	8
1.4.4. Erkek Cinsiyet	8
1.4.5. Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığı	9
1.4.6. Sosyo ekonomik Durum	9
1.4.7. Ailede Atopi	9
1.4.8. Kreşe Gitme	9
1.4.9. Genetik Çevre Etkileşimi ve Sigara	10
1.4.10. İntrauterin Dönemde Sigara İle Karşılaşma	10
1.4.11. Sigara Dumanına Maruziyet	11
1.4.11.1. Dünya’da ve Türkiye’de Sigara	11
1.4.11.2 Pasif Sigara Dumanın Tanımlanması ve Bileşenler	11
1.4.11.3. Pasif Sigara Dumanın Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi ve Patogenez	11

1.4.11.4. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü	13
1.4.11.5. Nikotin ve Kotinin Hakkında Genel Bilgiler	13
1.5. Karnozin (b-ALANİL-L-HİSTİDİN)	15
1.5.1. Karnozin Yapısı ve Özellikleri	15
1.5.2. Karnozin'in Kimyasal Yapısı ve Metabolizması	15
1.5.3. Karnozin'in Antioksidan Aktivitesi	18
1.5.4. Karnozin'in Diğer Özellikleri	19
1.6. Vitamin D	20
1.6.1. Vitamin D Fizyolojisi	20
1.6.2. D Vitamini Durumunun Değerlendirilmesi	23
1.6.2. D Vitamini ve Wheezing	24
1.7. Klinik	24
1.8. Alerjik Hastalıkların Tanısında Kullanılan İnvitro ve İnvivo Yöntemler	25
1.8.1. Alerjik Hastalıklarda Tanı	25
1.8.2. Laboratuvar Tanı Yöntemleri	25
1.8.2.1. İnvitro Yöntemler	26
1.8.2.1.1. Total Eozinofil Sayısı	26
1.8.2.1.2. Serum IgE Düzeyi	26
1.8.2.2. İnvivo Testler	27
1.8.2.2.1. Alerji Deri Testleri	27
1.8.2.2.2. Provakasyon Testleri	27
1.8.2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri	28
1.8.2.2.4. Hışıltı Ağırlık Skorlaması ve Astım Tahmin İndeksi İle Prognoz	28
1.9. Süt Çocuklarında Hışıltı Ayırıcı Tanı	29
1.9.1. İnflamatuvar Durumlar	30
1.9.1.1. Astım	30
1.9.1.2. Kistik Fibroz	31
1.9.1.3. Bronkopulmoner Displazi	31
1.9.1.4. Bronşektazi	31
1.9.2. Enfeksiyonlar	32
1.9.2.1. Trakeit	32
1.9.2.2. Bronşiolit	32
1.9.2.3. Pnömoni	33

1.9.2.4. Tüberküloz	34
1.9.3. Konjenital Malformasyonlar	35
1.9.4. Gastroözafageal Reflü Hastalığı	35
1.9.5. Trakeabronşial Bası	36
1.9.5.1. Yabancı Cisim Aspirasyonları	36
1.9.5.2. Lenfadenopati (LAP)	36
1.9.5.3. Mediastinal Tümörler	37
1.9.6. Üst Solunum Yolu Hastalıkları	37
1.9.7. Ekstratorasik Hastalıklar	38
1.9.8. Aspirasyon Sendromları	38
1.9.9. Kalp Yetmezliği	38
1.9.10. İmmün Yetersizlikler	38
1.9.11. Alfa Bir Antitripsin Eksikliği	39
1.9.12. Atopi	39
1.10. Tedavi	40
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
2.1. İstatistiksel yöntemler	45
<b>3. BULGULAR</b>	<b>46</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>64</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>78</b>
<b>6. EKLER</b>	<b>95</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>104</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Serum 25 (OH) D düzeyinin değerlendirilmesi	24
<b>Tablo 2.</b>	Alerjik hastalıklarda kullanılan tanı yöntemleri	26
<b>Tablo 3.</b>	Süt çocuklarında hışıltının ayırıcı tanısı	30
<b>Tablo 4.</b>	Mediastinal kist ve tümörlerin yerleşimi	37
<b>Tablo 5.</b>	Sigara maruziyetine göre olguların demografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi	48
<b>Tablo 6.</b>	Sigara maruziyetine göre olguların ailelerinin demografik özellikleri	50
<b>Tablo 7.</b>	Atak sayısına göre olguların demografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi	53
<b>Tablo 8.</b>	Atak sayısına göre olguların ailelerinin demografik özellikleri	55
<b>Tablo 9.</b>	Evde sigara içiminin betimsel istatistikleri	56
<b>Tablo 10.</b>	Serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin ve vitamin D değerlerinin sigara maruziyet sayısına göre analiz sonuçları	57
<b>Tablo 11.</b>	Serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin ve vitamin D değerlerinin atak sayısına göre analiz sonuçları	59
<b>Tablo 12.</b>	Ailede sigara içen bireylere göre serum, tükürük kotinin, serum, tükürük karnozin düzeyinin değerlendirilmesi	61
<b>Tablo 13.</b>	API (-), API (+) ve kontrol grubunun serum, tükürük kotinin, serum, tükürük karnozin, vitamin D, sigara maruziyet sayıları ve atak sayıları açısından istatistiksel karşılaştırılması	62
<b>Tablo 14.</b>	Lojistik regresyon modeli sonucunda elde edilen sınıflandırma tablosu	63

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Hışılı fenotipleri geçici erken hışılı, atopik olmayan persistan hışılı, atopik hışılı (astım) olarak sınıflandırılması	6
<b>Şekil 2.</b>	Hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması	7
<b>Şekil 3.</b>	L-karnozin	16
<b>Şekil 4.</b>	Dokularda Karnozin sentezi	17
<b>Şekil 5.</b>	Karnozinin metabolik yolları (Kaderi), fizyolojik ve biyokimyasal etkileri	19
<b>Şekil 6.</b>	Serbest oksijen radikallerinin oluşum mekanizması ve hastalıklardaki patogenezi	20
<b>Şekil 7.</b>	Vitamin D metabolizması	23
<b>Şekil 8.</b>	Hışılı çocuğun tedavi yaklaşımı	40
<b>Şekil 9.</b>	Serum kotinin, tükürük kotinin değerlerinin kontrol grubu ve grup I-II-III ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları	57
<b>Şekil 10.</b>	Serum karnozin, tükürük karnozin, vitamin D değerlerinin kontrol grubu ve grup I-II-III ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları	58
<b>Şekil 11.</b>	Serum kotinin, tükürük kotinin değerlerinin kontrol grubu ve grup IV-V-VI ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları	59
<b>Şekil 12.</b>	Serum karnozin, tükürük karnozin, vitamin D değerlerinin kontrol grubu ve grup IV-V-VI ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları	60
<b>Şekil 13.</b>	Tekrarlayan hışılı tanılı çocuklarda serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi	63

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AAT</b>	: Alfa Bir Antitripsin Eksikliği
<b>AB</b>	: Akut Bronşiolit
<b>ASD</b>	: Atrial Septal Defekt
<b>ASYE</b>	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>ATI</b>	: Astım Tahmin İndeksi
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner Displazi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi,
<b>COAST</b>	: The Childhood Origins of Asthma
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>EKO</b>	: Ekokardiografi
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immünosorbent Assay
<b>FEV1</b>	: Zorlu ekspiryumda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı
<b>FVC</b>	: Maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi
<b>GATS</b>	: Global Adult Tobacco Survey
<b>GINA</b>	: Astım İçin Küresel Yaklaşım
<b>GÖRH</b>	: Gastroözofagial Reflü Hastalığı
<b>IL</b>	: İnterleukine
<b>IG</b>	: İmmüoglobulin
<b>KAR</b>	: Karnozin
<b>KF</b>	: Kistik Fibrozis
<b>KFTR</b>	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
<b>LAP</b>	: Lenfadenopati
<b>MAS</b>	: Multicentre Allergy Study
<b>NHANES</b>	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
<b>ÖMD</b>	: Özafagus mide duodenum grafisi
<b>ÖPHM</b>	: Özafagial Manometre
<b>PEAK</b>	: The Prevention of Early Asthma in Kids
<b>PEF</b>	: Ekspiratuar zirve akım hızı
<b>RDS</b>	: Respiratuar Distres Sendromu

<b>RSV</b>	: Respiratuar Sinsitiyal Virüstür
<b>RV</b>	: Rinovirüsler
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testleri
<b>TBC</b>	: Tüberküloz
<b>URECA</b>	: The Urban Environment and Childhood Astma
<b>VitD</b>	: Vitamin D
<b>VDR</b>	: Vitamin D reseptörü
<b>VSD</b>	: Ventriküler Septal Defekt
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü



## 1. GİRİŞ

Hışiltı (vizing), genellikle alt solunum yollarında meydana gelen inflamasyon sonucu oluşan, bronkospazm ve mukozal ödem sebebiyle daralmış bronş duvarlarından havanın girip çıkarken oluşturduğu sestir. Küçük hava yollarında daralmayı gösteren genellikle ekspiratuar, nadiren inspiryumda da duyulabilen, ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği, çıplak kulakla da işitilebilen müzikal, ıslık sesi olarak ifade edilmektedir. Hışiltı okul öncesi çocuklarda oldukça yaygındır. Üç yaşına kadar her üç çocuktan biri en az bir kez hışiltı atağı geçirebilir. Altı yaşına kadar ise bu oran %50'e çıkmaktadır (1).

Hışiltı tek atak şeklinde başlayıp bitebilir, uzun sürebilir veya tekrarlayan ataklar şeklinde görülebilmektedir. İki yaş altındaki çocuklarda üç veya daha fazla hışiltı atağı, yineleyen hışiltı olarak tanımlanmaktadır (2).

Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan hışiltı nedenleri içerisinde astım gibi inflamatuar hadiseler, enfeksiyonlar, doğumsal malformasyonlar, gastroözafageal reflü, trakeobronşial bası, üst solunum yolu hastalığı, ekstratorasik hastalıklar, aspirasyon sendromları gibi pek çok neden yer almaktadır (3).

Hışiltı astımın da önemli bir klinik bulgusudur. Hışiltı ile başvuran her hastaya astım demek mümkün olmamakla birlikte, süt çocukluğu döneminde hışiltı atakları geçiren çocukların bir bölümünde ilerleyen yaşlarda astım gelişmektedir. Altı yaş altında astım tanısı koymak bu yaş grubunda hışiltıyla ilişkili değişik fenotipler olması nedeni ile zordur. Tanı; klinik yorum, semptomlar ve fizik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır (3).

Çocuklardaki hışiltılı solunum için "astım" teriminin kullanılmasının önemli sonuçları olduğundan, bu hastalık persistan ve tekrarlayan hışiltılı solunuma neden olan diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir. Bu nedenle erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışiltı ile başvuran çocukların altı yaşından sonra tekrar değerlendirilmesi tanı için önemlidir. Çünkü erken süt çocukluğu döneminde farklı patogeneze ve prognozlara sahip hışiltı fenotipleri olduğu belirtilmiştir (4).

Son yıllarda özellikle ilk yaşlardaki hışiltılı hastalık epidemiyolojisi konusunda bilgilerimiz çok fazladır. Hamilelikte ya da doğumda başlayan ve okul çağına kadar devam eden çalışmalar bu hastalığın risk faktörleri ve prognozu hakkında yeni bakış açıları oluşturmuştur. Bununla birlikte altı yaş altındaki

tekrarlayan hışıltılı atak geçiren çocukların hangilerinin ilerleyen yıllarda astım olacağı konusu halen tartışılan bir konudur (4).

Biz çalışmamızda tekrarlayan hışıltı tanısı konulan çocuklarda; hışıltı atağı sayısı ile ev içi sigara dumanı maruziyetinin derecesi ve serum, tükürük kotinin ve karnozin düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

### **1.1. Hışıltının Tanımı**

Hışıltı bronş duvarlarında türbülant akım sonucu yüksek frekanstan oluşan müzikal bir sestir. Solunum yollarının izole veya farklı bölgelerinin daralması sonucunda, hastanın soluk verme çabası ile darlığın açılması sırasında hava akımının geçmekte olduğu geniş bronş duvarının ani titreşimi ile oluşan bir sestir. Ekspiryumda atmosfer basıncına kıyasla toraks içi basınç yükselmektedir. Bundan dolayı toraks içinde bulunan hava yolları çökme eğilimindedir sonuç olarak ise hışıltı oluşur. Kısmi hava yolu darlığı varsa hışıltı ancak ekspiryum sonunda duyulur. Hışıltı sadece çocukluk yaşlarında değil her yaşta görülebilmektedir. Ancak küçük çocuklar birtakım nedenlerden dolayı hışıltıya daha yatkındır. Nedenler ise şöyle sıralanabilir; çocuklardaki periferik hava yolu direncinin yüksek olması, elastikiyet basıncının az olması, hava yollarının erken kapanması, kollateral ventilasyonun az olması, diyaframın çabuk yorulması, göğüs kafesinin stabil olmaması ve immün sistemin tam olarak olgunlaşmaması bu faktörlerden bilinenleridir (5).

Hışıltıya neden olan hava akımı üç formda oluşur. Hava akımının büyüklüğüne bağlı olarak laminar, türbülant ya da transizyonel akım olarak sınıflandırılır. Laminar akım asıl olarak santral havayollarında meydana gelir. Türbülant akım, mukosilier klirens mekanizmaları ile beraber inhale parçacıkların filtrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bebeklerde proksimal havayolu çapı erişkinlerle karşılaştırıldığında belirgin olarak azalmış olduğundan daha az türbülant akım oluşmaktadır. Bu durum parçacıkların daha az etkili filtrasyonuna ve klirensine yatkınlık yaparak havayolu tıkanıklığına neden olmaktadır. Poiseuille yasasına göre alveollerdeki havanın akışı tanımlandığında, bir tüpten geçen havaya karşı olan direnç, tüpün yarıçapı ile dördüncü dereceden ters orantılıdır. Bundan dolayı küçük havayollarının yarıçapını azaltan tüm hastalıklar hava akımı direncindeki artışa bağlı olarak obstrüksiyonda artmaya sebep neden olabilir. Altı yaşa kadar olan çocuklarda, periferik hava yolları total solunum rezistansının ortalama %50'sini oluşturmaktadır. Bu dönemde akciğerin kompliyansı da azaldığından bronşiolit gibi küçük hava

yollarını etkileyen hastalıklarda kolaylıkla periferik hava yolu obstrüksiyonuna neden olmaktadır (5, 6).

Süt çocukluğu döneminde küçük hava yollarının çapı küçüktür ve alveol sayıları erişkinlerin yarısı kadardır, özellikle iki yaşından sonra alveol sayısında ve küçük hava yollarının çapında hızlı bir şekilde artış görülür. Bu nedenle hışıltı, çocuk büyüdükçe azalan bir olaydır (5).

## **1.2. Hışıltı Fenotipleri**

Çocukluk çağındaki hışıltının seyri oldukça heterojendir. Epidemiyolojik çalışmalardan çıkarılabilecek en önemli veri, erken çocukluk dönemindeki hışıltının farklı sınıflara ayrılabilmesidir. Bunlara hışıltı fenotipleri tanımı kullanılmaktadır. Fenotip bir hastalığın oluşum mekanizmasını nasıl olduğunu anlamada, hastalığın takip edilmesinde önemli özelliklerin birleşmesinden oluşur. Fenotipler etyoloji, patofizyoloji ve tedaviye yanıtına göre sınıflandırılırlar. Doğumdan itibaren yapılan ve uzun süreli izleme dayanan (kohort) çalışmalarından elde edilen veriler çocuklarda hışıltının değişik fenotipleri olduğunu belirtmektedir (4). Süt çocukluğu dönemi hışıltı fenotipleri hışıltının başlama zamanı, süresi, atopik durum ve semptomların özelliklerine göre kategorize edilebilir. Fakat klinik pratikte, bu fenotipler arasında her zaman tam olarak ayırım yapılması zordur diğer bir ifade ile fenotipler arasında birliktelik ve birbirine geçişler olabilir. Lakin hayatın ilk yıllarında olan hışıltının gidişatını örmek için ve hışıltının kontrol altına alınmasını sağlayacak hedeflerin belirlenebilmesi için zor olsa da bu ayırım yapılmaya çalışılmalıdır (4). Okul öncesi yaş grubunda farklı fenotiplerin bulunmasını sağlayan ilk kohort, Tucson' da Martinez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Mayıs 1980 ve Eylül 1984 yılları arasında doğan 1246 çocuk astım ve risk faktörleri açısından takibe alınmış ve prospektif olarak 3, 6, 11, 13 yaşlarında değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda hışıltı fenotipleri; geçici erken hışıltı, atopik olmayan hışıltı, atopik hışıltı ve hışıltısı olmayan çocuklar şeklinde gruplandırılmıştır (7).

### **1.2.1. Geçici Erken Hışıltı**

İlk üç yaşta viral enfeksiyon ile en az bir hışıltı atağı olup, altı yaşta hışıltısı geçen çocuklar bu hışıltı fenotipinde değerlendirilir. Genellikle ilk belirtisi viral enfeksiyonlarla olan hışıltıdır (8). Atopi ve eozinofilik infiltrasyon bulunmamaktadır. Ailede astım öyküsü genellikle yoktur. Bebeklikte atopik dermatit tanısı, kanda

eozinofil artışı bulunmamaktadır. Total IgE düzeyleri normal sınırlarda saptanmaktadır. İlerleyen yaşlarda bronş hiper reaktivitesi veya zirve akım hızı (PEF) değişkenliği bulunmamaktadır. Böyle hastalarda solunum yollarının gelişimi intrauterin hayatta olumsuz yönde etkilenmiş ve sağlıklı bebeklere göre daha düşük solunum fonksiyon testleri (SFT) değerleri ile doğmaktadır. Bu çocukların doğumda solunum yollarının dar olduğu ve bundan dolayı hışıltıya yatkın oldukları öne sürülmektedir (9). Gebelikte içilen sigara, doğum sonrası sigara maruziyeti, anne yaşının küçük olması, annede hipertansiyon olması, düşük doğum ağırlığı, prematürelite ve kreşe gitme geçici erken hışıltı için önemli risk faktörlerindedir (10).

Bu çocuklar büyüdükçe solunum yollarının boyutları da değişmekte ve artık viral enfeksiyonlar hışıltıya sebep olmaktadır. Fakat SFT'leri hiçbir zaman yaşitlarını yakalayamamaktadır (1).

### **1.2.2. Non Atopik Hışıltı (Geç Başlangıçlı Hışıltı)**

Bu hışıltı fenotipinde de hışıltı atakları viral enfeksiyonlarla ilişkili olmakla beraber solunum yolu tonusunda bir değişiklik meydana geldiği ve bu nedenle viral enfeksiyonlar sırasında solunum yolu obstrüksiyonu olduğu düşünülmektedir. Semptomlar beklenen şekilde okul dönemi boyunca ve çocukların büyük bir bölümünde 13 yaşına ulaşıldığında da sürmektedir. İki yaşından küçük çocuklarda hışıltılı solunum ataklarının nedeni genellikle respiratuar sinsitiyal virüstür (RSV). Okul öncesi çağıdaki daha büyük çocuklarda ise diğer virüsler ön plandadır (9, 11).

Erken dönemde alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı hışıltı atağı geçiren çocukların bir bölümünde 3 yaşından sonra da hışıltı oluşmaya devam etmektedir. TUCSON solunum çalışma grubu alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 472 çocuktan %43,9'unda RSV, %14,4 'ünde Parainfluenza virüs, %14,4'ünde diğer etkenleri (Adenovirüs, İnfluenza, Klamidya, CMV, Rinovirüs, bakteri, mikst etkenler) bulmuşlardır (7, 9).

Atopik olmayan hışıltılı çocuklarda atopik dermatit, deri testlerinde pozitiflik veya bronşial hiper reaktivite bulunmamıştır ve bazılarının aile öyküsünde astım (özellikle annede) bildirilmiştir. Hışıltı ataklarında periferik kan eozinofil yüzdeleri normal iken, serum IgE düzeyleri ise atopik persistan hışıltısı olanlarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çocuklarda farklı olarak

artmış PEF değışkenliği saptanmamıştır. Bu nedenle primer ilk üç yaşta hışılıta atağı geçirip altı yaşında hışılıtı devam edenler bu gruba girmektedir (1).

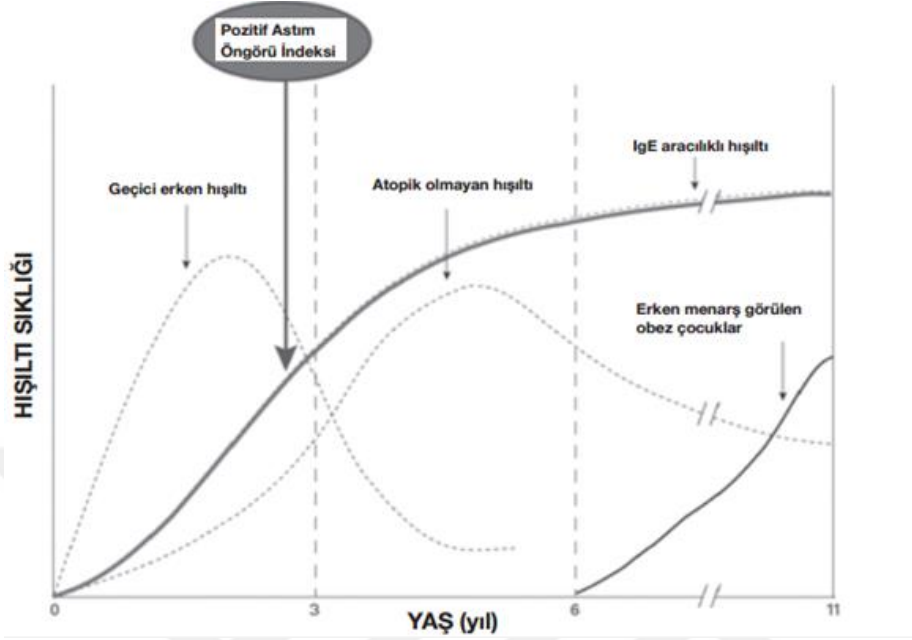
### **1.2.3. Atopik Hışılıta (Atopik Astım)**

Atopik hışılıta için risk faktörleri arasında annede astım olması, annenin sigara içmesi, alerjik rinit, bir yaş altı egzema, erkek cinsiyet ve etnik köken (İspanyol kökenli, Latin Amerikalı) yer almaktadır (12, 13).

Atopik hışılıtlı çocuklar, hiç hışılıta atağı geçirmeyenler ile karşılaştırıldığında dokuz aylık iken belirgin IgE yüksekliğine sahiptirler ve daha atopiktirlerdir. Bununla birlikte kordon kanındaki serum IgE düzeyi ile atopik hışılıta arasında ilişki saptanmamış olup bu durumdan hayatın ilk bir yılındaki IgE aracılı duyarlanmanın neden olduğu düşünölmektedir (1). Süt çocukluğu döneminde solunum fonksiyonları hışılıta atağı geirmeyenlerle benzer bulunurken, altı yaş civarında ve erken ergenlik döneminde SFT değerlerinde azalma görölmektedir (13). Atopik hışılıtı olanlar herhangi bir yaşta semptomatik olabilmekte ama genelde altı yaşından önce ilk semptom ortaya çıkmakta ve altı yaşlarında en az bir solunum yolu alerjenine duyarlılık kazanmaktadırlar (1, 14).

Atopi özellikle on yaşından önce bulunmuş ise, geç ortaya çıkan ve persistan hışılıta gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünölmektedir (15-17). Toelle ve ark çocukluk döneminde hışılıtı olanlarda geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu olduğunu ve atopisi olanların erişkin dönemde sıklıkla astımla ilgili problemlere sahip olduğunu bulmuştur (18). Çocukluk çağında tekrarlayan hışılıta görölenlerde serum IgE yüksekliği, lokal aero allerjenlere duyarlanma varlığı astım ile güçlü bir ilişki içindedir (19, 20). Hışılıtı olan fakat atopisi olmayan çocukların %90'ında okul çağında semptomlar kaybolmuş, puberte de normal pulmoner fonksiyonlar saptanmıştır. Aksine alerjenlerle duyarlanma (ev tozu veya kedi ve köpek tüyü) ilk üç yaşta gelişirse FEV1'de azalmaya sebep olurken, bronşial hiperaktivitede okul çağında artmaya neden olmaktadır (21). TCRS (TUCSON)'da hastalar semptomların başlama yaşına göre üç yaşından önce ve sonra olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Üç yaşından önce semptomu başlayanlarda 6, 11 ve 16 yaşında düşük pulmoner fonksiyon ve yüksek serum IgE düzeyi bulunmuştur (22). Atopik ebeveynleri olan ve atopisi olan çocukların üç yaş civarında respiratuar semptomlar olmasa bile pulmoner fonksiyonlarında azalma görölmüştür (23). Bu nedenle semptomların ve alerjik duyarlanmanın erken olması hastalığın ağır seyretmesi ve

pulmoner fonksiyonlarda ciddi azalma olması için en önemli risk faktörüdür. Astım gelişimi için erken alerjik duyarlanmanın genetik bir yatkınlık oluşturduğu söylenebilir (13, 21).



**Şekil 1.** Hışıltı fenotipleri geçici erken hışıltı, atopik olmayan persistan hışıltı, atopik hışıltı (astım) olarak sınıflandırılması (24).

Ayrıca Castro Rodriguez ve ark. (25) yaptıkları bir çalışmada, erken menarş görülen ve obezitesi olan kız çocuklarında hışıltı ataklarının daha sık görüldüğünü saptanmış ve bu hasta grubunun dördüncü bir hışıltı grubunu oluşturabileceğini belirtmişlerdir.

### 1.3. Patogenez

Distal havayollarının parsiyel oklüzyonu sonucu obstrüktif alt solunum yolu enfeksiyonunun klinik bulgularına sebep olmaktadır. Etkilenen akciğer dokusunun histolojik incelemesinde solunum yolu epitelinin nekrozu, peribronşial dokularda monositik inflamasyon ve ödem, distal havayollarında mukus ve fibrin tıkaçları görülmektedir. İyileşme bronşial epitelin rejenerasyonu ile 3-4 gün içerisinde başlar. Ancak silier yapının normale dönmesi için yaklaşık 2 hafta gerekli olduğu unutulmamalıdır (26).

Hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarmaktadır. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına

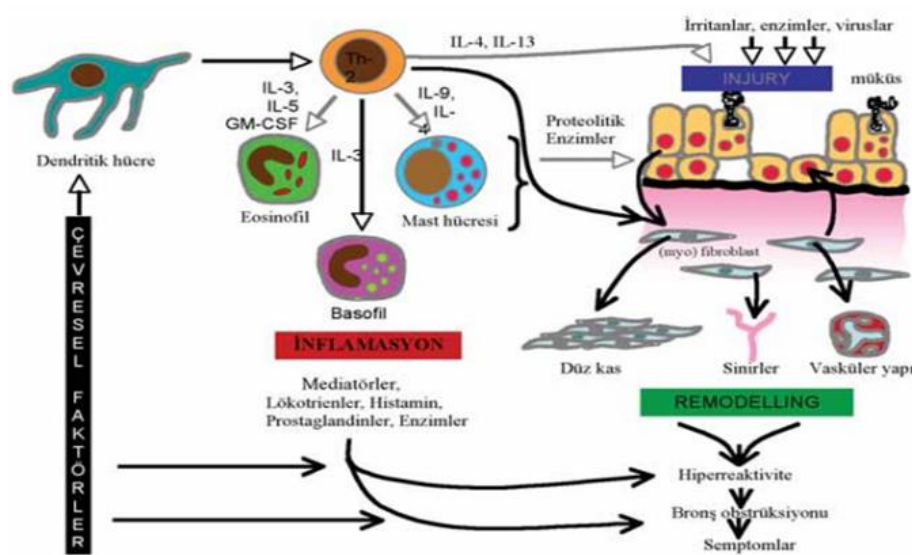
ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkilidir ve kısmende olsa tedaviye yanıt verebilmektedir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizmasında, birkaç hipotez öne sürülmüş olmakla birlikte, henüz net olarak bilinmemektedir.

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin hacminde artış ve/veya kontraktilesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının fazla kontraksiyonu.

2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişikliklerinin neden olduğu hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması hava yollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan kontraksiyon platosunda bir kayıba sebep olabilir.

3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı kalınlaşması, sonucu ortaya çıkan hava yolu düz kası kontraksiyonuna bağlı gelişen hava yolu daralmasını daha da arttırmaktadır.

4. İnflamasyon nedeniyle duyarlanan duyuşal sinirler duyuşal uyarılara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona neden olabilir (27).



**Şekil 2.** Hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) (27).

#### 1.4. Hışıltı Etiyolojisi

Hışıltılı çocuklarda prognozun belirlenebilmesi için hışıltının persistansında rol oynayan etiyolojik faktörler belirlenmelidir. Yapılan doğum çalışmalar çeşitli ekzojen ve endojen risk faktörlerinin olduğu gösterilmiştir.

### **1.4.1. Erken Alerjik Duyarlanma**

Üç yaşından önce alerjik duyarlanmanın olmasının ağır hastalık ve astım gelişimi için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Alman MAS (Multicentre Allergy Study) çalışması üç yaşlarında aero allerjenlerle alerjik duyarlanma gelişen hışıltılı çocukların, 13 yaşında azalmış pulmoner fonksiyonlara sahip olduğu ve %44'ünde astım gelişmekte olduğunu göstermektedir. Aksine duyarlanmamış hışıltılı çocuklar 13 yaşında normal pulmoner fonksiyona sahipken, hışıltı da 13 yaşından sonra meydana gelmemiştir (4).

### **1.4.2. Viral Enfeksiyonlar**

Stein ve ark (9) erken solunum yolu enfeksiyonu ile hayatın ilk 10 yılında sonradan ortaya çıkan hışıltının ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hışıltı ataklarının çoğu viral solunum yolu enfeksiyonları sonucu meydana gelmektedir. Tüm atakların %50'sinde RSV tespit edilmiş iken hayatın ilk üç yılında hastaneye yatış gerektiren ağır RSV enfeksiyonu, hayatın ilk 10 yılında tekrar hışıltı atağı geçirme riskini artırdığı gösterilmiştir. Avustralya'da 263 vakadan yapılan doğum kohort çalışmasında hayatın ilk yılındaki solunum yolu enfeksiyonlarının %49'unda Rinovirus, %11'inde RSV bulunmuştur. İspanya'da yapılan bir çalışmada bronşiolitle yatırılan 318 süt çocuğunun %61'inde RSV ve %17'sinde Rinovirus bulunmuştur. COAST (The Childhood Origins of Asthma) yaptığı derlemede ise hayatın ilk bir yılındaki Rinovirus ilişkili hışıltının, aero allerjenle duyarlanma ve RSV ilişkili hışıltı ile kıyaslandığında altı yaşında daha yüksek oranda astım ile ilişkili olduğu bildirmiştir (4).

### **1.4.3. Anne Sütü**

Anne sütü alımının hem alt solunum yolu enfeksiyonu insidansını hem de hastalığın süresini azalttığı göstermiştir (61). Anne sütü, gastrointestinal florayı geliştirmesi ve immünmodülatör faktörleri ortaya çıkarması ile atopiye karşı koruyuculuk sağladığı unutulmamalıdır (28).

### **1.4.4. Erkek Cinsiyet**

Astım ve atopi prevalansı, çocukluk çağında erkeklerde daha yüksek saptanmasına rağmen, bu durum pubertede tersine dönmektedir. Erkek çocuklarında

solunum yollarının çapının, akciğer hacmine oranının kızlara göre daha dar olması hastalığın süt çocukluğunda erkek çocuklarda daha çok görülme nedenini açıklayabilmektedir (29).

#### **1.4.5. Prematürite ve Düşük Doğum Ağırlığı**

Anne yaşının küçük olması, maternal tansiyon varlığı, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) ve prematürite öyküsü (<33 gestasyonel hafta) gibi perinatal özellikler çocukluk döneminde hışıltı oluşumunu kolaylaştıran önemli nedenler arasındadır (12). Elder ve ark. (30) yaptığı bir çalışmada da 33. gestasyonel haftasından önce doğan 525 prematür bebeğin %14,5'in de yaşamın ilk yılında tekrarlayan hışıltı atakları ortaya çıkarken, term yenidoğanlarda bu oran yalnızca %3 olarak tespit edilmiştir.

#### **1.4.6. Sosyoekonomik Durum**

Sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde, fazla çocuk sayısı ve yetersiz hijyenik ortam nedeniyle, viral etkenlerle sık karşılaşma ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme non atopik hışıltı riskinin arttığı fakat atopik hışıltıya karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (31). Benicio ve ark. (32) düşük sosyoekonomik durum ve kötü ev koşullarını tekrarlayan hışıltı için risk faktörü olarak tanımlamışlardır.

#### **1.4.7. Ailede Atopi**

Çocuğun kendisinde alerjik rinit veya egzama varlığının tespit edilmesinin de, özellikle persistan ve geç başlangıçlı hışıltının ortaya çıkma olasılığını ciddi bir biçimde artırdığı birçok çalışmada belirtilmiştir. Çocuklarda IgE yüksekliğinde tekrarlayan hışıltı, alerjen spesifik IgE yüksekliğinde ise persistan/atopik hışıltı daha sık izlenmektedir. İzole gıda alerjisi varsa çocuklarda hışıltı sıklığı % 2-6 arasında iken, atopik dermatit de kliniğe eşlik ediyorsa bu oran %15-29 civarına kadar artmaktadır (33).

#### **1.4.8. Kreşe Gitme**

Kreşe gitme, okula giden kardeş olması, yetersiz hijyenik ortam ve sık enfeksiyondan dolayı infantil hışıltı oluşmasını kolaylaştırmaktadır (31).

#### **1.4.9. Genetik Çevre Etkileşimi ve Sigara**

Bir çalışmada 3 yaşında en kötü solunum fonksiyonuna sahip olanlar ve 4 yaşında en yüksek hava yolu direncine sahip olanlar persistan hışıltısı olan çocuklar olarak tespit edilmiş. Daha sonra yapılan çalışmalarda persistan hışıltı fenotipi ile 17q21 lokusundaki genetik varyantlar arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Aynı genetik varyantlar ile 6 yaşından sonraki astım riski arasında da sıkı bir ilişki saptanmış, ancak bu yalnızca okul öncesi dönemde rhinovirus ile hışıltılı hastalık geçiren çocuklar için geçerli olduğu gösterilmiş ve astımdaki gen çevre ilişkisini düşündürmekte olduğu görülmüştür. Son çalışmalarda bu lokusun özellikle erken yaşlarda sigara dumanı maruziyeti olan ve erken yaşlarda solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda daha önemli etkileri olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur (34).

#### **1.4.10. İntrauterin Dönemde Sigara ile Karşılaşma**

Annenin sigara içmesi ile nikotin ve sigara içindeki diğer bileşenler fetüse geçmektedir. 21-36 haftalar arasındaki fetüslerde yapılan bir çalışmada annenin içtiği sigara sayısından ve gebelik haftasından bağımsız olarak fetüsdeki nikotinin yan ürünü olan kotinin düzeyinin, annenin kotinin düzeyinin %90'na kadar ulaştığı gösterilmiştir buda gösteriyor ki annenin sigara içimi bebeği ciddi anlamda etkilemektedir. Bebeğin doğumundan sonra anne sütü ile geçen nikotin yanında, pasif olarak da bebek sigara dumanına maruz kalmasının bebeği etkilediği unutulmamalıdır. Anneleri sigara içen ve anne sütü ile beslenen bebeklerdeki idrar kotinin düzeyleri de yapılan bazı çalışmalarda aktif içiciler ile aynı düzeyde bulunmuştur (35).

Unutulmamalıdır ki hışıltının etiolojisinde önemli bir yeri olan sigara fetüste ciddi etkilere neden olmaktadır. Fetüsün intrauterin dönemde nikotine maruz kalmasının akciğer fonksiyonlarında azalmaya, hava yolu obstrüksiyonuna ve yeni doğan döneminde hava yolu aşırı duyarlılığına neden olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Fetüslerin akciğer fizyolojilerinin de sigaradan etkilendiği aşikârdır. Gebe ratlar sigara dumanına maruz kaldıklarında fetüslerin akciğer volümlerinin azaldığı, gelişmiş alveol sayılarının azaldığı, akciğer parankimi elastik dokusunun azaldığı, intertisyel dokunun arttığı, elastin ve kollajenin yeterli gelişim göstermediği, clara hücrelerinden sekrete edilen proteinin arttığı gösterilmiştir (36).

#### **1.4.11. Sigara Dumanına Maruziyet**

Ailenin, özellikle annenin sigara içmesinin hışıltı semptomunu ve alt solunum yolu hastalıkları riskini arttırdığı bilinmektedir (37, 38). Evde sigara içilmesi ile astım şiddeti (hışıltı ataklarının sayısı ve yoğunluğu) arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır (39).

##### **1.4.11.1. Dünya’da ve Türkiye’de Sigara**

Türkiye’de yetişkinler arasında sigara içim oranı son yıllarda önemli ölçüde azalmıştır. The Global Adult Tobacco Survey (GATS)’in verilerine göre bu oran 2008 de % 31,2 (16 milyon) iken, 2012 yılına geldiğimizde ise bu oran %27,1 (14,8 milyon)’a gerilemiş. Bu hızlı azalmaya rağmen Türkiye’deki yetişkinlerin %25’den fazlası halen sigara kullanmaya devam etmektedir (40).

##### **1.4.11.2 Pasif Sigara Dumanın Tanımlanması ve Bileşenler**

Pasif içicilerin maruz kaldığı sigara dumanına “çevresel tütün dumanı” olarak tanımlanmaktadır. Çevresel tütün dumanının 4000’den fazla bilinen içeriği bulunmaktadır ve ekzojen etken olarak vücutta yüksek miktarda serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Çevresel tütün dumanının bileşimi, sigaranın hammaddesi olan tütünün bileşimiyle aynı özellikte değildir. Tütünün yanması sırasında içerdiği kimyasalların kısmen ya da tamamıyla başka bileşiklere dönüşmesi ile ilişkilidir. Çevresel tütün dumanının içeriğine, sigaranın filtreli olmasına, dışındaki kâğıdın hammadde özelliklerine, kâğıt ve tütünün nem derecesine, sarılma tekniğine, nefes alma sıklığına, derinliğine, yanma hızı ve sıcaklığına ve benzeri çok sayıda faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Sigara dumanının önemli bileşenleri; nikotin, karbonmonoksit, katran fazındaki karsinojenik maddeler ve bu fazdaki iritanlar olmak üzere tütünün toksisitesinde öne çıkan maddelerdir (41).

##### **1.4.11.3. Pasif Sigara Dumanın Çocuk Sağlığı Üzerine Etkisi ve Patogenez**

Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan iritan maddeler, hava yollarında ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açabilmektedir. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu, tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olmaktadır. Sonuçta, mukus sekresyonunun artması, hava yolu

daralması ve fibrozis, parankim harabiyeti (amfizem) ve damarsal değişiklikler olmaktadır. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, başta CD6 olmak üzere T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptitler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Özellikle sigara dumanı inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Bu durum, büyük olasılıkla, aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8 T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaktik faktörler salınmasına yol açmaktadır. Pasif sigara içiciliği “T-helper 1” (Th1) lenfositlerini inhibe ederken Th2 hücrelerini uyararak yangısal sitokinlerin (interleukine; IL) (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) salgılanmasında artışa yol açarlar. Th1 hücre yanıtının baskılandığı durumlarda humoral immünite de dolaylı olarak negatif yönde etkilenmektedir ve hücresele mediatörlerin aktivasyonu olmaktadır. Bu Th hücre disregülasyonu astım, hışıltı gibi kronik inflamatuvar hastalıklara zemin hazırlamaktadır. İn hale edilen antijenlere Th2 ‘nin artmasına yanıt olarak IgE üretimi artmaktadır. Buda alerjik mekanizmaların artışına yol açar. Sigara doğal öldürücü hücreler (natural killer) ve alveolar makrofaj fonksiyonlarını etkilemektedir. Sigaranın immün sistemi baskılayıcı etkisi nedeniyle bu tür sistemik hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir. Aynı zamanda sigaranın akciğer de oksidatif streste artışa neden olduğu buna bağlı olarak antioksidanların azaldığını ve sonuç olarak ise alveolizasyonda ve akciğer gelişiminde bozulma ile sonuçlandığı görülmektedir (42-44).

Pasif sigara içiciliği hava yolu mukozasındaki epitel hücreleri üzerinde bulunan kirpiksi cisimciklerin hareketlerini etkilemekte olup bu cisimciklerin mikroorganizmalara karşı savaşıcı etkileri azaltmakta ve epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak mukozanın koruyucu etkisini bozarak, böylece mikroorganizmaların ve alerjenlerin solunum sistemine invaze olmasını kolaylaştırmaktadırlar (43). Ani bebek ölümü sebebiyle yapılan otopsilerde bebeklerin hava yolu doku örnekleri değerlendirilmiş, annesi günde 20’den fazla sigara içen çocuklarda büyük hava yollarında iç duvar kalınlığının fazla olduğu ve bununda hava yollarında daralmaya neden olduğu görülmüştür. Bu kalınlaşmanın net etkileri bilinmemekle birlikte erken bebeklik döneminde duvar kalınlaşmasının havayollarında daralmaya yol açacağı ve alt solunum yolu hastalıklarının oluşmasına neden olacağı düşünülmektedir (42). Atopik ya da atopik olmayan çoğu astımlı çocukların erken yaşlarında sık ASYE (özellikle tekrarlayan viral bronşiyolitler) geçirdikleri tespit edilmiştir (44).

#### **1.4.11.4. Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü**

Çevresel tütün dumanına maruziyet 3 yöntemle ölçülebilir:

1- Kişilerin maruz kaldığı havadaki sigara dumanı bileşenlerinin ölçülmesi (çevresel ölçüm).

2- Anket veya görüşmelerde sigara içimine maruz kalmanın kişi tarafından iletilmesi yolu ile.

3-Maruz kalmış bireylerin vücudunda sigara dumanı bileşenlerinin (biyomarkırlar) konsantrasyon ölçümleri (nikotin, kotinin gibi).

İdeal olarak sigara dumanı maruziyetinin biyomarkırı sigaraya özel olmalı ve vücutta kalma süresi diğer ifade ile yarı ömrü uzun olmalıdır. Biyomarkırın diğer özellikleri ise şunları içermelidir; önceki maruziyetle ilişkili olmalıdır, sağlığa etkileri olan bir ajan olmalı veya böyle bir ajanla kuvvetle birlikte olmalıdır, eser miktarlarda bile yüksek doğrulukla ölçülebilmelidir, doz bağımlı olmalıdır, noninvaziv metotlarla değerlendirilebilmelidir ve yapılacak olan test ucuz olmalıdır. Diğer biyomarkırlarda da mevcut olan benzeri sorunlar sebebi ile nikotin ve onun metaboliti olan kotinin sigara dumanı maruziyetinin gösterilmesinde geniş oranda kullanılan biyomarkır olarak öne çıkmaktadırlar (45).

#### **1.4.11.5. Nikotin ve Kotinin Hakkında Genel Bilgiler**

Nikotin çevresel tütün dumanının primer ve önemli bir bileşeni olup, çevresel tütün dumanına yüksek oranda spesifiktir, potansiyel bir toksindir (46). Nikotinin kandaki yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir ve idrarda ölçülebilmektedir (47). Tek bir sigaranın içeriği yaklaşık 1 mg nikotin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Vücutta ölçülen nikotin düzeyi inhalasyon kalıpları ve nikotin metabolizmasındaki bireyler arası farklılıklar gibi birçok nedenden etkilenmektedir (48). İnhale edilen nikotinin yaklaşık %5-10'u idrarla değişmeden atılmakta iken; diğer bölümü ise karaciğerde metabolize edilmektedir (47).

Nikotin metabolizmasının ana biçimi kotinine C-oksidasıyondur. Nikotinin yaklaşık %80'i bu yol ile kotinine dönüşümü gerçekleşmektedir. Nikotinin sigara dumanı maruziyet biyomarkırı olarak kullanımı büyük ölçüde sınırlıdır. Testi pahalıdır ve vücut sıvılarında var olan miktarın düşük olmasından dolayı kullanımı sınırlanmaktadır. Yarı ömrünün kısa olması uzun dönemli maruziyetinin ölçen biyomarkırı olmasını engellemektedir (7). Nikotinin alım şekli, metabolizma edilişi ve eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle kişiler arası önemli derecede farklılıklar

ortaya çıkabilir. Nikotin plazma, tükürük ve idrarda ölçülebilmektedir ve bu ölçümlerin seçimi planlanan çalışmanın özelliklerine göre değişmektedir. Nikotinin majör metaboliti olan kotinin hem sigara dumanına maruziyet derecesinin ölçülmesinde hem de sigara içme durumunu aydınlatmada seçilecek önemli bir biyomarkırdır. Biyolojik sıvılardaki kotinin değerleri birbiri ile son derece uyumlu olduğundan kan kotinin, tükürük ve idrardaki kotininleri ölçülerek de doğru bir şekilde tahmin yürütülebilir (47).

Kotinin; genellikle kan, tükürük, idrar, saç ve semende ölçülebilen bir markırdır (49). Kotininin kanda yarılanma ömrü yaklaşık 19-40 saattir yani yarılanma ömrü nikotine oranla uzundur ve bu nedenle birkaç gün önceki (2-3 gün) sigara dumanı maruziyetini değerlendirmede önemlidir. Kotininin yarı ömrü bebek ve çocuklarda erişkinlere göre daha uzundur. ABD Çevre Koruma Ajansı 18 aydan küçüklerde kotininin yarı ömrü 60 saate kadar olduğu, 18 aydan büyüklerde ise yarı ömrün 40 saate kadar uzadığını tespit etmiştir (50).

İdrar pH'sının kotinin atılımı üzerindeki etkisi minimum olduğundan kotinin ölçümleri nikotin ölçümlerinden daha değerlidir (51). Çevresel tütün dumanına maruz kalanlarda kotinin seviyeleri ölçülebilecek kadar yüksek olabilir. ABD Çevre Sağlığı ve Tehlike Değerlendirme Ofisi aktif sigara içenlerle içmeyenler arasında kotinin konsantrasyonlarında en azından bir kat fark olması gerektiğini söylemektedir. Bu ofisin yaptığı çalışmada maruziyeti olmayan ve sigara içmeyenlerde plazma kotinin seviyeleri 0,31 ng/ml iken maruz kalıp sigara içmeyenlerde bu değer ortalama 1,99 ng/ml olarak bulunmuştur (52).

Biyolojik sıvı olarak tükürük ve idrar örneklerini toplanması kişilere acı verici olmadıklarından yaygın olarak kullanılmaktadır. Tükürüğün içeriğini etkileyen birçok faktör olduğundan sigara dumanı maruziyetini net temsil edecek standart bir yöntem olması zor olduğu düşünülmektedir. Ayrıca diyet gibi faktörler, sigara içme zamanı ve sıklığı tükürük kotinin düzeylerini etkileyebilmektedir (53). Tükürükteki kotininin, plazma kotinine korelasyon oranı yüksek olup; tükürük ve serum kotinin değerlerinin hemen hemen eşit olduğunu destekleyen çalışmalar yapılmıştır. Böbrekte kotinin seviyesi yoğunlaştığından plazma ve tükürükteki kotinin konsantrasyonundan, idrar kotinin seviyeleri 5-6 kat daha yüksek değerlere çıktığı gösterilmiştir (54). Çevresel sigara dumanı maruziyeti kan, tükürük ve idrarda kotinin referans aralıklarına göre 3 kategoriye ayırmışlardır aktif içiciler, pasif içiciler ve hiç maruziyeti olmayanlar olarak. ABD Çevre Koruma Ajansı ile Bramer

ve Kallungal'e göre bu kategorilerdeki kotinin referans değerleri maruz kalmayanlarda; kanda 0,09-0,7 ng/ml, tükürükte 0-5 ng/ml, idrarda <10 ng/ml; pasif içicilerde ise kanda 2-10 ng/ml, tükürükte 5-10 ng/ml, idrarda 10-100 ng/ml; aktif içicilerde ise kanda >10 ng/ml, tükürükte >10 ng/ml ve idrarda 200 ng/ml olarak tespit etmişlerdir. Birçok araştırmacı, nikotin ve kotinin konsantrasyonları belirlenmesinde plazma ve tükürüğe göre daha kolay elde edildiğinden idrar örneklerini kullanmayı tercih etmektedirler (48).

## **1.5. Karnozin (b-ALANİL-L-HİSTİDİN)**

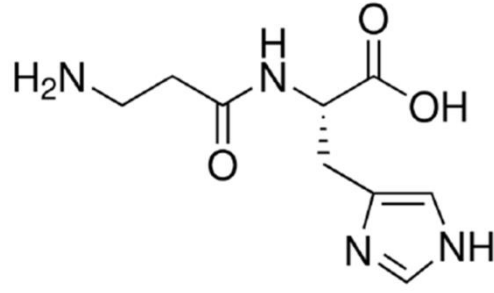
### **1.5.1. Karnozin Yapısı ve Özellikleri**

Karnozin (KAR), 1900 yılında, ilk olarak Gulewitsch ve Amiradzibi adlı Rus bilim adamları tarafından et ekstraktlarından saflaştırılmıştır (55). KAR'ın antioksidan etkisi 1984'de ilk kez gösterilmiş olup, KAR, suda erime özelliğine bağlı olarak, suda çözünen oksidasyon mediatörlerinin (metaller ve oksijen radikalleri) yüksek olduğu sitozolde fonksiyon görmektedir. Aktif oksijen radikallerini temizleyen biyolojik fonksiyonuna bağlı olarak antioksidan özelliği mevcuttur. Hidroksil ve süperoksit radikallerinin ve çok kuvvetli olarak da singlet oksijen molekölünün temizleyicisidir. Bu özelliği nedeniyle beyin, böbrek ve iskelet kası İ/R hasarında karnozinin koruyucu etkisi bulunduğu saptanmıştır (56-58).

Endojen olarak sentezlenen bu dipeptit Beta-alanin ve L-histidinden oluşmuş multifonksiyonel bir dipeptittir (55). Özellikle beyin, iskelet ve kalp kası gibi uyarılabilen dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen, lenste, mide de ve böbrekte de yaygın olarak bulunur (59).

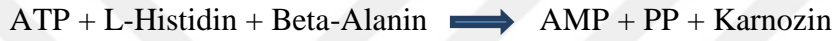
### **1.5.2. Karnozin'in Kimyasal Yapısı ve Metabolizması**

Karnozin,  $\beta$ -alanil-L-histidin yapısında, suda çözünebilen bir fizyolojik dipeptiddir ve homokarnozin ( $\gamma$ -amino-bütiril-histidin, GABA-histidin), anserin ( $\beta$ -alanil-L-metilhistidin) gibi aminoaçil histidin dipeptitlerin en basit elemanıdır (55). İskelet kası ve beyin gibi uyarılabilir, bölünmeyen ve uzun ömürlü dokularda 20 mM gibi yüksek konsantrasyonlarda bulunur (60).



**Şekil 3.** L-karnozin

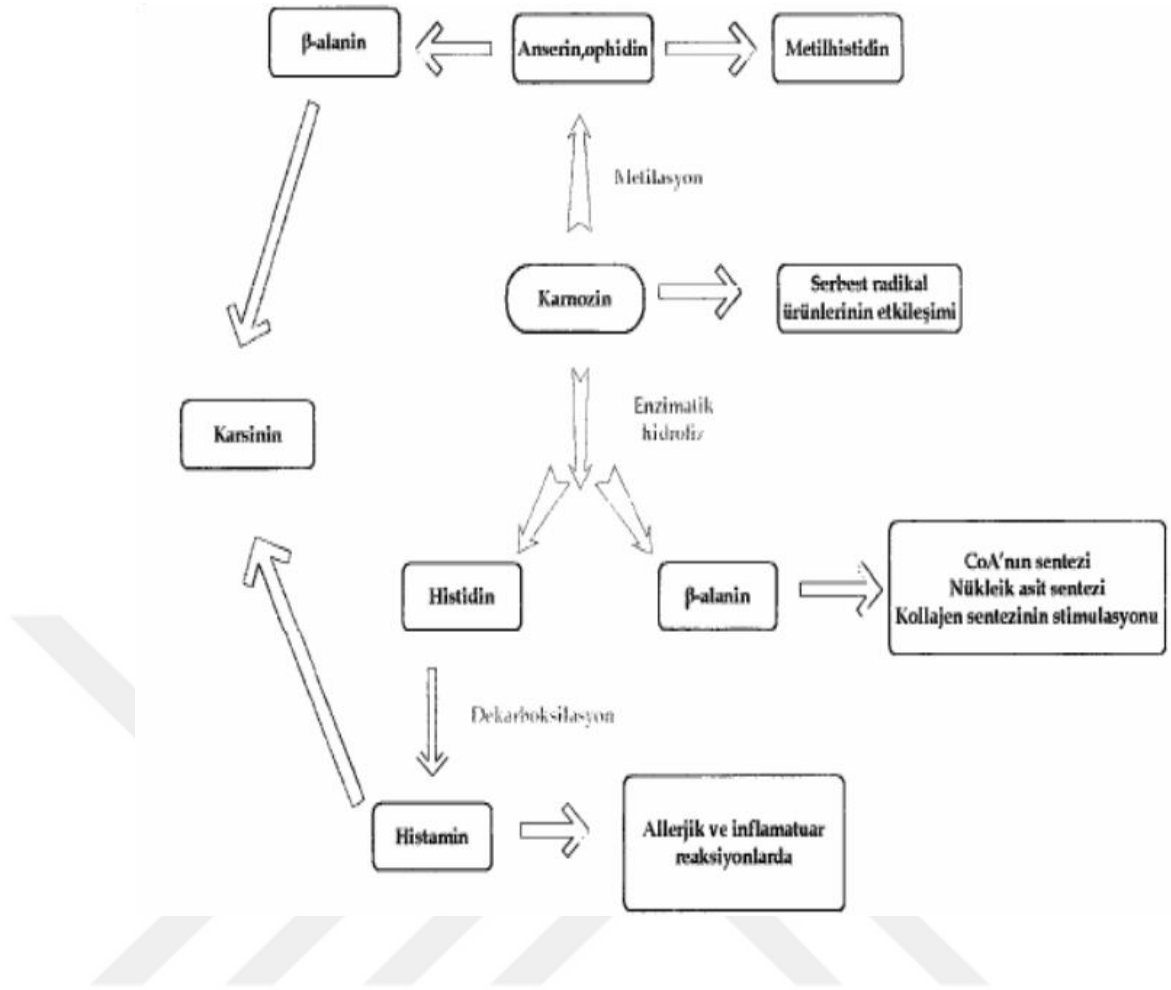
Beta alanin ve L-histidinden oluşan basit bir dipeptit olan KAR'da, beta alaninin karboksil grubu, histidinin amino grubu ile amid bağı ile bağlanır (61). Karnozin dokularda metabolik kontrol altındadır. Karnozin, karnozin sentetaz enzimi tarafından (beta-alanin ve L-histidinden) sentezlenir (62, 63).



Protein yapısına girmeyen  $\beta$ -alaninin ve urasilinin karaciğerde yıkımı sonucu meydana gelmektedir. Karnozin sadece  $\beta$ -alanin'i hücre içine taşıyabilecek transport sistemine sahip hücreler tarafından üretilebilmektedir. Bu taşıyıcı sistemin sadece iskelet kası ve oligodentrosit gibi farklılaşmış hücrelerde bulunduğu ve hücre farklılaşması arttıkça  $\beta$ -alanin alımının arttığı belirtilmiştir (64). KAR sentetaz enzimi %98 sitozolik aktivitesi mevcuttur (65). Enzim genel substrat özgülüğü gösterir ve farklı aminoasit histidin dipeptidleri (homokarnozin ve anserin gibi) sentezleme yeteneğine sahiptir KAR' in yıkım karnozinaz enziminin 2 izoformuyla sağlanır (62, 63). Bu izoformlar, doku (aminoasit-histidin dipeptidaz) ve serum karnozinaz (Beta-Ala-His dipeptidaz) 'dır (66, 67).



Fizyolojik şartlarda, karnozinaz beyinde homokarnozinin; dolaşımda da karnozin ve anserinin yıkılmasından sorumlu olduğu öne sürülen mekanizmalar arasındadır (68). Serum karnozinaz aktivitesinin yaşla birlikte yükseldiği; 10 aydan küçük çocuklarda az ya da tespit edilemeyecek düzeyde olduğu; 15 yaşına kadar aktivitesinin giderek arttığı ve erişkin düzeyine ulaştığı ifade edilmiştir (69).



**Şekil 4.** Dokularda Karnozin sentezi (70).

Doku KAR düzeyleri diyetten etkilenir. Histidinden fakir diyetle beslenen ratlarda doku karnozin seviyeleri düşerken, diyetle histidin eklenmesinden sonra düşen doku karnozin seviyeleri artar. Kas dokudaki KAR düzeyleri; açlık, enfeksiyon, travma ve şoktan sonra düşer (71).

Son yıllarda karnozinle ilgili yapılan araştırmalar, karnozinin, hücreleri oksidatif stres hasarına karşı koruyucu etkisinden başka, kültüre edilmiş hücrelerin yaşam süresini uzattığı, yaşlı hücreleri gençleştirdiği, hücreleri hipoklorit, MDA ve amiloid peptidin toksik etkilerine karşı koruduğu, proteinlerin ve DNA'nın glikasyonunu inhibe ettiği ve hücresel homeostazisinin korunmasına yardımcı olduğunu bildirmiştir.

Karnozinin biyolojik fonksiyonları kısaca aşağıda yazıldığı şekilde özetlenebilir:

-Kas aktivitesinde artan laktik asiti nötralize etmek ve hücre içi pH'nın düşmesini önleyerek tampon etkisi oluşturmak

-Plüripotent antioksidan aktivitesi (SOR türevlerini yakalama)

- Proteinlerin çapraz bağlanma reaksiyonlarını, glikasyonu ve karbonilasyonu önleme

- Nörotransmitter olarak etki etme

-Metal şelatörlerine karşı koruma

-Proinflamatuar ve karsinojenik sitokinleri baskılama,

-Hücre içi iyonize  $Ca^{2+}$  düzeylerini artırarak, kalp kası kontraktilitesini artırma

- İnsan nötrofillerinin interlökin-1b üretimini artırma ve apopitozu önleme

- Transforme hücreleri öldürerek antikanserojen etki gösterme (72, 73).

### **1.5.3. Karnozinin Antioksidan Aktivitesi**

Karnozin, suda eriyebilen hayvansal dokuların doğal bir metabolitidir. Reaktif oksijen türlerini temizleyici fonksiyonundan dolayı, antioksidan özelliğe sahiptir. Antioksidan özelliğinin yanı sıra, membran koruyucu rolü de vardır. Suda çözünebilen serbest radikalleri temizlerken, hücre membranını lipid peroksidasyonundan korumaktadırlar (74-76).

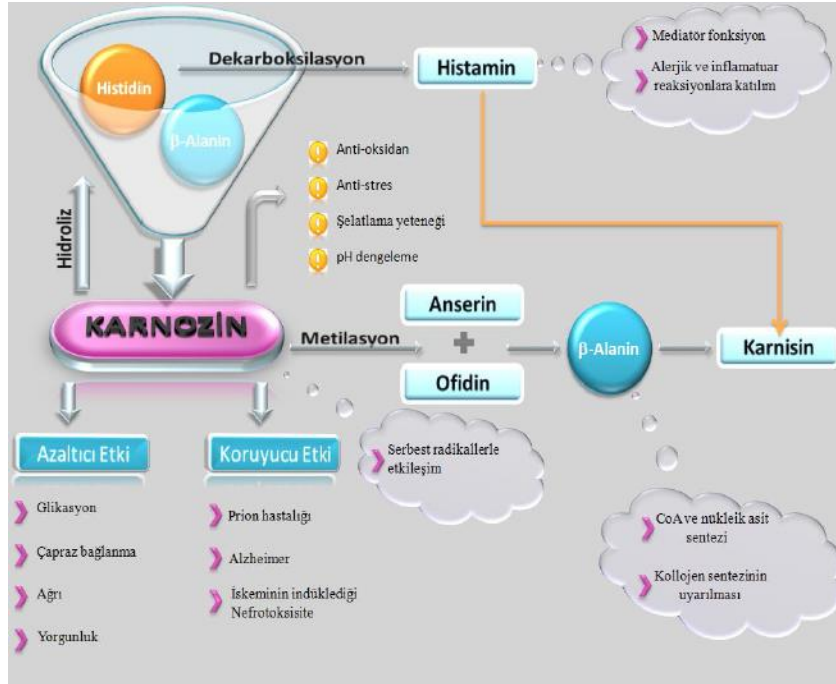
Karnozin, suda erime özelliğine bağlı olarak, suda çözünen oksidasyon mediatörlerinin (metaller ve oksijen radikalleri) yüksek olduğu sitozolde fonksiyon görür. Hidroksil ve süperoksit radikallerinin ve çok kuvvetli olarak da serbest oksijen molekülünün temizleyicisidir (77, 78).

Birçok antioksidanın amacı, dokulara serbest radikallerin girişini engellemektir, fakat ilk savunmanın aşılmasından sonra etkili değildirler. KAR sadece korumada değil, serbest radikallerin reaksiyonlarıyla oluşan tehlikeli bileşiklere karşı da etkilidir. Böylelikle dokuları ikinci bir kimyasal etkiden korur (76) Örneğin; yüksek reaktiviteye sahip lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA (Malondialdehid), serbest radikal reaksiyonlarının tehlikeli bir ürünüdür ve KAR tarafından 24 saatte bloke edilebilir. MDA, eğer kontrol edilemezse, enzimleri, lipitleri ve DNA'yı (Deoksiribo Nükleik asit) hasara uğratarak; eklem inflamasyonu, ateroskleroz, katarakt oluşumu ve yaşlanmaya yol açabilir. Karnozin, MDA ile reaksiyona girerek MDA'yı inaktifleştirir ve böylece proteinlerdeki aminoasitleri korumaktadır (79-81).

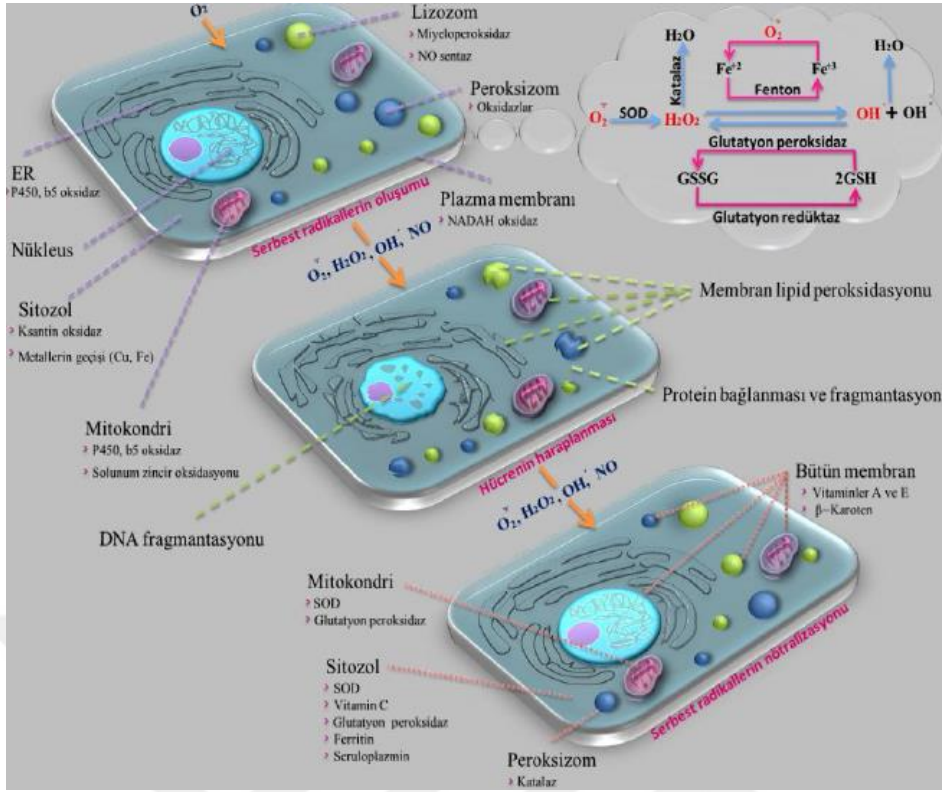
### 1.5.4. Karnozinin Diğer Özellikleri

Karnozinin insan nötrofil fonksiyonları üzerindeki rolü, interlökin-1b üretimini ve apoptozis ile ilgili çalışmalarla test edilmiştir. Karnozinin, interlökin-1b üretimini artırdığı ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir ki bu da karnozinin nötrofillerde immün cevabı düzenleyici bir rolü olabileceğini göstermektedir (82). Yapılan hayvan çalışmaları, karnozinin beyin hücrelerini felç esnasında oluşan iskemiye karşı koruduğunu göstermiştir. Çalışmada, iskemik hasar oluşan hayvanlarda % 67 oranında ölüm görüldüğü, karnozin uygulanmış olan hayvanlarda ise ölüm oranının % 30'a indiği gözlenmiştir. Karnozinin, otonom sinir sisteminde H3 reseptörleri yoluyla kan glukoz seviyesini düzenlediği de bilinmektedir (83).

Sağlıklı kalp kası (miyokardiyum) doğal olarak karnozin içerir. Karnozin takviyesi de kalp kası gücünü ve dayanıklılığını %30 oranında arttırmaktadır. Miyokard hücrelerinin kontraktilitesindeki bozulma iskemik kalp hastalıklarındaki en sık rastlanan ölüm sebeplerindendir. Yapılan farmakolojik bir çalışmaya göre, karnozin, hipoksi esnasında miyokard kontraktilitesini önemli ölçüde arttırmaktadır. (84). Kas karnozin konsantrasyonu yaşla birlikte azalır. Aynı zamanda kas dayanıklılığı ve kas gücü de yaşla birlikte azalır. 10 yaşından 70 yaşına gelene kadar kastaki karnozin seviyesi %63 oranında geriler ki bu kaslarda yaşa bağımlı kütle ve fonksiyon kaybından sorumlu tutulmaktadır (85).



Şekil 5. Karnozinin metabolik yolları, fizyolojik ve biyokimyasal etkileri (86).



**Şekil 6.** Serbest oksijen radikallerinin oluşum mekanizması ve hastalıklardaki patogenezi (86).

## 1.6. Vitamin D

### 1.6.1. Vitamin D Fizyolojisi

Vitamin D, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen, yağda çözünen, steroid yapıda bir prohormondur. Vücutta çeşitli metabolik değişikliklerle kalsitriol olarak bilinen, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında önemli olan hormona dönüşür (87). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde adolesan ve erişkinlerin ancak dörtte birinde vitamin D düzeyi yeterli bulunmuştur ve çocukların %61'inde vitamin D yetersizliği mevcuttur (88).

Vitamin D vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır:

- 1) Kolekalsiferol veya Vitamin D3 (güneş ışığı veya ultraviyole ışını etkisiyle deride yapılan formu)
- 2) Ergokalsiferol veya Vitamin D2 (güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleri ve yiyeceklerle alınan formu)

Vitamin D3 özellikle yaz aylarında ultraviyole ışını etkisiyle ciltte 7 dehidrokolesterolden yapılmakta veya besinsel kaynaklar (özellikle uskumru, somon

ve sardalye gibi yağlı balıklar, et, süt, yumurta sarısı) ile alınmaktadır. Vitamin D3'ün yapımını; ileri yaş, koyu cilt, güneş koruyucuların kullanımı ya da kapalı giyim kısıtlamaktadır. Vitamin D2 ise ergosterolün ultraviyole B ışını ürünü olarak bitkilerde bulunur. Aslında vitamin D hem D2 hem de D3'ü ifade etmektedir.

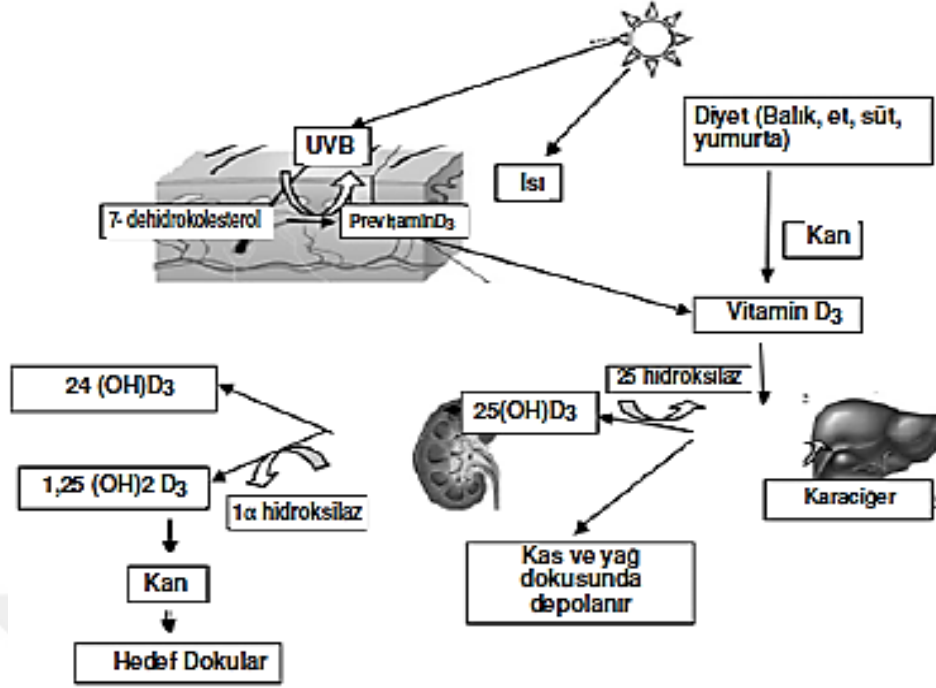
Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 formları ince bağırsaklarda emildikten sonra şilomikronlarla birleşip lenfatik sisteme sonra ise venöz dolaşıma katılmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak sentezlenen vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depolanmakta ve gereğinde dolaşıma salınmaktadır. Vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif türevler değildir. Vitamin D, karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25 (OH)D şekline ve ardından böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 (OH)<sub>2</sub>D'ye hidroksillenmekte ve bu oluşan vitamin D aktif bir metabolittir. Kalsitriol diye de adlandırılan 1,25(OH)<sub>2</sub>D yeterli düzeye eriştiğinde, bunun üzerine eklenen kısmı böbreklerde 24 hidroksilaz enzimi ile 24,25 dihidroksivitamin D3, 24,25(OH)<sub>2</sub>D şekline dönüştürülerek metabolize edilir. 25(OH)D, vitamin D'nin dolaşımdaki asıl formudur. İnaktif olan bu formun konsantrasyonu 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin yaklaşık 1000 katıdır (Şekil 6 ) (87, 89) .

Vitamin D temelde karaciğerde olmak üzere kas ve yağ dokusunda da depo edilmekte ve yapımı negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmektedir. Kalsitriol, D vitamini eksikliğinde etkisiz halde bulunan ve kalsitriol ile tetiklenen sitokrom P-450 enzimleri ve 24 hidroksilaz enzimi ile metabolize edilir. Dolaşımda uzun süre kalsitriol bulunduğunda kalsitriölü metabolize eden enzimlerin aktivitesi artar ve gelişen hipokalsemi sonucu parathormon (PTH) yükselir. D vitamini ve metabolitleri albumine yapısal olarak benzeyen ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D, 25(OH)D ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>D'ye karşı yüksek ilgi gösteren D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşımda taşınırlar. Aktif metabolit olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D hücre içine girer ve vitamin D reseptörü (VDR)'ne bağlanır. Bu bileşim retinoit reseptörleri ile heterodimer şeklindedir ve 24 hidroksilaz, kalsiyum bağlayıcı protein, osteokalsin gibi vitamin D'ye duyarlı gen ve elementlere bağlanır. Bu bağlanma sonucu transkripsiyon ve translasyon olur ve osteokalsin veya kalsiyum bağlayıcı protein gibi proteinlerin yapımı gerçekleşir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin majör fonksiyonu plazma kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor emilimini artırır. Klasik etkisi barsak hücrelerinden kalsiyumun aktif emilimidir. Kalsiyum hücre zarı proteinlerine bağlanarak hücre içine girer. Barsak hücreleri içinde kalsitriol VDR'ye bağlanarak kalsiyum bağlayıcı proteini yapar, böylece hücre içine aktif geçiş sağlanır.

Kalsiyumun hücre dışı sıvılardan hücre içine geçişi adenosin trifosfat (ATP) bağımlı mekanizmalarla (aktif geçiş) olurken, hücreler arası geçişi pasif yolla olur. En fazla kalsiyum emilimi D vitaminine bağımlı aktif geçiş ile olur. D vitamininden bağımsız olan pasif geçiş ise, kalsiyum alımıyla orantılı gelişen kalsiyum yoğunluğundaki farklılığa bağlıdır. D vitamini olmadığında diyetteki kalsiyumun ancak %10-15'i ve fosforun ise %60'ı emilebilmektedir. Vitamin D olduğunda ise bu oran kalsiyum için %30-40, fosfor için %80'e çıkar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D klasik etkisini hedef organları olan kemik, böbrek ve barsakta bu organlardan kana kalsiyum geçişini uyararak göstermektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimi, PTH yapımını uyarmaktadır ve PTH üzerine doğrudan veya kalsiyum aracılıklı PTH azalması yolu ile negatif geri bildirim etkisi vardır (89).

Vitamin D sentezinde kilit konumda olan 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23 (FGF23) rol oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin düşmesi ve PTH düzeyi D vitamini üretimini artırır. Ancak, kemikten salınarak böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO<sub>4</sub> kotransportuna neden olan FGF23 ise 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezini baskılar ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin inaktif forma dönüşmesine neden olur (87, 89).

Norman ve ark. (90)'nın yayınladığı vitamin D çalışma raporuna göre Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık %50'sinde ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği saptanmıştır.



Şekil 7. Vitamin D metabolizması (91)

### 1.6.2. D Vitamini Durumunun Değerlendirilmesi

Kan 25(OH)D düzeyi doku vitamin D durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. 25(OH)D, vitamin D'nin dolaşımdaki major formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Plazma 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyi eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir, bu nedenle vitamin D durumunu değerlendirmede kullanılmaz. Ancak vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterliliği ve toksik düzeyini belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür. Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; vitamin D yetersizliği ise serum düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Parathormonu aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml olarak belirlenmiştir (75 nmol/l). Vitamin D için yeterli düzey  $\geq 30$  ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir (Tablo 4 ) (92).

**Tablo 1.** Serum 25 (OH) D düzeyinin değerlendirilmesi

<b>Vitamin D durumu</b>	<b>Serum 25 (OH) D düzeyi (ng/ml)</b>
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	≤ 20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Vitamin D yeterli	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

### **1.6.2. D Vitamini ve Wheezing**

Fetal yaşamda genetik ve epigenetik olaylar ile gelecekte astım ve alerjik hastalıkları içeren kronik hastalıkların gelişmesinde çok önemli olduğu ayrıca prenatal ve yaşamın erken döneminde diyet yapanlarda ilginç olarak astım ve alerjik hastalıkların gelişmesini etkilediği gösterilmiştir. Gebelik boyunca birkaç besin alımı ile fetal havayolu ve/veya immünite gelişimi, çocukluk çağı astım arasında ilişki olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır. Vitamin D akciğer gelişimi ve matürasyonu ile ilgilidir ve bu bir alveoler vitamin D parakrin sistem olduğunu desteklemektedir (93-95).

Camargo ve arkadaşlarının son zamanlardaki bir çalışmasında, doğumdan itibaren 5 yıl takip edilen bir kohord çalışmada, kordon kanı 25 OH vitamin D düzeyi ile respiratuar enfeksiyon ve çocukluk çağı wheezing arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (96).

Epidemiyolojik veriler annenin gebelik boyunca vitamin D almasıyla 24 çocuklarının ilk 5 yaşına kadar rinit veya wheezing gelişmesi açısından ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (96-98).

Devereux ve ark yaptığı bir çalışmada, gebelik boyunca vitamin D eksikliği ile çocukluk çağındaki wheezing arasındaki risk, annenin sigara içimi, çinko- vitamin E kalsiyum alımı ve çocuğun vitamin D alımından bağımsız olarak ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (98).

### **1.7. Klinik**

Hastalık, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu olan bir erişkinle karşılaştıktan sonra oluşmaktadır. İlk seröz burun akıntısı, hapsirik, iştahsızlık, subfebril veya çok yüksek olabilmekle beraber genellikle 38,5-39°C arası ateş ile

kendini gösterir. Başlangıç yakınmalarından 4-6 gün sonra öksürük, dispne, beslenme zorluğu görülebilmektedir. Küçük süt çocuklarında hastalığın erken döneminde apne görülebilir. Fizik muayenede takipne, hışıltı, ral veya ronküs, ekspiryumda uzama, bazen burun kanadı solunumu ve retraksiyonlar bulunmaktadır. Süt çocuklarında distal havayolu yollarının küçüklüğü nedeniyle hışıltı daha çok görülmektedir. Takipne her zaman hipoksemi ve hiperkarbi ile korele olmadığı için pulse oksimetre ve noninvaziv karbondioksit ölçümü yapılması hasta takibi açısından önemlidir. Takipne olmaması süt çocuğunda ASYE olmadığı yönünde önemli bir bulgudur. Bazı süt çocuklarında ASYE bulgularının yanı sıra rinit, konjonktivit, otitis media da eşlik edebilir (99).

## **1.8. Alerjik Hastalıkların Tanısında Kullanılan İnvitro ve İnvivo Yöntemler**

### **1.8.1. Alerjik Hastalıklarda Tanı**

Alerjik hastalıkların tanısında anamnez ve laboratuvarın önemli bir yeri mevcuttur. Anamnezde özellikle hastanın kendi veya yakınlarındaki alerjiye uyan semptomların varlığının olup olmadığı, semptomların başlama yaşı, mevsimsel, yıl boyu veya epizodik oluşu, semptomların sıklığı ve gün içinde değişkenlik gösterip göstermediği, semptomları tetikleyen faktörler, ailede ve çocukta ilave atopik hastalık ve sosyal hikaye mutlaka sorgulanması gerekmektedir (100).

### **1.8.2. Laboratuvar Tanı Yöntemleri**

Alerjik hastalıklarda tanı yöntemleri hedef organa göre değişmekle birlikte genellikle alerjik yapının ve buna sebep olan alerjenin tespitine dayanmaktadır. Laboratuvar sonuçları anamnezle birlikte değerlendirildiğinde anlam taşımaktadır. Bu amaçla kullanılan testler 2 grup altında toplanmaktadır (101).

**Tablo 2.** Alerjik Hastalıklarda Kullanılan Tanı Yöntemleri

---

### **1-İNVİTRO TESTLER**

- Total eozinofil sayısı
- Nazal yaymada eozinofil yüzdesi
- Serum IgE düzeyi
- Serumda alerjene spesifik IgE düzeyi
- Radyolojik inceleme

### **2-İNVİVO TESTLER**

- Alerji deri testleri
  - Akciğer fonksiyon testleri
  - Ekokardiografi
- 

#### **1.8.2.1. İnvitro Yöntemler**

##### **1.8.2.1.1. Total Eozinofil Sayısı**

Eozinofil sayısı alerjik hastalıklar, parazitik enfestasyonlar ve deri hastalıklarında yükseldiğini unutmamak gerekir. Periferik kandaki absöü eozinofil sayısı mikrolitrede 450 (<%5) hücreden az saptanmaktadır. Sabahın erken saatlerinde çok yükselir ve endojen glikokortikoid düzeyi artınca azalarak diürnal seyir göstermektedir. Akut alerjik hastalıklarda total eozinofil sayısı mikrolitrede 20000'in üzerine çıkabilir. Kronik alerjik hastalıklarda ise mikrolitrede 2000 hücreyi aşabilmektedir (100).

##### **1.8.2.1.2. Serum IgE Düzeyi**

Alerjik hastalıklarda en sık kullanılan testlerdendir. Plasentadan geçmemektedir. IgE düzeyi hayatın ilk yıllarından itibaren giderek yükselmeye başlar. Ergenlik döneminde en üst seviyeye ulaşmaktadır. Sonra giderek azalmaktadır. Total IgE'nin tanıdaki prediktif değeri düşük olmakla beraber serum IgE değerlerinin alerjik hastalıklar haricinde parazitik hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, immün yetmezlikler, deri hastalıkları ve kollajen vasküler hastalıklarda da yükselbileceği akılda tutulmalıdır (100).

## 1.8.2.2. İnvivo Testler

### 1.8.2.2.1. Alerji Deri Testleri

Alerji pratiğinde ilk akla gelen testlerdendir. Alerjik kişilerin derisinde bulunan mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanan IgE'lerin deriye uygulanan alerjenlerle bağlanarak mast hücre degranülasyonu sonucu mediatör salınımına yol açması prensibine dayanmaktadır. İlk 15-30 dakikada erken reaksiyonla deride kızarıklığa ve kabarıklığa sebep olmakta iken 6-8 saat sonra ise geç faz reaksiyonu oluşumu görülür.

Test sonucunu etkileyen faktörler:

- Enjekte edilen antijenin gücü ve miktarı,
- Testin yapıldığı alanın duyarlılığı, (duyarlılık derecesi orta ve üst sırt>aşağı sırt>üst kol>ön kol şeklinde sıralanabilir)
- Süt çocuklarında ileri yaşlarda yanıt zayıftır.
- Polen mevsimi deri duyarlılığını etkilemektedir.
- Anafilaksiden sonraki 6 haftada deri duyarlılığı daha azdır.
- Test için 1. kuşak H1 antihistaminikler en az 72 saat, hidrokortizon 5 gün, astemizol 3-6 hafta önce mutlak suretle kesilmelidir.
- Öksürük şurupları, antigripaller ve anksiyolitikler antihistaminik içermekte olup testten 4 gün önce mutlak suretle kesilmelidir.

Alerji deri testleri; prik (delme), scratch (çizme) ve intradermal olmak üzere 3 yöntemle uygulanmaktadır. Çocukta en sık scratch ve prik testi uygulanır. 15-20 dakikada sonucunda deride oluşan kızarıklık ve endurasyon ölçülerek değerlendirme yapılır. Prik testinde endurasyon (ödem) 3 mm'den büyük ise reaksiyon pozitif kabul edilmektedir. Fakat unutulmamalıdır ki test solüsyonundaki alerjenin çapı ve pozitif kontrol solüsyonunun çapı da testin değerlendirilmesinde önemlidir (100).

### 1.8.2.2.2. Provakasyon Testleri

Nazal, konjoktival, bronşial ve oral olarak yapılabilmektedir. Nazal provakasyon testinde alerjen gittikçe artan dozda buruna verildikten sonra nazal hava yolu direnci ve burun alerji semptomları kaydedilerek yapılmaktadır. Metakolin veya histamin gibi nonspesifik bronş provakasyon testi ile havayolu hiper reaktivitesi bulunabilir. Test sonunda FEV1'de %20'lik düşme pozitif kabul edilir. Astım tanısında altın standart olarak kabul edildiği unutulmamalıdır (100).

### 1.8.2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Hava yolundaki obstrüksiyon, reversibilite, bronş aşırı duyarlılığı ve tedaviye cevabı göstermede kullanılır. Çocukluk çağında solunum fonksiyon testleri altı yaş üzerindeki kooperasyon kurulabilen çocuklarda yapılabilir. Astımda ekspirasyonda verilen hava akımı düşük olduğundan FEV1 (Birinci Saniye Zorlu ekspirasyon Volümü) gibi süreye bağlı hacimler düşerken FEV1 normalden FEV1/FVC (Zorlu Vital Kapasite)  $<80$  ise hava yolu obstrüksiyonunun olduğunu gösterir. PEF %25-75 (Zirve akım hızı) ise küçük hava yollarının bir göstergesidir. Düşüklüğü bronş obstrüksiyonuna bir delildir. Çocuklarda egzersizle FEV1'deki %15'lik düşüş egzersizle oluşan astım tanısını desteklemektedir. Beta 2 agonist uygulanması sonrası 20. dakikada FEV1 ve PEF değerlerinde %12-15'lik düzelmeye gözlenmesi (reversibilite testi) ile astım tanısı destekleneceği unutulmamalıdır. Solunum fonksiyon testinin yapılamadığı durumlarda ve astımlı hastanın evde günlük takibinde peak flow metre (ekspiratuar zirve akım ölçer) ile PEF ölçümü yapılabildiği unutulmamalıdır. Hafif, taşınabilir ve ucuz olan bu aletle astım hastalarının monitörize edilmesi mümkündür (100).

### 1.8.2.2.4. Hışıltı Ağırlık Skorlaması Ve Astım Tahmin İndeksi İle

#### Prognoz

Orijinal astım tahmin indeksi (ATI), TCRS çalışmasının verilerinden oluşturulmuş olup, okul öncesi hışıltısı olan çocukların prognozunu tahmin etmek için klinik olarak basit olmasına rağmen faydalı bir indeks olarak geliştirilmiştir (4).

Astım tahmin indeksi; hayatın ilk 3 yılındaki sık hışıltı geçirme ve herhangi bir major risk faktörü veya 3 minör risk faktörünün 2'si varsa pozitifdir.

#### ATI major risk faktörleri

- 1-Ailede astım hikâyesi
- 2-Atopik dermatit geçirme

#### ATI minör risk faktörleri

- 1-Periferik kanda eozinofili
- 2- Soğuk algınlığı olmaksızın hışıltı
- 3- Fizik muayenede alerjik rinit

Astım tahmin indeksi, pozitif olanların 6-13 yaş arasında, %47,5'unda ileriki yıllarda astım geliştiği görülmüştür. Negatif ATI olanların %5'i ise 6-13 yaş arasında astım geliştiği tespit edilmiştir (4). The Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK)

orijinal ATI'yı aero allerjenlerle duyarlanmayı majör risk faktörü ve gıdalarla olan duyarlanmayı fizik muayenedeki alerjik rinitin yerine minör risk faktörü olarak değiştirerek modifiye etmiştir (4). The Urban Environment and Childhood Astma (URECA) Oslo'da yaptıkları çalışmada hayatın ilk 2 yılındaki hışıltının derecesine göre 10 yaşında astım gelişimini tahmin etmede kullanılan bu indeksin faydalı olduğunu bulmuşlardır. Hışıltı ataklarının sayısı, sürekli hışıltı olan ayların sayısı, hastaneye yatış gerektiren hışıltı atağı sayısı puanlandırılarak maksimum puan 12 olmuştur. Puan artışı ile astım gelişimi arasında doğru orantı tespit edilmiştir. Beş puanın üzerinde duyarlılık %52 iken özgünlük %87 tespit edilmiştir (4). Bu indeksleri kullanmanın sakıncası, iyi bir negatif prediktif değere sahip olmalarına rağmen pozitif prediktif değerlerinin %50 civarında olmasıdır (4).

### **1.9. Süt Çocuklarında Hışıltı Ayırıcı Tanı**

Süt çocuklarında tekrarlayan hışıltı ile karşılaşıldığı zaman ayırıcı tanıda şu hastalıkları göz önünde tutmamız gerekmektedir (Tablo 1) (3).

**Tablo 3. Süt Çocuklarında Hışıltının Ayırıcı Tanısı**

---

<b>1- İnflamatuar Durumlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Astım</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Bronkopulmoner Displazi</li><li>• Bronşiektazi</li></ul>
<b>2- Enfeksiyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trakeit</li><li>• Bronşiolit</li><li>• Pnömoni</li><li>• Tüberküloz</li></ul>
<b>3- Konjenital Malformasyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasküler ring</li><li>• Solunum yolu anomalileri</li><li>• Özafageal kist</li><li>• Trakeaözafageal fistül</li></ul>
<b>4- Gastroözafageal Reflü</b>
<b>5-Trakeobronşial Bası</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yabancı cisim</li><li>• Lenfadenopati</li><li>• Mediastinal tümörler</li></ul>
<b>6- Üst Solunum Yolu Hastalıkları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Adenotonsiller hipertrofi</li><li>• Rinosinüzit</li><li>• Postnazal drip sendromu</li></ul>
<b>7- Ekstratorasik Hastalıklar</b>
<b>8- Aspirasyon Sendromları</b>
<b>9- Kalp yetmezliği</b>
<b>10-İmmün Yetersizlikler (IG Eksikliği, B Hücre Hastalıkları, AIDS)</b>
<b>11-Alfa Bir Antitripsin Eksikliği</b>

---

### **1.9.1. İnflamatuar Durumlar**

#### **1.9.1.1. Astım**

Astım İçin Küresel Yaklaşım (GINA)'nın rehberleri astımı değişken ve tekrarlayıcı semptomları olan, havayolu darlığı sonucu hışıltı, bronşial hiper reaktivite ve inflamasyon zemini ile karakterize kronik yaygın bir havayolu hastalığı olarak tanımlamıştır (102).

Astım birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı kronik ve enflamatuar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde oluşan tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına sebep olabilen hava yolu aşırı duyarlanması ile ilişkilidir. Bu ataklar genellikle akciğerlerde yaygın ve değişken, çoğunlukla da kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir (103).

### **1.9.1.2. Kistik Fibroz**

Kistik Fibrozis (KF) beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. KF hava yolları, biliyer sistem, bağırsaklar, vas deferens, ter bezleri ve pankreatik kanallarındaki epitelyum hücrelerinde bulunan Kistik Fibrosis Transmembran Regülatör (KFTR) proteini kodlayan 7. kromozom uzun kolunda yer alan KFTR genindeki mutasyon sonucun ile oluşmaktadır (104). Hastalığın görülme sıklığı 1/2000-1/3500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. Hayatın ilk haftalarında kronik öksürük, hışıltı, tekrarlayan pnömoni ve solunum sıkıntısı gibi respiratuar semptomlar ile fark edilirler. Tanı ter testi ile terde klor miktarınının 60 mEq/l'den yüksek saptanması ile konulur (105).

### **1.9.1.3. Bronkopulmoner Displazi**

İlk kez 1967'de Northway ve ark. (106) tarafından tanımlanan Bronkopulmoner Displazi (BPD), ciddi Respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan büyük prematüre bebeklerde (30–37 hafta) görülen, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur. Pulmoner muayenede elde edilen fizik bulgular takipne, hışıltı ve kaba rallerden oluşur. Aşırı sıvı yüklenmesi varsa ince raller duyulabilir. Hastalar kor pulmonale ve büyüme geriliği gelişimi açısından takip edilmelidir.

### **1.9.1.4. Bronşektazi**

Bronşektazi bronş ağacının geri dönüşümsüz, anormal genişlemesidir. Gelişmiş ülkelerde bronşektazinin en sık rastlanan nedeni kistik fibrozisdir. Silier diskinezi, immun yetersizlik sendromları, enfeksiyonlar bronşektazi ile ilişkili diğer durumlardandır. Bronşektazi konjenital olabilmekle beraber, çocuklarda en sık görülen semptomlar hışıltı, öksürük ve sabahları olan pürülan balgam ile karakterizedir. Bronşektazili hastaların akciğer görünümündeki bulgular özgülolamamkla birlikte, tipik bulgular arasında; bronkovasküler görünümde silinme, bronşların belirginleşmesi ve akciğer hacminde azalma bulunabilmektedir. Daha şiddetli formlarda ise kistik boşluklar gelişebilmekte ve etkilenmemiş akciğerde kompensatuar aşırı havalanma görülebilmektedir. Tanıda ince kesitli

yüksek rezolüsyonlu akciğer BT (bilgisayarlı tomografi), bronkografinin yerini alarak altın standart yöntem olmuştur (29).

## **1.9.2. Enfeksiyonlar**

### **1.9.2.1. Trakeit**

Bakteriyel ya da viral larengotrakeobronşitin bir parçası olabilir. Gürültülü kaba bir öksürük ve beraberinde ateş, öksürük, hışıltı, solunum sıkıntısı ile birlikte toksisite hemen gelişebileceği gibi, görünürde oluşan bir düzelmeden birkaç gün sonra da oluşabilmektedir. Bakteriyel trakeit olan hasta düz yatabilir, salya akması olmaz, epiglotitteki gibi disfaji bulunmamaktadır. Krup için uygulanan genel tedaviler etkisiz iken entübasyon veya trakeostomi gerekebilir. Ana patolojik bulgu krikoid kıkırdak seviyesinde yer alan, bol, kalın ve pürülan sekresyonlarla komplike olmuş, bazen de psödomembran oluşturan mukozal ödemdir. Tanı ateş, pürülan havayolu sekresyonları gibi üst havayolu hastalığına ait kanıtların olaması ve klasik epiglotit bulgularının olmamasıyla konulmaktadır (107).

### **1.9.2.2. Bronşiolit**

Akut bronşiolit (AB) iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin sebep olduğu, hışıltı, öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile prezante olan bronşiyollerin inflamasyonu karakterize bir hastalıktır. İki yaş altındaki çocukların %10-20'sinde görülmektedir (107, 108).

Akut bronşiolit sıklıkla kış aylarında epidemilere yol açmakla beraber daha çok bir yaş altında olmak üzere, düşük sosyo-ekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşullarına sahip olanlarda, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. En sık etken respiratuar sinsityal virüs (RSV) olup, geç sonbahar ve kış aylarında epidemilere neden olur. Daha az sıklıkla parainflenzavirüs, influenza virüs, adenovirüs ve human metapnömovirüs de. Mycoplasma, Chlamydia, Üreaplasma ve Pneumocystis türleri de nadiren bronşiolite yol açan etkenlerdendir (107, 109). Bronşial epitel, etkenin hedef dokusudur ve epitelin virüsler tarafından invazyonundan sonra epitel nekrozu ve inflamasyon meydana gelmektedir. Dejenere olan silyalı epitelin sekresyonları üst solunum yollarına taşıma fonksiyonunun bozulmasından dolayı sekresyonlar lümen içinde birikmektedir. Submukoza ve adventisya oldukça ödemlidir, aşırı mukus

sekresyonu oluşur. Solunum yolunda ödem, nekrotik döküntüler, siliaların kaybı ve artmış mukus yapımının hepsi bronşiol lümeninde tıkanmaya sebep olmaktadır. Kısmi solunum yolu obstrüksiyonu küçük akciğer ünitelerinde 'check-valve' mekanizması ile havalanma fazlalığına neden olurken, tam tıkanmalar atelettaziye neden olmaktadır (107, 109). İlk bulgular burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlarken, günler içerisinde bunu hışıltılı solunum, öksürük, solunum sayısında artış ve göğüste retraksiyonlar takip etmektedir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma ek bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Fizik muayenede solunum sayısı artarken, taşikardi eşlik edebilir (107, 109). Bronşiolit, astım, kistik fibrozis ve yabancı cisim aspirasyonu olmak üzere hışıltı ile birlikte seyreden birçok hastalık ile karışabilir. İyi alınmış bir öykü ve dikkatli bir fizik inceleme ile birlikte yapılan laboratuvar testleriyle tanı büyük ölçüde koyulabilir. Genellikle hastalık hafif veya orta şiddette geçirilirken, hastalık semptomları iki-üç günde giderek artmakta, yedi-on gün içerisinde azalmakta, öksürük siliaların rejenerasyonuna kadar haftalarca devam edebilmektedir (109).

### **1.9.2.3. Pnömoni**

Pnömoni akciğer parankiminin inflamasyonudur. Vakaların çoğuna mikroorganizmalar sebep olmaktadır. Fakat enfeksiyöz olmayan bazı sebeplerde bulunmaktadır. Pnömoni başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada çocukluk çağının önemli bir mortalite nedenidir. Son yıllarda antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve çocukları kapsayan sağlık sigortasının oluşturulması pnömoniden çocuk ölümlerinde azalmasının en önemli sebebidir. Süt çocukluğu döneminde ve beş yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonunun en sık nedeni viral nedenlerdir ve viral pnömoni 2-3 yaşında pik yaparken daha sonra azalma eğilimindedir. Beş yaş altında viral olmayan patojenler arasında ise şu patojenler yer almaktadır; Streptococcus Pneumoniae, Mikoplasma Pneumoniae ve Clamidyia Pneumoniae. Etkenlere yönelik aşuların kullanıma girmesi ile özellikle Haemophilus İnfluenza tip b sıklığında azalma görülmüştür aynı zamanda konjüge pnömokok aşısının rutin kullanılma girmesi ile Streptococcus Pneumoniae sıklığında belirgin şekilde azalma görülmüştür. Viral pnömonide genellikle ateş görülür ancak bakteriyel pnömoniye oranla daha düşüktür. Solunum sıkıntısına hışıltı, hava açlığı, taşikardi ve siyanoz görülebilmektedir. Viral pnömoni ile mikoplasma ve diğer bakteriyel patojenlerin yol açtığı hastalık arasında klinik ayrımı yapmak zordur. Fizik

muayene bulguları pnömoninin evresine göre değişmektedir. Akciğer grafisi pnömoni tanısını desteklemesine rağmen tek başına radyolojik görünüm tanısall değildir. Viral pnömoniyi bakteriyelden ayırmak için periferik kan beyaz küre sayımı yarar sağlayabilir. Viral enfeksiyonun kesin tanısı solunum yolu sekresyonlarında virüs izolasyonuna veya viral antijenlerin saptanmasına dayanmaktadır. Bakteriyel bir enfeksiyonun kesin tanısı için organizmanın kandan, plevral sıvıdan veya akciğerden izolasyonu gerekmektedir (29).

#### **1.9.2.4. Tüberküloz**

Yirminci yüzyılın son 10 yılında yeni tüberküloz (tbc) vakalarının sayısı tüm dünyada artmıştır. Şu anda tüberküloz vakalarının %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmekle beraber dünyadaki ölümlerin önemli nedenlerindedir. Dünya nüfusunun üçte birinden fazlası Mikoplasma Tüberkülozis ile enfekte durumdadır. Dünya Sağlık örgütü (WHO)'ne göre, her yıl sekiz milyon yeni tbc vakası ve üç milyon tbc nedeniyle ölüm meydana gelmektedir. Bunların içinde çocuklarda yaklaşık 1-3 milyon yeni tbc vakası ve 450 bin tbc nedeniyle ölüm gözlenmektedir (29).

Çocuklarda enfeksiyon genellikle enfekte solunum yolu salgılarından kaynaklanan kontamine olmuş solunum damlacıklarının solunması ile meydana gelmektedir. Tedavi görmemiş, aktif, kaviteli, balgam bulgusu pozitif hastalıklı kişi ile uzun süre yakın temas içinde olmak, enfeksiyonunu temel nedenidir. Primer pulmoner tüberküloz, bebeklerde ve çocuklarda semptom vermeyen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Gecikmiş aşırı duyarlılık gelişiminden sonra halsizlik, düşük ateş, eritema nodozum meydana gelebilir. Hiler lenfadenopatiye bağlı gelişen bronş ve trakea bası hışıltı oluşumunun ana mekanizmasıdır. İlk beş yaşına kadar hematogen yayılım olasılığının yüksek olması nedeniyle, akciğer dışı tüberküloz gelişmesi erişkine göre yüksek orandadır. Bundan dolayı açlık mide suyunda, basil sayısı az olması nedeni ile bakteriyolojik tanı oranı % 30-50 civarındadır (110). Tanı için semptomlar, tbc hastası ile temas öyküsü, risk faktörlerinin var olup olmadığının sorgulanması (immün yetmezlik, kronik hastalık, beslenme bozukluğu ve malignite), fizik muayene bulguları, tüberkülin cilt testi, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular kullanılmaktadır. Tüberkülin antijenine deri testi yanıtı; T hücre kaynaklı gecikmiş aşırı duyarlılığın bir sonucudur. Enfeksiyonun başlamasından 6-10 hafta sonra ve semptomatik hastalarda pozitif olarak bulunmaktadır. Mikoplasma tüberkülozis basiliinin dokuda ya da salgılarda aside dirençli boyanmayla da florokrom boya ile

tanımlanması tanıyı desteklemektedir. Kesin tanı ise mikroorganizmanın kültürde üretilmesi ile konur (29).

### **1.9.3. Konjenital Malformasyonlar**

Vasküler ring havayolu basısına, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıkları pulmoner ödeme sebep olarak havayolu daralmasına ve hışıltıya sebep olurlar. VSD, ASD, çift çıkışlı arkus aorta, hipoplastik sol kalp, kor triatriatum sık görülen konjenital kalp hastalıklarıdır. Fizik muayene, EKG ve ekokardiyografi ile tanı konulabilir. Larinks trakea veya bronkomalazi, trakeaözafageal fistül (özellikle H-tipi), aspirasyona sebep olan larengeal yarık gibi santral havayolu anormallikleri ile havayolunda hemanjiom, kistik adenomatoid malformasyon, akciğer kisti, konjenital lobar amfizem, aberran trakeal bronş, sekestrasyon gibi intrinsik havayolu anomalileri de hışıltıya sebep olabilir. Bu hastalıklara akciğer grafileri, BT, baryumlu grafiler ve bronkoskopi ile tanı konabilir (29).

### **1.9.4. Gastroözafageal Reflü Hastalığı**

Mide içeriğinin özofagusa regürjitasyonu olarak tanımlanan gastroözofageal reflü, infantlarda oldukça sık görülen, fizyolojik ve kendi kendine gerileyebilen bir hastalıktır (111). Sağlıklı bir infantta regürjitasyon çok sık olmasına rağmen genellikle kendiliğinden geçtiği için sorun oluşturmamaktadır. Regürjitasyon ancak küçük bir grup infantta, özofajit, sitrüktür, Barrett özofagus, solunum hastalıkları, apne veya gelişme geriliği ile giden gastroözofageal reflü hastalığına (GÖRH) neden olmaktadır. Bununla birlikte birçok hastalık kronik regürjitasyonla gidebilmekte, GÖRH' ü taklit edebilmektedir. Bunlar arasında, hidronefrozis, beyin tümörleri ve intrakranial basınç artışına sebep olan diğer nedenler, intestinal tıkanıklıklar ve üremi gibi metabolik hastalıklar sayılabilir (111-113). Hayatın ilk birkaç ayında şiddetli siyanoz atakları, apne ve hayatı tehdit edici olay, bazen konvülsiyon ve hatta ölüm görülebilir. Daha büyük çocuklarda tekrarlayan hışıltı atakları, kronik öksürük veya astıma benzeri bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. Yatar durumda belirtilerde artma, geceleri oluşan öksürük atakları, mevsime bağlı olmayan hışıltı da GÖRH düşünülmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, astımlı çocuklarda, reflü prevalansında belirgin artış görülmüştür (114). Bunların yanı sıra astım atağı da GÖR'ü tetiklediği bilinmektedir. Geçici alt özofagus sfinkter gevşemesindeki

patolojiler astım ile ilişkili GÖR'de önem taşımaktadır. Astım tedavisinde kullanılan, beta agonistler, teofilin ve steroidler de GÖR' ü arttırdığı bilinmektedir (115).

Hastalığın tanısında baryumlu pasaj grafisi, gastroözofageal sintigrafi, ultrasonografi, endoskopi ve biyopsi ve özofageal manometri kullanılan yöntemlerdendir. ÖpHM reflü ataklarının sıklığı ve süresi, 5 dakikadan uzun süren atak sayısı, en uzun olan atak, pH değerinin 4'ün altında olduğu sürenin oranı ve reflü atakları ile pozisyon, uyuma, yemek yeme, aktivite ve septomların ilişkisi göstermektedir. Standart bir durumda kaydedilen ve pH 'ın 4'ün altında olduğu sürenin toplam zamana oranı olarak ifade edilen reflü indeksi klinikte kullanılabilir en güvenilir kriterlerdendir (116).

### **1.9.5. Trakeabronşial Bası**

#### **1.9.5.1. Yabancı Cisim Aspirasyonları**

Yabancı cisim aspirasyonlarına büyük çoğunluğu altı ay ile üç yaş arasındaki çocuklarda rastlanmaktadır. Gelişme geriliği ve psikiyatrik bozukluğu olan çocuklar risk önemli risk grubunu oluşturmaktadır. Hışıltının eşlik ettiği boğulma ve öksürük atakları havayolunda yabancı bir cisim olabileceğini düşündürmelidir. Hışıltı, stridor, hemoptizi şikâyeti ile başvuran çocukların muayenesinde tek taraflı solunum seslerinin azalması veya alınmaması, akciğer grafisinde havalanma farklılığı görülmesi yabancı cisim aspirasyonunu akla getirmelidir. Tekrarlayan bronşit, pnömoni, atelektazi, hışıltı, öksürük, apne veya larengospazm durumunda kronik rekürren aspirasyonu unutmamak gerekir. Semptomların disfaji ile birlikteliğinde özofagusta yabancı cisim aklında tutulmalıdır (29).

#### **1.9.5.2. Lenfadenopati**

Mediastinel lenf nodları toraks içi organların (akciğerler, kalp, timus, torasik özofagus) lenfatik drenajını sağlamakta iken büyümüş mediastinal LAP (lenfadenopati) öksürük, hışıltı, stridor, disfaji, dispne, siyanoz, yüzde ödem, hemoptizi, atelektazi, büyük damar tıkanıkları (Süperior vena cava sendromu) gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Acil tanısal girişim ve acil tedavi gerektiren klinik bir tablo oluşabilir (117).

### 1.9.5.3. Mediastinal Tümörler

Mediasten; toraks boşluğunun, üstte toraks girişi, altta diyafragma, arkada vertebral kolon, önde sternum ve yanlarda pariyetal plevra ile çevrilen anatomik bir oluşumdur. Angulus sterni'den 4. intervertebral aralığa uzanan bir hat ile süperior ve inferior olarak ikiye ayrılmaktadır. Inferior bölüm, perikardial keseye göre anterior, orta (visseral) ve posterior (paravertebral) olmak üzere üç bölümden oluşur. Çoğu kez anterior ve süperior kısımlar, anterosüperior olarak birlikte anılmaktadır. Anterosüperior mediastende; timus, arkus aorta ve dalları, büyük venler, lenfatikler ve yağ dokusu yer almakta iken, orta mediastende; kalp, perikard, frenik sinirler, trakea bifurkasyonu ve ana bronşlar, her iki akciğer hilusu ve lenf nodları ve posterior mediastende ise özefagus, vagus sinirleri, sempatik zincir, inen aorta, azigos, hemiazigos venler, lenf nodları ve yağlı doku bulunmaktadır (118, 119)

**Tablo 4.** Mediastinal kist ve tümörlerin yerleşimi

Ön mediasten	Orta mediasten	Arka mediasten
Timoma	Perikardial kist	Schwannoma
Germ hücreli tümör	Enterojenik kist	Nörofibroma
Lenfoma	Lenfoid hamartom	Ganglionöroma
Timik kist	Mediastinal granülom	Fibrosarkoma
Tiroid paratiroid	Nöroenterik kist	Paraganlioma
Abberan tiroid	Mesotelial kist	Ganlionöroblastom
Lenfanjiom	Torasik duktus kistleri	Habis schwannoma

Mediasten tümörlerinde semptom görülme sıklığı %63-93 oranındadır. Semptomlar genellikle spesifik karakterde değildir. Hastaların kliniği lezyonun yapısına, mevcut yeri, komşu organlara basısı veya invazyonuna ya da endokrin sisteme ait yan etkilerine bağlı farklılıklar göstermektedir (En çok gözlenen bulgular göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığıdır) (120). Göğüs radyografisi, BT (bilgisayarlı tomografi) ve ultrasonografi tanıda kullanılır iken kesin tanı koymak istiyorsak histolojik inceleme şarttır.

### 1.9.6. Üst Solunum Yolu Hastalıkları

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunluğu viral enfeksiyonlar oluşturur. Akut viral enfeksiyonlarının en sık görüleni ise soğuk algınlığı iken başlıca etken rinovirusler (RV) iken yüzelliden fazla virüs akut nazofarenjite sebep olmaktadır.

Fizik muayenede boğaz arkasında kaldırım taşı manzarasına rastlanmaktadır, Hastalığın spesifik bir tedavisi bulunmamakla beraber semptomatik tedavi uygulanır (121).

### **1.9.7. Ekstratorasik Hastalıklar**

Solunum yolu komplikasyonları olan ekstratorasik hastalıklar da hışıltıya sebebiyet verebilir. Lupus, Wegener granülomatozis gibi otoimmün hastalıklar ile immün yetmezlik tablolarında üst havayolu hastalığı ya da plevral efüzyona bağlı, statik ya da progresif santral sinir sistemi hastalığı olanlarda oral ya da gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlı, karaciğer hastalığı olanlarda plevral efüzyon, hepatopulmoner sendroma nedeni ile, maligniteler ve tedavileri sonucu infiltrasyon, metastaz ve parankimal enfeksiyona bağlı, nöromusküler hastalıklar da atelektazi ve pnömoniye bağlı, obezitede ise restriktif akciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apnesine bağlı hışıltı gelişebilir (29).

### **1.9.8. Aspirasyon Sendromları**

Akciğer içine masif veya toksik madde aspirasyonu nedeni ile akut akciğer hasarı, büyük veya orta büyüklükteki hava yollarının mekanik obstrüksiyonu, aspirasyonun enfeksiyöz komplikasyonları veya gastroözofageal reflü veya hafif disfaji ile birlikte olabilen tekrarlayıcı mikro aspirasyonlar görülebilir. Aspirasyon sendromu olan çocuklar hışıltı başta olmak üzere çok değişik klinik bulgularla ile prezante olabilirler. Tanı ve tedavisi oldukça zordur (29).

### **1.9.9. Kalp Yetmezliği**

Hışıltı etiyolojisinde kalp hastalıklarının da yer aldığını unutmamak gerekir. Birçok kalp hastalığında akciğer dinleme bulguları eşlik edebilir ve hışıltı duyulabilmektedir. Tedavi tanıya yönelik yapılmalıdır (29).

### **1.9.10. İmmün Yetersizlikler**

Sıklığı artmış süresi uzun, beklenenden ağır geçirilen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ya da alışılmışın dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlar ve enfeksiyonun yerleşimi her zaman immün yetmezlik için önemlidir. İmmün yetmezlikler sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonuna, ishal, pamukçuk ve diğer enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonuna bağlı olarak

bronşektazi gelişebilmektedir. Kardeş öyküleri ile birlikte, akraba evlilikleri sık olan ülkemizde akılda tutulması gereken bir grup hastalıktır ve anamnezlerde mutlak sorgulanmalıdır (122).

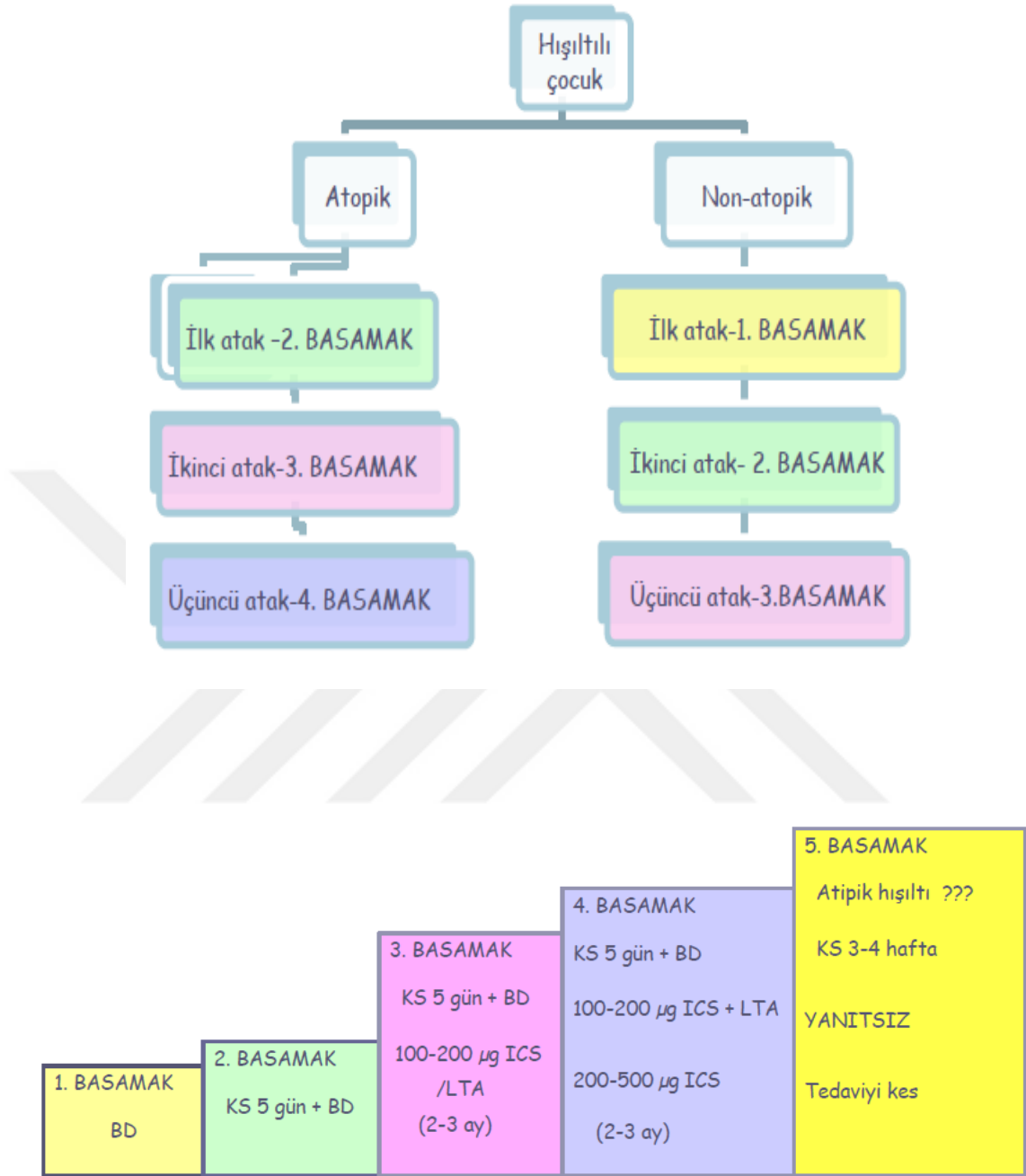
### **1.9.11. Alfa Bir Antitripsin Eksikliği**

Alfa Bir Antitripsin Eksikliği (AAT) eksikliği, akciğer ve karaciğer hastalıkları ile beraberliği olan kalıtsal geçişli bir hastalıktır. AAT'nin temel fonksiyonu, nötrofil elastazlarının proteolitik etkilerinden akciğeri korumaktadır ve nötrofil elastazlar ve AAT arasında bulunması gereken denge, AAT eksikliğinde yıkıcı etki yönünde bozulduğundan dolayı, hasar sürecinin başlamasına neden olmaktadır. Karaciğer hücrelerinde üretilen AAT, akciğer dokusuna kan dolaşımı sistemi ile ulaşmakta iken, lokal olarak makrofajlardan ve bronşial epitelinden de AAT üretildiği düşünülmektedir. Bu kronik hasar sürecinde oluşan akciğer ile ilgili hastalıklar, amfizem, kronik bronşit, bronşektazi ve astımdan oluşmaktadır (123). AAT eksikliğinde görülen akciğer hastalıklarının tedavisi yönünde çeşitli çalışmalar halen sürmektedir. Günümüzde bilinen ise AAT eksikliği saptanan kişilerin sigaradan uzak durmalarının gerektiği şeklindedir. Sigara dumanının ve lökositlerden salınan serbest radikallerin arttığı olan methioninin oksidasyonu, AAT'yi inaktive etmektedir. Bu mekanizma, normal serum AAT seviyesine sahip kişilerde neden amfizem geliştiğini açıklayabilecek bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (124).

### **1.9.12. Atopi**

Atopi yaygın çevresel alerjenlere (akarlar, polenler, küf mantarları) karşı oluşan aşırı miktarda IgE üretilmesi olarak tanımlanmıştır. Genetik faktörlerin (5, 6, 11, 12, 14. kromozomlar) yanı sıra çevresel faktörlerin de birlikte neden olduğu kompleks mekanizmalar atopinin ortaya çıkışından sorumlu tutulmaktadır. Alerjik hastalıklarda bölgesel farklılıklar da önem taşımaktadır. Bölgenin kendine ait iklim, yükseklik, bitki örtüsü ve civarda bulunan alerjenlere göre değişken alerji testi sonucunu etkilemektedir (125).

## 1.10. Tedavi



Şekil 8. Hışıltılı çocuğun tedavi yaklaşımı (22)

Tedavi seçenekleri 2 yaş altı çocuklarda ve 2-6 yaş arası çocuklarda yaklaşım olarak ayrılabilir. Hışıltı ile gelen çocuklarda Martinez ve ark. (22) hastaların tedavisini atopik, atopik olmayan çocuklar şeklinde ayırmışlar ve atopik hasta grubunda ilk atak ile gelen hastalarda 2. basamak tedavi; 5 gün oral kortikosteroid ve bronkodilatör tedavi, hasta eğer 2. atak ile gelmişse, 3. basamak tedavi; 5 gün oral kortikosteroid, bronkodilatör, düşük doz inhale kortikosteroid (2-3 ay) veya lökotrien antagonistleri tedaviye eklenmiş, 3. atak ile gelmiş ise 4. basamak tedavi; 5

gün oral kortikosteroid, orta ya da yüksek doz inhale kortikosteroid, uzun etkili bronkodilatator ve lökotrien antagonistleri kullanılmaktadır. Nonatopik hastalarda ise 1.atak ile gelen hatalarda 1.basamak tedavi yani bronkodilatatorler, 2. atak ile gelen hastalarda 2. basamak tedavi, 3. atak ile gelenlerde 3. basamak tedavisi uygulanır. 3 den fazla hışıltı atağı geçiren ve tedaviye yanıtız olgular ise atipik hışıltı düşünülür 3-4 hafta hastalara oral kortikosteroid verilir yanıtız ise tedavi kesilir. Altta yatan başka nedenler yönelinir (22).



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran ve tekrarlayan hışıltı tanısı ve pasif sigara maruziyeti olan alan yaklaşık 80 hasta alındı. Ayrıca Genel Çocuk Polikliniğine rutin izlem için başvuran ve çalışma grubu ile benzer cinsiyet ve yaştaki, anamnezlerinde hışıltı öyküsü, evde pasif sigara maruziyeti olmayan ve fizik muayeneleri normal olan yaklaşık 50 çocuktan ise kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma alınan tekrarlayan hışıltı şikayeti olan hastalar sigara maruziyetine göre gruplandırıldı, sigara içimi tanımı; evde yaşayan ve sigara içen bireylerin günlük ev içinde içtikleri sigara adeti göz önüne alınmış olup gün içinde çocuktan ayrı oldukları saatlerde içtikleri sigara sayısı bu gruplamaya dahil edilmemiştir. (örnek iş yerinde, dışarıda, açık merkezlerde içtikleri sigara).

Grup I;  $\leq 5$  adet/gün

Grup II; 5–9 adet/gün

Grup III;  $\geq 10$  adet/gün

Çalışmaya 1-4 yaş arası, en az 4 ve üzeri hışıltı atağı geçiren çocuklar tekrarlayan hışıltı olarak kabul edilmiş olup ve bu hastalar son 1 yıl içinde geçirdikleri atak sayılarına göre aşağıda belirtildiği şekilde gruplandırıldı.

Grup IV; 4–6 arası atak / 1 yıl

Grup V; 7–10 arası atak / 1 yıl

Grup VI; 10 ve üzeri atak / 1 yıl

Çalışmaya alınan hastalar anne sigara içimi ve anne ile beraber diğer aile bireylerinin sigara içimine göre de gruplandırılmış olup yalnız annesi sigara içenler A grubu, anne ile beraber diğer aile bireyleri sigara içenler ise B grubu olarak kodlanmıştır. Bununla beraber hasta grubundaki olgular API indeksine görede iki gruba ayrılmıştır. Gruplar API(-), API(+) olarak adlandırılmıştır.

Aşağıda maddeler halinde belirtilen hastalıkları olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

1- Malnütrisyon (yaşa göre ağırlık  $< \%90$ )

2- Mukosilier klirens bozuklukları (kistik fibrozis, primer silier diskinezi, bronşektazi)

3- Gastroözafageal reflü, yutma disfonksiyonu

4- Bronkopulmoner displazi

5- Primer ve sekonder immün yetmezlikler

6- Konjenital kalp hastalığı

7- Solunum sisteminde konjenital anatomik anomalileri; büyük hava yolları anomalileri (larinks, trakea, bronkuslarda malazi), ekstresek hava yolu anomalileri (vasküler ring, mediastinel lenfadenopati, özafagusta yabancı cisim), intrinsek hava yolu anomalileri (hava yolu hemanjiom ve diğer tümörler, kistik adenoid malformasyon, bronkojenik kist, konjenital lobar amfizem, sekestrasyon)

8- Konjenital anomali ve sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu, Trizomi 18)

9- Yabancı cisim apirasyonu

10- Hematolojik, renal, hepatik, nörolojik bir kronik hastalığın varlığı

11-İmmünsüpresyon ve kemoterapi ilaçlarını alması, radyoterapi uygulanması

12- Göğüs deformitesi ve intertisyel akciğer hastalıkları olması

13-Spesifik IgE ölçümü ve/veya deri prik testinde alerjen duyarlanması saptanan ve tekrarlayan hışıltı şikayeti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hışıltının klinik seyri, hışıltının sayısı, hastaların demografik özellikleri, hastaların sigara maruziyetleri, anne ve babanın sigara tüketimi, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar verileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Çalışma şartlarına uygun olup çalışmaya alınan her olgu için detaylı bilgileri toplayabileceğimiz ayrı bir form oluşturulmuştur. Bu form, çocuk alerji immünoloji poliklinik dosyalarında rutin olarak yer alan parametreleri kapsamaktadır. Bu formda, aşağıda belirtildiği gibi çocuk ve ailenin demografik özellikleri ayrıntılı şekilde sınıflandırılmış ve tanımlanmıştır.

**1-Klinik seyir;** hışıltının başlama yaşı, başvuru anındaki atak sayısı, dört yaşına kadar ki atak sayısı, hastanın değerlendirildiği andaki yaşı, atak sıklığı, tedavisi, tedavi süresi, takip süresi, son bir yılda hastaneye yatış, acil servise başvuru sayısı, hışıltıyı tetikleyen faktörler,

**2-Özgeçmişinde;** doğum şekli, mekanik ventilatör desteği alıp almadığı, prematüre doğum, annenin doğum yaşı, aşıları, atopik dermatit geçirip geçirmediği, çocukta kronik hastalık olup olmadığı,

**3-Aile hikayesinde;** ailede astım, evde sigara maruziyeti, hamilelikte sigara kullanımı, ailede alerjik rinit, baba ve kardeşlerden en az birinde alerjik hastalık olması, ailede atopi varlığı evde yaşayan kişi sayısı, ikamet edilen yer (şehir merkezi,

kırsal), ayrıca evde görünür küf varlığı, evde evcil hayvan beslemesi, kreşe gitme, sigara maruziyeti, annenin gebelik döneminde sigara içip içmediği, babanın sigara kullanımı, ev içinde anne hariç bireylerin sigara öyküsü, anne sütü alma süresi, aile geliri, ailenin eğitim durumu, babanın eğitim durumu, anne baba arası akrabalık, son kilo, boy bilgileri yer almaktadır.

**4-Laboratuvar incelemesi;** Tekrarlayan hışıltı şikayeti ile polikliniğimize başvuran hastalarda ayırıcı tanıda rutin olarak istenen; hemogram, periferik eozinofil sayısı, periferik yayma, immunoglobulin M, G, A, E, ter testi, (endikasyon halinde kistik fibrozis gen mutasyonu), tüberkülin deri testi, akciğer grafisi, gastroözafageal reflü sintigrafisi (endikasyon halinde endoskopi), alerjen spesifik IgE düzeyi, deri prik testi, aside dirençli bakteri boyaması, tüberküloz kültürü (mide açlık sıvısı), hemosiderin yüklü makrofaj incelemesi, vitamin d düzeyi, ıg subgrup ölçümü, alfa1-antitripsin, çocuk yiyecek paneli (fx5), inhalen alerjen paneli (phadiatop) istenmektedir. Endikasyon olması halinde; ekokardiyografi, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi, kontrastlı toraks tomografisi toraks manyetik rezonans inceleme, 24 saatlik ph monitorizasyonu, baryumlu özafagus mide duodenum grafisi (ÖMD), kulak burun boğaz muayenesi, elektron mikroskopik inceleme için nazal biyopsi, bronkoskopi yapılmaktadır. Çalışmaya alınan tekrarlayan hışıltı tanısı konulan hastaların tümüne astım prediktif indeks dolduruldu.

Yapılan tetkiklerde serum Ig (immunoglobulin),E, A, M ve G değerleri 2 standart sapmanın altında olması düşük, serum IgE değeri 2 standart sapmanın üzerinde olması ise yüksek değerler ve tam kan sayımında eozinofil sayısının  $\geq 450$  mm<sup>3</sup> olması eozinofili olarak tanımlandı. Alerjen spesifik IgE düzeyleri “Immüno CAP” sistemi ile (Pharmacia, Uppsala, İsveç) ölçüldü ve  $\geq 0.35$  kU/L değerler pozitif kabul edildi. Prik deri testi, hastanemiz alerji ve immünoloji laboratuvarında, antihistaminik, antigripal ilaçlar ve öksürük şurupları kesildikten uygun süre sonra yapılmış olup, standart alerjen çözeltisi deriye damlatılarak lanset ile epidermise ulaştırmak suretiyle uygulanmıştır. Alerjenlere duyarlılığı değerlendirmek üzere yaş grubuna uygun şekilde hastalara Dermatofagoides pteronyssinus, Dermatofagoides farinea, ağaç polen karışım, ot/tahıl poleni karışım, mantar sporu karışım, kedi-köpek epiteli, süt, yumurta, kakao, fıstık, soya ve buğday ile deri prik testleri yapıldı. Negatif kontrolde herhangi bir endurasyon ve/veya dermografizm yokluğunda, alerjene karşı cilt reaksiyonunun  $\geq 3$  mm endurasyon saptanması halinde test pozitif kabul edildi.

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Araştırmaları Etik Kurulundan gerekli onay alınmıştır. Çalışmaya davet edilen katılımcı ve/veya ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı (onam formu ektedir). Onay veren tekrarlayan hışıltı atağı geçiren ve kontrol grubuna alınan hastalardan rutin tetkikleri için alınan kandan arta kalan 1cc venöz kan örneklerinde serum karnozin ve kotinin düzeyi çalıştırıldı. Venöz kan örnekleri santrifüj edilip -20 C’de saklandı. Ayrıca çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan kotinin ve karnozin düzeyi çalışmak için yaklaşık 0.5–1 ml tükürük alındı ve 2000 devir de 5 dakika santrifüj edildikten sonra -20 derecede saklandı. Çalışmada yer alan her katılımcının anamnez, fizik muayenesinin, hematolojik ve immünolojik parametrelerinin yazılı olduğu bir form dolduruldu (form ektedir).

Toplanan örneklerinin çalışma yönteminin ilkesi; ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) antijen ile antikorun birleşmesine dayanmaktadır. Karnozinin intra-assay CV (gün içindeki değişimi < %10 iken), inter-assay CV (günler arası değişimi < %12) olarak üretici firma tarafından belirtilmiştir. Karnozin için kitin minimum limiti 0.5 ng/ml olarak belirtilmiştir. Kotininin intra-assay CV (gün içindeki değişimi < %10 iken), inter-assay CV (günler arası değişimi < %12) olarak üretici firma tarafından belirtilmiştir. Kotinin için kitin minimum limiti 0.5 pg/ml olarak belirtilmiştir. Numuneler üretici firmanın katoloğunda (Kotinin katalog no: YHB0853Hu, Karnozin katalog no: YHB3379Hu olup Shanghai, China da üretilmiştir) belirtildiği şekilde çalışıldı. Çalışma sonunda numuneler Chromate mikroplate (Chromate 4300 Florida, ABD) okuyucusu ile 450 nanometre de okutuldu.

### **2.1. İstatistiksel yöntemler**

Tüm veriler SPSS version 22,0 (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan verilerde, ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan değişkenlerde ortanca değerler verilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmasında Student’s t test, İki den fazla olan grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA, yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca düzey ölçümü yapılan nicel verilerin tanısal güçlerini belirlemek için ROC analizi ile kesim noktaları (cutt off), duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) değerlendirilmiştir ve bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisinin incelenmesinde Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

Araştırmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran 1-4 yaş arasındaki tekrarlayan hışıltı tanısı alan 80 çocuk ve 50 vakadan oluşan kontrol grubunun bulguları aşağıda belirtildi. Hasta grupları sigara maruziyetine göre I-II-III ve geçirdikleri atak sayısına göre IV-V-VI olarak sınıflandırıldı.

Grup I'deki 32 hastanın 11 (%34,8)'i kız, 21 (%65,6)'i erkek olup yaş ortalaması 27, 5±9, 9 ay idi. Grup II 'deki 23 hastanın 8 (%34,8)'i kız, 15 (%65,2)'i erkek olup yaş ortalaması 27,1±11,2 ay idi. Grup III'de bulunan 25 hastanın ise 9 (%36)'u kız, 16 (%64)'sı erkek olup, yaş ortalaması ay olarak 29,2±8,3 olarak bulunmuştur. Grup I, grup II, grup III arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda bulunan 50 hastanın ise 22 (%44)'si kız, 28 (%66)'i erkek olup yaş ortalaması 24,9±10,5 ay olarak bulunmuştur. Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ , sırasıyla). Grup I'in ağırlık ortalaması 12,2±1,84 kg, boy ortalaması 87,3±7,1 cm iken, grup II'nin ağırlık ortalaması 11,9±1,8 kg, boy ortalaması 87,7±8 cm, grup III'ün ağırlık ortalaması 12,5±1,6 kg, boy ortalaması 88,5±5,7 cm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması 12,8±1,84 kg olup, boy ortalaması 87,1±8,3 cm olarak saptanmıştır. Grup I-II-II deki hastalar, kontrol grubu ile ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında boy ortalaması ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ , sırasıyla). Grup I-II-III'deki hastalar ile kontrol grubu gestasyonel yaş (prematürite, miad doğum), doğum kilosu (<2500, 2500>), anne sütü alım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ , sırasıyla). Ayrıca grup I-II-III 'deki vakalar solunum yolu riskleri nedeniyle profilaktik ilaç kullanımı (inhale steroid, montelukast kullanımı) açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ( $p=0.000$ ). Grup I-II-III'deki hastalar kendi aralarında ve gruplar ile kontrol grubu, nonatopik egzama açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Ek olarak tekrarlayan hışıltı şikâyeti olan çocukların evde bakımlarının kim tarafından yapıldığı değerlendirildiğinde; grup I'deki 32 hastanın tümü 32 (%100), grup II'deki 23 hastanın 3 (%13)'ü kreşte, 20 (%87)'si

evde annesi tarafından bakılıyor iken grup III'deki 25 (%100) tamamı evde ailesi tarafından bakılmaktaydı. Gruplar arası çocukların evde bakımları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Hasta gruplarının semptom başlama yaşı değerlendirildiğinde grup I'in  $6\pm 4,37$  ay, grup II'nin  $5,5\pm 2,5$  ay, grup III'ün  $6,2\pm 3,2$  ay olarak saptanmıştır ve gruplar arası istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Hasta grubundaki çocukların hastaneye yatış sayıları incelendiğinde grup I  $4,2\pm 0,75$ , grup II  $4,13\pm 1,05$ , grup III  $5,1\pm 1,2$  adet olarak saptanmıştır ve grup I-III, grup II-III arasında hastaneye yatış sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.01$ ), grup I-II arasında ise fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Sigara maruziyet sayısı farklı olan gruplar arasındaki laboratuvar özellikler incelenmiş grup I'in periferik kandaki absölu eozinofil sayısı (AES)  $310\pm 343$  mm<sup>3</sup>, grup II'nin AES  $494\pm 643,4$  mm<sup>3</sup>, grup III'ün AES  $316,8\pm 271,1$  mm<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun AES  $263,5\pm 184,3$  olarak tespit edilmiştir. Periferik kandaki absölu eozinofil sayısı açısından grup I-II-III ve kontrol grubu kendi aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ , sırasıyla).

Grup I, II, III hastalar APİ pozitif ve negatif olmasına göre değerlendirilmiş olup grup I'deki 32 hastanın 7 (%21,9)'si, grup II'deki 23 hastanın 6 (%21,9)'sında, grup III'deki 25 hastanın 8 (%32)'inde APİ pozitif olarak tespit edilmiştir ayrıca bu hastalara IgE düzeyi bakılmış olup grup I' 17 (%53,1)'i, grup II'de 12 (%5,2)'i, grup III'de 16 (%64)'ı hastada yüksek olarak tespit edilmiştir ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmıştır ( $p>0.05$ ). Sigara maruziyet sayıları farklı olan olguların ile kontrol grubundaki olguların demografik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiş olup elde edilen bulgular Tablo'5 de verilmiştir.

**Tablo 5.** Sigara maruziyetine göre olguların demografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.

	Kontrol n=50	Grup I n=32	Grup II n=23	Grup III n=25	P değeri
<b>Yaş</b>	24,9±10,5	27,5±9,9	27,1±11,2	29,2±8,3	>0.05
<b>Cinsiyet</b>					>0.05
Kız	22 (%44)	11 (%34,3)	8 (%34,8)	9 (%36)	
Erkek	28 (%56)	21 (%65,6)	15 (%65,2)	16 (%64)	
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	12,8±1,84	12, 2±1,8	11, 9±1,8	12, 5±1,6	>0.05
<b>Boy (cm)</b>	87,1±8,3	87, 3±7,1	87, 7±8	88, 5±5,7	>0.05
<b>Doğum Kilosu (kg)</b>					>0.05
<2500	0 (%0)	2 (%6, 25)	3 (%13)	2 (%18)	
>2500	50 (%100)	30 (%97,75)	20 (%86,9)	23 (%92)	
<b>Anne Sütü Alma Süresi</b>					>0.05
<6 Ay	11 (%22)	12 (%37,9)	9 (%39,1)	11 (%44)	
>6 Ay	39 (%78)	16 (%50)	14 (%60)	12 (%48)	
<b>Çocuğun Bakımı</b>					>0.05
Evde Anne Bakıyor	50 (%100)	32 (%100)	20 (%87)	25 (%100)	
Evde Bakıcı Bakıyor	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Kreşe Gidiyor	0 (%0)	0 (%0)	3 (%13)	0 (%0)	
<b>Semptom Başlama Yaşı</b>	0	6±4,37	5, 5±2,5	6, 2±3,2	*0.000
<b>Hastaneye Yatış Sayısı</b>	0	4, 2±0,75	4, 13±1,05	5, 1±1,2	**0.000
<b>AES</b>	263,5±184,3	310±343	494±643, 4	316,8±271,1	>0.05
<b>IGE</b>					0.000
Normal	50 (%100)	15 (%46,9)	11 (%47,8)	9 (%36)	
Yüksek	0 (%0)	17 (%53,1)	12 (%52,2)	16 (%64)	
<b>APİ</b>					>0.05
Negatif	50 (%100)	25 (%78,1)	17 (%73,9)	17 (%68)	
Pozitif	0 (%0)	7 (%21,9)	6 (%26,1)	8 (%32)	

\*Kontrol grubu ile grup I, II, III 'ün ayrı ayrı değerlendirilmesi

\*\*Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma

Grup I, II, III ve kontrol grubunda, hastaların ailenin kaçınıcı çocuğu olduğu sorgulandığında, grup I'in ortalama 2,53 (1-5), grup II'nin 2,53 (1-5), grup III'ün 2,32 (1-4), kontrol grubunun 2,2 (1-4) çocuğu idi, anne doğum yaşı sorgulandığında yaş ortalamaları, grup I'de 26,4±4,1, grup II 'de 25,4±3,1, grup III 'de 27,8±5 olarak saptandı. Grup I-II-III ve kontrol grubu kendi aralarında ve gruplar arası, anne doğum yaşı, ailenin kaçınıcı çocuğu olduğu, ailelerin gelir durumları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05, p>0.05, p>0.05, sırasıyla). Benzer şekilde hasta ve kontrol grubundaki çocuklar evde yaşayan kişi sayısı açısından değerlendirildiğinde, grup I'de ortalama 4,7±0,95 kişi, grup II'de 4,87±0,90, grup III'de 4,64±0,90, kontrol grubun da ise

3,5±1,6 kişi bulunmaktaydı. Grup I, II, III kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamasına rağmen ( $p>0.05$ ), kontrol grubu ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ( $p=0.001$ ). Annelerin eğitim düzeyi araştırılmış olup, grup I'deki 32 hastanın annelerinden 27 (%84,3) 'si ilköğretim, 2 (%6,25) lise, 3 (%9,3) 'ü üniversite, grup II'deki 23 hastanın annelerinden 18 (%78,2)'i ilköğretim, 5 (%21,7)'i lise, grup III'de bulunan 25 hastanın annelerinden 25 (%100)'i ilköğretim, kontrol grubundaki 50 hastanın annelerinden 35 (%70) 'i ilköğretim, 15 (%30) 'u lise mezunuydu, anne ve baba eğitim durumu açısından grup I-II-II ve kontrol grubu kendi aralarında, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Annenin prenatal sigara maruziyeti ise grup I'de 25 (%78,1), grup II'de 10 (%43,5), grup III'de 13 (%52) hasta iken, annenin natal sigara içimi ise grup I'de 4 (%12,5), grup II'de 7 (%30,4), grup III'de 10 (%12) hastaydı, ayrıca postnatal sigara maruziyeti grup I'de 6 (%18,8), grup II'de 8 (%34,8), grup III'de 12 (%48) hasta olarak bulundu, grup I, II, III arası annelerin sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ , sırasıyla). Hastaların ikamet ettikleri yer sorgulanmış olup, grup I'deki 32 hastanın 23 (%71,9)'ü şehir merkezinde 9 (%8,1)'u kırsal da, grup II'deki 23 hastanın 17 (%73,9)'si şehir merkezi 6 (%26,1)'sı kırsal da, grup III'deki 25 hastanın 17 (%68)'si şehir merkezi, 8 (%32)'i ise kırsalda, kontrol grubunda ise 50 kişinin 50 si (%100) şehir merkezinde yaşamaktaydı, ayrıca ailelerin evde hayvan beslemesi sorgulanmış olup, grup I'de 5 (%15,6), grup II'de 5 (%21,7), grup III'de 1 (%4), kontrol grubunda evde hayvan besleyen aile bulunmadığı tespit edildi, grup I-II-III ve kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında ikamet edilen yer, evde hayvan besleme, kardeş yuva öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ , sırasıyla). Ailelerin yaşadıkları evin içinde görünür şekilde küf bulunması sorgulanmış olup grup I'in 19 (%59,4)'unda, grup II'nin 10 (%43,9)'unda, grup III'ün 15 (%60)'inde tespit edildi. Gruplar arası ise anlamlı bir fark bulunmamış iken ( $p>0.05$ ), kontrol grubu ile gruplar arasında evin içinde görünür şekilde küf bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p=0.00$ ). Sigara maruziyeti farklı olan gruplar ile kontrol grubundaki ailelerinin demografik özellikleri incelenmiş olup değerler elde edilen bulgular Tablo 6' da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Sigara maruziyetine göre olguların ailelerinin demografik özellikleri

	<b>Kontrol n=50</b>	<b>Grup I n=32</b>	<b>Grup II n=23</b>	<b>Grup III n=25</b>	<b>P değeri</b>
<b>Gelir Durumu</b>					>0.05
<1000 tl	19 (%38)	10 (%31,2)	7 (%30,4)	6 (%25)	
1000-1500tl	24 (%48)	19 (%59,1)	14 (%60,8)	17 (%68)	
1500-2000tl	6 (%12)	1 (%3,1)	1 (%4,3)	2 (%8)	
2000-3000tl	1 (%2)	0 (%)	1 (%4,34)	0 (%0)	
>3000tl	0 (%0)	2 (%6,2)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Hasta Ailenin Kaçınıcı Çocuğu</b>	2,22 (1-4)	2,53 (1-5)	2,3 (2-5)	2,32 (1-4)	>0.05
<b>Anne Doğum Yaşı</b>	29, 5±3,9	26, 4±4,1	25, 4±3,1	27, 8±5	*0.001
<b>Aile Bireylerinin Sayısı</b>	3, 5±1,6	4, 7±0,95	4, 87±0,90	4, 64±0,90	*0.001
<b>Anne Eğitim</b>					
İlköğretim	35 (%70)	27 (%84,3)	18 (%78,2)	25 (%100)	>0.05
Lise	15 (%30)	2 (%6,25)	5 (%21,7)	0 (%0)	
Üniversite	0 (%0)	3 (%9,3)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Baba eğitimi</b>					
İlköğretim	36 (%72)	18 (%36)	19 (%82,6)	19 (%76)	>0.05
Lise	12 (%24)	11 (%34,3)	4 (%17,3)	6 (%24)	
Üniversite	2 (%4)	3 (%9,3)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Annenin Prenatal Natal Sigara</b>					>0.05
YOK	50 (%100)	7 (%21,9)	13 (%56,5)	12 (%48)	
VAR	0 (%0)	25 (%78,1)	10 (%43,5)	13 (%52)	
<b>Annenin Natal Sigara</b>					>0.05
YOK	50 (%100)	28 (%87,5)	16 (%69,6)	15 (%60)	
VAR	0 (%0)	4 (%12,5)	7 (%30,4)	10 (%40)	
<b>Annenin Postnatal Sigara</b>					>0.05
YOK	50 (%100)	26 (%81,3)	15 (%65,2)	13 (%52)	
VAR	0 (%0)	6 (%18,8)	8 (%34,8)	12 (%48)	
<b>Evde Küf Bulunması</b>					*0.001
Hayır	50 (%100)	13 (%40,6)	13 (%56,5)	10 (%40)	
Evet	0 (%0)	19 (%59,4)	10 (%43,9)	15 (%60)	
<b>Evde Hayvan Besleme</b>					
YOK	50 (%100)	27 (%84,4)	18 (%78,3)	24 (%96)	>0.05
VAR	0 (%0)	5 (%15,6)	5 (%21,7)	1 (%4)	
<b>İkamet Edilen Yer</b>					
Şehir Merkezi	50 (%100)	23 (%71,9)	17 (%73,9)	17 (%68)	>0.05
Kırsal	0 (%0)	9 (%'8,1)	6 (%26,1)	8 (%32)	

\*Kontrol grubu ile grup I, II, III 'ün ayrı ayrı değerlendirilmesi

\*\*Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma

Grup IV deki 32 hastanın 10 (%31,3)'u kız, 22 (%68,8) 'si erkek olup yaş ortalaması  $24,03 \pm 9,1$ , grup V'de 30 hastanın 12 (%40)'si kız, 18 (%60)'i erkek olup yaş ortalaması  $30,8 \pm 9,7$ , grup VI 'daki 18 hastanın 6 (%33,3)'sı kız, 12 (%66,7)'si erkek olup yaş ortalaması  $30,2 \pm 9,3$  ay iken kontrol grubunda bulunan 50 kişinin ise 22 (%44)'si kız, 28 (%66)'i erkek olup yaş ortalaması  $24,9 \pm 10,5$  ay idi. Grup IV-V-VI ve kontrol grubu kendi aralarında yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ , sırasıyla). Ayrıca grup IV'deki vakaların ağırlık ortalaması  $11,7 \pm 1,6$  kg, boy ortalaması  $85,5 \pm 6,6$  cm, grup V'in ağırlık ortalaması  $12,6 \pm 1,9$  kg, boy ortalaması  $89,6 \pm 6,2$  cm, grup VI'nın ağırlık ortalaması  $12,8 \pm 1,7$  kg, boy ortalaması  $89,6 \pm 6,2$  cm iken kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması  $12,8 \pm 1,84$  kg olup, boy ortalaması  $87,1 \pm 8,3$  cm olarak ölçülmüştür. Grup IV-V-VI ve kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında vücut ağırlığı, boy ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ , sırasıyla). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında, gestasyonel yaş (prematürite, miad doğum), doğum kilosu ( $< 2500$ ,  $2500$ ) açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ , sırasıyla). Anne sütü alma süreleri sorgulanmış olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Fakat kontrol grubu ile grup IV-VI arasında anne sütü alma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p = 0,01$ ). Ayrıca grup IV-V-VI 'daki vakalar solunum yolu riskleri nedeniyle profilaktik ilaç kullanımı (inhale steroid, montelukast kullanımı) açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ( $p = 0,000$ ). Grup IV-V-VI ve kontrol grubu kendi aralarında nonatopik egzama açısından değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ). Ek olarak tekrarlayan hışıltı şikâyeti olan çocukların evde bakımlarının değerlendirildiğinde; grup IV'deki 32 hastanın 30 (%93,8)'u evde 2 (%6,2)'si kreşe, grup V'deki 30 hastanın 30 (%100)'u, grup VI'deki 18 hastanın 17 (%94,4)'si evde annesi tarafından bakılmaktayken 1 (%5,6)'nin kreşe gitmekteydi ve kontrol grubundaki 50 hastanın 50(%100)'si annesi tarafından evde bakılmaktaydı ve grup IV-V-VI ve kontrol grubu kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Hasta grubundaki çocukların semptom başlama yaşı incelendiğinde grup IV'ün  $5,5 \pm 4$  ay, grup V'in  $6,66 \pm 3,2$  ay, grup VI'nın  $5,38 \pm 2,93$  ay olarak bulunmuş ve gruplar IV-V-VI arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Hastaneye yatış sayıları incelendiğinde grup IV'de

3,9±0,64, grup V'de 4,8±1,19, grup VI'da 4,8±1,09 adet olarak tespit edilmiş ve grup IV-V, grup IV-VI arasında hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.00). Hasta gruplarının laboratuvar özellikleri incelenmiş, grup IV'ün ortalama periferik kandaki eozinofil sayısı (AES) 385±549,2 mm<sup>3</sup>, grup V'in AES 360,6±370,5 mm<sup>3</sup>, grup VI'nın AES 337,7±316,8 mm<sup>3</sup>, kontrol grubunun AES 263,5±184,3 mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. Grup IV-V-VI ve kontrol grubu kendi aralarında değerlendirildiğinde AES açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05, p>0.05, sırasıyla). Grup IV, V, VI'deki çocuklar API pozitif ve negatif olmasına göre değerlendirilmiş olup grup IV'deki 32 hastanın 9 (%28,1)'u, grup V'deki 30 hastanın 4 (%13,3)'ünde, grup VI'daki 18 hastanın 8 (%44,4)'inde API pozitif olarak tespit edilmiştir. Grup IV-V-VI arasında API açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.00). Hasta grubunda bakılan IgE düzeyi grup IV'de 14 (%43,8), grup V'de 18 (%60), grupVI'de 13 (%72,2) hastada yüksek olarak tespit edilmiş ve gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.000). Atak sayısı farklı olan gruplar ile kontrol grubu arasındaki demografik özellikler incelenmiş elde edilen bulgular Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Atak sayısına göre olguların demografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.

	<b>Kontrol n=50</b>	<b>Grup IV n=32</b>	<b>Grup V n=30</b>	<b>Grup VI n=18</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	24,9±10,5	24, 3±9,1	30,8±9,7	30,2±9,3	>0.05
<b>Cinsiyet</b>					
Kız	22 (%44)	10 (%31,3)	12 (%40)	6 (%33,3)	>0.05
Erkek	28 (%56)	22 (%68,8)	18 (%60)	12 (%66,7)	
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	12, 8±1,84	11, 7±1,6	12, 6±1,9	12, 8±1,7	>0.05
<b>Boy (cm)</b>	87,1±8,3	85, 5±6,6	89±7,2	89, 6±6,2	
<b>Doğum Kilosu (kg)</b>					
<2500	0 (%0)	3 (%9)	3 (%10)	1 (%5,5)	>0.05
>2500	50 (%100)	29 (%90)	27 (%90)	17 (94,4)	
<b>Anne Sütü Alma Süresi</b>					
<6 ay	11 (%88)	12 (%37,5)	9 (%10)	11 (%61,1)	*0.000
>6 ay	39 (%88)	16 (%50)	20 (%86,7)	16 (%33,3)	*0.000
<b>Çocuğun Bakımı</b>					
Evde Anne Bakıyor	50 (%100)	30 (%93,8)	30 (%100)	17 (%94,4)	>0.05
Evde Bakıcı Bakıyor	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Kreşe Gidiyor	0 (%0)	2 (%6,3)	0 (%0)	1 (%5,4)	
<b>Semptom Başlama Yaşı</b>	0	5, 5±4	6, 66±3,2	5, 38±2,93	*0.000
<b>Hastaneye Yatış Sayısı</b>	0	3, 9±0,64	4, 8±1,19	4, 8±1,09	*0.000
					**0,000
<b>AES</b>	263, 5±184,3	385±549,2	360, 6±370,5	337, 7±316,8	>0.05
<b>IGE</b>					
NORMAL	50 (%100)	18 (%56,3)	12 (%40)	5 (%27,8)	*0.000
YÜKSEK	0 (%0)	14 (%43,8)	18 (%60)	13 (%72,2)	**0.000
<b>APİ</b>					
NEGATİF	50 (%100)	23 (%71,9)	26 (%86,7)	10 (%55,6)	*0.000
POZİTİF	0 (%0)	9 (%28,1)	4 (%13,3)	8 (%44,4)	**0.000

\*Kontrol grubu ile grup I, II, III 'ün ayrı ayrı değerlendirilmesi

\*\*Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma

Ailelerin gelir durumları incelenmiş olup grup IV, V, VI ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Anne doğum yaşı, grup IV'ün  $25,5\pm3$  grup V 'in  $28,5\pm5,3$ , grup VI 'nın  $25,3\pm2,7$ , kontrol grubunun  $29,5\pm3,9$  yıl olarak tespit edilmiş ve kontrol grubu ile grup IV-VI arasında anlamlı anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.02$ ), grup IV-V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.01$ ). Annelerin eğitim durumu araştırılmış olup, grup IV'deki 32 çocuğun annelerinden 27 (%84,3)'si ilköğretim, 4 (%12,5)'ü lise, 1(%3,1)'i üniversite, grup V'deki 30 çocuğun annelerinden 26 (%86,6)'sı ilköğretim,

2 (%6,6)'si lise, 2 (%6,6)'si üniversite, grup VI'daki 18 çocuğun annelerinden 17 (%94,4)'si ilköğretim, 1 (%5,5)'i lise mezunu, kontrol grubunda 50 hastanın annelerinden 35 (%70)'i ilköğretim, 15 (%30)'i lise mezunu olarak bulunmuştur. Anne, babaların eğitim düzeyleri arasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05, p>0.05, sırasıyla). Annenin prenatal sigara maruziyet grup IV'de 12 (%37,5), grup V'de 8 (%26,7), grup VI'da 10 (%55,6) kişi, natal sigara içimi ise grup IV'de 4 (%12,5), grup V'de 5 (%16,7), grup VI'da 5 (%27,8) kişi, post natal sigara öyküsüne bakıldığında grup IV'de 7 (%21,9), grup V'de 6 (%20), grup VI'da 8 (%44,4) kişi olarak bulundu. Grup IV-V-VI arasında anne sigara içimi arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Hastalara ikamet ettikleri yer sorulmuş olup, , grup IV'deki 32 hastanın 25 (%78,1)'i şehir merkezi 7 (%21,9)'si kırsal, grup V'deki 30 hastanın 20 (%66,7)'si şehir merkezi 10 (%33,3)'u kırsalda, grup VI'daki 18 hastanın 12 (%67,7)'si şehir merkezinde 6 (%33,3)'sı kırsal, kontrol grubunda 50 kişiden 50 (%100)'sinin ise şehir merkezinde ikameti mevcuttu. Grup IV, V, VI ve kontrol grubu arasında ikamet edilen yer açısından anlamlı bir fark mevcuttu (p=0.00). Fakat gruplar IV-V-VI arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (p>0.05). Ailelerin evde hayvan beslemesi sorgulandığında, grup IV 7 (%21,9), grup V 2 (%6,7), grup VI 2 (%11,2)'sinde evde hayvan beslenmekteydi fakat kontrol grubunda evde hayvan besleyen aile yoktu. Ailelerin evde hayvan besleme ve kardeş yuva öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0.05). Ailelerin yaşadıkları evde görünür şekilde küf bulunması sorgulandığında grup IV 16 (%50), grup V 15 (%50), grup VI 13 (%72,2) evde bulunmuş iken kontrol grubunda yaşadıkları evde görünür şekilde küf hiçbir hastanın evinde bulunmamıştır ve grup IV-V-VI arasında fark bulunmamış iken (p>0.05) kontrol grubu ile gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.001). Atak sayısı farklı olan gruplar ile kontrol grubundaki ailelerinin demografik özellikleri incelenmiş elde edilen bulgular Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Atak sayısına göre olguların ailelerinin demografik özellikleri.

	<b>Kontrol n=50</b>	<b>Grup IV n=32</b>	<b>Grup V n=30</b>	<b>Grup VI n=18</b>	<b>P değeri</b>
<b>Gelir Durumu</b>					>0.05
<1000 tl	19 (%38)	7 (%21,8)	10 (%33,3)	16 (%88,8)	
1000-1500tl	24 (%48)	22 (%68,7)	16 (%53,3)	12 (%11,1)	
1500-2000tl	6 (%12)	1 (%3,1)	3 (%10)	0 (%0)	
2000-3000tl	1 (%2)	1 (%3,1)	0 (%0)	0 (%0)	
>3000tl	0 (%0)	1 (%3,1)	1 (%3,4)	0 (%0)	
<b>Hasta Ailenin Kaçınıcı Çocuğu</b>	2,22 (1-4)	2,53 (1-5)	2,3 (2-5)	2,32(1-4)	>0.05
<b>Anne Doğum Yaşı</b>	29,5±3,9	25, 4±3	28,5±5,3	25,3±2,7	*0.001
<b>Anne Eğitim</b>					
İlköğretim	35 (%70)	27 (%84,3)	26 (%86,6)	17 (%94,4)	>0.05
Lise	15 (%30)	4 (%12,5)	2 (%6,6)	1 (%5,6)	
Üniversite	0 (%0)	1 (%3,1)	2 (%6,6)	0 (%0)	
<b>Baba Eğitim</b>					
İlköğretim	36 (%72)	23 (%71,8)	20 (%66,6)	13 (%72,3)	>0.05
Lise	12 (%24)	7 (%21,8)	9 (%30)	5 (%27,7)	
Üniversite	2 (%4)	2 (%6,25)	1 (%3,3)	0 (%0)	
<b>Annenin Prenatal Natal Sigara</b>					
YOK	50 (%100)	20 (%62,5)	22 (%73,3)	8 (%44,4)	*0.001
VAR	0 (%0)	12 (%37,5)	8 (%26,7)	10 (%55,6)	
<b>Annenin Natal Sigara</b>					
YOK	50 (%100)	28 (%87,5)	25 (%83,3)	13 (%72,2)	*0.001
VAR	0 (%0)	4 (%12,5)	5 (%16,7)	5 (%27,8)	
<b>Annenin Postnatal Sigara</b>					
YOK	50 (%100)	25 (%78,1)	24 (%80)	10 (%55,6)	*0.001
VAR	0 (%0)	7 (%21,9)	6 (%20)	8 (%44,4)	
<b>Evde Küf Bulunması</b>					
Hayır	50 (%100)	16 (%50)	15 (%50)	5 (%27,8)	*0.001
Evet	0 (%0)	16 (%50)	15 (%50)	13 (%72,2)	
<b>Evde Hayvan Besleme</b>					
YOK	50 (%100)	25 (%78,1)	28 (%53,3)	16 (%88,9)	>0.05
VAR	0 (%0)	7 (%21,9)	2 (%6,7)	2 (%11,1)	
<b>İkamet Edilen Yer</b>					
Şehir Merkezi	50 (%100)	25 (%78,1)	20 (%66,7)	12 (%67,7)	*0.001
Kırsal	0 (%0)	7 (%21,9)	10 (%33,3)	6 (%33,3)	

\*Kontrol grubu ile grup I, II, III 'ün ayrı ayrı değerlendirilmesi

\*\*Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma

Grup IV-V-VI'nın ortalama sigara maruziyetleri değerlendirilmiş ve grup IV'ün ortalama 4,8±2,65 adet, grup V'in 10,3±9,61 adet, grup VI'nın 14,5±6,70 adet sigara maruziyeti olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arası sigara maruziyet sayısı değerlendirildiğinde grup IV-V ve grup IV-VI arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.00). Atak sayıları farklı olan grupların, evde sigara içim

sayıları arasında fark olup olmadığını karşılaştırılmış olup elde edilen bulgular Tablo 9’de gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Evde sigara içiminin betimsel istatistikleri

Atak sayısı	N	Ortalama sigara maruziyeti (adet)	P
Kontrol	50	0±0*	0,000 IV-V, IV-VI
IV	32	4,8±2,65	0,000 0-IV, 0-V, 0-VI
V	30	10,3±9,61	
VI	18	14,5±6,70	

\*ortalama ± standart deviasyon

Grup I-II-III ve kontrol grubunun serum kotinin değerleri ölçülmüş olup , grup I’in  $1,67\pm 0,33$  pg/ml, grup II’nin  $2,14\pm 0,33$  pg/ml, grup III ‘ün  $2,75\pm 0,46$  pg/ml, kontrol grubu ortalama değeri  $0,64\pm 0,3$  pg/ml olarak ölçülmüş olup, grup I-II-III kendi arasında ve kontrol grubu ile grup I-II-III arasında anlamlı fark görülmüştür ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ , sırasıyla). Buna ek olarak tükürük kotinin değerine de bakılmış olup, grup I’in  $1,59\pm 0,36$  pg/ml, grup II’nin  $2,63\pm 0,43$  pg/ml, grup III’ün  $2,63\pm 0,438$  pg/ml, kontrol grubunun ortalama değeri  $0,53\pm 0,288$  pg/ml ölçülmüş olup grup I-II-III kendi aralarında ve kontrol grubu ile grup I-II-III arasında anlamlı fark vardı ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ , sırasıyla). Aynı şekilde hasta ve kontrol grubundaki vakalar serum karnozin düzeyleri açısından değerlendirilmiş olup , grup I’in  $139,2\pm 8,78$  ng/ml , grup II’nin  $131\pm 14,1$  ng/ml , grup III’ün  $118,2\pm 14,4$  ng/ml, kontrol grubunun ortalama değeri  $162,09\pm 29,9$  ng/ml olarak ölçülmüş ve grup I-III arasında, kontrol grubu ile grup I-II-III arasında bir fark tespit edilmiştir ( $p=0.04$ ,  $p=0.000$ , sırasıyla). Ek olarak tükürük kornozin düzeyleri değerlendirilmiş olup, grup I’in  $130,5\pm 9,18$  ng/ml, grup II’nin  $129,3\pm 13,3$  ng/ml, grup III’ün ise  $113,8\pm 14,2$  ng/ml, kontrol grubunun  $152\pm 22,4$  ng/ml olarak ölçülmüş ve grup I-III, II-III arasında ve kontrol grubu ile grup I-II-III arasında anlamlı bir farka rastlanmıştır ( $p=0.022$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.000$ , sırasıyla). Grup I-II-III ve kontrol grubu vitamin D düzeyleri açısından değerlendirilmiş olup kendi aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Grup I-II-III ve kontrol gruplarının serum, tükürük kotinin ve serum, tükürük karnozin, vitamin D değerleri incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 10, şekil 9, 10’ da gösterilmiştir.

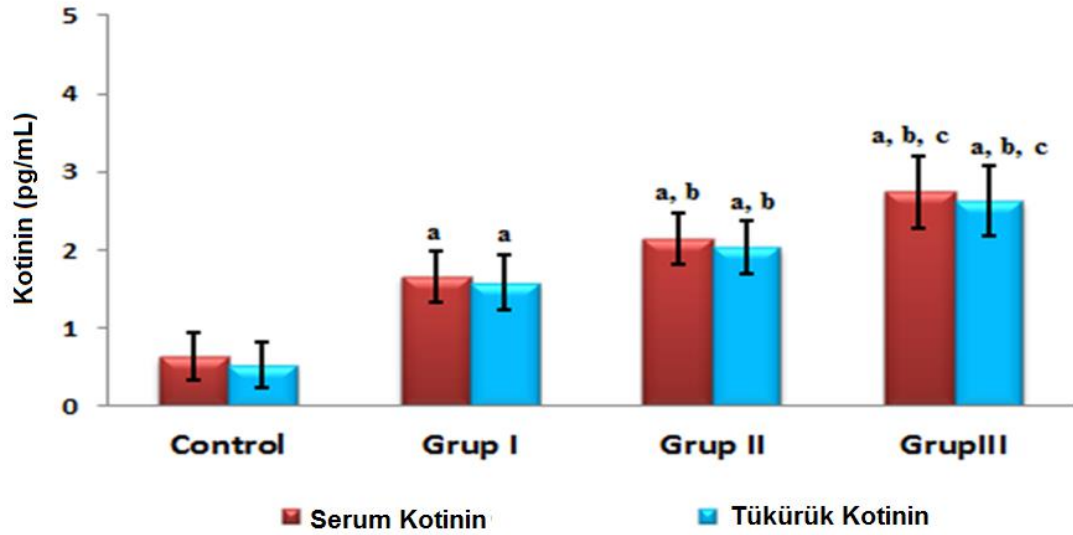
**Tablo 10.** Serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin ve vitamin D değerlerinin sigara maruziyet sayısına göre analiz sonuçları.

	<b>Kontrol Grubu</b> n=50	<b>Grup I</b> n=32	<b>Grup II</b> n=23	<b>Grup III</b> n=25	<b>P değeri</b>
Serum-Kotinin (pg/ml)	0,64± 0,3	1,67±0,33	2,14±0,33	2,75±0,46	0.000** Grup I-II <0.05 Grup I-III<0.05 Grup II-III<0.05
Tükürük-Kotinin (pg/ml)	0,539±0,288	1,59±0,361	2,04±0,338	2,63±0,438	0.000** Grup I-II <0.05 Grup I-III<0.05 Grup II-III<0.05
Serum-Karnozin (ng/ml)	162,09±29,9	139,25±8,78	131±14,1	118,2±14,4	0.000** Grup I-III<0.05
Tükürük-Karnozin (ng/ml)	152±22,4	130,5±9,18	129,3±13,3	113,8±14,2	0.000** Grup I-III<0.05 Grup II-III<0.05
D vitamini (ng/ml)	24,8±8,4	21,15±12,3	21,36±11,02	22,5±10,55	>0.05

\*ortalama ± standart deviasyon

\*\*Kontrol grubu ile grup I, II, III 'ün ayrı ayrı değerlendirilmesi

\*\*\*Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma

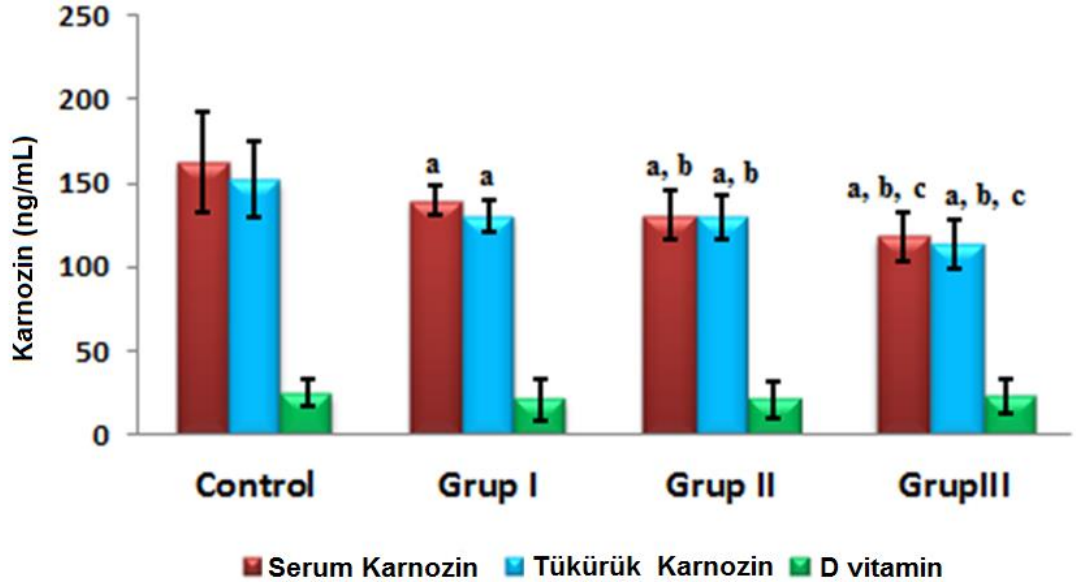


<sup>a</sup>:  $p < 0.05$ ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>:  $p < 0.05$ ; Grup I ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup>:  $p < 0.05$ ; Grup II ile karşılaştırıldığında

**Şekil 9.** Serum kotinin, tükürük kotinin değerlerinin kontrol grubu ve grup I-II-III ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları.



<sup>a</sup>:  $p < 0.05$ ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>:  $p < 0.05$ ; Grup I ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup>:  $p < 0.05$ ; Grup II ile karşılaştırıldığında

**Şekil 10.** Serum karnozin, tükürük karnozin, vitamin D değerlerinin kontrol grubu ve grup I-II-III ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları.

Grup IV-V-VI ve kontrol grubunun ortalama serum kotinin düzeyleri değerlendirilmiş olup, grup IV  $1,88 \pm 0,4$  pg/ml, grup V  $2,15 \pm 0,49$  pg/ml, grup VI  $2,59 \pm 0,49$  pg/ml, kontrol grubunun  $0,69 \pm 0,3$  pg/ml ölçüldü. Kontrol grubu ile grup IV-V-VI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p=0.000$ ). Ayrıca grup IV ve grup VI arasında serum kotinin değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Tükürük kotinin değerleri araştırıldığında ise, grup IV  $1,8 \pm 0,43$  pg/ml, grup V  $2,03 \pm 0,61$ , grup VI  $2,5 \pm 0,47$  pg/ml, kontrol grubunun  $0,53 \pm 0,29$  pg/ml ölçülmüş olup, kontrol grubu ile gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p=0.000$ ). Grup IV-VI, V-VI arasında tükürük kotinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmıştır ( $p=0.000$ ). Aynı şekilde hasta ve kontrol grubundaki vakalar; serum karnozin düzeyi açısından değerlendirildiğinde; grup IV'ün  $134,9 \pm 13,8$  ng/ml, grup V'in  $130,4 \pm 15,5$  ng/ml, grup VI'nın  $121,9 \pm 13,4$  ng/ml, kontrol grubunun  $162,09 \pm 29,8$  ng/ml olarak ölçülmüş olup grup IV-V-VI kendi arasında ve kontrol grubu ile grup IV-V-VI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ , sırasıyla). Ek olarak hastaların bakılan tükürük karnozin değerleri ise, grup IV'de  $129,7 \pm 13,9$  ng/ml, grup V'de  $124,4 \pm 13,9$  ng/ml, grup VI'da  $117,4 \pm 13$  ng/ml, kontrol grubunda  $151,9 \pm 22,5$  ng/ml olarak ölçülmüş olup grup IV-V-VI kendi arasında ve kontrol grubu ile grup IV-V-VI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir

(p=0.000, p=0.000, sırasıyla). Ayrıca kontrol grubu ve grup IV-V-VI'da bunlara ek olarak vitamin D düzeyleri bakılmış olup kontrol grubu ile gruplar arası ve grup içi vitamin D seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). Grup IV-V-VI ve kontrol grubundaki vakaların, serum, tükürük kotinin ve serum, tükürük karnozin, vitamin D düzeyleri incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 11, Şekil 11,12'de gösterilmiştir.

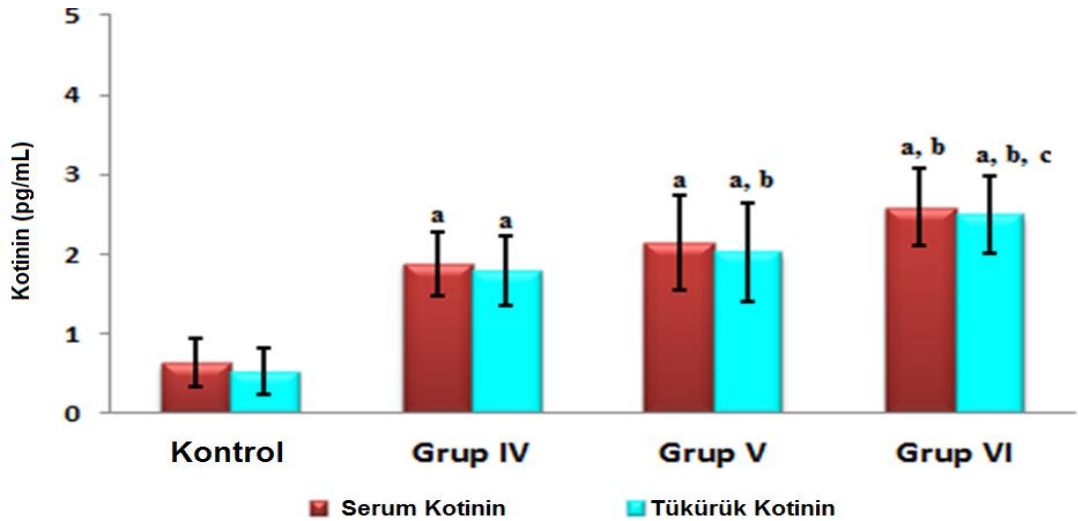
**Tablo 11.** Serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin ve vitamin D değerlerinin atak sayısına göre analiz sonuçları.

	Kontrol n=50	Grup IV n=32	Grup V n=30	Grup VI n=18	P değeri
Serum-Kotinin (pg/ml)	*0,69± 0,3	1,88±0,4	2,15±0,6	2,59±0,49	**0.000 GrupIV-VI<0.05
Tükürük-Kotinin (pg/ml)	0,539±0,288	1,8±0,437	2,03±0,612	2,5±0,479	**0.000 GrupIV-V >0.05 GrupIV-VI<0.05 GrupV-VI <0.05
Serum-Karnozin (ng/ml)	162,09±29,8	134,9±13,8	130,4±15,5	121,9±13,4	**0.000 ***0.000
Tükürük-Karnozin (ng/ml)	151,9±22,5	129,7±13,9	124,4±13,9	117,4±13	**0.000
D vitamini (ng/ml)	24,8±8,4	21,15±12,3	21,36±11,02	22,5±10,55	>0.05

\*Ortalama ± standart deviasyon

\*\*Kontrol grubu ile grup I, II, III 'ün ayrı ayrı değerlendirilmesi

\*\*\*Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma

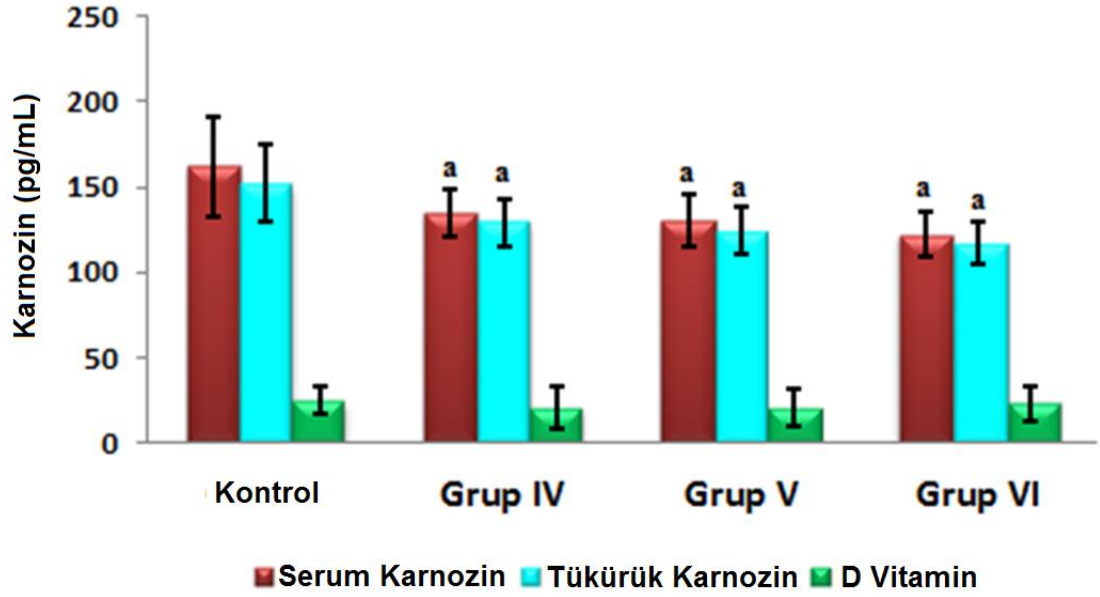


<sup>a</sup>: p < 0.05; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>: p < 0.05; Grup IV ile karşılaştırıldığında

<sup>c</sup>: p < 0.05; Grup V ile karşılaştırıldığında

**Şekil 11.** Serum kotinin, tükürük kotinin değerlerinin kontrol grubu ve grup IV-V-VI ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları.



<sup>a</sup>:  $p < 0.05$ ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

**Şekil 12.** Serum karnozin, tükürük karnozin, vitamin D değerlerinin kontrol grubu ve grup IV-V-VI ile karşılaştırıldığında elde edilen grafiksel analiz sonuçları.

Yalnızca anne sigara içimi olan A grubunda toplam 13, anne ile birlikte diğer aile bireylerinin sigara içimine maruz kalan çocuklardan oluşan B grubunda ise toplam 67 hasta bulunmaktaydı. Grupların serum kotinin değerleri incelendiğinde serum kotinin düzeyi A grubunda  $1,75 \pm 0,37$  pg/ml, B grubunda  $2,219 \pm 0,589$  pg/ml olarak tespit edilmiş istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Grupların tükürük kotinin düzeyleri ölçüldüğünde, tükürük kotinin düzeyi A grubunda  $1,635 \pm 0,406$  pg/ml, B grubunda  $2,130 \pm 0,574$  pg/ml olarak tespit edilmiş istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür ( $p=0.001$ ). Grupların serum karnozin değerleri ölçüldüğünde serum karnozin düzeyi A grubunda  $136 \pm 8,51$  ng/ml, B grubunda  $129 \pm 15,83$  ng/ml iken grupların tükürük karnozin değerleri ölçüldüğünde A grubunda  $130 \pm 8,39$  ng/ml, B grubunda  $123,9 \pm 14,86$  ng/ml olarak tespit edilmiş olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ,  $P > 0.05$ , sırasıyla). Grup A-B'nin serum, tükürük kotinin, serum, tükürük karnozin düzeyleri incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Ailede sigara içen bireylere göre serum, tükürük kotinin, serum, tükürük karnozin düzeyinin değerlendirilmesi.

	<b>Grup A</b>	<b>Grup B</b>	<b>P</b>
	<b>n=13</b>	<b>n=67</b>	
Serum Kotinin (pg/ml)	1,75±0,371*	2, 219±0,589	0.001
Tükürük Kotinin (pg/ml)	1,635±0,406	2, 130±0,574	0.001
Serum Karnozin (ng/ml)	136±8,51	129±15,83	>0.05
Tükürük Karnozin (ng/ml)	130, 46±8,39	123, 9±14,86	>0.05

\*Ortalama ± standart deviasyon

A: Yalnız annesi sigara içen çocuklar.

B: Annesi ve diğer aile bireyleri sigara içen çocuklar.

Astım prediktif indeksi negatif, astım prediktif indeks pozitif ve kontrol grubundaki çocuklar serum kotinin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde API (-) grubun 2,087±0,597 pg/ml, API (+) grubun 2,322±0,513 pg/ml, kontrol grubunun 0,638±0,309 pg/ml olarak ölçülmüş olup; API (-), (+) grup ve API (-), (+) grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.000, p=0.02, sırasıyla). Aynı zamanda grupların tükürük kotinin düzeyleri değerlendirilmiş olup, API (-) grubun 1,9±0,586 pg/ml, API (+) grubun 2,22±0,532 pg/ml, kontrol grubunun 0,53±0,28 pg/ml bulunmuş ve API (-), API (+) gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş iken (p>0.05), kontrol grubu ile API (-), (+) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (p=0.000). API (-), API (+) gruplarındaki hastalar ile kontrol grubundaki vakalar serum karnozin düzeyleri açısından değerlendirilmiş olup, API (-) grubun 131,04±16,18 ng/ml, API (+) grubun 127,9±10,8 ng/ml, kontrol grubunun ise 162,298±29,8 ng/ml olarak bulunmuş olup, API (-), API (+) grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Ancak kontrol grubu ile API (-), API (+) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.000). Ek olarak API(-), API(+) gruplarındaki hastalar ile kontrol grubundaki vakaların serum karnozin düzeyleri ölçülmüş olup, API (-) grubun 125,36±14,98 ng/ml, API (+) grubun 123,73±11,76 ng/ml, kontrol grubunun 151,98±22 ng/ml olarak bulunmuştur. API (-), API (+) grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05). Fakat kontrol grubu ile API (-), API (+) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.000). Grupların vitamin D düzeylerine de bakılmış, API (-) grubun 21,40±12,488 ng/ml, API (+) grubun 20,51±7,95 ng/ml, kontrol grubunun 24,79±8,41 ng/ml ölçülmüş ve kontrol grubu ile API (-), API (+) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir

( $p>0.05$ ). Gruplar sigara maruziyet sayılarına göre değerlendirilmiş olup, APİ (-) grubun  $8,49\pm 7,75$ , APİ (+)  $10,89\pm 7,81$  adet iken ayrıca grupların atak sayıları da tespit edilmiş, APİ (-) grubunun  $6,8\pm 2,10$ , APİ (+) grubun  $7,57\pm 2,89$  adet olarak bulunmuş ve APİ (-), APİ (+) grupların atak sayıları ve sigara maruziyet sayıları açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ,  $p>0.05$ , sırasıyla). APİ(-), APİ(+) ve kontrol grubunun serum, tükürük kotinin, serum, tükürük karnozin, vitamin D, sigara maruziyeti ve atak sayıları açısından karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** APİ (-), APİ (+) ve kontrol grubunun serum, tükürük kotinin, serum, tükürük karnozin, vitamin D, sigara maruziyet sayılarının ve atak sayıları açısından istatistiksel karşılaştırılması.

	Kontrol n=50	APİ (-) n=61	APİ (+) n=19	P
Serum Kotinin (pg/ml)	0,638±0,309 *	2,087±0,597	2,322±0,513	0.000** 0.000***
Tükürük Kotinin (pg/ml)	0,53±0,28	1,9±0,58	2,22±0,532	0.000** >0.05 APİ (+), APİ (-)
Serum Karnozin (ng/ml)	162,29±29,8	131,04±16,1	127,9±10,8	0.000** >0.05 APİ (+), APİ (-)
Tükürük Karnozin (ng/ml)	151,98±22,4	125,36±14,9	123,73±11,76	0.000** >0.05 APİ (+), APİ (-)
D Vit (ng/ml)	24,79±8,41	21,40±12,48	20,51±7,95	>0.05 tüm gruplar
Sigara Maruziyeti (adet)	0,0±0,0	8,49±7,75	10,89±7,81	0.000** >0.05 APİ (+), APİ (-)
Atak Sayısı	0,0±0,0	6,8±2,10	7,57±2,89	0.000** >0.05 APİ (+), APİ (-)

\*Ortalama ± standart deviasyon

\*\* Kontrol grubu ile gruplar arası karşılaştırma

\*\*\*Grupların kendi aralarındaki karşılaştırma

Hasta grubunu oluşturan 80 kişiye astım prediktif indeks değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon modeli sonucunda elde edilen sınıflandırma incelendiğinde, araştırılan değişkenlerle (serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin) APİ (-) grupta olan 59 kişiden, tamamının doğru sınıflandırıldığı ve doğru sınıflandırma yüzdesinin %100 olduğu görülmektedir. APİ (-) ve APİ (+) grupların serum, tükürük karnozin ve kotinin düzeylerine göre doğru sınıflandırma yüzdesi yapılan analiz sonucunda %73,8 olarak bulunmuştur. APİ (-), APİ (+) olan grupların; serum, tükürük kotinin, serum, tükürük karnozin açısından yapılan lojistik regresyon analiz sonucu tablo 14’de belirtilmiştir.

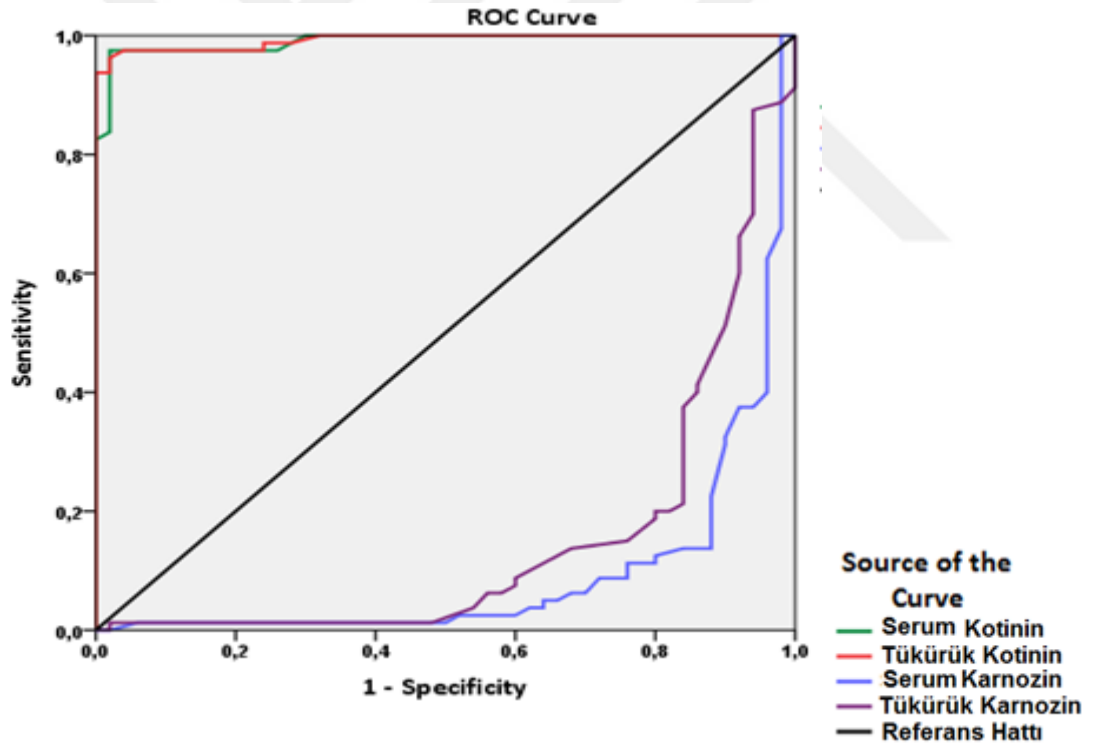
**Tablo14.** Lojistik regresyon modeli sonucunda elde edilen sınıflandırma tablosu

	Gerçek/Gözlenen Durum	Kestirilen Durum		Doğru Sınıflandırma Yüzdesi
		API (-)*	API (+)**	
Adım 1	API (-)	59	0	100.0
	API (+)	21	0	.0
Toplam Doğru Sınıflandırma Yüzdesi				73.8

\*API(-) : Astım prediktif indeks negatif

\*\*API(+) : Astım prediktif indeks pozitif

Tekrarlayan hışıltı tanılı çocuklarda serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi yapılmış olup serum kotinin; cutt off değeri 1,0 ng/mL alındığında sensitivite: %97, spesifite: %90, tükürük kotinin; cutt off değeri 0,97 ng/mL alındığında sensitivite: %97, spesifite: %88 serum karnozin; cutt off değeri 136,5 ng/mL alındığında sensitivite: %32, spesifite: %10, tükürük karnozin; cutt off değeri 125 ng/mL alındığında sensitivite: %51, spesifite: %10 olarak bulunmuş olup grafiksel analizi şekil 13'de gösterilmiştir.



**Serum kotinin;** Cutt off değeri 1,0 ng/mL alındığında Sensitivity: %97, Spesifity: %90

**Tükürük kotinin;** Cutt off değeri 0,97 ng/mL alındığında Sensitivity: %97, Spesifity: %88

**Serum karnozin;** Cutt off değeri 136,5 ng/mL alındığında Sensitivity: %32, Spesifity: %10

**Tükürük karnozin;** Cutt off değeri 125 ng/mL alındığında Sensitivity: %51, Spesifity: %10

**Şekil 13.** Tekrarlayan hışıltı tanılı çocuklarda serum kotinin, tükürük kotinin, serum karnozin, tükürük karnozin düzeylerinin ROC eğrisi ile analizi.

#### 4. TARTIŞMA

Tekrarlayan hışıltı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukları tehdit eden etiopatogenezi tam olarak aydınlığa kavuşturulamayan ancak genel olarak sigara maruziyetinin temel olarak suçlandığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Pasif sigara içiciliği, tıbbi sonuçlarından, sosyolojik ve hukuki boyutlarına kadar birçok yönü ile günümüzde oldukça fazla tartışılan konulardan birisidir. Bu konu, çocukların maruziyeti bakımından ele alındığında genellikle sigara kullanan yakın aile bireylerinden dolayı, çocukların pasif içici konumuna düştükleri gözlenmektedir. Pasif içiciliğin derecesi ölçüsünde çocuklarda çok çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Hışıltı pasif sigara sonucu oluşan önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz bu çalışmamızda pasif sigara maruziyeti olan çocukların kotinin düzeyi ile antioksidan molekül olan karnozin seviyeleri arasında korelasyonu araştırılmasını amaçlandı.

Hışıltı okul öncesi çocuklarda çok sık olarak tespit edilmektedir. Üç yaşına kadar her üç çocuktan biri en az biri hışıltı atağı geçirmekte altı yaşına kadar ise bu oran %50 oranına kadar çıkmaktadır (1). Hışıltı süt çocukluğu döneminde tek bir atak şeklinde olabileceği gibi tekrarlayan ataklar şeklinde prezante olabilmektedir. Yaşamın ilk iki yılında üç veya daha fazla hışıltı atağı, tekrarlayan hışıltı olarak tanımlanmaktadır (2). Çalışmamızda 1-4 yaş arası tekrarlayan hışıltı tanısı alan ve en az 4 hışıltı atağı geçiren ve sigara maruziyeti olan çocuklar ele alınmıştır. Hışıltılı çocukların %90'unda 1 yaşın altında hışıltı atakları meydana gelirken bunların %70'inde hışıltı 5 yaşında düzelmekte, %90'ında ise okul çağında düzelmektedir (126).

Sonnappa ve ark. (4) yaptıkları bir çalışmada hışıltının astımın da önemli bir klinik bulgusu olduğunu, süt çocukluğu döneminde hışıltı atakları geçiren çocukların bir kısmında ileride astım gelişme riski bulunduğunu ve altı yaş altında gerçek astım tanısı koymak bu yaş grubunda hışıltıyla ilişkili değişik fenotipler nedeni ile zorlaştığını ve büyük ölçüde klinik yoruma ve semptomlarla fizik muayene bulgularının değerlendirilmesine dayandırıldığını dile getirmişlerdir. Bundan dolayı erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı ile başvuran çocukların altı yaşından sonra tekrar değerlendirilmesi astım tanısı da önemli bir yer tutmaktadır.

Hışıltının nedenleri incelendiğinde hışıltılı solunum ve astım gelişimine yatkınlığını belirleyen risk faktörlerinin erken yaşlarda belki de intrauterin dönemde

etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu faktörler arasında fetal nütrisyon, gestasyonel yaş, anne doğum yaşı, doğum şekli, gebelik süresi, annenin gebelik döneminde sigara içimi, annenin post natal sigara içimi, evin lokalizasyonu, anne dışı aile bireylerinin sigara içimi, evde sigara dumanına maruz kalma, çevresel hava kirliliği, postnatal nütrisyon, anne sütü ile beslenme, aile de yaşayan kişi sayısı, ayrıca evde görünür küf varlığı, anne yaşı, sosyo-ekonomik durum, alerjene maruz kalma cinsiyet, ev de hayvan besleme ve atopik dermatit öyküsü gibi nedenler sayılabilir (127).

Çalışmamızda da tekrarlayan hışıltı tanısı alan çocukların risk faktörleri incelenmiş olup bütün hastaların fetal nütrisyon, gestasyonel yaş, doğum kilosu, anne doğum yaşı, doğum şekli, gebelik süresi, annenin gebelik öncesi sigara içim öyküsü, annenin gebelik döneminde sigara içimi, annenin post natal sigara içimi, anne dışı aile bireylerinin sigara içimi, evde sigara dumanına maruz kalma, evin lokalizasyonu, çevresel hava kirliliği, postnatal nütrisyon, anne sütü ile beslenme, evde görünür küf varlığı, ailede yaşayan kişi sayısı, anne yaşı, sosyoekonomik durum ve alerjene maruz kalma, cinsiyet, boy, kilo, ev de hayvan besleme, atopik dermatit öyküleri sorgulanmıştır ve her bir parametre ayrı ayrı incelenmiştir. Cinsiyet risk faktörü olarak araştırıldığında çalışmaların sonuçları farklılık içermektedir. Lewis ve ark.(127) yaptığı çalışmada tekrarlayan hışıltı için erkek cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilir iken diğer yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet ile hışıltı arasında bağlantı bulunmamıştır (31). Benzer şekilde sonuçlarımızda 1-4 yaş arası tekrarlayan hışıltı tanısı konulan çocuklarda cinsiyet ile hışıltı arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Ayrıca araştırmamızda gestasyonel yaş, doğum kilosu, doğum şekli evde hayvan besleme, evde yaşayan kişi sayısı, sosyoekonomik durum, aile eğitim düzeyleri sorgulanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Martinez ve ark. (128) yaptığı bir araştırmada anne yaşının 20'den küçük olması, maternal hipertansiyon varlığı, düşük doğum ağırlığı öyküsü ve prematürite öyküsü gibi perinatal özellikler süt çocukluğu döneminde hışıltı oluşumunu kolaylaştıran önemli faktörler arasında yer aldığını söylemişlerdir. Rusconi ve ark. (12) anne yaşı 20'den küçük olan çocuklarda hışıltının daha çok ortaya çıktığını, 35 yaşından büyük annelerin bebeklerinde ise hışıltı epizotlarının daha az görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bizim verilerimizde ise hışıltı sayısı göz önüne alınarak oluşturulan grupların (grup IV-V-VI) hışıltı sayısı 6 ve üzeri olan grupların yani grup V-VI'nın anne yaş ortalaması, grup IV ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha küçük yaş ortalamasına sahip olduğu görülmüştür. Fakat hışıltı sayısına göre

grup IV-V-VI'yı kontrol grubu ile anne yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Buda şuna işaret etmektedir ki, küçük yaş ortalamasına sahip annelerin çocuk bakımı, hijyeni, tecrübeleri ileri yaş annelere göre daha az olduğunu düşündürmektedir.

Elder ve ark. (30) yaptığı bir çalışmada da prematür doğum öyküsü olan çocuklarda yaşamın ilk yılında ortaya çıkan hışıltı atak oranı %14,5 iken term yeni doğanlarda bu oran yalnızca %3 olarak tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımızda hasta grubuna dahil edilen çocukların gestasyonel haftaları arasında kontrol grubu ve sigara maruziyetine göre grup I-II-III, hışıltı atak sayısına göre sınıflandırılan grup IV-V-VI arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup çocukların genel olarak miad doğum öyküsü mevcut olduğu görülmüştür.

Anne sütü ile beslenmenin viral enfeksiyonlar sonucu oluşan hışıltı epizotlarını azalttığına dair veriler mevcut iken, atopik hastalıklara karşı koruyuculuğu halen tartışma konusudur. Martinez ve ark. (128) anne sütü ile beslenen çocuklarda 6 yaşında hışıltı sıklığında anlamlı olarak bir azalmanın olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da çocukların anne sütü alma süreleri sorgulanmış olup hışıltı sayısına göre gruplandırılan grup IV-V-VI'daki olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gruplardaki hastaların altı aydan az anne sütü aldıkları tespit edilmiş kontrol grubunun ise altı aydan daha uzun süre anne sütü aldığı tespit edilmiştir. Hışıltı atağı sık geçiren çocuklardaki anne sütü alım oranlarının kontrol grubuna göre az olması, anne sütünün sık alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğu olduğuna dikkati çekmektedir.

Tang ve ark. (24) hışıltı atakları olan çocukların çevresel faktörlerden hava kirliliği, ev lokalizasyonu, ev tozu akarlarına yoğun maruziyet, evde hayvan bulunması ev ortamında küf bulunmasının tekrarlayan hışıltı ataklarına yol açabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ev lokalizasyonu, ev ortamında küf bulunması sorgulanmış olup sigara maruziyetine göre grup I-II-III, hışıltı atak sayısına göre sınıflandırılan grup IV-V-VI arasında anlamlı bir fark tespit edilmemişken, kontrol grubu ile grup IV-V-VI arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların şehir de ikamet etme oranları yüksek olarak bulunmuştur. Ev lokalizasyonu sorgulanmış olup kontrol grubu ile tekrarlayan hışıltı atağı olan grup IV-V-VI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş olup, atak sayısı fazla olan grupların yani grup V-VI'nın kırsal lokalizasyonda yaşam oranının fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine grup IV-V-VI

'nın ailede yaşayan kişi sayısı kontrol grubuna göre fazla olup; kontrol grubunda ortalama 3 kişi sayısına sahip iken, hışıltı atak sayısının arttığı grup IV'de ortalama 5 kişi, grup V-VI'nın ise 6-7 kişi olarak bir evde yaşamını sürdürdüğü görülmüştür. Kalabalık ailelerde yaşayan ve erken yaşta daha fazla enfeksiyon geçiren çocuklarda, astım ve atopi gelişme olasılığının daha düşük olduğu ve bu durumun hijyen hipotezi ile açıklandığı yani şehirlerde batı tipi yaşam tarzının yaygınlaşması ile çevresel floranın değişimi sonucu alerjik hastalıkların arttığı gözlenmiş ve bu durum hijyen hipotezi olarak isimlendirilmiştir (129, 130). Biz araştırmamıza hijyen hipotezini göz önüne alarak şunu düşünmekteyiz ki; alerjik zeminde gelişen hışıltının dahil edilmediği olgularımızda hışıltı atak sayısının arttığı gruplarda ev içinde yaşayan birey sayısının ve bu bireylerin her birinin ayrı ayrı içmiş oldukları sigara sayısının fazla olması hışıltı oluşumuna zemin hazırlamakta olduğunu görüşünderiz. Benico ve ark. (32) düşük sosyoekonomik durum ve kötü ev koşullarının tekrarlayan hışıltı için risk faktörü olduğunu söylemişlerdir. Aynı zamanda yaptıkları çalışmada ikiz eşi olan, kreşe giden, kardeşi olan ve kalabalık ev ortamında yaşayan çocuklarda hışıltı ataklarının daha sıklıkla ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Evde hayvan bulunması ile hışıltı atakları arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır. Benzer şekilde araştırmamızda sosyo-ekonomik durum sorgulanmış olup hışıltı sayısına göre grup IV-V-VI ile kontrol grubu arasında sosyo-ekonomik açıdan fark tespit edilmemişken, atak sayısı fazla olan grup VI'nın %88.8'i aylık 1000 tl altında gelire sahipti. Buda gösteriyor ki sosyo-ekonomik düzeyi düşük ailelerin çocuklarında hışıltı atak sıklığı artmaktaydı.

Marbury ve ark. (131) kreş gitmenin veya bakım evine gitmenin tekrarlayan hışıltı ve astım gelişimi üzerine etkileri konusunda farklı görüşleri olmakla birlikte hayatın ilk 3-4 yılında kreşe gitmenin alt solunum yolu hastalığı ve tekrarlayan hışıltı insidansını arttırdığı, ancak sonraki çocukluk çağında astımdan koruduğu bildirilmektedirler. Araştırmamızda çocuğun bakımı sorgulanmış olup kontrol grubu ve sigara maruziyetine göre grup I-II-III, hışıltı atak sayısına göre sınıflandırılan grup IV-V-VI arasında fark tespit edilmemiş olup hastalar çoğunluk olarak anneleri tarafından evde bakılmakta idi. Hastaların büyük bir oranı kırsal kesimde ikamet ettikleri için anneleri tarafından bakım oranlarını yüksek olarak bulundu. Anne eğitim düzeyinin düşük olması hışıltı gelişiminde risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (132). Verilerimizde anne eğitim düzeyleri ve baba eğitim düzeyleri karşılaştırılmış olup kontrol grubu ve sigara maruziyetine göre grup I-II-III, hışıltı atak sayısına göre sınıflandırılan grup IV-V-VI arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark görülmemiş olup atak sayısına göre grup IV'ün %84,3, grup V'in %86,6'sı, grup IV'ün %94,4'ünün annesi ilköğretim mezunu olarak tespit ettik. Yine sigaraya göre grup I'in %84,3, grup II'nin %78,2 ve grup III'ün %100'ü annesi ilköğretim mezunu olarak bulduk. Buda gösteriyor ki sigara maruziyeti ve hışıltı atak sayısı anne eğitim düzeyi ile negatif korelasyon göstermekteydi. Hışıltısı olan çocukların ilk hışıltı ataklarının zamanı dikkate alındığında en çok 0-6 aylık dönemde olduğu görülmüştür. İnal ve ark. (133) yaptığı çalışmada da ilk atak yaşı 0-6 aylık dönem olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki verilerde araştırma sonucu ile paralellik göstermektedir.

Hışıltı için önemli bir risk faktörü ise sigara maruziyetidir. Süt çocuklarındaki tekrarlayan hışıltılarda gerek başlangıçta gerekse de atakların alevlenme döneminde, pasif sigara maruziyetinin önemli rol oynadığına dair oldukça güçlü kanıtlar mevcuttur (134). Collins ve ark. (135) yaptığı bir çalışmada gebelik ve postnatal dönemde annenin sigara içmesi ilk bir yılda hışıltıya neden olurken sonrasında düşük akciğer fonksiyonlar ile ilişkisi bulunduğu saptanmıştır. Bülbül ve ark. (136) ise pasif sigara maruziyetinin akciğerlerde mukus yapımı yedi kata kadar artırdığını, silier hareketlerin azalmasına sebep olmakla beraber, beyaz küre sayısı ve hava yollarına hareketini artırdığını bununda alerjenlere mukozal geçirgenliği artırmakta ve sonuçta total ve spesifik IgE yapımı ile kanda eozinofil sayısında artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Lewis ve ark. (127) bu konuda yaptıkları geniş katımlı prospektif bir çalışmada, sigara içen annelerin çocuklarında ilk beş yaş yaşta hışıltının, içmeyenlere göre daha sık geliştiğini bulmuşlardır. Lewis ve ark (127) annenin sigara içmesinin erken hışıltı semptomlarının ortaya çıkmasında risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Li ve ark. (137) yaptığı bir çalışmada 18-30 ay arası çocuklarda, hışıltılı solunumla birlikte olan ASYE' nin gelişmesinde, annenin gebelik döneminde sigara içiciliğinin etkisi olduğunu saptamışlar. Cape-Town'da 7-9 yaş grubu çocuklarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasında araştırmaya katılan çocukların ailelerinin içicilik söylemlerine göre çocuk ile aynı evde yaşayan her bir sigara içicisinin çocuklarda astım ve hışıltıyı 1.15 kat artırdığını tespit edilmiştir (138). Gilliland ve ark. (42) yaptığı çalışmada okul çocuklarında doktor tanıli astım prevelansındaki artışta postnatal sigara maruziyetinden çok, intrauterin dönemdeki sigara maruziyetinin etkisi olduğunu saptamıştır. Araştırmamızda sigara maruziyetine göre (grup I-II-III) ve hışıltı atak sayısına göre sınıflandırılan (grup IV-V-VI) gruplar arasında intrauterin sigara maruziyeti arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Fakat çocukların intrauterin sigara maruziyetleri grup I'de %12,5, grup II'de 30,4, grup III'de %40 iken grup IV'de %87,5, grup V'de %83,3, grup VI'da ise %72,8 olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre hışıltı atağı geçiren hastaların intrauterin sigara maruziyet oranlarının yüksek olduğu sonucuna vardık. Bu veriler bize hışıltının etiolojisinde sigara maruziyetinin önemli bir yer tuttuğuna işaret etmektedir.

Çevresel sigara dumanına maruz kalma tüm yaşlarda akciğer fonksiyonlarını bozmakta ve herkes için tehlikeli olmasına rağmen, fetüsler, bebekler ve çocuklar üzerinde daha fazla zararlı etkileri bulunmaktadır. Özellikle çocuklar daha çok zamanlarını bir arada geçirdikleri annelerinin sigara içmesinden daha fazla etkilenmektedir. Buna ek olarak babaların sigara içmesi de çocukların hışıltı atak sayılarını önemli derecede etkilemektedir (139). Arvas ve ark. (140) yaptığı bir çalışmada, geçirilen hışıltı atak sayısı ile anne babanın, ev halkından diğer bireylerin sigara içimi ve evde içilen toplam sigara miktarı arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bizim sonuçlarımızda ise hışıltı atak sayıları sorgulanan grupların; grup IV'ün ortalama sigara maruziyetini 5-8 adet iken, grup V'in 10-15 adet, grup VI'nın ise 15-21 adet olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre hışıltı atağının fazla olduğu grup VI'nın sigara maruziyeti diğer gruplara oranla yüksek bulunmuştur. Sigara dumanına maruz kalan çocukların, sigarasız ortamda yaşayan çocuklara göre semptomatik oldukları gün sayısı daha fazladır ve tedavi sonrasında da uzamış semptomlar görülebilmektedir (141). Non-atopik çocuklarda evde sigara içimi olmadığında %15 tekrarlayan hışıltı, evde sigara içen olduğunda ise %28 oranında tekrarlayan hışıltı görülmekte iken, atopik hastalarda böyle bir ilişki görülmemiştir (142). Yapılan çalışmalarda gebelikte sigara içen annelerin yenidoğanlarında solunum fonksiyonlarında azalma ve havayolu aşırı duyarlılığında artma saptanmıştır (143, 144).

Mannino ve ark. (145) çalışmasında düşük gelir düzeyine sahip olan bireylerin, küçük ve az oda sayılı ve evi olan kalabalık ailelerde çocukların daha fazla oranda pasif sigarayla karşılaştığını belirtmektedir. Araştırmamızda sigara maruziyeti günlük 10 adetten fazla olan grup III'ün %68'inin aile geliri 1000-1500 tl, günlük 5-10 adet sigara maruziyeti olan grup II'nin %60'ının 1000-1500 tl, 5'den az sigara maruziyeti olan grup I'in ise %59'unun 1000-15000 tl gelire sahip olduğu bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde araştırmamızda aile geliri düşük olan ailelerde sigara maruziyeti fazla olarak tespit edilmiştir.

Ev ortamında sigara dumanına maruz kalan çocuklarda öksürük, hışıltılı solunum ve solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığında artış olduğu ve bu artışın içilen sigara sayısı ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (146). Neuspiel ve ark. (147) yaptığı bir çalışmada annenin günde 4 adet sigaradan fazla içiyorsa tekrarlayan hışıltılı semptomlarında %14 artış olduğu, anne günde 14 sigaradan fazla içiyorsa semptomlarda %49'a varan artış olduğu bildirilmiştir. Annenin prenatal dönemde sigara kullanması da yaşamın ilk üç yılında tekrarlayan hışıltılı için anlamlı bir risk oluşturmaktadır. Araştırmamızda tekrarlayan hışıltılı şikayeti olan 1-4 yaş arası çocuklar sigara maruziyetlerine göre gruplandırılmış olup, hastaların anne sigara içimi prenatal, natal, postnatal sorgulanmış olup, yine anne haricindeki aile bireylerinin sigara içimleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile geçirilen hışıltılı atak sayısına göre sınıflandırılan çocuklar (grup I-II-III) arasında sigara maruziyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş ve grup VI'nın prenatal anne sigara içim oranı %55,6 bulunmuş. Natal ve post natal sigara içimi arasında ise kontrol grubu ile hışıltılı atak sayılarına göre gruplar (grup IV-V-VI) arası anlamlı bir fark saptanmış iken, gruplar arası fark tespit edilmemiştir. Yine diğer aile bireylerinin sigara içimi sorgulanmış olup baba sigara içimi ve anne-baba haricindeki bireylerin sigara içimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sigara dumanından kaynaklanan birçok oksidan ve serbest radikalın oksidatif hasarı başlamasına neden olduğu veya oksidatif hasarı artırdığı ve kanser dahil çeşitli dejeneratif pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı tespit edilmiştir (148). Tekrarlayan hışıltılı etiopatogenizin de birçok etken olmasına rağmen sigara maruziyeti ve bu maruziyete bağlı olarakta nikotin ile bağlantısı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (145). Wright ve ark. (149) yaptığı bir çalışmada tekrarlayan hışıltılı atakları olan, 14 aylık döneme kadar izlenen 496 olgunun, özellikle ilk 2-3 aylık dönemde annenin sigara içimine maruz kalmasının risk faktörü olduğu saptanmıştır. Zalata ve ark. (150) 1-8 yaş arasındaki çocuklar da yaptıkları klinik bir çalışmada, sigara dumanına maruz kalan çocuklarda oksidatif stresin arttırdığını, bunun da DNA hasarına neden olduğunu bildirmişlerdir. Hirst ve ark. (151) sigaranın ana bileşeni olan nikotin üzerinde durmuşlar ve nikotinin dolaşımdaki ana göstergesi olan kotinini çalışmalarında kullanmışlardır ve dolayısı ile biz bu çalışmada kotinin ve süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz, bilirubin, albümin, ürik asit,  $\alpha$ - tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi bir antioksidan

molekül olan karnozinin tekrarlayan hışıltılı çocukların serum ve tükürük örneklerinde nasıl değiştiğini ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda tekrarlayan hışıltı tanısı alan çocukların (grup IV-V-VI) tükürük kotinin ve serum kotinin değerleri araştırıldı. Tekrarlayan hışıltı sayısına göre (grup IV-V-VI) serum kotinin düzeyleri kontrol ile karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan hışıltı sayısı yılda 10 ve üzeri olan grup VI'nın serum kotinin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2.5 katı fazla olarak bulunmuş iken, atak sayısı yılda 7-10 olan grup V'in kontrol grubundan 2 kat fazla kotinin düzeyine sahip olduğu, atak sayısı yılda 4-6 olan grup IV'ün 1 kat fazla kotinin düzeyine sahip olduğu tespit edilmiş ve bu veriler göstermiştir ki hışıltı atak sayısı serum kotinin düzeyleri ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Yine aynı şekilde sigara maruziyet sayılarına göre oluşturulan grupların (grup I-II-III) sigara oranları arttıkça serum kotinin değerleri pozitif korelasyon ile arttığını bulduk. Adam ve ark. (152) yaptıkları çalışmada prenatal sigara dumanına maruz kalmanın astım için major risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Clare ve ark. (153) anne sigara içimi ve tekrarlayan hışıltı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada annesi prenatal veya natal sigara içen çocukların yaşamlarının ilk bir yılı içinde hışıltı başlama oranlarını, bir yıldan sonra hışıltı başlama oranına göre yüksek bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada gebeliğinde sigara içen annelerin doğum sırasında kord kanından, doğum yaptıktan 1 ve 3 yıl sonra ise bebeklerin venöz kan örneklerinden serum kotinin düzeylerine bakmışlar ve en düşük kotinin seviyesini 0,1 ng/ml olarak belirlemişler. 3 yıl boyunca aileler ile iletişim halinde olup ailelere çeşitli respiratuar semptomlar hakkında anket yapmışlar. Kord kanında baktıkları kotinin seviyelerinin respiratuar semptomlar ile alakalı olmadığını tespit ederken, 1-3 yaşında bebeklerin venöz kanlarından baktıkları kotinin seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Anketlerin ise bu parametrelerden daha güvenilir olduğu kanaatine varmışlardır. Sigara içmediğini söyleyen 4 annenin ise kord kotinin düzeyleri yüksek tespit edilmiş olup bunun nedeni pasif sigara maruziyetine bağlanmıştır. Sonuç olarak ilk bir yıl içindeki yüksek kan kotinin seviyelerinin ilk bir yıl içindeki hışıltıya neden olabileceğini tespit etmişler. Ferguson ve ark. (154) yaptığı çalışmalarda özellikle 0-3 yaş ve 0-6 yaşta annenin içtiği sigara sayısının günde 5 ve üzeri olması durumunda çocuklarda hışıltı görülme riskinin 3.5 ve 2.5 kat arttığını gösterilmiştir. Ruhle ve ark. (155) yaptıkları çalışmada kord kanı ve amniyotik mayide kotinin değerleri,

maternal kan kotinin değerlerinden yüksek bulunmuştur. Bu durum, kotininin fetal yapılarda birikmesine bağlanmıştır. Bu görüşü destekleyen bir diğer çalışma da Luck ve ark. (156)'nın yaptığı çalışmadır. Yine bu çalışmada nikotinin bazik karakterinden dolayı, fetsun anneden daha yüksek oranda nikotine maruz kaldığı bildirilmiştir. Biz alışmamızda kord kotinin düzeylerine bakmamış olup çalışmamızı 1-4 yaş arası tekrarlayan hışıltı atakları olan hastaların venöz kan ve tükürük örneklerinden kotinin seviyelerini ölçtük. Clare ve ark. (153) yaptıkları çalışmada göstermişlerdir ki kord kanından bakılan kotinin değerleri ile hışıltı arasında bir ilişki tespit bulunmamaktadır. Araştırmamızda nikotin miktarı ile de kotinin arası ilişki bakılmış olup nikotin alımı ile kotinin seviyeleri arasında doğrudan bir bağlantı olduğu grlmştir. Diğer bir anlatımla içilen sigara sayısı arttıka kandaki bakılan kotinin seviyeleri artmaktaydı. Çalışmamızda sigara maruziyetine göre grup I-II-III 'n kotinin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış olup sigara maruziyetinin 10 adet ve üzeri olan grup III'n serum kotinin değeri kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat fazla bulunmuş iken, 5-10 adet sigara maruziyeti olan grup II 'nin 2 kat, 5 adet ve altı sigara maruziyeti bulunan grubun ise 1.5 kat oranda fazla kotinin değerine sahip olduğu bulunmuştu. Bu veriler göstermektedir ki içilen sigara sayısı arttıka çocuklardaki serum kotinin düzeyinde anlamlı olarak artış grlmektedir.

Serum kotinin ve tükürük kotinin düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol gruplarında tükürük kotinin değerleri serum gibi yüksek olarak tespit edilmiştir. Tükürük kotinin düzeyleri kontrol grubu ile tekrarlayan hışıltı tanılı vakalarda (grup IV-V-VI) karşılaştırıldığında atak sayısı fazla olan grup VI de 2.5 kat, grup V'de 2 kat, grup IV'de ise 1.5 kat oranında yüksek bulunmuş olup hışıltı sayılarının nikotin maruziyeti sonucu arttığını düşünmekteyiz. Tükürük kotinin değerlerinin serumdan az da olsa yüksek tespit edilmesinin muhtemel nedeni nikotinin respirasyon ile ilk kez ağızda karşılaştığı ve dolayısı ile metaboliti olan kotinin yüksek bulunduğunu düşünmekteyiz. Çünkü dolaşımda belli bir doygunluğa ulaştıktan sonra pasif bir transport ile tükürüğe geçmiş olduğu düşünüldüğünde hışıltısı sayısı artan grupların tükürük kotinin seviyelerinde belirgin yükseklik tespit edilmiştir. Yine sigara maruziyeti artan grupların tükürük kotinin seviyelerinin arttığı grlmştir.

İngiltere'de 5-7 yaşlarında olan 4000'den fazla çocukla yapılan bir çalışmada, çocukların tükürük kotinin düzeyleri sigara etkilerini olmayan çocuklarda, annenin-babanın sigara içmesi durumunda ve anne-babanın her ikisinin de günde 20 taneden fazla sigara içmesi durumunda sırasıyla 0.29 ng/ml, 4.05 ng/ml ve 9.03 ng/ml olarak

ölçülmüştür (157). Araştırmamızda ise sigara maruziyet sayısına göre (grup I-II-III) tükürük kotinin seviyeleri; grup I'in 1,6 pg/ml, grup II'nin 2 pg/ml, grup III'ün 2,7 pg/ml kontrol grubunun ise 0,6 pg/ml olarak tespit edilmiş iken, hışıltı atak sayısına göre ise grup IV'ün 1,9 pg/ml, grup V'in 2 pg/ml, grup VI'nın ise 2,6 pg/ml olarak ölçülmüştür.

Bazı çalışmalarda noninvaziv bir yöntem olması nedeni ile idrar kotinin düzeylerine bakılmış. Karadağ ve ark. (158) astım atağı ile başvuran çocukların anne babalarına uyguladıkları ankete verilen cevaplarla, çocukların idrarında ölçülen kotinin düzeyinin uyumlu olmadığını, dolayısıyla çocukların sigara maruziyeti konusunda ebeveynlerden alınan bilgilerin fazla güvenilir olmadığını vurgulamışlardır. Ford ve ark. (159) yaptığı bir çalışmada, hamile kadınlarda aktif sigara içiciliğinin prevalansı kendi beyanlarına göre %19 olduğu tahmin edilmiştir ama serum kotinin düzeyleri %31'e oranında arttığı görülmüştür. Buda göstermiştir ki ailelerin sigara içimleri anketlere bildirdikleri miktardan daha fazla olabilmektedir. Çobanoğlu ve ark. (160) 9-12 yaş grubunda yapmış oldukları bir çalışmada babaları sigara içen öğrencilerin idrar kotinin düzeyleri babaları sigara içmeyen çocuklarda saptanmış kotinin düzeyine göre istatistiksel olarak yüksek tespit etmişler.

Jarvis ve ark. (161) İngiltere'de 1988-1998 yılları arasında yapılan kesitsel çalışmalarda 11-15 yaş arası okul çocuklarında tükürük kotinin düzeyi ölçülmüş ve çocuklardaki pasif içicilik sıklığını araştırmışlardır. 1996'da çocuklarda pasif içicilik %54,5 sıklıkta saptanırken, annenin içiciliği %29,2, babanın içicilik sıklığı %28,1 olarak bildirilmiştir. Irvine ve ark. (162) çocuklarda yaptıkları bir çalışmada evde içilen sigara sayısı ve evde sigara içen kişi sayısı ile kotinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğunu tespit etmişler. Bizde araştırmamızda benzer şekilde sigara maruziyetine göre grup I-II-III de sigara maruziyet sayı fazla olan grup III'ün tükürük ve serum kotinin düzeylerini, kontrol grubuna göre 2.5 kat arttığı tespit ettik. Bu sonuçlar göstermektedir ki; sigara sayısı ve sigara içen kişi sayısı ile kotinin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

Willers ve ark. (163) İsviçre'de yaptığı bir çalışmada 2684 pasif sigara maruziyeti olan çocuğu çalışmaya dahil etmiş bu hastaların respiratuar ve sigara maruziyetini sorgulamış. Hastaların plazma tükürük ve idrar örneklerinde kotinin düzey ölçülmüştür. Çocukların ortalama en düşük plazma 0,60 mikrogram/litre, tükürükte 0,30 mikrogram/litre, idrarda 0.53 mikrogram/gram kreatinin olarak tespit

edilmiştir. Yine bu çocukların evde ebeveyn ya da diğer aile bireyleri sigara içenlerin kotinin seviyelerinde artış tespit edilmiş. Ebeveynlerden her ikisi sigara için çocukların idrar kan ve tükürük kotinin değerleri, sigara maruziyeti olmayan çocuklara göre yüksek bulunmuş. Bu çocukların respiratuar semptomları, diğer çocuklara göre yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen diğer bir sonuç ise eğitim düzeyleri düşük olan ailelerin çocuklarında sigara içme oranları yüksek olarak tespit edilmiştir. Sigara metabolitlerine maruziyetin küçük havayollarına neden olduğunu ve hışıltı için riski arttırdığıda bu çalışmada ayrıca belirtilmiştir (163). Çocukluk çağında sigara dumanın maruz kalanları belirlemek, maruziyeti değerlendirmek için çeşitli anketlerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Son zamanlardaki anket çalışmaları ve kotinin ölçümleri göstermiştir ki kotinin sigara maruziyetinin derecesi hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu çalışmalarda yapılan anketler ve kotinin ölçümlerinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (164). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde bakılan plazma kotinin ve tükürük kotinin düzeylerinin evdeki sigara maruziyeti arttıkça pozitif korelasyon ile arttığı gösterdik. Plazma kotinin düzeylerini grup I 1,67 pg/ml, grup II 2,14 pg/ml, grup III 2,75 pg/ml olarak tespit ettik. Grup III yani sigara maruziyeti en fazla olduğu hasta grubunda kotinin düzeylerini yüksek olarak ölçtük. Hışıltı atak sayısına göre ise plazma kotinin düzeylerini; grup IV 'ün 1,88 pg/ml, grup V'in 2,1 pg/ml, grup VI'nın iken 2,6 pg/ml kontrol grubunun 0,7 pg/ml olarak ölçtük. Araştırmamızda tükürük kotinin düzeylerinde aynı şekilde yüksek olarak tespit ettik. Matthew ve ark. (165) Virjinya da acil servise başvuran ve hışıltı tanısı olan hastaların tükürük kotinin seviyelerini araştırmışlar. Çalışmaya yaklaşık olarak 165 hışıltı tanısı olan çocuk alınmış ve bu çalışmada 2 ay ve 16 yaş grubu arasında yapılmış hastaları sigara maruziyet sayılarına göre gruplamışlar 5 ve altı sigara maruziyeti olanlar, 5-9 arası sigara maruziyeti olanlar ve 10 ve üzeri sigara maruziyeti olanlar diye ve yine bu grupların anne sigara içimi ve anne dışında aile bireylerin sigara içimi sorgulanmış, yapılan istatistik sonucunda 2 yaş altında olan hışıltı tanısı bulunan çocukların kotinin seviyelerinde pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişler. Bu çalışma sonunda annesi sigara içen ve anne dışında aile bireylerinde sigara içimi olan grubun tükürük kotinin seviyelerinde anlamlı bir fark bulmamışlardır (165). Bizim verilerimizde de literatür ile benzer olarak sigara maruziyet sayılarına göre hışıltı tanısı olan hastalarımız benzer şekilde gruplandırılmış olup sigara maruziyeti fazla olan grubun tükürük kotinin seviyeleri

yüksek olarak tespit edilmiş ve yine literatür ile uyumlu olarak yalnızca annesi sigara içen bireylerin kotinin seviyeleri daha düşük, anne ile birlikte diğer aile bireyleri sigara içen hasta grubunda ise kotinin seviyesi daha yüksek tespit edilmemiştir.

Sigara gibi oksidan moleküller antioksidanların seviyelerinde azalmaya sebep olmaktadır. Bu çalışmamızda aynı zamanda sigara dumanına maruz kalan çocuklarda kotinin düzeyi ile bir antioksidan molekül olan karnozin arasında korelasyonu araştırılmıştır. Sigara dumanından kaynaklanan birçok oksidanın ve serbest radikalın oksidatif hasarı başlattığı veya artırdığı kanser dahil çeşitli dejeneratif, pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı tespit edilmiştir (148). Sigara dumanı ile ilişkili artmış reaktif oksijen ürünlerinin üretimi oksidan savunma sistem kapasitesini aşarak proteinler, lipitler ve DNA'da oksidatif hasara neden olduğu bilinmektedir (166). Ayçiçek ve ark. (167) pasif sigara içici konumundaki anneler ile onların bebeklerinde total antioksidan seviyelerinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Zalata ve ark. (150) 1-8 yaş arasındaki çocuklar üzerinde yaptıkları klinik bir çalışmada, sigara dumanı maruziyetinin oksidatif stresi artırdığını ve DNA hasarına neden olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızda bir antioksidan molekül olan karnozinin sigaraya maruz kalan hışıltılı çocuklardaki düzeyini ölçtük. Dokulardaki karnozin konsantrasyonları diyet içeriği ile değişmekte olup, vejetaryen diyetle beslenenlerde doku düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hayvanlarla yapılan çalışmalarda travma, şok, açlık ve enjeksiyon gibi hadiselerin karnozinin doku düzeylerini etkilediği bildirilmiştir. Karnozin canlılarda en fazla iskelet kasında olmasına rağmen diğer dokularda da örneğin, mide, böbrek, kalp kası, beyin ve göz küresinde de bulunduğu rapor edilmiştir (168). Öte yandan karnozin karaciğer, doku, akciğer ve plazmada ölçülebilir düzeyde olmadığı bildirilmesine rağmen bizim araştırmamızda hem tükürükte üst seviye olarak 152 ng/ml, en düşük seviye olarak ise 113,8 ng/ml, hem de plazmada en üst seviye olarak 162,09 ng/ml, en düşük seviye olarak ise 118 ng/ml'ye kadar değiştiği bulduk. Her ne kadar literatürde plazmada ölçülemeyecek düzeyde olduğu bahsedilsede tüm canlılarda endojen olarak sentezlendiğinden dolayı ve muhtemelen çocukların diyetlerinde yüksek protein içeriğinden oluşan gıdalardan dolayı plazmada ölçülebildiğini düşünmekteyiz. Young ve ark. (169) yaptıkları bir çalışmada karnozinin protein içerikli diyetten etkilendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada 18 kişi 48 saat protein içermeyen diyet verilmiş ve hastaların plazma karnozin düzeylerinin ölçülemeyecek düzeyde olduğunu saptamışlardır. Daha sonra kişilere 200 gram civarında protein içeren besin

verilmiş aralıklı olarak karnozin düzeyleri ölçülmüş ve plazma karnozin düzeyleri maksimum 32,7 mg/L olarak tespit edilmiş bu diyetten yaklaşık 5 saat sonra ise ölçülemeyecek düzeylere indiğini gözlemlemişlerdir. Bu literatür bilgileri eşliğinde diyetteki protein düzeylerinin plazma karnozin seviyelerini belirlemede önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Gastroknemius kasında karnozin miktarının cinsiyete (erkeklerde daha yüksek) ve yaşa göre değiştiği (yaş artıkça azaldığı) ve bazı kaslarda % 0,2 – 0,5 oranında kitlesel artışa neden olduğu bildirilmiştir (100). Yine karnozin bol miktarlarda çizgili dokulardan iskelet kası dahil sentezlendiği bilinmektedir. Biyolojik dokulardan sentezlenen birçok molekül, hormon ve diğer moleküller dolaşıma geçmekte ve dolaşıma geçen bu moleküllerin bir kısmı saturasyon ile tükürüğe geçtiği bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında karnozin birçok dokuda sentezlendiği ve dolaşıma geçtiği düşünüldüğünde daha önce yapılan çalışmalarda ölçülememe sebebinin, kullanılan laboratuvar tekniklerine ve malzemelerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmada kullandığımız yöntem çok hassas bir yöntem olup pikogram düzeyinde eğer herhangi bir molekül mevcut ise antijen-antikor prensibine göre hassas bir şekilde ölçülebilmektedir. Hatta rapor edilen değerler kitin ölçüm sınırlarının çok üzerinde olup sonuçlarımızın güvenilirlik derecesini arttırmaktadır. Mannion ve ark. (171) karnozin düzeylerini ölçmüşler ve iskelet kasında 2-6 mmol/kg dokuda, beyin, serbellum, miyokardium da 25-75 milimol/kg dokuda, böbrek, karaciğer, akciğer ve plazmada ölçülemeyecek düzeyde olduğunu göstermişler. Bu değerler bizim değerlerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuş olup muhtemel sebebinin hasta özellikleri ve numunelerin alınış biçimi ve muhafazasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kosecika ve ark. (172) yaptıkları bir çalışmada sigara maruziyeti olan çocukların total antioksidan düzeylerini ölçmüşler ve yaptıkları çalışma sonunda total antioksidan düzeylerinin sigara maruziyeti arttıkça azaldığını tespit etmişler. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde karnozin düzeylerinin sigara maruziyet sayısı arttıkça negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Hatta hışıltı sayısı arttıkça hastaların bakılan karnozin seviyelerinin periyodik olarak anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Çünkü bilindiği gibi akciğerler, oksidan ajana maruz kalmayı minimum düzeye indirmek için antioksidanlara sahiptir, ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde ya da varlığında, bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidan hasar meydana gelmektedir.

Hışıltıda oksidatif stres artmıştır, lipid peroksidasyon ürünleri ve plazma protein karbonillerinin arttığı gösterilmiştir (173). Kanazawa ve ark. (174) süperoksitlerin artmış üretiminin hava yolu obstrüksiyonu derecesi (şiddeti) ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu da gösteriyor ki yapılan birçok çalışmada antioksidan düzeyleri azalmış olup, bizim çalışmamız da literatür ile paralellik göstermektedir.

Karnozinin vücudun önemli bir antioksidanı olup endojen üretilebildiği gibi dışarıdan da suplementasyonu yapılmaktadır. Hastalarımızda herhangi bir karnozin suplementasyonu yapılmamış olup hışıltı sayısı arttıkça karnozin seviyelerinin düşmesinin muhtemel oksidan molekülleri redükte etmek maksadıyla kullanıldığını bu yüzdende hışıltı sayılarına bağlı olarak düzeyinin azaldığını düşünmekteyiz. Aynı durum tükürük ve serum karnozin düzeyleri için geçerlidir. Tükürük karnozin ve serum karnozini bizim çalışmamızda önemli bir korelasyon göstermektedir. Diğer bir anlatımla tükürük ve serum karnozini hışıltı sayısına göre beraber düşüş göstermektedir.

Vitamin D ile astım, tekrarlayan hışıltı ve alerji ilişkisi hakkında çeşitli görüşler mevcut olup bir hipoteze göre dünyada görülen alerjik hastalıkların artışından, vitamin D eksikliğinin yaygın olması ile ilişkili olduğunu, bundan sorumlu mekanizmanın ise vitamin D'nin Treg hücreleri üzerine olan etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Vitamin D akciğer gelişimi ve maturasyonu ile ilişkili olduğunu öne süren görüşler mevcuttur (93-95). Yapılan çalışmalarda maternal vitamin D eksikliği ile fetal akciğer gelişimi, immünite gelişimi ve çocukluk çağı astım ile yüksek oranda bir ilişki olduğu görülmüştür. Aynı zamanda vitamin D eksikliğinde çocukluk çağı atopisi ve yiyecek alerjisinde ilişkili olduğu rapor edilmiştir (175). Camargo ve ark. (96) Yenizelanda'da yaptığı 2011 yılındaki bir prospektif çalışmasında, doğumdan itibaren 5 yıl takip edilen 922 çocukta, kordon kanı 25OH vitamin D düzeyi ile respiratuar enfeksiyon ve çocukluk çağı hışıltı arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmadaki sonuçlara göre gebelikte alınan vitamin D'nin inutero dönemde ve doğumdan sonraki ilk birkaç ayda immün sistemin gelişmesine yardımcı olabileceği görüşü öne sürülmüştür. Camargo ve Vassallo (176) tarafından yapılan başka bir çalışmada annede gebelik boyunca alınan vitamin D ile çocuklarda tekrarlayan hışıltı arasında negatif bir ilişki saptamıştır. Gebelik boyunca daha fazla vitamin D alan annelerin çocuklarında daha az hışıltı olduğu görülmüştür. Araştırmamızda vitamin D düzeylerini de değerlendirdik. Çalışmamızda vitamin D

düzeylei ile hışılı sıyısı ve sigara maruziyeti arasında bir ilişki tespit edilmiş olup, verilerimize göre vitamin D bakmanın anlamlı olmadığını ve ekstra maliyetten kaçınılması için çalışılmaması gerektiğini düşünölmüştür.

Ayrıca araştırmamızda yaptığımız Roc eğrisine göre kotininin karnozine göre hışılı şiddetini belirlemede %97 sensitivite, %90 spesiviteye sahip olduğu ve karnozine göre daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Tükürük karnozin, tükürük kotinin seviyesi hışılı şiddeti ya da sayısı ile korele olduğundan ve noninvaziv bir yöntem olması nedeni ile hışılı şiddetini değerlendirmede serumdan daha avantajlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgularımızla hışılı tanısını destekleyici bir marker olarak rutin laboratuarlara girebileceğini düşünölmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre tükürük, serum karnozin ve tükürük, serum kotinin düzeyleri birbiri ile paralel olduğundan, hışılı şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan çoğu testin invaziv olduğu göz önüne alındığında; tükürük karnozin ve kotinin düzeylerinin ölçümünün noninvaziv olması, kolay elde edilmesi, çocukların konforu, ailelerin endişelerinin azalması açısından rutin laboratuarlarda kullanımının daha avantajlı olduğu görüşündeyiz.

Sonuç olarak bu çalışmada serum, tükürük kotinin konsantrasyonları atak sayısı ve sigara maruziyeti arttıkça pozitif korelasyon ile artar iken, serum, tükürük karnozin düzeyleri ise atak sayısı ve sigara maruziyet sayısı arttıkça negatif korelasyon ile azalmaktaydı. Biz bu çalışma ile şu sonuca vardık ki gelecekte hışılı tanısı alan hastaların değerlendirilmesinde serum, tükürük kotinin ve karnozin konsantrasyonları hastaların değerlendirilmesinde, tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahip olacaktır.

## 5. 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: 133-138.
2. Hiatt P. Recurrent or persistent lower respiratory tract symptoms. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds): Oski's Pediatrics: Principles and Practice, 3rd edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999: 1279-1299.
3. Dizdar EA, Tuncer A. Hışılıtlı çocuk fenotipleri ve tedavisi. Güncel Çocuk Sağlığı 2007; 1: 15-24.
4. Samatha Sonnappa. Preschool wheeze: phenotypes and beyond. Pediatric Health 2010; 4: 267-275.
5. Krawiec M, Robert F, Lemanske Jr. Bebeklerde Hışılıtlı: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (Ed.) Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. Nobel Tıp Kitabevi, 2008: 1417-1419.
6. Guyton AC. Pulmoner ventilasyon: Tıbbi Fizyoloji 7. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1986: 712-723.
7. 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: 661-675.
8. Weinberger M. Clinical patterns and natural history of asthma. J Pediatr 2003; 142: 15-19.
9. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 155-161
10. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 1997; 52: 946-952.
11. Morton RL, Sheikh S, Corbett ML, Eid NS. Evaluation of the wheezy infant. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 251-256.

12. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-1622.
13. 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: 1253-1258.
14. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-1422.
15. Xuan W, Marks GB, Toelle BG, Belousova E, Peat JK, Berry G, et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2002; 57: 104-109.
16. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 573-581.
17. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 1280-1286.
18. Toelle BG, Xuan W, Peat JK, Marks GB. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 2004; 23: 66-70.
19. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
20. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children *N Engl J Med* 1991; 325: 1067-1071.
21. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.

22. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-364.
23. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1904- 1908.
24. Tang EA, Matsui E, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In: Adkinson NF, Busse WW (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. China: Elsevier, 2011.
25. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36: 280-290.
26. Coffin S, Bronchiolitis: In-Patient Focus. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 1047- 1057.
27. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 2-17.
28. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine* 2003; 21: 3382-3388.
29. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Solunum yolu Hastalıkları: Nelson Textbook of pediatrics 17th edition*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: 1357-1472.
30. Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR, French NP. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74: 165-71.
31. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon 68 Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 (1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473-1484.
32. Benicio MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: Prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 516-522.
33. Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 232-237.

34. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet* 2014; 383: 1593-1604.
35. Schulte-Hobein B, Schwartz Bickenbach D, Abt S, et al. Cigarette smoke exposure and developments of infants throughout the first year of life: influence of passive smoking and nursing on cotinine levels in breast milk and infant's urine. *Acta Paediatr Scand* 1992; 81: 550-557.
36. Karakoç F, Dagli E, Pamukcu A. Relationship between parental smoking habit, bronchial hyper responsiveness, and eosinophilia in primary school children. *Eur Respir J* 1995; 8: 189-194.
37. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.
38. Dezateux C, Stocks J, Wade AM, Dundas I, Fletcher ME. Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing and maternal smoking. *Thorax* 2001; 56: 680-686.
39. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-26.
40. WHO Report on the global tobacco epidemic, 2013 Enforcing bans on tobacco advertising promotion and sponsors *Hip*. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85380/1/9789241505871\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85380/1/9789241505871_eng.pdf).
41. Costa DL. Air Pollution. Kendall RJ, Anderson TA, Baker RJ, et al. *Ecotoxicology*. Chapter: 28 and 29. Casarett and Doull's *Toxicology The Basic Science of Poisons*. Sixth ed. Klaassen CD. Ed. McGraw-Hill NY; 2001: 977-1046.
42. Gilliland FD, Berhane K, Islam T. Environmental tobacco smoke and absenteeism related to respiratory illness in school children. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 861-869.
43. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Paediatr* 2009;168:897-905.
44. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997; 10: 2384-2397.

45. Stevens KR, Munoz LR. Cigarette smoking: evidence to guide measurement. *Res Nurs Health* 2004; 27: 281–292.
46. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086-1090.
47. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 188–204.
48. Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care* 1999; 26: 611–631.
49. Wong GC, Berman BA, Hoang T, Bernaards C. Children's exposure to environmental tobacco smoke in the home: Comparison of urine cotinine and parental reports. *Archives of Environmental Health* 2002; 57: 584-590.
50. US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: EPA, 1992. Publication EPA/600/6-90/006F 1992.
51. Benowitz NL. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1318–1330.
52. OEHHA. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. California Environmental Protection Agency. *Tob Control* 1997; 6: 346–353.
53. Kuo HW, Yang JS, Chiu C. Determination of urinary and salivary cotinine using gas and liquid chromatography and enzyme-linked immunoabsorbent assay. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 2002; 768: 297-303.
54. EPA California. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. 2005 Erişim adresi: <http://ash.org/CAEPAProposal>.
55. Gulewitsch W, Amiradzibi S. Ueber Das Carnosin, Eine Neue Organische Base Des Fleischextractes, *Ber Dtsch Chem Ges* 2000; 33: 1902-1903.
56. Stvolinsky SL, Kukley ML, Dobrota D, Matejovicova M, Tkac I, Boldyrev AA. Carnosine: an endogenous neuroprotector in the ischemic brain. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 45-56.

57. Fujii T, Takaoka M, Muraoka T, Kurata H, Tsuruoka N, Ono H, Kiso Y, Tanaka T, Matsumura Y. Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion induced acute renal failure in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 474: 261-267.
58. Baykara B, Tekmen I, Pekcetin C, Ulukus C, Tuncel P, Sagol O, et al. The protective effects of carnosine and melatonin in ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Acta Histochem* 2009; 111: 42-45.
59. Quinn PJ, Boldyrev AA, Formazuyk VE. Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications, *Molec Aspects Med* 1992; 13, 379-444.
60. Hipkiss AR. Carnosine, a protective, antiageing peptide? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 1998; 30: 863-868.
61. Fridovich I. Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 23: 239-257, 1983.
62. Winnick RE, Winnick T. Carnosine-anserine synthetase of muscle. *Biochim Biophys Acta* 1959; 31: 47-55.
63. Horinishi H, Grillo M, Margolis FL. Purification and characterization of carnosine synthetase from mouse olfactory bulbs. *J Neurochem* 1978; 31: 909-919.
64. Bakardjiev A, Bauer K. Biosynthesis, release, and uptake of carnosine in primary cultures. *Biochemistry* 2000; 65: 779-782.
65. Harding JW, Margolis FL. Denervation in the primary olfactory pathway of mice. III. effect of enzymes of carnosine metabolism. *Brain Res* 1976; 110, 351-360.
66. Murphey WH, Patchen L. Carnosinase: a fluorometric assay and demonstration of two electroporetic forms in human tissue extracts. *Clin Chim Acta* 1972; 42, 309-314.
67. Horinishi H, Grillo M, Margolis FL. Purification and characterization of carnosine synthetase from mouse olfactory bulbs. *J Neurochem* 1978; 31: 909-919.
68. Jackson MC, Kucera CM, and Lenney JF. Purification and properties of human serum carnosinase. *Clin Chim Acta* 1991; 196: 193-205.

69. Lenney JF, George RP, Weiss AM, Kucera CM, Chan PWH, Rinzler GS. Human serum carnosinase: characterization, distinction from cellular carnosinase and activation by cadmium. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 221–231.
70. Lenney JF, Kan SC, Siu K, Sugiyama GH. Homocarnosine: a hog kidney dipeptidase with a broader specificity than carnosinase. *Arch. Biochem. Biophys* 1977; 184, 257-266.
71. Garibella SE, Sinclair AJ. Carnosine: physiological properties and therapeutic potential. *Age and Ageing* 2000; 29: 207-210.
72. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidant in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
73. Boldyrev, A.A. (2012). "Carnosine: New Concept for the Function of an Old Molecule." *Biochemistry-Moscow* 77: 313-326.
74. Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC, Ames BN. Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine and anserine present in muscle and brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85: 3175-3179.
75. Pavlov AR, Revina AA, Dupin AM, Boldyrev AA, Yaropolov AI. The mechanism of interaction of carnosine with superoxide radicals in water solutions. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1157: 304-312.
76. Hipkiss AR, Worthington VC, Himsworth DT, Herwig W. Protective effects of carnosine against protein modification mediated by malondialdehyde and hypochlorite. *Biochim. Biophys Acta* 1998; 1380: 46-54.
77. Libondi T, Ragone R, Vincenzi D, Stiuso P, Auricchio G, Collona G. In Vitro Cross-Linking of Calf Lens  $\alpha$ -Crystallin by Malondialdehyde. *Int J Peptide Protein Res* 1994; 44: 342-347.
78. Stadtman, ER. Protein oxidation and aging, *Science* 1992; 257: 1220-1224.
79. García-Villalón AL, Amezcua YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol* 2008; 48: 109-114.

80. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162-170.
81. Griffith OW. Glutathione and glutathione disulfide. Bergmeyer H.U. (Ed.), *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1985: 521– 529.
82. Tan KM, Candlish JK. Carnosine and anserine as modulators of neutrophil function. *Clin Lab Heamatol* 1998; 20: 239-244.
83. Brownson C, Hipkiss AR. Carnosine reacts with a glycated protein. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1564-15670.
84. Zaloga GP, Roberts RP, Black KW, Lin M, Zapata–Sudo G. Carnosine is a novel peptide modulator of intracellular calcium and contractility in cardiac cells. *Am J Physiol* 1997; 272: 462-468.
85. Stuerenburg HJ, Kunze K. Concentrations of free carnosine (a putative mebrane protective antioxidant) in human muscle biopsies and rat muscles. *Arch Gerontol Geriatr* 1999; 29: 107-113.
86. Aydın S, Ögetürk M, Kuloğlu T, Kalaycı M, Yılmaz M, Karabektaş H, et al. Karaciğerin ve Akciğerlerin Anatomisine, Embriyolojisine, Histolojisine, Formaldehite, Serbest Radikallere, Antioksidanlara, Karnozine ve İrisine Genel Bakış *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2013; 8; 24-28.
87. Özçelik D, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özkara A. D vitamini. *Turkish Medical Journal* 2012; 6: 61-67.
88. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010; 30: 397-409.
89. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
90. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 13Th Work shop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 103: 204-205.
91. İyidir ÖT, Altınova AE. Vitamin D ve Diabetes Mellitus. *Turk Jem* 2012; 16: 89-94.
92. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-78.

93. Marin L, Dufour ME, Nguyen TM, Tordet C, Garabedian M. Maturation changes induced by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in type II cells from fetal rat lung explants. *Am J Physiol* 1993; 265: 45–52.
94. Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, Rehan VK, Besanc, on F, Cayre YE et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1, 6 biphosphatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 93–97.
95. Phokela SS, Peleg S, Moya FR, Alcorn JL. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1a, 25-dihydroxyvitamin D3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: 617–626.
96. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127: 180–187.
97. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin d intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010; 35: 1228–1234.
98. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853–859.
99. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005; 44: 427–435.
100. Akçakaya N. Allerjik Hastalıkların Tanısında İnvivo ve İnvitro Yöntemler: Güncel çocuk sağlığı 2007; 1: 9-14.
101. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management and prognosis of preschool wheeze. *Lancet* 2014; 383: 1593-604.
102. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2006.
103. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012. <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem>.
104. Rommens JM, Jannuzzi MC. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-1065.

105. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946 1; 72: 62-80.
106. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia *N Engl J Med* 1967; 276: 357-368.
107. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Solunum yolu Hastalıkları: Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008: 1357-1472.
108. Wohl MEB. Bronchiolit. Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders 2006: 423-432.
109. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004; 180: 399-404.
110. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of post infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 341-350.
111. Vandenas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 593-603.
112. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid Based Child Health I* 2006: 939-947.
113. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569-572.
114. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 125: 925-930.
115. Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 396-400.
116. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-H esophageal pH monitoring: normal values, optimal

- thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1102-1111.
- 117.** Ayata A. Çocukluk çağında lenfadenopatiler: S.D.Ü. Tıp Fak Derg 2004; 11: 26-29.
- 118.** Thomas W. Shields. Overview of Primary Mediastinal Tumors and cysts. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW (ed.). *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2489-2493.
- 119.** Sabiston DC, Spencer FC. *Surgery of the Chest* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 1990; 498-533.
- 120.** Davis RD, Oldham NH. Primary cysts and neoplasm of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-237.
- 121.** Ertuğrul T, Tanman B. Solunum Sistemi İnfeksiyonları, N, Ertuğrul T: *Pediatric Cilt 2*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 870-916.
- 122.** Morice AH and committee members. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004; 24: 481-492.
- 123.** Memoranda: Alpha 1 antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 397-415.
- 124.** Sharp RR, De Serres FJ, Newman L, Sandhous RA, Walsh JW, Hood E, et al. Environmental occupational and genetic risk factors for Alpha 1 antitrypsin deficiency. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1749-1752.
- 125.** Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350: 5-9.
- 126.** Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
- 127.** Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-356.
- 128.** Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258-1268.

129. Corvalan C, Amigo H, Buston P, Rona RJ. Socioeconomic risk factors for asthma in Chilean young adults. *Am J Public Health* 2005; 95: 1375-1381.
130. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax* 2000; 55: 2-10.
131. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 156-161.
132. Prietsch SO, Fischer GB, Cesar JA, et al. Respiratory illnesses in children younger than 5 years of age in southern Brazil: the influence of the home environment. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 13: 303-310.
133. İnal A, Güneser S, Altıntaş D, Yılmaz M, Karakoc G. The etiology in wheezy infant: Data of ourpatients in a four year period. *Turkish J Pediatr Dis* 2009; 3: 24- 30.
134. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.
135. Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, et al. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res* 1985; 19: 408-412.
136. Bülbül S, Ceyhan G. Pasif sigara içiciliği. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Doç.Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı *Türk Aile Hek. Dergisi* 2006; 10; 123-128.
137. Li JS, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 5-13.
138. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, Weinberg E. Risk Factors for Childhood Asthma and Wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-688.
139. Horak E, Morass B, Ulmer H. Association between environmental tobacco smoke exposure and wheezing disorders in Austrian preschool children. *Swiss Med Wkly* 2007; 153: 10-15.

140. Arvas A, Baffl V, Gür E. Süt çocukluğu döneminde edilgin sigara içiminin alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimine etkisi. *Türk Ped Arfl* 2009; 44: 12-17.
141. Abulhosn RS, Morray BH, Llewellyn CE, Redding GJ. Passive smoke exposure impairs recovery after hospitalization for acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 135-139.
142. Burr ML, Limb SE, Maguire MJ, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68: 724-728.
143. Gürkan F, Kırıl A, Dağlı E, Karakoç F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-1135.
144. Avol El, Gauderman Wj, Tan Sm, London Sj, Peters Jm. Respiratory Effects of Relocating to Areas of Differing Air Pollution Levels. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2067-2072.
145. Mannino DM, Caraballo R, Benowitz N, Repace J. Predictors of cotinine levels in US children: Data from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2001; 120: 718-724.
146. Price JA. Nonpharmacologic means of preventing asthma. *Lung* 1990; 168: 286-291.
147. Neuspiel DR, Rush D, Butler NR, Golding J, Bijur PE, Kurzon M. Parental smoking and post-infancy wheezing in children: a prospective cohort study. *Am J Public Health* 1989; 79: 168-171.
148. Kim DH, Suh YS, Mun KC. Tissue levels of malondialdehyde after passive smoke exposure of rats for a 24-week period. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 1039-1042.
149. Wright RJ, Cohen S, Carey V, Weiss ST, Gold DR. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 358-365.
150. Zalata A, Yahia S, Bakary AE, Elsheikha HM. Increased DNA damage in children caused by passive smoking as assessed by comet assay and oxidative stres. *Mutat Res* 2007; 629: 140-147.
151. Hirst SJ, Bruce PL, Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 188-204.

- 152.** Adam JS, Robert SK, Yingying X, Richard H, Bruce PL. Comparison of Biomarkers and Parent Report of Tobacco Exposure to Predict Wheeze J Pediatr 2011; 159: 776-782.
- 153.** Clare SM, Ashley W, Frazer IS, Greg C, Patricia K, Adnan C. Behalf of NACMAAS Study Group. Tobacco Smoke Exposure, Wheeze and Atopy Pediatric Pulmonology 2004; 37: 492-498.
- 154.** Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Parental smoking and respiratory illness in infancy. Arch Dis Child 1980; 55: 358-361.
- 155.** Ruhle W, Graf von Ballestrem CL, Pult HM, Gnirs J. Correlation of cotinine level in amniotic fluid, umbilical artery blood and maternal blood. Geburtshilfe Frauenheilkd 1995; 55: 156-159.
- 156.** Luck W, Nau H, Hansen R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid smoking mothers. Dev Pharmacol Ther 1985; 8: 384-395.
- 157.** Environmental Tobacco Smoke Air Quality Guidelines-Second Edition WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000 Erişim adresi: [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int).
- 158.** Karadag B, Karakoc F, Ceran O, Ersu R, Inan S, Dagli E. Does passive smoke exposure trigger acute asthma attack in children? Allergol Immunopathol (Madr) 2003; 31: 318-323.
- 159.** Ford RP, Tappin DM, Schluter PJ, Wild CJ. Smoking during pregnancy: how reliable are maternal self reports in New Zealand? J Epidemiol Community Health 1997; 51: 246-251.
- 160.** Cobanoglu N, Kiper N, Dilber E. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory morbidity in children. Inhal Toxicol 2007; 19: 779-785.
- 161.** Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V, Feyerabend C, Briyant A, Cook DG. Children exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence, from population surveys. BMJ 2000; 321: 343-345.

- 162.** Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Goodman KE, Feyerabend C, Cater JJ. What determines levels of passive smoking in children with asthma *Thorax* 1997; 52: 766-769.
- 163.** Willers S, Axmon A, Feyerabend C, Nielsen J, Skarping G, Skerfving S. Assessment of environmental tobacco smoke exposure in children with asthmatic symptoms by questionnaire and cotinine concentrations in plasma, saliva and urine. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 715-721.
- 164.** Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Bermann G. Source Department of Epidemiology. Sweden: Karolinska Institute, Stockholm, 2010.
- 165.** Matthew Y, Angela DH, Gary PR, Jim MI, Gates EH, Thomas AE, et al. Salivary Cotinine Levels in Children Presenting With Wheezing to an Emergency Department *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 257–263.
- 166.** Cross CE, O'Neill CA, Reznick AZ, Hu ML, Marcocci L, Packer L, Frei B. Cigarette smoke oxidation of human plasma constituents. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 686: 72-89.
- 167.** Aycicek A, Ozcan E, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatrics International*, 2005; 47: 635–639.
- 168.** Budzen, S., J. Rymaszewska. The biological role of carnosine and its possible applications in medicine. *Adv Clin Exp Med* 22: 739-744.
- 169.** Young JP, Stella LV, Eric AD. Quantitation of Carnosine in Humans Plasma after Dietary Consumption of Beef. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 4736-4739.
- 170.** Boldyrev, AA. Carnosine: New Concept for the Function of an Old Molecule. *Biochemistry-Moscow* 2012; 77: 313-326.
- 171.** Mannion AF, Jakeman PM, Dunnett M, Harris RC, Willan PL. Carnosine and anserine concentrations in the quadriceps femoris muscle of healthy humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992; 64: 47–50.
- 172.** Kosecika M, Erelb O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking *International Journal of Cardiology* 2005; 100: 61– 64.

- 173.** Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10: 77-83.
- 174.** Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest* 1991; 100: 1319-1322.
- 175.** Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012; 67: 10–17.
- 176.** Camargo C, Vassallo MF. Potential mechanisms or the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 217-222.



## 6. EKLER

### EK 1.

### HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; Tekrarlayan hışıltı tanısı konulan çocuklarda serum ve tükürükte karnosin ve kotinin düzeylerinin değerlendirilmesi.

Bu çalışmada size/çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan alınacak kanlarınıza ilaveten sizin rızanızla 1 ml kan ve tükürük alınacaktır. Sizden alınan kan ve tükürük örneklerinden kotinin ve karnosin düzeyleri çalışılacaktır. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda Tekrarlayan Hışıltı tanısının bulunmasıdır. Bu hasta grubunda pasif olarak sigara dumanına maruz kalan tekrarlayan hışıltı tanısı alan çocuklarda, sigarada bulunan nikotinin toksik bir metaboliti olan kotinin düzeyinde artma ve antioksidan olan karnosin düzeylerinde değişiklik saptanabilmektedir.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız. Fakat sağlıklı çocuklarda da sigaraya maruziyet sonucunda da nikotinin toksik bir metaboliti olan kotinin ve antioksidan bir molekül olan karnosin düzeyleri değişebilmektedir. Yapılan rutin tetkikleriniz sırasında çocuğunuzdan alınacak 1cc kan ile tükürük örneği alınacak ve kotinin, karnosin düzeyleri araştırılacak ve böylece sağlıklı gruptaki normal değerler de tespit edilecektir (kontrol grubuna alınacak hastalar için).

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanısız ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız. Katılımcının/ailesinin Beyanı:

Sayın Doç. Dr. Mehmet Kılıç başkanlığında Sayın Şilem Özdem Alataş tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Tekrarlayan hışıltı tanısı alan çocuklarda serum ve tükürükte karnosin ve kotinin düzeylerinin değerlendirilmesi" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Şilem Özdem Alataş'a 05064915404 ve F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi

başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcının**

**Görüşme tanığı**

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, ünvanı:

Adı soyadı, ünvanı:

Adı soyadı, ünvanı:

Adres:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

İmza:



**EK 2.**

**KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU**

Tarih :

Dosya no :

Adı-soyadı:

Yaş :

Telefon :

Cinsiyet :

Adres :

1- Anne babanın eğitim durumu:

2- Ailenin toplam geliri:

A) 1000 TL/ay

B) 1001- 1500 TL/ay

C) 15001-2000TL/ay

D) 2001-3000TL/ay

E) >3000 TL /ay

3- Hırıltı/hışıltılı şikayetleri oluyor mu?

A) Evet B) Hayır

4- Bu nedenle hastaneye yattı mı?

A) Evet ise kaç kere? ..... B) Hayır

5- Çocuğunuzda kaç kez wheezing atağı oldu.

6- Düzenli kullandığı ilaç var mı? Var ise isimleri.....

7- Gözlerinde kaşıntı oluyor mu?

A) Evet B) Hayır

8- Gözlerinde kızarıklık oluyor mu?

A) Evet B) Hayır

9- Gözlerinde sulanma oluyor mu?

A) Evet B) Hayır

10- Burun kaşıntısı oluyor mu?

A) Evet B) Hayır

11- Hastalık nedeniyle son bir yılda hastaneye başvurma sayısı? .....

12- Son 6 ay içerisinde çocuğun geçirdiği hışıltı ataklarının sayısı.....

13- İlk atağını kaçınıcı ayda geçirdi?.....

14 -Beslenmeden sonra nefes alıp vermesi değişiyor mu?

A) Evet B) Hayır

15- Sık kusması olur mu?

A) Evet B) Hayır

16- Aşağıdaki hastalıklardan birisinin tanısı konuldu mu?

A) Reflü B) Astım C) Bronşiyolit D) Kistik Fibrözis

E) İlaç Alerjisi F) Besin Alerjisi G) Egzema

H) Diğerleri

17-Herhangi bir yabancı cisim yuttu mu?

A) Evet B) Hayır

18-Mevsimine göre ataklar yaşanıyor mu?

A) Evet, hangi mevsim..... B) Hayır

19- Kaçınıcı çocuğunuz? .....

20- Annenin doğum yaptığı yaşı? .....

21- Bebeğiniz erken doğum muydu?

(37 haftadan önce)

A) Evet, doğum haftası..... B) Hayır

22- Erken doğdu ise hastanede ne kadar süre yattı? .....

23- Doğum kilosu ne kadardı?

A) 2500 g'den çok B) 2500 g'den az

24- Ne kadar süre anne sütünü aldı?

A) 6 aydan az B) 6 ay C) 6 aydan fazla

26- Doğumsal bir hastalığı var mı?

A) Evet, hangi hastalık? ..... B) Hayır

27- Yaşadığınız evde sigara içiliyor mu?

1) Annenin çocuk ile evde bulunduğu süre boyunca içtiği sigara

A) Evet sayısı .....adet B) Hayır

2) Diğer aile bireylerinin (baba, kardeş, amca, büyük baba) çocuk ile evde bulunduğu süre boyunca toplam içtiği sigara sayısı

A) Evet .....adet B) Hayır

28- Annede hamilelikten önceki 6 ay içinde sigara içme öyküsü var mı?.....tane/gün

29- Anne postnatal ve emzirme sırasında sigara kullanıyor muydu?

A) Evet B) Hayır

30- Anne hamilelik döneminde sigara içti mi?

A) Evet B) Hayır

31- Emzirme sonrasında sigara içimi devam ediyor mu?

A) Evet B) Hayır

32- Evde başka sigara içen var mı?

A) Evet B) Hayır

33- Evinizde kaç kişi yaşıyorsunuz?.....

34- Ailenizde astım ya da atopi hastalık öyküsü olan var mı?.....

A) Evet B) Hayır

35- Anne babada astım tanısı var mı?

A) Evet B) Hayır

36- Evin havası nasıl?

A) Nemli B) Kuru

37- Hasta okula veya çocuk yuvasına gidiyor mu?

A) Evet B) Hayır

38- Okula veya çocuk yuvasına giden kardeşleri var mı?.....

A) Evet B) Hayır

39- Evde hayvan var mı?

A) Evet B) Hayır

40- Eviniz şehir merkezinde mi, kırsalda mı?.....

41- Hastanın odasında halı var mı? .....

42- Battaniye, yünlü pelüş vb örtü, kıyafet oyuncakları var mı ?.....

43-Evinizde haşerat ile sık sık karşılaşılıyor musunuz?

A) Evet, hangisi? ..... B) Hayır

44- Ebeveynlerde gıda tüketimi ile ilgili bilgiler:

Kabuklu deniz ürünleri (>ayda bir kez ), sosis, sebze ve havuç (+1/hafta) süt ürünleri, tahıl, meyve (+1/hafta)

45- Annenin eğitim durumu

A)İlköğretim

B)Lise

C)Üniversite

46-Babanın eğitim durumu

A)ilköğretim

B)Lise

C)Üniversite

**FİZİK MUAYENE:**

Vücut ağırlığı (p)

Boy (p)

BCG SKARI:

**LABORATUVAR:**

- HEMOGRAM

- PPD

- IGG

-MAS(ARB)

- IGM

-PERİFERİK YAYMA

- IGA

-IGE

- PHADİATOP

-SOLUNUM PANELİ

- KİSTİK FİBROZİS GEN MUTASYONU

- YİYECEK PANELİ

-DERİ TESTİ

-TER TESTİ

-Alfa-1ANTİTRİPSİN:

-ANTİHBSAG:

**RADYOLOJİK TETKİKLER:**

- PA AKCİĞER:

-EKOKARDİOGRAFİ:

### **ÇALIŞMA İÇİN PLANLANAN TETKİKLER:**

-Serum ve tükürükte kotinin düzeyi:

-Serum ve tükürükte karnozin düzeyi:

### **ASTİM PREDİKTİVİTE İNDEKSİ:**

#### **MAJOR KRİTERLER**

1- Ebeveynlerde astım tanısı

2- Doktor tanılı atopik dermatit

3- İnhalen alerjisi

#### **MİNOR KRİTERLER**

1-Besin alerjisi

2-Üst solunum yolu enfeksiyonu olmadan hışıltı

3- Periferik eozinofili >%4

## 7-ÖZGEÇMİŞ

13.08.1982 tarihinde Malatya’da doğdum. İlk öğrenimimi Malatya Mustafa Necati İlkokulu, orta öğrenimimi Malatya Atatürk Ortaokulu’nda tamamladım. Lise eğitimimi Yabancı Dil Ağırlıklı Hacı Ahmet Akıncı Lisesi’nde aldım. Üniversite eğitimime İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladım ve 2008 yılında mezun oldum. 2008-2009 yılları arasında Van Başkale Albayrak Sağlık Ocağında, 2010-2012 yılları arasında İzmir Torbalı Devlet Hastanesi Acil’de çalıştım. Şubat 2012 yılında uzmanlık eğitimime Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.’da başladım.

