



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN GEÇİCİ TAKİPNESİNİN
ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE REAKTİF AKCİĞER
HASTALIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.ORHAN NURLU

Tez Danışmanı: DOÇ.DR. ALİ GÜL

TOKAT-2020

TEŞEKKÜR

4 yıl boyunca eğitimimde desteğini gördüğüm sayın hocalarım Doç.Dr.Şahin Takçı, Dr.Öğr.Üyesi Erhan Karaaslan, Dr.Öğr.Üyesi Ergün Sönmezgöz, Dr.Öğr.Üyesi Tuba Kasap, Dr.Öğr.Üyesi Ruvéyda Gümüőer'e

Uzmanlık eğitimim süresinde ve tez çalışmam sürecinde benden yardımını ve tecrübesini esirgemeyen bizlere örnek bir akademisyen olan Doç.Dr. Ali Gül hocama,

Asistanlık süresince birlikte çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarıma ve hemőire arkadaşlarıma,

İyi ve kötü günümde yanımda olan, tez çalışma sürecinde desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Cansu Nurlu'ya teşekkür ederim.

Dr.ORHAN NURLU

ÖZET

Amaç: Yenidoğan geçici takipnesi (YDGT) term bebeklerde en sık görülen postnatal solunum problemlerindedir. Astımın tanımı ile aynı anlamda olmasa da, bronşiyal hiperreaktivite (BHR) tüm yaşlardaki semptomatik astımlı hastalarda bulunduğundan, astımın en spesifik ve en önemli tanısal özelliklerinden biridir. YDGT geçirenlerde bronşiyal hiperreaktivite daha sık görülmektedir. YDGT'nin BHR ile ilişkisi literatürde tartışılmıştır. Bu çalışmada YDGT ile yenidoğan yoğun bakımında takip edilen hastaların 1 yaşından sonraki takiplerinde reaktif hava yolları problemi ile karşılaşmış karşılaşmadığını anlamayı ve YDGT'nin astım gibi reaktif hava yolları hastalıkları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada 01.05.2015 ile 01.05.2018 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine solunum sıkıntısı nedeni ile yatırılarak izlenen ve sonrasında YDGT tanısı alan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyetleri, doğum haftası, doğum kilosu, yenidoğanda yatış süresi, bu süre içerisinde antibiyotik alıp almadığı ve ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi. Daha sonra 100 tane 1-5 yaş arası sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Toplam 150 hasta 100 kontrol grubu telefon ile aranarak reaktif hava yolu hastalığı ile ilgili bilgiler kaydedildi. Elde edilen veriler bilgisayar ortamında istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: YDYBÜ'de toplam 4777 yatış olmuş ve bu hastaların 3370 (%70,5)'i C/S ile 1407 (%29,5)'si NSVY ile doğmuştu. Toplam 160 YDGT vakası saptandı. Yatan hastalarda YDGT görülme sıklığı %3,2 olarak bulundu. C/S ile doğanların %3,5'inde NSVY ile doğanların %2,3'ünde YDGT belirlendi (p=0,064). YDGT'li 150 hastanın 79 (%52,6)'unda en az 1 kere bronşiolit geçirme öyküsü vardı. Hasta grubu ile kontrol grubunun bronşiolit geçirme sıklığı karşılaştırıldığında hasta grubun %52,6'sı, kontrol grubunun ise % 44,0'ünün bronşiolit geçirdiği saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,179). Hastaların ilk bronşiolit geçirme

yaşı ortalama $5,2\pm 8,66$ ay olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ilk bronşiolit geçirme yaşı ortalaması ise $4,37\pm 6,6$ aydı ($p=0,417$). Hasta grubunun ortalama doğum haftası $37,13\pm 1,84$ hafta, kontrol grubunun ise $38,28\pm 1,32$ hafta idi ($p<0,001$). Ortalama bronşiolit atak sayısı ise hasta grubunda $1,46\pm 1,85$, kontrol grubunda ise $1,07\pm 1,53$ idi ($p=0,071$). Hasta ve kontrol grubundaki bronşiolit geçiren hastaların bronkodilatatör günlük ihtiyaç düzeyi karşılaştırıldığında hasta grubunun $2,69\pm 3,33$, kontrol grubunun ortalaması ise $2,1\pm 2,68$ idi ve fark anlamlı değildi ($p=0,138$). Bronşiolit nedeni ile hastaneye yatış ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunda $0,28\pm 0,69$ iken kontrol grubunda $0,07\pm 0,29$ idi ($p=0,001$). Atak sırasında sistemik steroid kullanım sıklığı hasta grupta %16,0 iken, kontrol grubunda %7,0 idi ($p=0,048$). Hasta grubunun proflakside inhaler steroid kullanımı kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,006$). Ayrıca hasta grupta proflakside montelukast kullanım oranı kontrol gruptan yüksekti ($p=0,012$).

Sonuç: YDGT’li hastaların reaktif hava yollarına yakalandığında atak sırasında sistemik steroid kullanımı, inhaler steroid kullanımı ve montelukast kullanımının daha fazlaydı. YDGT hasta grubunun hastaneye yatışında antibiyotik kullanım oranını kontrol grubuna göre daha yüksekti. YDGT grubun bronşiolit nedeni ile hastaneye yatış oranı yüksekti. Bu sonuçlar ile YDGT ile takip edilmiş olan bebeklerin yaşamın ileriki yıllarında reaktif hava yolları problemleri ile daha sık ve daha ağır bir klinikle karşılaşabileceği kanısı çıkarılabilir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğanın geçici takipnesi, bronşiyal hiperreaktivite, astım.

ABSTRACT

Objective: Transient tachypnea of the newborn (TTN) is one of the most commonly seen postnatal respiratory problems. Although it does not have same meaning in the asthma, bronchial hyper-reactivity (BHR) is most specific and important diagnostic feature of asthma since it is present in asthma patients at all ages. The BHR is more frequently seen patients with previous TTN. The relationship between TTN and BHR has been discussed in the literature. In this study, it was aimed to identify whether patients followed in neonatal intensive care unit with diagnosis of TTN had experienced reactive airway problems after one year of age and to evaluate relationship between TTN and reactive airway disorders such as asthma.

Method: In this study, we retrospectively reviewed files of patient who were diagnosed as TTN and admitted to Neonatal Intensive Care Unit of Gaziosmanpaşa University, Medicine School between 01.05.2015 and 01.05.2018. For all patients, age, gestational age at birth, birth weight, length of stay in neonatal unit, history of antibiotic use during this period and ventilation need. In addition, 100 healthy children (aged 1-5 years) were included as controls. Overall, data regarding reactive airway disease were recorded in 150 patients and 100 controls via telephone interview.

Results: During study period, 4777 patients were admitted to neonatal intensive care unit (NICU) including 3370 patients (70.5%) born via C/S and 1407 patients (29.5%) born via normal spontaneous vaginal delivery (NSVD). Among patients admitted, TTN incidence was 3.2%). Overall 160 cases with TTN were detected. The TTN was detected in 3.5% of patients born via C/S while in 2.3% of patients born via NSVD ($p<0.064$). Of 150 patients with TTN, 79 (52.6%) had history of at least one bronchiolitis. When bronchiolitis incidence was compared between patient and control groups, it was found that previous history of bronchiolitis was found in 52.6% of patient group vs. 44.0% of control group ($p=0.179$). Mean age at first bronchiolitis attack was found as 5.2 ± 8.66 months in the patient group whereas 4.37 ± 6.6 months in the control group ($p<0.417$). Mean gestation age was 37.13 ± 1.84 weeks in the patient group and 38.28 ± 1.32 weeks in the control group ($p<0.001$).

Mean number of bronchiolitis attacks was 1.46 ± 1.85 in the patient group vs. 1.07 ± 1.53 in the control group ($p < 0.071$). When daily bronchodilator need was compared, mean daily bronchodilator need was 2.69 ± 3.33 in the patient group whereas 2.1 ± 2.68 in the control group, indicating no significant difference ($p < 0.138$). Mean number of hospitalization for bronchiolitis was found as 0.28 ± 0.69 in the patient group whereas 0.07 ± 0.29 in the control group ($p < 0.001$). The frequency of systemic steroid use during attack was 16.0% in the patient group while 7.0% in the control group ($p < 0.048$). In addition, prophylactic inhaler steroid use was higher in the patient group when compared to controls ($p < 0.006$). Moreover, prophylactic montelukast use rate was significantly higher in the patient group than controls ($p < 0.012$).

Conclusion: It was seen that systemic steroid, inhaler steroid and montelukast use were significantly higher during reactive airway disease in patients with TTN. When TTN patient group was hospitalized, the rate of antibiotic use was higher than that of the control group. The hospitalization rate of TTN group was high due to bronchiolitis. With these results, it can be concluded that babies who were followed up with TTN may face a more frequent and heavier clinic with reactive airway problems later in life.

Keywords: Transient tachypnea of the newborn, bronchial hyperreactivity, asthma.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET.....	iv.
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİ.....	2
2.1.1. Fetal Akciğer Sıvısı.....	4
2.1.1.1. Fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonundaki problemler.....	4
2.1.1.2. Sürfaktan sentezindeki sorunlar.....	5
2.1.1.3. Doğum eyleminin rolü.....	5
2.1.1.4. Fetal akciğer sıvısı absorbsiyonunda rol oynayan faktörler.....	5
2.1.2 Yenidoğan geçici takipnesinin risk faktörleri.....	7
2.1.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları.....	10
2.1.4. Radyolojik Bulgular.....	10
2.1.5. Tanı.....	11
2.1.6 Ayırıcı Tanı ve Tedavi.....	11
2.1.7. Prognoz.....	12
2.2. REAKTİF HAVA YOLU HASTALIĞI.....	13
2.3. ASTİM.....	16
2.3.1. Astım Tanımı.....	16
2.3.2. Astım Epidemiyolojisi.....	16
2.3.3. Astımın Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	17
2.3.4 Astım Patogenezi.....	19
2.3.5. Astım Klinik bulgular.....	20
2.3.6. Astım Fizik Muayene.....	21
2.3.7. Astım Radyolojik Görüntüleme.....	22

2.3.8. Astım Laboratuvar Testleri.....	22
2.3.9. Astım Tedavisi.....	27
3. MATERYAL VE METOD.....	35
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇLAR.....	54
7.KAYNAKLAR.....	55
8.EKLER.....	64



2- KISALTMALAR

YDGT: Yenidoğan geçici takipnesi

RHYH: Reaktif hava yolu hastalığı

PAAG: Posterior anterior akciğer grafisi

NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

NIMV: Senkronize olmayan nazal aralıklı zorunlu ventilasyon

RDS: Respiratuvar distres sendromu

ENaC: Epitelyal sodyum kanalı

PEEP: Pozitif end-ekspiratuvar basınç

C/S: Sezaryen doğum

NSVY: Normal spontan vajinal yol

mRNA: Mesenger ribonükleik asit

DNA: Deoksiribonükleik asit

BHR: Bronđiyal hiperreaktivite

ISAAC: Uluslararası ocukluk ağında Astım ve Allerjik Hastalıklar alışması

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

PD20: Provokatif doz

EGF: Epitelyal growth faktör

FVC: Maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi

FEV1: Zorlu ekspiryumda ilk saniye içinde akciğerden çıkarılan hava miktarı

PEF: Peak Expiratory Flow

%FEF 25-75: Zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki ortalama akım

FENO: Nitrikoksitin fraksiyonel konsantrasyonu

İKS:İnhale kortikosteroid

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti

IM: İntramuskuler

IV: İntravenöz

YDYB: Yenidoğan yoğun bakım

AGA: Appropriate gestational age

SGA: Small gestationel age

LGA: large gestationel age

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GINA: Global Initiative for Asthma



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Fetal Akciğer Sıvısının Emilimindeki Gecikme Nedenleri

Tablo 2:Yenidoğan geçici takipnesinin risk faktörleri

Tablo 3: Astım şiddetinin sınıflandırılması

Tablo 4: Astımın kontrol durumuna göre aşamalandırılması

Tablo 5: Astımda basamak tedavisi

Tablo 6: Çocuklarda inhaler steroidlerin tahmini eşdeğer dozları

Tablo 7: YDYBÜ ve servise yatışlarda doğum şekline göre hastaların dağılımı

Tablo 8: Çalışma grubunun cinsiyete ve doğum şekline göre dağılımı

Tablo 9: Gebelik yaşı durumuna göre çalışma grubunun dağılımı

Tablo 10: Doğum ağırlığı durumuna göre çalışma grubunun dağılımı

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun ailede atopi öyküsüne göre dağılımı

Tablo 12: Demografik ve klinik özelliklerin gruplara göre dağılımı

Tablo 13: Çalışma grubunun bronşiolit nedeniyle hastaneye yatış durumu

Tablo 14: Çalışma grubunun hastaneye yatışlarında tercih edilen antibiyotiklerin dağılımı

Tablo 15: Çalışma grubunda reaktif havayolu hastalığında ilaç kullanım durumu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Havayollarının yapısal değişiklikleri ve yeniden yapılanma

Şekil 2: Gebelik yaşına göre hasta grubunun dağılımı

Şekil 3: Hasta grubunun doğum ağırlığına göre dağılımı

Şekil 4: Hasta grubunda ventilasyon ihtiyacı oranları



1. GİRİŞ

Yenidoğan geçici takipnesi (YDGT) term bebeklerde en sık görülen postnatal solunum sıkıntılarında birisidir (1). YDGT, fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonunda meydana gelen bir sorundan kaynaklandığı düşünülen, postnatal ilk birkaç saatte meydana gelen kısa sürede solunum desteği ile gerileyen bir klinikdir (2). Yenidoğanlarda çok fazla görüldüğünden ve çok nadir de olsa bazen komplikasyonlarla da karşımıza çıktığından YDGT yenidoğan dönemindeki bebekler için önem arz eden bir klinik tablodur (3). Postnatal fetal akciğer sıvısının solunum yollarından reabsorbsiyon mekanizması henüz kesin olarak anlaşılamamıştır. Doğum anında bebeğin vajinada sıkışması ve Starling kuvvetleri gibi olaylar, reabsorbsiyonun bir kısmı için açıklık getirebilmektedir. Starling kuvvetlerine göre alveollerden interstisyel bölgeye pasif sıvı geçişi, net filtrasyon yönünün interstisyel ve alveoler bölgeye doğru olmasından dolayı minimal bir role sahip olduğu, aktif iyon transportuna bağlı sıvı geçişinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (4, 5).

Reaktif hava yolu hastalığı (RHYH) sanayileşmiş şehirlerde erken çocukluk ve süt çocukluğu çağını etkileyen önemli bir akciğer hastalığı sorunudur. Yapılan çalışmalara göre bir yaş altı çocukların %25'ini ve beş yaş altı çocukların yaklaşık %40'ını etkilemektedir (6, 7). Türkiye'de erken çocukluk döneminde öksürük, hışıltı ve dispne ile doktora başvuran ve astım tanı testlerinin uygulanmasındaki zorluktan dolayı "reaktif havayolu hastalığı" tanısı alan geniş bir hasta popülasyonu mevcuttur. Bunların bir kısmında alerjik astım veya atopi mevcuttur (8).

Bu çalışmanın amacı yenidoğan geçici takipnesi ile yenidoğan yoğun bakımında takip edilen hastaların 1 yaşından sonraki takiplerinde reaktif hava yolları problemi ile karşılaşp karşılaşmadığını anlamak ve YDGT'nin astım gibi reaktif hava yolları hastalıkları ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİ

Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), term ve geç preterm bebeklerde takipne (>60/dakika), inleme, çekilme gibi bulgularla postnatal yaklaşık 5-6'ncı saatte görülmeye başlar. Çoğu zaman oksijen ihtiyacı %40'ı geçmez ve akut faz reaktanları normaldir. Posterior anterior akciğer grafisinin (PAAG)'de genelde bilateral havalanmada artış, interlober fissürde ya da akciğer plevrasında sıvı birikimi ve bronkovasküler görünümde artış gibi radyolojik görünümeler olabilir. YDGT, fetal akciğer sıvısının bebekte yeteri kadar ve yeterli sürede geri emilememesinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (9, 10). Klinik bulgular çoğu zaman ilk 24 - 72 saatte geriler. Fakat bazı vakalarda kliniğin gerilemesi geciktiği ve akciğer hava kaçağı sendromları, pulmoner hipertansiyon ve hipoksi gibi ciddi morbiditeye sebep olabileceği bilinmektedir (9, 11, 12).

YDGT tanılı hastalara tedavi olarak oksijen desteği, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (nasal continuous positive airway pressure-NCPAP), senkronize olmayan nazal aralıklı zorunlu ventilasyon (nonsynchronize intermittent mandatory ventilation-NIMV) desteği verilmektedir ve ayrıca bazı vakalar entübe olarak mekanik ventilasyon desteği almaktadır (12, 13). NIMV daha çok prematüre bebeklerde respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre apnesi ve ekstübasyon başarısızlığı olan vakalarda çok sık tercih edilmektedir. Son zamanlarda YDGT tedavisinde de tercih edilmektedir (13, 14).

2016 yılında Coşar ve arkadaşları YDGT tanılı hastalarda solunum sıkıntısı tedavisinde NIMV'nin SIMV kadar etkili olduğunu söylemişler. Ayrıca komplikasyon oranının iki mod arasında hemen hemen aynı olduğunu, solunum sıkıntısı olan YDGT'li bebeklerde özellikle senkronize NIMV modunun SIMV'ye karşı daha fazla bir avantaja sahip olup olmadığını daha ciddi araştırmalar ile karşılaştırmak gerektiğini söylemişler (15).

Postnatal ilk saatlerde solunum sıkıntısı, subkostal çekilmeler, inleme gibi semptomlara rağmen minimal oksijen desteği ile siyanozun gerilediği, PAAG'de havalanma artışının görüldüğü, 3-5 gün içinde düzelen bu klinik tabloya Avery ve arkadaşları 'yenidoğanın geçici takipnesi' tanımlaması yapmışlar. 1971 yılında Avery ve arkadaşları solunum sıkıntısı ve takipnesi olan 8 hastada bu kliniği tanımlamışlardır (2).

Gür ve arkadaşlarının maternal vitamin D eksikliğinin yenidoğan geçici takipnesi (YDGT) için bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek için 2015 yılında yaptığı bir çalışmada hem maternal hem de neonatal vitamin D eksikliğinin, YDGT için bir risk faktörü olabileceğini raporlamışlardır (16).

YDGT tanısı, Rawlings ve Smith kriterlerine göre; doğumu izleyen ilk 6 saat içinde takipne ($60 >$ solunum/dk. solunum hızı), en az 12 saat boyunca takipnenin devamlılığı; en az bir göğüs radyografisinde belirgin santral vasküler işaretler, genişlemiş interlobar fissürler, simetrik perihiler konjesyon, diyafragma kubbelерinin düzleşmesi veya anteroposterior çapın artması ile hiperaerasyon ve bilinen diğer solunum sıkıntısı yapabilecek nedenlerin (mekonyum aspirasyonu, solunum sıkıntısı sendromu, pnömoni, konjenital kalp hastalıkları) olmaması olarak tanımlanmaktadır (17).

YDGT'nin patofizyolojisinde fetal akciğer sıvısının doğum sırasında geri emiliminde problem olması ve böylece akciğerlerde sıvı birikimine bağlı ödem oluşması neden olur (18).

Postnatal akciğerlerde yeterli gaz alışverişinin olması için fetal akciğer sıvısının atılması gerekmektedir. Gebeliğin son trimestrinde ve doğum esnasında fetal akciğer sıvısının üretimi azalır ve akciğerdeki sıvı atılmaya başlar. Ayrıca sürfaktan ve antioksidan enzimlerin sentezi artar. Bu basamaklardaki oluşan herhangi bir bozukluk postnatal solunum sıkıntısına neden olur (19).

2.1.1. Fetal Akciğer Sıvısı

Yenidoğan bebeklerin büyük bir çoğunluğu başarılı bir perinatal geçiş sergilerken; yaklaşık %10'luk kısmı sıkıntı çektiği için doğum sonrası canlandırıcı çabalara ihtiyaç duyar (20). Bunların bir kısmında neden, fetal akciğer sıvısının retansiyonunun yol açtığı akciğer fonksiyonlarının bozulmasıdır. Hava aralıklarını dolduran bu sıvı, ekstra-alveolar interstisyuma göç ederek perivasküler dokularda ve interlober fissurlerde birikir. Daha sonra lenfatik ve vasküler dolaşım ile bu sıvının uzaklaştırılması gerekmektedir (21).

2.1.1.1. Fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonundaki problemler:

Alveol epitelinde bulunan epitelyal sodyum kanal (ENaC)'larının fonksiyon bozukluğu: Bu kanallar amilorid duyarlıdır ve fetal akciğerlerden sıvı reabsorbsiyonunda rol alırlar. YDGT ve RDS (respiratuvar distres sendromu) oluşumunda amilorid duyarlı bu kanalların fonksiyonlarında bozukluk olduğu gösterilmiştir (22, 23). Bu kanalların oluşumları perinatal dönemde gelişimsel olarak arttığı için prematür bebekler bu sorunlarla daha çok karşılaşır. Alveol epitelindeki ENaC ekspresyonu maksimum düzeye term doğan bebeklerde ulaştığı için, prematür bebeklerde postnatal fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonu yeterli düzeyde olmaz (22). Bunların sonucunda erken doğum eyleminin olması, spontan doğum aktivitesinin olmaması ve bunların her ikisinin birden neden olduğu ENaC düzeyinin az olması veya fonksiyonlarının yetersiz düzeyde olması fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonunu azaltır. Prematür bebeklerde solunum kontrollerinin iyi olmaması, solunum kaslarının yeterli kuvvette olmaması ve sürfaktan sentez yetersizliğinin düzeyine göre solunum sıkıntısı daha çok olmaktadır (24).

Transepitelyal hidrostatik basınç gradyentininin oluşumunu sağlayan akciğer kompliyansının olmaması: Bu mekanizmada da solunum yollarından fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonu geciktirir. Bunun sonucunda pozitif end-ekspiratuvar basınç (PEEP) uygulaması akciğerdeki sıvının temizlenmesini ve akciğer ventilasyonunu sağlar. Hava yollarındaki fazla sıvı pulmoner kompliyansı azaltır ve yüksek ihtimal ekstra-alveolar interstisyumdaki sıvıyla küçük hava yollarına dışarıdan bası yaparak havayolu direncini artırır (25).

2.1.1.2. Sürfaktan sentezindeki sorunlar: Perinatal yaşamdaki postnatal hayata geçişi başarmış matür bebeklerde, olgun düzeye ulaşmış bir pulmoner epitel sistem ve sürfaktan sistemi mevcuttur. YDGT'li matür bebeklerde çoğu zaman sürfaktan düzeyi yeterli miktarda olmasına rağmen hava yollarındaki epitelde Na transportu iyi gelişmemiştir (26). Bunun yanında RDS'li hastalarda ise hem sürfaktan sentez yolları hem de Na transportu iyi gelişmemiştir. Fakat matür bebeklerde ve takipnesi uzun süre devam eden hastalarda tip 2 pnömositler içinde sürfaktan taşıyan sekretuar “lameller cisimlerinin” diğer bebeklere göre daha az olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (27).

2.1.1.3. Doğum eyleminin rolü: Gebeliğin son döneminde solunum yollarındaki sıvının hemen hemen %35'i ENaC kanallarındaki değişiklikler sebebi ile doğumdan hemen önce, %30'u mekanik transpulmoner kuvvetlerin ve katekolaminlerin salınmasıyla aktif doğum eylemi anında ve %35'i ise doğum sonrası ağlama ve ilk solunumun yapılmasından sonra temizlenir (28). Genellikle doğum eylemi başlamadan sezaryenle doğumu gerçekleştiren bebek, doğumun tüm aşamalarını yaşamadığı için ve doğumda karşı-düzenleyici (counter-regulatory) hormonlarının daha az salınımına sebep olarak katekolamin salınımı olmadığı için fetal akciğer sıvısı yeteri kadar reabsorbe edilemez ve solunum yollarında kalan bu sıvı, uygun gaz değişiminin olmasına izin vermez (21).

2.1.1.4. Fetal akciğer sıvısı absorpsiyonunda rol oynayan faktörler

Pasif faktörler: Normal spontan vajinal yol ile doğum sırasında bebeğin göğsünün sıkışması sonucu fetal akciğer sıvısının yaklaşık üçte biri trakeal yol ile oral ve nazal yoldan atılır. Göğsünün sıkışması sırasında uygulanan basınç yaklaşık 200 cmH₂O'ya ulaşırken, sezaryen doğumlarında bu basınç 75 cmH₂O civarında kalmaktadır. Daha eski makalelerde bu basınç farkının önemli olduğu düşünülürken, günümüzde bu basınç farkının sıvı emiliminde öneminin az olduğu vurgulanmaktadır (4, 29).

Alveollerde geri kalan sıvının az bir miktarı evaporasyon ile atılmaktadır. Fetal akciğer sıvısı perivasküler bölgeye ve interlober fissürlere geçerek kapiller sisteme ya da lenfatik sisteme dağılır (29).

Epitelyal sıvı reabsorbsiyonu

Pasif Sıvı Transportu: Akciğer kapillerindeki basınç, periferik kapillerden daha azdır ve interstisyel bölgedeki negatif basınç daha fazladır. Kapillerin geçirgenliği daha fazladır. Net filtrasyon yönü kapillerden interstisyel bölgeye ve alveoler alana doğrudur. Bu nedenle aktif iyon transportuna bağlı sıvı geçişinin daha önemli olduğu varsayılmaktadır (4).

Aktif İyon Transportu: Postnatal akciğer epitelinde aktif iyon transportu iki basamakta gerçekleşir.

Birincisi alveolar yüzeyden epitel hücrelerine iyon geçişinin sağlanmasıdır. Bu pasif sodyum ve sıvı absorpsiyonundan amiloride duyarlı ENaC sorumludur. Fetal akciğer sıvısının boşaltılmasındaki en önemli olayın bu basamak olduğu düşünülmektedir. İkinci basamak ise Na-K-ATPaz enzimi sayesinde aktif olarak epitel hücrelerinden interstisyel alana sodyum ve sıvı transportunu içerir (4, 30).

Kapiller Sıvı Emilimi: İnterstisyel alana geçen sıvı difüzyon yoluyla ozmotik basıncı kendinden daha yüksek olan kapiller venöz sisteme geçer (29).

Lenfatik Sıvı Emilimi: İnterstisyel alandaki kalan sıvı lenfatik sisteme geçer (29).

YDGT'de fetal akciğer sıvısının absorpsiyonunda gecikme olmaktadır. Absorpsiyonda rol oynayan fizyolojik faktörlerin herhangi birinde bir problem olması (tablo-1) yenidoğanların akciğerlerinde sıvı retansiyonuna ve sonuç olarak yenidoğan geçici takipnesine neden olmaktadır (31, 32).

Tablo 1: Fetal Akciğer Sıvısının Emilimindeki Gecikme Nedenleri

1- Pasif faktörlerin sıvı atılımında yetersiz kalması (sezaryen doğum)
2- Aktif iyon transportundaki patolojiler
3- Alveol, interstisyel alan ve vasküler yapılar arasındaki onkotik basınç değişikliklerindeki yetersizlik
4- Pulmoner kapiller yetersizlik
5- Lenfatik drenajın yetersiz olması

2.1.2. Yenidoğan geçici takipnesinin risk faktörleri

Tablo 2: Yenidoğan geçici takipnesinin risk faktörleri

1-Prematürite
2-Sezaryen doğum(C/S)
3-Çoğul gebelik
4-Diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi
5-Annenin astım hastası olması
6-Erkek cinsiyet
7-Hızlı ya da uzamış doğum eylemi
8-Kordonun geç klemlenmesi
9-Düşük Apgar skoru

1) Prematürite: Prematüritenin YDGT için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33). Ayrıca, geç preterm bebeklerde solunum komplikasyonları term bebeklerden 4.4 kat daha fazladır (34). Prematürelere daha fazla görülmesinin nedeni spontan doğumun başlamasıyla birlikte annede ve fetüste hormonal değişikliklere neden olan ve fetüsü yenidoğan dönemine girmeye hazır hale getiren hamileliğin son haftalarındaki fizyolojik olaylarla açıklanabilir. Akciğer olgunlaşmasını etkileyen faktörler olarak gösterilen endojen steroidlerde ve katekolaminde artış, fetus miadına geldiğinde ve vajinal doğum olduğu zaman

meydana gelir; fetal akciğer sıvısı klirensi, alveoler epitel hücrelerinde trans-epitelyal sodyumun, sodyuma duyarlı kanallardan emilmesi ile gerçekleştirilir. Bu sürecin bozulması akciğerde sıvı tutulmasına ve alveoler hipoventilasyona neden olabilir (35).

2) Sezaryen ile doğum (C/S): Sezaryen ile gerçekleşen doğumda, bebeğin göğüs kafesi doğum kanalında yeteri kadar sıkışması engellenir. Fetal akciğer sıvısının yeteri kadar atılması azalır ve böylelikle YDGT oluşması için önemli bir risk faktörü meydana gelir. Spontan doğum eylemi olmadan yapılan elektif sezaryen doğumlarda doğum eyleminin neden olduğu hormonal salınımlar da olmayacağı için YDGT oluşma riski artar. Bu durum doğum eylemi olmadan yapılan elektif sezaryen, doğum eylemini takiben gerçekleştirilen sezaryen ve NSVY ile doğumların karşılaştırıldığı çalışmalarda gösterilmiştir (36). Riskin ve ark.nın YDGT ve gebelik yaşı > 35 hafta olan 67 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmasında YDGT'li hastalarda ortalama gebelik yaşı daha düşük ve sezaryen oranı daha yüksekti. Çalışma sonuçlarına göre, gebelik yaşı <38 hafta ve elektif sezaryen ameliyatı YDGT riski ile ilişkili bulunmuştur (37). Mostafa Hefny'nin sezaryen ve vajinal yöntemle doğmuş yenidoğanlarda yaptığı çalışmalarda YDGT riski, kontrol grubuna göre vajinal yöntemle doğanlarda 1,5 kat daha yüksek olarak bulunmuş (38).

3) Çoğul gebelik: Çoğul gebeliklerde genellikle sezaryen ile doğum yapılması ve prematüre doğum riskinin daha fazla olmasından dolayı YDGT riski artmaktadır. Son zamanlarda yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artması sonucu; çoğul gebelik sayıları, preterm ve geç preterm doğum oranları da artış göstermiştir. Bundan dolayı prematüre doğum riskleri daha fazla olduğundan bu bebeklerde solunum sıkıntısı riski daha fazla olmaktadır (39).

4) Diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi: Diyabetik anne bebeklerinin doğumlarının sezaryen ile olma ihtimalinin daha fazla olması YDGT olma riskini açıklayabilir. Streptozosin ile diyabet yapılan fare yavruları incelenemeye alındığında akciğer matürasyonunun daha geç olduğu, akciğer NaK-ATPaz α -1 alt ünitesi mRNA düzeyinin ve Na-K-ATPaz fonksiyonunun % 40 civarında gerilediği görülmüştür. Bu enzimin fonksiyonundaki azalma diyabetik anne bebeklerindeki YDGT riskinin artışıdaki sebebi olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca

bebeğin makrozomik olması, C/S için endikasyon oluşturarak YDGT için risk faktörü sayılabilecek diğer şartların meydana gelmesini kolaylaştırır. Persson ve arkadaşlarının 3322 diyabetik anneden doğan bebeklerde yaptığı çalışmada YDGT riskinin diğer bebeklere göre 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (40).

5) Annenin astım hastası olması: Annesinde astım tanısı olan bebeklerde YDGT'sinin daha fazla görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. β -adrenerjik etkinin akciğerlerden sıvı emiliminde etkili olduğu bilinmektedir. β -adrenerjik reseptörlerde azalmanın astımın oluşum patogeneğinde rol aldığı da bilinmektedir. Sonuç olarak astımlı anne bebeklerinde artmış YDGT riskinin β -adrenerjik duyarsızlığa genetik yatkınlık sonucu oluşabileceği düşünülmüştür (41).

6) Erkek cinsiyet: Fetüste hava keseciklerinde glikojen bulduran kuboidal hücreler tip-2 alveolar hücrelere dönüşmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda dişi fetüslerde küboidal epitel hücrelerinin gestasyon yaşı aynı olan erkek cinsiyete göre daha çok olduğu gözlemlenmiştir. Akciğer hücre sayısı hakkında fikir veren toplam deoksiribonükleik asit (DNA) sayısı ve sürfaktan sentezi için olması gereken fosfatidilkolin düzeyinin kızlarda erkek cinsiyete göre daha önce arttığı görülmüştür. Bu olay dişi fetusta akciğer matürasyonunun erkek cinsiyetten daha önce tamamlandığını ve sürfaktan yapımının daha önce başladığını göstermektedir. Term dişi farelerde α -ENaC mRNA (mesenger ribonükleik asit) düzeylerinin erkek cinsiyete göre daha yüksek olduğu görülmüştür (42).

7) Hızlı ya da uzamış doğum eylemi: Doğum ağırlığı fazla olan bebeklerde doğum süresi daha fazla olmaktadır ve bu nedenle YDGT geliştiği düşünülmektedir. Doğum süresinin hızlı olması da sürenin uzaması gibi YDGT açısından bir risk faktörüdür. Katekolaminler ve diğer stres hormonlarının etki süresi ile doğum kanalında kalınan zamanın kısalması YDGT 'ne sebep olabilir (17).

8) Kordonun geç klemplenmesi: Postnatal kordon klemplenmesi için en uygun süre 45 saniyedir. Eğer işlem gecikirse bebekte hipervolemi ve polisitemiye sebep olarak santral venöz basıncın yükselmesine ve bebekte takipne ve pletorik cilt rengi olmasına sebep olur (43). Kordonun geç klempe edilmesinin hemoglobin ve hematokrit düzeylerine etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada erken dönemde hematokrit ve hemoglobin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (44).

9) Düşük Apgar skoru: Bebeğin birinci dakikadaki Apgar skoru < 7 olması YDGT oluşturan risk faktörleri arasında yer almaktadır (43).

2.1.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Yenidoğanın geçici takipnesi, kendi kendini sınırlayan akciğerin geçiş dönemindeki bir klinik problemidir. Klinik bulgular doğumdan hemen sonra başlayan solunum sıkıntısının tüm belirtileri olabilir. Takipne, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler, hipoksi ve siyanoz olabilir. Genellikle bu klinik 48-72 saat içinde gerileyebilir. Oskültasyonda akciğer sesleri çoğu zaman normaldir, ral ya da ronküs yoktur. Laboratuvar sonuçlarında çoğu zaman belirgin patoloji görülmez. Kan gazında hafif düzeyde hipoksemi görülebilir. Respiratuar ya da metabolik asidoz çok nadirdir. Özellikle solunum sıkıntısı fazla olan hastalarda yorulma ve hipoventilasyon sonucu hiperkapni oluşumu açısından dikkatli olunmalıdır (45).

2.1.4. Radyolojik Bulgular

Radyolojik olarak değerlendirme yapılırken; pnömoni, RDS, hava kaçakları, mekonyum aspirasyon sendromları dışlanmalıdır. PAAG'de YDGT düşündürülen bulgular:

- 1-Parakardiyak ve perihiler çizgilenmeler
- 2-Hafif kardiomegali
- 3-Akciğerdeki sıvı artışı nedeni ile Kerley A ve Kerley B çizgileri
- 4-İnterstisyel ödem
- 5-Hava hapsi nedeni ile simetrik havalanma artışı (46).

2.1.5. Tanı

Klinik ve radyolojik bulgularla tanı konulur. Bu bulgular;

- 1)Posnatal ilk 6 saatte başlayan takipne ve takipnenin en az 12 saat sürmesi
- 2)PAAG'de YDGT ile uyumlu bulguların olması (havalanma artışı, vasküler konjesyon, fissürlerde sıvı birikimi)
- 3)Benzer klinik bulguları olan diğer hastalıkların (pnömoni, RDS, hava kaçakları, mekonyum aspirasyon sendromları) olmaması (18, 47).

2.1.6. Ayırıcı Tanı ve Tedavi

Ayırıcı tanıda 24 saatten uzun süren klinik varlığında sepsis veya pnömoni düşünülmeli, kardiyomegali 3. günden sonra devam ediyorsa kardiyolojik problemlerden açısından değerlendirilmelidir. Tedavideki temel yaklaşımlar; çevre ısısının optimum düzeyde ayarlanması, beslenmenin solunum sıkıntısı gerileyene kadar orogastrik sonda veya parenteral olacak şekilde düzenlemesi ve oksijenizasyonun yeterli şekilde sağlanması şeklinde destekleyici niteliktedir. Nadiren %40'tan fazla oksijen konsantrasyonuna ihtiyaç duyarlar. Ayrıca, gerekli ilave oksijen konsantrasyonu daha fazlaysa veya bebekte takipnenin yanı sıra solunum eforu da arttıysa nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) kullanılabilir. Ancak, diğer solunum sıkıntısı nedenlerinden ayırt etmek zor olduğundan 6 saatten uzun süren takipne, iki saati aşan inleme varlığında ya da ilk yatışta bir akut faz reaktanı yüksekliği durumunda hastalara antibiyotik başlanıp, kültürler negatif ise 48 saat sonra kesilir. Diüretiklerin tedavide yeri yoktur (48). Elektif sezaryenlerde doğum eylemi başlangıcına kadar özellikle 39-40 haftalık gebelik yaşına kadar bekletilmesi YDGT insidansını azaltacaktır (49).

2.1.7. Prognoz

Yenidoğanın geçici takipnesi kendi kendini sınırlayan, benign bir durum olarak kabul edilse de infantlarda yaşamın erken dönemlerinde hırıltılı solunum ataklarını artırdığına dair veriler artmaktadır(49). Prognozu genellikle iyi seyredip mortalite ya da morbidite çok görülmez. Akciğer grafisi bulguları üçüncü günün sonunda düzelmeyorsa veya takipneleri beşinci günden sonra da mevcutsa başka patolojik sebepler düşünülmelidir. YDGT'nin uzun dönemde akciğer morbiditesine olan etkilerine dair yapılan bazı çalışmalarda yenidoğan döneminde YDGT tanısı alan vakaların okul öncesi dönemde astım ve hışıltı atağı görülme riskinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (50).

Shohat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğan geçici takipnesi ile takip edilmiş 58 adet 4-5 yaş arası çocuk ile YDGT öyküsü olmayan aynı yaş grubu kontrol hastaları karşılaştırılmış. YDGT öyküsü olan hastalarda atopi kliniği, birinci derece akrabalarında atopi öyküsü, 2 den fazla hışıltı atağı geçirme öyküsü ve çocukluk çağı astım kliniği kontrol grubu çocuklara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (51).

2.2. REAKTİF HAVA YOLU HASTALIĞI

Tekrarlayan hışıltı veya diğer adıyla reaktif hava yolu hastalığı (RHYH) sanayileşmiş şehirlerde erken çocukluk ve süt çocukluğu çağını etkileyen önemli bir akciğer hastalığı sorunudur. Yapılan çalışmalara göre bir yaş altı çocukların %25'ini ve beş yaş altı çocukların yaklaşık %40'ını etkilemektedir (7, 52). 2014 yılında Brezilya'da 1028 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada bebeklerin %48,5'unda ilk 1 yaşında bir veya daha fazla hışıltı atağı görülmüşken, %23,9'unda iki veya üçten fazla tekrarlayan hışıltı atağı olduğu görülmüştür (53). Her ne kadar bu hastaların büyük bir kesiminde şikayetler zamanla gerilese de büyük bir kesiminde sonradan astım ortaya çıkabilmektedir (54, 55).

Ülkemizde de çocukluğun erken döneminde öksürük, hışıltı ve dispne öyküsü ile kliniklere gelen ve astım tanı testlerinin yapılmasındaki zorluktan dolayı “reaktif havayolu hastalığı” tanısı alan büyük bir hasta kitlesi vardır. Castro-Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir sınıflandırmada, üç yaşın altında tekrarlayan hışıltı atağı geçiren hastaların kendilerinde egzama hikayesi, ailelerinde astım öyküsü mevcutsa veya soğuk algınlığı, alerjik rinit olmadan hışıltı öyküsü olması ve/veya periferik kanda %4'ten fazla eozinofili olması durumlarından ikisi varsa astım olma riski artmaktadır (8).

Astımın tanımı ile aynı anlamda olmasa da, bronşiyal hiperreaktivite (BHR) tüm yaşlardaki semptomatik astımlı hastalarda olduğundan, astımın en spesifik ve en önemli tanısal özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (56, 57). Bazı çalışmalar göstermektedir ki BHR astım prognozunu belirlemektedir. BHR'nin astımın ortaya çıkışı için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (57, 58). Ayrıca kistik fibrozis, bronşektazi, bronkopulmoner displazi gibi daha birçok kronik pulmoner hastalıklarda ve alerjik rinitte de bronşiyal hiperreaktivite artmıştır (56). BHR'nin genetik bir temele dayandığı kesinlik kazanmıştır. Buna rağmen, doğumsal ya da sonradan kazanılan bir özellik olup olmadığı halen tartışılmaktadır (57). Turner ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada ilk vizing atağından önce BHR tespit edilen bebeklerde ilerde astım gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (58).

BHR gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri de atopik bünyeye sahip olmaktır. Fakat her atopik insanda BHR gelişmez veya her BHR'li hasta atopik bünyeli olmayacağı bilinmelidir. Son çalışmalarda BHR'nin atopi ile arasındaki ilişki kesin olarak açıklanamamıştır. Astımın diğer bir başka esas özelliği olan solunum yolu inflamasyonunun da BHR oluşmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür (57). Son yapılan çalışmalar enflamasyonun BHR için gerekli ve yeterli bir özellik olmadığını göstermiştir (59). Bundan dolayı, BHR oluşumu için hedef organ cevabında da değişme olması gerektiği düşünülmektedir. Bu hipoteze göre, kronik inflamasyon bir uyaran olarak bronş duvarlarında "remodeling" olarak isimlendirilen kronik yapısal farklılaşmanın olması için kilit rol üstlenmektedir. "Remodeling" olmaya devam ettikçe, özellikle bronş düz kas kütlesi arttıkça kas kontraktilitesinde de değişiklikler olmakta. Bu olay hedef organ yanıtını değiştirip, solunum yollarını akut uyaranlara karşı aşırı yanıt veren bir duruma getirmektedir (59).

Bronşiyal hiperreaktivite tanısını koymakta bronş provakasyon testleri yapılmaktadır. Bu testler metakolin, histamin, adenozin, hipotonik veya hipertonic aerosoller gibi farmakolojik agonistler ya da egzersiz, soğuk ve kuru hava gibi fiziksel uyaranlar ile yapılmaktadır (60). Yapılan bu testlerin her biri "non-spesifik hiperreaktivite"yi göstermektedir. Hastanın ev tozu akarı, polen gibi duyarlı olduğu herhangi bir alerjen veya mesleği ile ilgili duyarlılığa sebep olan ajanların inhalasyonu ile yapılan testlerde de "spesifik hiperreaktivite" saptanmaktadır (56). Provokasyon testlerinde kullanılan ajanlardan bazıları (metakolin, histamin, prostoglandinler, lökotrienler), bronş düz kaslarını hedef alır. Bronş düz kasında bulunan reseptörleri aktive eder ve bronşların doğrudan daralmasına sebep olur (direkt yol). Mesela, metakolin; bronş düz kaslardaki muskarinik M3 reseptörleri uyarır ve refleks yolla direkt bronkokonstriksiyon yaptırır. Metakolin ile normal insanlarda 8-16 mg/ml'ye kadar bronkospazm meydana gelmez iken, BHR'li hastalarda neredeyse her zaman 8 mg/ml altında bronkospazm olur. Bazı uyaranlar ise (egzersiz, ökapnik soğuk ve kuru hava hiperventilasyonu, hipotonik ya da hipertonic serum fizyolojik inhalasyonu, AMP, propranolol, bradikinin, sülfür dioksit, metabisüfit, vb) bronş düz kaslarını dolaylı olarak uyarıp bronkokonstriksiyona sebep olurlar (indirekt yol). Bu tür uyaranlar; inflamatuvar hücreler, nöronal hücreler ve bronş epitel hücreleri üzerinden proinflamatuvar

sitokinlerin salınmasına sebep olurlar ve bronş düz kas hücrelerini etkilerler. İndirekt yolla etki eden uyaranlar kullanılarak yapılan provakasyon testleri; astım için hem daha özgül olmakta, hem de astımın şiddeti ile daha iyi korelasyon göstermektedir (60). Hastalardaki solunum yollarının inflamatuvar durumunu göstermede kullanılan indirekt uyarı testlerinin, direkt uyarı testlerine göre daha iyi olduğu bildirilmektedir. Bundan dolayı indirekt testler astımın diğer kronik akciğer hastalıklarından ayrılmasında da faydalı olabilmektedir (61). Altı yaşından küçük astımlı çocuklarda sedasyon verilmesi sakıncalı olacağından ve kooperasyon zor olacağından BHR, parsiyel transkutan oksijen basıncı (PtcO₂) ölçümü ile kolayca belirlenebilir. Küçük çocuklarda kullanılan bronkokonstriktörün PtcO₂ 'de %15'lik azalmaya sebep olması bronş aşırı duyarlılığını olduğunu gösterir. Büyük çocuklarda kullanılan metakolin ve AMP, burada da uyaran olarak kullanılabilir (62).

2.3. ASTIM

2.3.1. TANIM

DSÖ'ye göre astım tanımı: birden çok hücreli etmenin sebep olduğu, solunum yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Kronik inflamasyon bronşial aşırı duyarlılık ile ilişkilidir ve genellikle geceleri ve sabaha karşı, tekrarlayan wheezing, öksürük ve dispne ataklarına sebep olur. Astım dünya genelinde 300 milyon insanı etkilemektedir ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı giderek artmaktadır (63, 64).

2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

Son zamanlarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, astımın görülme oranları farklı da olsa dünyadaki bütün insanları etkileyen bir hastalık olduğunu ortaya çıkarmıştır. 'Uluslararası Çocukluk Çağında Astım ve Allerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC)' astım prevalansını, sebeplerini ve göreceli risk faktörlerini ortaya koymayı hedefleyen büyük bir araştırmadır. Ve bu çalışma 56 ülkede 155 merkezde 6-7 yaş ve 13-14 yaş grubunda olan 721.601 çocukta yapılmıştır. ISAAC yöntemine göre gelişmiş toplumlarda astım prevalansı %4-23 arasında görülmektedir (65). Ülkemizde yapılan bölgesel prevalans araştırmaları sonuçlarına göre astım görülme sıklığı çocuklarda %2-16 arasında bir prevalans göstermektedir (66, 67)

Bronşial astım yaşamın her döneminde görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda başlangıç genellikle 1 yaş civarında olmaktadır. %80-90'ında ilk semptomlar 4-5 yaşlarından önce görülmektedir. Astım ergenlikten önce erkeklerde görülme sıklığı iki kat fazladır. Daha sonraki yıllarda ise her iki cinsten de aynı oranda görülmektedir (68).

2.3.3. Astımın Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Astım kalıtsal bir zeminde, farklı kişilerde farklı düzeyde etki gösteren enfeksiyöz, biyokimyasal, psikolojik ve immunolojik faktörlerin etkisi ile meydana gelen kompleks bir hastalıktır(69). Çocukluk çağı astımının nedeni tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte günümüzde yapılan çalışmalar, genetik ve çevresel faktörler arasında bir etkileşim olabileceğini bildirmektedir. Hastanın yaşadığı ortamdaki solunumsal maruziyetler; inhale allerjenler, viral solunum yolları enfeksiyonları ve sigara dumanı gibi kimyasal ve biyolojik etmenleri kapsar. Yatkınlığı olan kişide, bu yaygın maruziyetlere immun cevap gelişir. Bunlar uzamış, patojenik enflamasyon ve zedelenmiş solunum yollarının anormal onarımına neden olur. Yaşamın erken dönemlerinde gelişmekte olan akciğerlerdeki bu patojenik olaylar, havayollarının gelişmesi ve farklılaşmasını etkileyerek, erişkin yaşlarda solunum yollarında değişikliğe neden olurlar. Solunum yollarında bu değişiklikler olduktan sonra maruziyetin devam etmesi durumu daha da kötüleştirir (70).

Genetik Faktörler

Astım kalıtsal yatkınlığı olduğu bilinen bir hastalıktır. Yapılan araştırmalar hastalığın genetik geçişinde, birden fazla gendeki değişikliklerin neden olduğunu bildirmektedir (71). Astımlı çocukların ebeveynlerinde ya da kardeşlerinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların olması, tüm bu hastalıkların kalıtsal nedeni olduğunu akla getirmektedir. Ebeveynlerinden birisi astımlı ise doğacak çocuğun astımlı olma riski % 20 - % 30'larda iken, ebeveynlerinden her ikisinde de astım tanısı mevcut ise bu risk %60-%70'lere kadar çıkmaktadır. İkiz kardeşlerde yapılan araştırmalarda ise monozigot olanlarda astım görülme oranı dizigotlara göre çok daha fazla olduğu bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar astımın kalıtsal yatkınlığını desteklemekle birlikte kalıtım şekli tam olarak bilinmemektedir (72, 73).

Çevresel Faktörler:

Ebeveynlerinin birisinin sigara kullanması ya da pasif sigara içiminin çocuklarda astım riskini arttırdığına ait bilgiler bulunmaktadır (74). Bebeğin gerek intrauterin dönemde gerekse postnatal dönemde sigara ile teması olması fetal akciğer gelişimini bozabilir ve bebekte geri dönüşümsüz solunum yolu hasarlarına neden

olabileceği gösterilmiştir (75). Annesi sigara içen bebeklerin kord kanında IgE düzeyinin 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Gebelik döneminde annesi sigara içen çocukların daha küçük hava yolu çapına sahip olduğu görülmüştür (76).

Genetik yatkınlığı olan çocukların allerjenlere erken dönemde ve çok fazla maruz kalmaları immunolojik duyarlılığı artırarak astım için kolaylaştırıcı bir zemin olmaktadır. Sensitize olan kişilerin allerjene maruziyet kalması, havayolu inflamasyonunu artırarak başka iritan maruziyetlerine karşı da hipersensitivite olmasına neden olabilir. Başlıca aeroallerjenler; Hayvan tüyü, ev içi allerjenler, özellikle toz akarları dünyada astımın tetiklenmesinde en sık etmendir, hamam böcekleri, küfler ve mevsimsel allerjenler (polenler, mevsimsel küfler) olarak sınıflandırılabilir (77).

Hava kirliliğine neden olan maddeler havayolu inflamasyonunu artırır ve astım şiddetinin artmasına neden olur. Ozon, sülfür dioksit, parçacıklı materyal, odun ya da kömür dumanı, endotoksin, mikotoksinler ve toz bu maddelerin başlıcalarıdır. Bazı araştırmalar bu etkenlerin havayolu geçirgenliğini arttırdığını ve allerjenlerin etkilerinin daha fazla olmasına sebep olduğunu göstermiştir (78).

Egzersiz

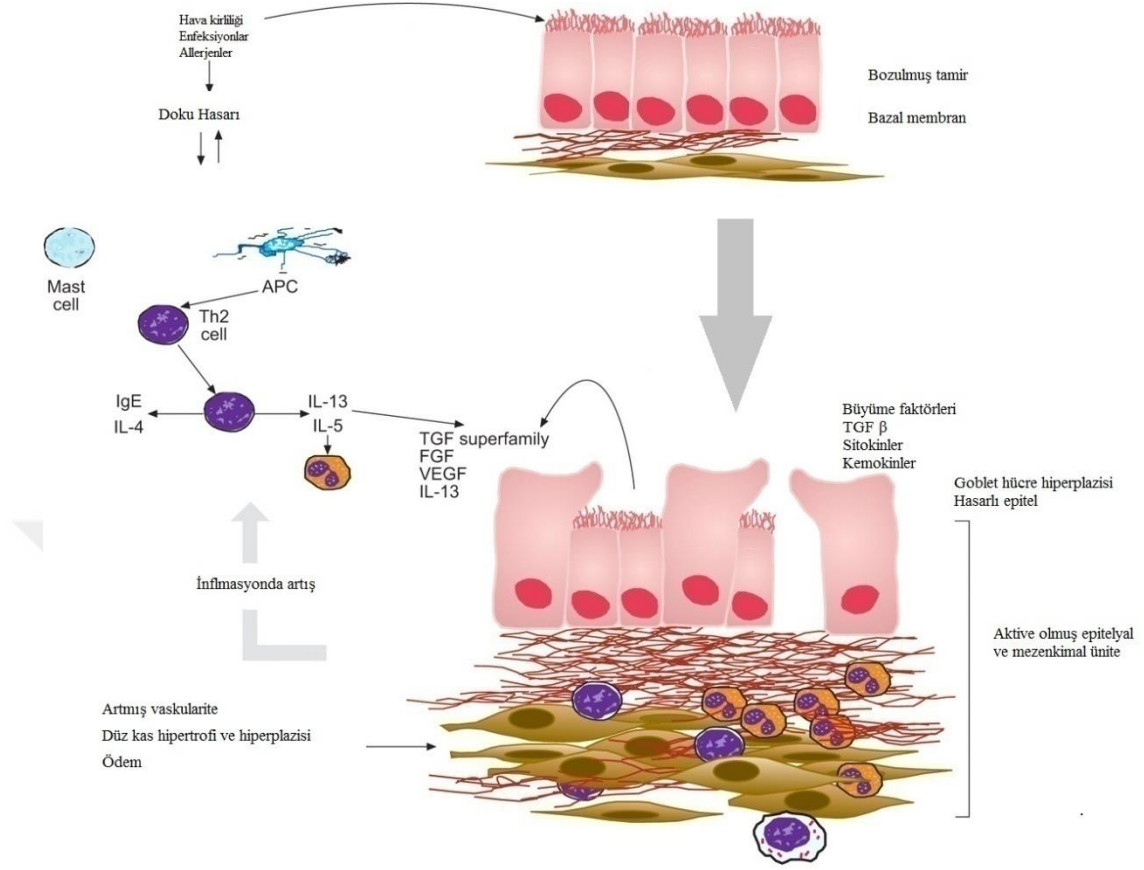
Egzersiz bronkospazma neden olarak hastalarda astım ataklarını tetikleyebilir. Egzersiz, bronş içinde hiperosmolariteye neden olur ve hiperosmolarite lümende mast hücreleri tarafından histamin, prostoglandin ve lökotrienlerin salınmasına ve sonuçta düz kaslarda bronkokonstriksiyona neden olur. Bunun yanında iritan reseptörler nervus vagusu uyararak refleks bronkokonstriksiyona neden olurlar (69).

Enfeksiyonlar

Viral solunum yolları enfeksiyonları yaşamın ilk yıllarında çok sık görülmektedir. Bu enfeksiyonlar vizinglerin en önemli sebebi olarak görülmektedir. En sık görülen etmen ise RSV(respiratuvar sinsityal virüs)'dir. İlk 6 ay özellikle en önemli ve riskli dönemdir. Toplumdaki çocukların yaklaşık %70'i 1 yaşına kadar RSV ile enfekte olurlar. 2 yaştan sonra daha çok parainfluenza ve rinovirusler görülmektedir(79, 80).

2.3.4. Astım Patogenezi

Semptomlar epizodik olsa da astım hastalarındaki solunum yolu inflamasyonu devamlı olmaktadır. Astımın şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki korelasyon tam olarak açıklanamamıştır (81). İnflamasyon hastaların büyük bir kısmında burun ve üst hava yollarını kapsayan tüm hava yollarında mevcuttur fakat fizyolojik etkileri ana bronşlarda daha belirgindir. Astım büyük hava yollarını etkilemekle birlikte daha küçük bronşları ve bronşiyolleri de etkileyebilir. Astımın tüm klinik sınıflamalarında solunum yollarında kronik bir inflamasyon mevcuttur. Hava yolu inflamasyonuna solunum yolu düz kasları ve subepitelyal lamina retikularisin kalınlaşması, solunum yolu duvarında matriks birikimi, mikrovaskülaritede ve nöron ağlarında artma, artmış submukozal bezler ve mukoza metaplazisi eşlik eder. Mukus tıkaçları zaten tıkalı olan hava yollarında daha da tıkanıklığa sebep olmaktadır. Mukus tıkaçları, mukus, serum proteinleri, inflamatuvar hücreler ve hücre artıklarından (nükleik asit, eozinofil granül proteinleri) oluşmaktadır. Fatal astımın meydana gelmesinde aşırı mukus üretimi submukozal bezlerin hipertrofisi ve hiperplazisi neden olmaktadır. Hastalığın süresi uzadıkça ve şiddeti arttıkça hava yolundaki inflamatuvar ödem artar ve hava yolu duvarının kalınlaşması artar. T yardımcı hücre tip 2 (Th2) inflamasyonu sonucu goblet hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi olur. Epitelyal hasar ve streşten sorumlu epitelyal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörlerinin salınmasında IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinler etkilidir (82).



Şekil 1: Havayollarının yapısal değişiklikleri ve yeniden yapılanma (83)

2.3.5. Klinik Bulgular

Astım; hırıltılı solunum, dispne, göğüste sıkışma hissi ve/veya öksürük gibi çok fazla değişen semptomlar ile birlikte değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı ile karakterize bir hastalıktır. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı zamanla ve inflamasyonun yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu değişimler genellikle ağır bir egzersiz, alerjen veya irritana maruz kalma, ortam değişimi veya viral solunum yolu enfeksiyonları örneğin RSV benzeri faktörler tarafından tetiklenmektedir (56). Astımda hava yolu aşırı duyarlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonu. semptomların görülmediği veya akciğer fonksiyonunun normal olması

durumunda bile çoğu zaman devam eder, fakat bu reaksiyonlar tedavi ile geriletebilir. Bazen hastalar haftalar veya aylarca klinik olarak bir semptom yaşamayabilir. Öte yandan, hastalar hayati tehlike yaşatabilen epizodik astım atakları da yaşayabilirler (56).

Bir çocuk yaşı ne olursa olsun yılda en az 3 veya daha fazla hışıltılı atak geçirmesi aksi ispatlanana kadar astım olarak kabul edilmelidir (84). Astım tanısı, klinik bulguların, ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile ortaya konur (85). Solunum semptomları astım haricinde akut veya kronik başka pulmoner hastalıklarda da olabileceği için semptomların türleri ayırıcı tanıda önem arz etmektedir (56).

Birden çok semptomun olması (hırıltı, dispne, öksürük, göğüste sıkışma hissi) özellikle büyük çocuklarda, semptomların genellikle gece veya sabah erken saatlerde artması, semptomların viral solunum yolu enfeksiyonları, ağır egzersiz, alerjenlerle temas, hava değişimleri, egzoz ve sigara dumanı veya ağır kokular benzeri iritanlar ile artması. Bu özellikler astım için tipiktir ve bunların olması durumunda hastanın astım olma ihtimali artmaktadır (56).

2.3.6. Fizik Muayene

Aralıklı olan kuru öksürük atakları ve ekspiryum anında duyulan hışıltı astımın en sık görülen kronik semptomlarıdır. Küçük çocuklar göğüs ağrısı ile başvururken, daha büyük çocuklar dispne ve göğüste sıkışma semptomlarına sahiptirler. Solunum semptomları daha çok geceleri ve sabaha doğru olur. Atakları daha çok inhale alerjenler ve viral solunum yolu enfeksiyonlar tetikler. Fiziksel aktivasyon ile artan öksürük ve vizing atakları gün içinde ortaya çıkar. Bir çok hastalıkta da benzer semptomlar olacağından, şikayetlerin gece ve sabaha karşı olması, tekrarlayıcı nitelikte nöbetler halinde olması, mevsime göre değişkenlik göstermesi ve şikayetlerin kendiliğinden ya da uygun tedavi ile gerilemesi astım tanısını destekler. Astımın en önemli klinik özelliklerinden bir tanesi de, bronkodilatörlere ve inhale kortikostreoidlere dramatik cevabın olmasıdır. Ağır astım ataklarında yardımcı solunum kasları solunuma destek verir. Bunlar interkostal, subkostal, suprasternal çekilmeler ve burun kanadı solunumudur. Atak sırasında hastada sessiz akciğer tablosu ortaya çıkabilir ve hasta siyanotik olabilir (56).

Ciddi bronkokonstriksiyon olduğunda hışıltı duyulmayabilir, taşipne, yardımcı solunum kaslarının solunuma desteği, cildin nemli ve hiperemik görüntüsü, mukozalarda kuruma, hipoksi nedenli periferik siyanoz, taşikardi, pulsus paradoksus, solunum yetmezliğine bağlı letarji ve ajitasyon meydana gelebilir. Hatta bilinç bulanıklığı bile görülebilir. Özellikle küçük çocuklarda diyafram ve karın kaslarının aşırı kullanımına bağlı olarak batın muayenesinde karaciğer ve dalak palpe edilebilir (86). Bazen birlikte görülebilen hastalıklar açısından bizlere yol gösterecek atopik dermatit (yanak, boyun, ekstansör yüzeylerde veya fleksuralarda yerleşik, eritemli ve üzerinde mikropapüler kaşıntılı lezyonlar), allerjik rinit (göz altlarında mor halkalar, nazal mukozanın soluk ve ödemli olması, seröz akıntı), nazal polip görülmesi halinde astım açısından dikkatli olunmalıdır (86).

2.3.7. Radyolojik Görüntüleme

PAAG'de hafif astımlı hastalarda genellikle anormal bulgulara rastlanılmaz. Ağır astımda peribronşiyal kalınlaşma, kostalarda düzleşme (havalanma artışını gösterir) ve atelektazik alanlar görülebilir. PAAG astımı diğer tanılardan ayırmamızda ve astımda gelişebilecek komplikasyonların (pnömotoraks ve atelektazi gibi) saptanmasında önemlidir (56).

2.3.8. Laboratuvar Testleri

Akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri hava yolu darlığının şiddetini, geri dönüşümlülüğünü (reverzibilite), değişkenliğini (variabilite), bronşial hiperreaktivitenin değerlendirilmesini sağlar. Bu sonuçlarla astım tanısının konulmasında yardımcı olur. Spirometri ve zirve ekspirasyon akımı [Peak Expiratory Flow (PEF)] ölçümleri beş yaşın üzerindeki hastalar daha uyumlu olabileceği için bu yaşlardan büyük hastaların solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Astımlı hastaların takibinde ve hastanın tedaviye olan yanıtını

izlemede objektif sonuçlar vermesi sebebiyle çok değerli bir testtir. Fakat hastanın solunum fonksiyon testlerinin normal olarak raporlanması astım olmadığı anlamına gelmez (56).

Spirometrik Yöntem: Astımlı hastalarda obstrüksiyonun derecesinin hesaplanmasında, tanı ve izleminde spirometrelerle yapılan tetkikte FVC (maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi), FEV1 (zorlu ekspirasyonda ilk saniye içinde akciğerden çıkarılan hava miktarı), PEF (ekspiratuar zirve akım hızı), %FEF 25-75 (zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki ortalama akım) ve FEV1/FVC oranı parametreleri kullanılır. Test uygun şekilde yapılabildiğinde, ilk olarak hastanın ilk değerleri kaydedilir ve hemcinsindeki, boy ve ağırlığı benzer olan çocukların parametreleri ile karşılaştırılır. FVC ve FEV1 için tahmini değerin ≥ 80 , FEF %25-75 değerinin tahmini değerin ≥ 70 bulunması gerekmektedir. Bu değerlerden daha aşağı değerler solunum yollarında bir tıkanıklık olduğunu akla getirir. Astım dışında birçok hastalık hava yollarında darlık yapabilir. Bunun astım veya dışındaki hastalıklara bağlı olup olmadığı ayırımı yapmak için en iyi ölçüm FEV1/FVC oranıdır. FEV1/FVC oranı sağlıklı çocuklarda genellikle > 0.9 , yetişkinlerde ise $> 0.75-0.80$ 'dir. Bir hastanın spirometrik testinde obstrüksiyon saptandığında astımın en önemli özelliklerinden biri olan reversibilitenin varlığını göstermek gerekir. Bu nedenle erken veya geç reverzibilite testlerine ihtiyaç vardır. Bu testlerin pozitif olması astım tanısına yaklaştırır (56).

Erken Reverzibilite Testi

Solunum fonksiyon testinde ilk alınan değerlerin ardından hastalara hızlı etkili beta-2 agonistler inhalasyon şeklinde verilir ve daha sonra test yeniden yapılır. Yeniden yapılan testlerde FVC ve FEV1 parametrelerinde ≥ 12 veya 200ml artış, FEF%25-75 parametresinde ≥ 25 artış görülmesi ve PEF'te en az %15 düzelme olması halinde test pozitif olarak kabul edilir (56).

Geç Reverzibilite Testi

Bu testte hastalara ilk yapılan spirometrik testin yapılmasının ardından 1-2 hafta süreyle astım tedavisi (inhale steroid) verilir ve daha sonra test yeniden yapılır. İkinci defa yapılan testlerde FVC ve FEV1 parametrelerinde $\geq\%12$ veya 200ml artış, FEF%25-75 parametresinde $\geq\%25$ artış görülmesi ve PEF'te en az %15 düzelme olması halinde test pozitif olarak kabul edilir (56).

Bronş Provakasyon Testleri

Bronş provakasyon testleri; astım kliniği olan fakat solunum fonksiyon testleri normal olarak ölçülen hastalarda bronş hiperreaktivitesini anlamak için yapılan testlerdir. Bronş provakasyon testleri yapılma tekniğine göre direkt (metakolin, asetilkolin, histamin, prostaglandin D2, sistienil lökotrienler) ve indirekt (egzersiz, adenozin, hipohipertonik salin, soğuk/kuru hava, mannitol) testler olarak gruplandırılır (87). En çok yapılan yöntemler; metakolin, histamin ve egzersiz provakasyon testleridir. Bu testlerdeki hedef, FEV1'de bazal değere göre, % 20 düşüğe neden olan kümülatif dozu bulmaktır. FEV1'de % 20 azalmaya sebep olan doza provokatif doz (PD20), veya provokatif konsantrasyon (PC20) denir. Bu değer ne kadar düşük bulunursa, bronş aşırı duyarlılığı o kadar fazladır anlamına gelir. PC20 16 mg/ml den fazla ise hasta yüksek ihtimalle astım değildir. PC20 1 mg/ml altında ise hastada astım tanısı yüksek ihtimalle vardır. PC20 değerinin 4-16 mg/ml olması sınırda bronş aşırı duyarlılığı, 1-4 mg/ml arasında olması ise hafif bronş aşırı duyarlılığı vardır şeklinde düşünülür (88, 89).

Zirve Ekspirasyon Akımının Değerlendirilmesi (PEF ölçümü)

Zirve ekspirasyon akımı ölçümü, spirometre ya da bir zirve akım ölçer (PEF-metre) yardımıyla yapılır. PEF-metre cihazları hava akımı kısıtlanmasını ev ortamında ölçebilmek için ideal bir cihazdır ve bu yöntem astımın tanısında ve takibinde çok önemlidir. PEF'de günlük farklılığın (sabah-akşam değişkenliği) %20'den daha yüksek olması durumu bizi astım tanısına yaklaştırır (90).

Alerjik duyarlanmanın değerlendirilmesi

Kişide atopi olması ve solunum bulguları da mevcut ise alerjik astım olma ihtimali artar. Fakat bu olay astıma spesifik değildir ve tüm astım tiplerinde yoktur. Atopik olup olmaması deri prick testi ile ya da serum immunoglobulin E (sIgE) düzeylerine bakılarak değerlendirilebilir (56).

a. Deri Testleri

Hikayesinde alerji düşünülen çocuklarda ilk yapılması gereken tetkiklerden biri deri prick testidir. Yaygın olarak bulunan çevresel alerjenleri kapsayan (polenler, ev tozu akarları, küfler, hayvan tüy ve deri döküntüleri) solüsyonlar ile kolun yüzeyine enjekte edilir. Negatif kontrole göre 3 mm'den fazla kabarıklık olması pozitif kabul edilir. Tecrübeli biri tarafından yapıldığında basit, hızlı, uygulanması kolay, ucuz, yüksek sensitivitesi ve erken faz alerjen duyarlılığını gösterebilen bir testtir fakat buna rağmen yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar alınabilir (56, 91).

b. Serum Total IgE

Bronş aşırı duyarlılığının olduğu hastalarda genellikle IgE düzeyi yüksektir. IgE düzeyi alerjik hastalıklarda artabilir. Bundan başka yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi durumlarda da artabilir. IgE düzeyi yüksek olması alerjik astım tanısı aldırmadığı gibi, düzeyin düşük olması astım tanısından uzaklaştırılmaz (92).

c. Serum Spesifik IgE

Çocukluk döneminde görülen astımın hemen hemen %70-80'i alerjen spesifik IgE birlikteliğinde oluşan alerjik/atopik astımdır. Alerjenler ile duyarlanmayı belirlemede çok fazla tercih edilen güvenilir bir yöntemdir. Altı aydan küçük çocuklarda deri reaktivitesi düşük düzeyde olduğu için bu dönemdeki çocuklarda bakılabilir. Bunun dışında, deri prick testini tolere edemeyen ağır dermatografizm ve atopik dermatiti olan çocuklarda, yüksek sensitivite sebebiyle anaflaksi riski yüksek olanlarda, antihistaminik veya beta bloker kullananlarda tercih edilmektedir (93, 94).

d. Total Eozinofil

Yapılan birçok çalışmada eozinofillerin; solunum yollarında epitel hasarına neden olduğu, pulmoner fonksiyonlar ve bronş aşırı duyarlılığı üzerine olumsuz etkiler yaptığı görülmüştür (56). Periferik kanda eozinofillerin 450/ μ L ya da %4'ün üstünde seyretmesi eozinofili olarak tanımlanır. Çocuklarda eozinofili olması ileriki yaşlarında astım riskinin artmış bir göstergesi olabileceği kanısına varılmıştır. Fakat allerjik hastalıklarda her zaman eozinofil sayısının yüksek olmayacağı gibi, eozinofili de her zaman allerjik bir hastalık olacağı manasına gelmez (95, 96).

Astımda hava yolu enflamasyonunun değerlendirilmesi

Astım tanılı çocuklarda şikayetlerin ve solunum fonksiyonlarının her zaman altta yatan hava yolu enflamasyonunun düzeyini belirtmediği gösterilmiştir (97). Bundan dolayı astım tanılı hastaların takibinde hava yolu enflamasyonunun da değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu nedenle invaziv (bronş biyopsileri ve bronkoalveolar lavaj) ve invaziv olmayan (uyarılmış balgam incelenmesi, soluk havasında nitrik oksit ölçümü, uçucu organik bileşenler, soluk havası sıcaklığı, yoğunlaştırılmış soluk havası) teknikler uygulanmaktadır (98).

Balgam incelemesi:

Balgamdaki eozinofiller periferik kandaki eozinofillere kıyasla astım için daha duyarlı ve daha spesifiktir. Balgam incelemelerinde eozinofil düzeyi %3 ve üzerinde olması eozinofilik inflamasyon olduğunu gösterir (99). Eozinofilden zengin inflamasyonu olan hastaların steroid tedavisine yanıtının iyi olduğu bilinmektedir (100).

Soluk havasında Nitrik Oksit (NO) Ölçümü

Hava yolu enflamasyonunu noninvaziv olarak ölçmede en çok kullanılan yöntemdir. Soluk havasında ölçülen nitrikoksitin fraksiyonel konsantrasyonu (FENO) hava yolu enflamasyonunu saptamada, tanıda ve gruplandırmada kullanılabilir. Ayrıca astımlı hastaların tedavi izleminde veya tedaviye uyum sürecinde bir belirteç olarak da kullanılabilir (101). Solunum havasındaki NO düzeyi, astım hastalarında sağlıklı kişilere göre ve özellikle atopik astımda nonatopik astıma göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür (102).

2.3.9. Astım Tedavisi

Astım tedavisinde hedefler:

- Astım yönetiminin uzun vadeli hedefleri risklerin azaltılması ve semptomların kontrol altına alınması,
- Hastanın yükünü azaltmak ve astımla ilişkili ölüm riskini azaltmak,
- Alevlenmeleri, hava yolu hasarını ve ilaç yan etkilerini azaltmak,
- Hastanın astım ve tedavisi ile ilgili kendi hedefleri de belirlenmelidir (103).

Astım şiddetinin belirlenmesi ve tedavinin şekillendirilmesi

Astımın şiddeti, gündüz ve gece olan semptomlarının sıklığı, spirometrede havayolu darlığının derecesi ve PEF'deki değişkenlik parametrelerine göre sınıflandırılır.

Tablo 3 : Astım şiddetinin sınıflandırılması (104)

Astım ağırlığı tipi	Semptomların sıklığı	Alevlenmelerin şiddeti	Gece semptomları	Akciğer fonksiyonları
İntermitan	Haftada birden az	Kısa ve hafif	Ayda iki veya daha az	FEV1 ya da PEF beklenenin \geq %80, PEF değişkenliği $<$ %20
Hafif persistan	Haftada birden çok, günde birden az	Uyku ve aktiviteyi etkileyebilir	Ayda ikiden fazla	FEV1 ya da PEF beklenenin \geq %80, PEF değişkenliği $<$ %20-30
Orta persistan	Günlük semptomlar	Uyku ve aktiviteyi etkileyebilir	Haftada birden fazla	FEV1 ya da PEF beklenenin %60-80, PEF değişkenliği $>$ %30
Ağır persistan	Günlük semptomlar	Sık	Sık	FEV1 ya da PEF beklenenin \leq %60, PEF değişkenliği $>$ %30

Astım şiddeti, semptomları ve alevlenmeleri kontrol etmek için gerekli tedavi seviyesinden geriye dönük olarak değerlendirilir. Hasta birkaç aydır kontrol tedavisi gördükten sonra ve semptomları azaldı ise, tedavinin azaltılması hastanın minimum etkili tedavi seviyesini bulduktan sonra değerlendirilebilir. Astımın şiddeti kalıcı bir özellik değildir ve aylar veya yıllar içinde değişebilir. Astımın şiddeti, hasta birkaç ay düzenli kontrol tedavisi aldıktan sonra tekrar değerlendirilebilir (56).

Tablo 4: Astımın kontrol durumuna göre aşamalandırılması (104)

Özellikler	Kontrollü	Kısmi kontrollü	Kontrolsüz
Gün içi semptomları	Haftada ≤ 2	Haftada ≥ 2	Bir haftada kısmi kontrollü grubun özelliklerinden 3 ya da daha fazlasının olması
Aktivite kısıtlılığı	Yok	Bazen	
Gece semptomları	Yok	Bazen	
Rahatlatıcı tedavi ihtiyacı	Haftada ≤ 2	Haftada ≥ 2	
Akciğer fonksiyonları(PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenenin $\leq \%80$	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir ya da daha fazla	Haftada bir

Astım kontrolünde basamak tedavisi

Basamak tedavisi; astım tedavisi başladıktan sonra, tedaviye yanıtı değerlendirmek, hastanın tedaviye yanıtına göre, gerekirse tedavisini değiştirmek için kullanılan bir yöntemdir. Her basamakta tercih edilen kontrol tedavisi değerlendirilir ve kontrol iyi değilse başka basamak tedavisi tercih edilir. Astımı belirli bir tedavide iyi kontrol edilmeyen hastalar için, aynı adımda farklı bir ilaç düşünülmeden önce veya basamak değiştirilmeden önce tedaviye uyum, inhaler kullanma tekniği ve komorbiditeler kontrol edilmelidir (103).

Astımda basamak tedavisi

Tablo 5: Astımda basamak tedavisi(103)

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Alevlenmeleri önleyici ve semptomları kontrol edici tedavi	Düşük doz İKS + formoterol	Düşük dozda İKS yada düşük doz İKS + formoterol	Düşük doz İKS + uzun etkili $\beta 2$ agonist	Orta doz İKS + uzun etkili $\beta 2$ agonist	Yüksek doz İKS + uzun etkili $\beta 2$ agonist ek tedavi önerileri, örn., tiotropium anti-IgE, ANTI-IL5 / 5R, ANTI-IL4R
Diğer kontrol seçenekleri	Kısa etkili $\beta 2$ agonist alındığında düşük doz İKS ekle	LTRA yada kısa etkili $\beta 2$ agonist alındığında düşük doz İKS ekle	Orta doz İKS yada düşük doz İKS+LTRA	Yüksek doz İKS, tiotropium yada LTRA ekle	Düşük doz OKS ekle fakat yan etkileri dikkate al.
Tercih edilen rahatlatıcı tedavi	Düşük doz İKS + formoterol		Düşük doz İKS + formoterol		
Diğer güvenilir seçenekler	$\beta 2$ agonist				

İKS:İnhale kortikosteroid ,LTRA:Lökotrien reseptör antagonisti

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar

1- Kontrol edici ilaçlar

İnhaler steroidler (İKS): Astım tedavisi için en önemli anti-enflamatuar ilaçlardır. İKS hastaların semptomlarını azaltır, akciğer fonksiyonunu artırır, yaşam kalitesini artırır ve alevlenme ve astımla ilgili hastaneye yatışları ve ölüm riskini azaltır. Potansiyelleri ve biyoyararlanımları bakımından farklılıklar gösterirler, fakat faydaların çoğu düşük dozlarda görülür. İKS kullanan çoğu hastada yan etkiler fazla görülmez. Lokal yan etki olarak orofarengeal kandidiyazis ve disfoni görülebilir: Bu etkiler bir ara parçası kullanılarak(aerochamber gibi), su ile durulanarak ve solunduktan sonra tükürülerek azaltılabilir. Uzun süreli yüksek doz kullanımı osteoporoz, katarakt ve glokom gibi sistemik yan etki riskini artırır (103).

Tablo 6: Çocuklarda inhaler steroidlerin tahmini eşdeğer dozları (105)

İlaç	Düşük günlük doz (mcg)	Orta günlük doz (mcg)	Yüksek günlük doz (mcg)
Beklometazon dipropiyonat	100-250	250-500	>500
Budesonid	100-200	200-400	>400
Flutikazon propiyonat	50-100	100-250	>250
Siklesonid	80-160	160-320	>320

mcg: mikrogram

Lökotrien modifiye edici ilaçlar: Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaşın üzerindeki hastalarda bütün ağırlık derecelerinde klinik yarar göstermektedir, fakat bunun yararı düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır (106, 107). Bu grup ilaçlar,

egzersizlerden önce kullanıldığında egzersiz nedeni ile gelişebilecek bronkokonstrüksiyona karşı belirli bir koruma göstermektedir. Düşük doz inhaler steroidlerle semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye katılması klinik düzelmeyi ve atakların sıklığının azalmasına neden olmaktadır (108).

Uzun etkili inhaler β 2-agonistler: Uzun etkili inhaler β 2-agonistler, beş yaş üzerindeki astım tanılı hastalarda düşük doz inhaler steroidle astım semptomları kontrol altına alınamadığında ek tedavi olarak ilk seçilmesi gereken ilaç olarak kullanılması önerilmektedir. Astım tedavisinde tek başına kullanılması önerilmemektedir (109). Yapılan birçok araştırmada, solunum fonksiyon testlerinde ciddi boyutlarda düzelmeye sağladıkları gösterilmiştir (110). Fakat uzun etkili β 2-agonistler tedaviye eklendiğinde atak sıklığında azalma olmadığı görülmüştür (111). Tek doz uzun etkili β 2-agonist inhalasyonu egzersizin nedeni olduğu bronkokonstrüksiyonu birkaç saat geriletmektedir. Rutin tedaviye eklendiğinde koruma süresi gerilemekte, ancak yine de kısa etkili β 2-agonistlerden daha uzun süreli olmaktadır (112).

Rahatlatıcı ilaçlar

1- Kısa etkili inhaler β 2-agonistler: Akut ataklarda ve egzersizin nedeni olduğu bronkokonstrüksiyonu geriletmek için kullanılır ve bronkokonstrüksiyonu hızlıca geriletir. Bu grup ilaçlar sadece gerekli olduğunda ve olabildiğince en düşük dozda ve gerekli sıklıkla kullanılmalıdır. Tremor ve taşikardi gibi yan etkileri olabilir. Düzenli kullanımla hızlıca bu etkilere hızlıca tolerans gelişir. Bu grup ilaçları fazla miktarda veya düzensiz kullanım astım kontrolünün iyi olmadığını gösterir (113).

2- Antikolinergikler: Bronş duvarındaki ödemi geriletir ve mukosilier klirensi düzelterek bronkodilatasyona neden olur (77). Yüksek dozda ve uzun süre kullanımları bronş düz kas hücresinde β reseptör sayısında değişime neden olabileceği için gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Ayrıca ellerde titreme, çarpıntı ve QT mesafesinde uzama yapabilirler (114).

3- Uzun etkili β 2-agonistler: Düşük doz İKS kullanılarak astım hedeflendiği gibi kontrol altına alınamadığında, İKS tedavisine uzun etkili β 2 agonist eklenmesi semptomları geriletir ve solunum fonksiyonunu daha iyi düzeltir. İKS'nin dozunun iki katına çıkarılmasına göre, tedaviye uzun etkili β 2 agonist eklenmesi hastada atakların azalması konusunda daha hızlı ve etkili bir şekilde fayda gösterir. İki doz seçeneği vardır: idame ve rahatlatıcı tedavileri için beklometazon veya budesonid ile formoterolün düşük doz kombinasyonu ve idame ilacı olarak düşük doz İKS uzun etkili β -2 agonist ile yanında rahatlatıcı olarak kısa etkili β 2 agonist (113).

Taşikardi, baş ağrısı veya kramplar uzun etkili β -2 agonist nedenli olabilir. Astım tedavisinde uzun etkili β -2 agonist, İKS olmadan kullanılmamalıdır. Ciddi olumsuz yan etkilere neden olabilir (113).

4- Sistemik kortikosteroid: Kısa süreli tedavi (yetişkinlerde genellikle 5-7 gün) şiddetli akut alevlenmelerin tedavisinde kullanılır ve 4-6 saat gibi sürede etki gösterebilen önemli bir ilaçtır. Oral kortikosteroid terapisi IM(intramuskuler) veya IV(intravenöz) tedavisine tercih edilir ve nüksün önlenmesinde etkilidir. Ciddi astımlı bazı hastalarda OKS ile uzun süreli tedavi gerekebilir, ancak yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. (Yan etkileri: kısa süreli kullanımda uyku bozukluğu, reflü, iştah artışı, hiperglisemi, ruh hali değişiklikleri gibi bazı olumsuz yan etkiler görülebilir. Uzun süreli kullanımda ise önemli sistemik advers etkiler; katarakt, glokom, hipertansiyon, diyabet, adrenal supresyon, osteoporoz gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir.) Osteoporoz riskini değerlendirip ve uygun şekilde tedavi verilmelidir (103).

Astım Ataklarının Tedavisi

Astım atağı, öksürük, dispne, göğüste daralma hissi ve hırıltılı solunum gibi semptomların bir veya birkaçının olması ya da önceden olan bu semptomların şiddetinde artma ile meydana gelen klinik tablo olarak tanımlanır (115).

Oksijen: Çocuklar solunum fonksiyon testleri yapılırken uyumsuz olduklarından pulse oksimetresi ile takip çok önemlidir. Oksijen saturasyonunu yüzde 95'in üstünde olacak şekilde nasal kanül, maske veya hood ile oksijen desteği

verilmelidir ve yüzde 92'nin altında olan bir oksijen saturasyonun hastaneye yatış için önemli bir gösterge olduğu unutulmamalıdır (116).

Hızlı etkili inhaler β 2-agonistler: Astım atak tedavisinde en önemli ilaç grubundadır. İn hale salbutamolun başlangıç dozu 2 puf (1 puf=100 mcg)dur. Fakat bazen ağır ataklarda 6 puf'a kadar çıkılabilir. Eğer ilaç nebulizatör ile verilecekse 2,5 mg salbutamol (3 ml serum fizyolojik ile) verilmelidir. Orta-ağır ataklarda salbutamole iyi cevap alınamazsa ipratropiyum bromid ilk 1 saat için 20 dk ara ile 2 puf (80 mcg) veya nebulizatör ile (250 mcg) uygulanabilir (117).

İpratropium bromür: En önemli kullanım endikasyonu kısa etkili β 2 agonist tedavisine hastanın yeterli yanıt vermemesidir. Metilksantin tedavisi verilmeden önce kullanımı düşünülebilir. Doz başına 125-250 μ gr önerilir (118).

Teofilin: Göstereceği etki ve güven aralığı ile ilgili tedirginlikler olmasından dolayı akut astım atağında kullanımı pek yoktur. β 2 agonistlerle karşılaştırıldığında bronkodilatör etkinliği daha azdır (104). 5 mg/kg dozda IV puşenin ardından, 0,5-1 mg/kg/saatte olacak şekilde infüzyon verilir (118).

Sistemik glukokortikosteroidler: Akut astım atak tedavisinde tercih en önemli ve en etkili ilaçlardandır. Ağır atakta, orta atakta ve hızlı etkili β 2 agonist grubu ilaç ile yapılan başlangıç tedavisine rağmen semptomlarda gerileme olmamışsa ya da oral glukokortikosteroid kullanan ve daha eski ataklarda sistemik steroid ihtiyacı olan hafif atakla başvuran hastalarda fayda sağladığı savunulmaktadır (104). Sistemik steroidlerin akut astım atak tedavisinde erken tercih edilmesinin nedenleri atak ve hastanede yatış süresini kısaltması, atağın ağırlaşmasını ve tekrarını önlediği ve mortaliteyi azalttığı içindir. Tedavi dozu ortalama 1 mg/kg (hafif ataklarda 0,5 mg/kg, orta ve ağır ataklarda 1-2 mg/kg; maksimum 60 mg prednizolon) olmalıdır (118).

İnhale glukokortikoidler: Salbutamolle birlikte yüksek doz verildiğinde, salbutamolun tek başına yaptığı bronkodilatasyondan daha etkili olduğu, özellikle ağır astım ataklarda sistemik steroid tedavisine göre semptomları düzeltmede ve hastanede yatış süresi üzerinde daha etkili olduğu söylenmektedir. Maliyetinin fazla olmasından dolayı kullanımı kısıtlıdır (104).

Magnezyum: Rutin olarak pek kullanımı yoktur. Fakat başlangıç tedavisine yetersiz cevap veren ve tedavinin 1. saatindeki değerlendirmede PEF değeri %60'ın altında olan hastalarda bu tedavi denenebilir (104).

Helyum-oksijen tedavisi: Rutin astım atak tedavilerinde pek tercih edilmez. Sadece hayatı tehdit edici ataklarda rutin tedavi uygulanmış hastada yanıt yetersiz ise alternatif tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir (104, 118). Bunun sebebi yeterli bronkodilatör yapamaması ve düşük oksijen içermesi sebebi ile hipoksi riski taşıdığından tercih edilmez (119).



3. MATERYAL –METOD

Bu çalışmada 01.05.2015 ile 01.05.2018 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine solunum sıkıntısı nedeni ile yatırılarak izlenen sonrasında yenidoğan geçici takipnesi tanısı alan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi ve hastalar telefon ile aranarak çalışmayla ilgili gerekli bilgiler verilerek çalışmaya dahil edilen çocuklar hakkında bilgi alındı. Hastaların cinsiyetleri, doğum haftası, doğum kilosu, yenidoğanda yatış süresi, bu süre içerisinde antibiyotik alıp almadığı ve ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi.

Hastalar aranarak bronşiolit geçirip geçirmediği, geçirenlerde bronşiolit atak sayısı, ilk atağı geçirdiği yaş, hastaneye yatış sayısı, yattı ise antibiyotik kullanma durumu ve antibiyotik grubu, bronkodilatör günde kaç defa kullandığı, atak sırasında sistemik steroid verilir verilmediği, kronik tedavide inhaler steroid kullanımı, profilakside inhaler steroid ve montelukast kullanıp kullanmadığı, ailede atopi öyküsü sorgulandı. Yeterli bilgi alınamayan hastaların bilgileri e-nabız sisteminden tarandı.

Kontrol grubu olarak da Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğmuş ama yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olmamış 1-5 yaş arası çocuklar alındı.

Yenidoğan yoğun bakımımıza solunum sıkıntısı neden ile yatırılan kardiyak problemleri, konjenital pnömonisi, konjenital anomalisi olmayan solunum sıkıntısı 72 saat içinde gerileyen hastalar YDGT olarak kabul edildi (9). Solunum sıkıntısı ağır olup IMV, CPAP, entübasyon desteği verilen vakalar kaydedildi.

Hasta grubunda doğum haftası 32 ile 41 hafta arası olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yalnızca 1 hasta 32 doğum haftasına sahipti. Kontrol grubundaki sağlıklı bebeklerde de gebelik haftası aralığı 32 ile 41 hafta olarak belirlendi.

YDGT’li hastalarda bazen ventilasyon ihtiyacı olmaktadır. Biz hastalarımız ventilasyon ihtiyacına göre IMV, CPAP ve ventilasyon ihtiyacı olmadı şeklinde gruplandırdık.

Hastaları doğum haftasına göre 3 gruba ayırdık. 36 hafta+6 gün ve altında doğanlar prematür, 37-42 hafta arasına term, 42 hafta üzeri doğanları postterm olarak kaydettik (120).

Doğum kilosuna göre sınıflandırırken, gebelik haftasına göre 3 persentil altı olanlar SGA, 3-90 persentil arası olanlar AGA, 90 persentil arası olanlar LGA olarak sınıflandırıldı (120).

Hastalar ve kontrol grubunun ilk olarak bronşiolit atağı geçirip geçirmediği sorgulandı. Bronşiolit atağı geçirenlerin günde kaç defa inhale bronkodilatör ihtiyacı olduğu sorgulandı. Atağı ilk geçirdiği ay sorgulandı. Atak sırasında sistemik steroid kullanımı karşılaştırıldı. Ayrıca kronik tedavide ve proflakside inhaler steroid kullanımı sorgulandı.

Hastalar ağır bronşiolit atağı geçirdiğinde hastaneye yatış gerekebilir. Bazen de ek bakteriyel enfeksiyon eklenmektedir. Hastaların ve kontrol grubunun bu sebeplerden dolayı hastaneye yatışları ve yatış sıklığı sorgulandı. Antibiyotik ihtiyacı olanların hangi grup antibiyotik kullandığı not edildi.

Konjenital kalp hastalıklığı, konjenital pnömoni olarak değerlendirilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştı. Belirtilen tarihler arasında 160 adet yenidoğan geçici takipnesi olan hasta bulunmuştur. 2 hasta konjenital kalp hastalığı, 2 hasta konjenital pnömoni olduğu için 6 hasta ise ulaşılamadığından çalışma dışı bırakılarak 150 hasta ile çalışma yapıldı. Kontrol grubu olarak da 100 adet sağlıklı bebek çalışmaya dahil edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde; kategorik veriler ise n(%) şeklinde gösterildi. Gruplara göre nicel değerlerin farklılıkları Bağımsız Örneklem T Testi; nitel değerlerin farklılıkları ise Ki-Kare Testi ile incelendi. P değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4. BULGULAR

01.05.2015-01.05.2018 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesinde yenidoğan servisi ve yoğun bakım ünitesinde toplam 4777 yatış olmuş ve bu hastaların 3370 (%70,5)'i C/S ile 1407 (%29,5)'si NSVY ile doğmuştu. Toplam 160 YDGT vakası saptandı. Yatan hastalarda YDGT görülme sıklığı %3,2 olarak bulundu. C/S ile doğanların %3,5'inde, NSVY ile doğanların %2,3'ünde YDGT belirlendi. YDGT görülme sıklığı C/S ile doğanlarda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,064) (Tablo 7). YDYB ünitesinde toplam 1902 hasta yatışı olmuş ve bu hastalarda YDGT görülme sıklığı %8,4 olarak saptandı.

Tablo 7: YDYBÜ ve servise yatışlarda doğum şekline göre hastaların dağılımı

	YDGT	KONTROL	YDGT DIŞI YATAN HASTA	χ^2	p
NSVY	34 (%2,4)	1373 (%97,6)	1407 (%29,5)	3,433	0,064
C/S	116 (%3,4)	3254 (%96,6)	3370 (%70,5)		
TOPLAM	150 (%3,2)	4627 (%96,8)	4777		

C/S:sezaryen NSVY: normal spontan vajinal yol YDGT:yenidoğan geçici takipnesi

3 yıllık süre içerisinde 160 YDGT tanılı vaka vardı. Bunlardan 6'sına telefon ile ulaşım sağlanamadığından ve 2 hasta konjenital kalp hastalığı, 2 hasta konjenital pnömoni olduğu için çalışmaya alınmadı. Çalışmaya toplam 150 hasta dahil edildi.

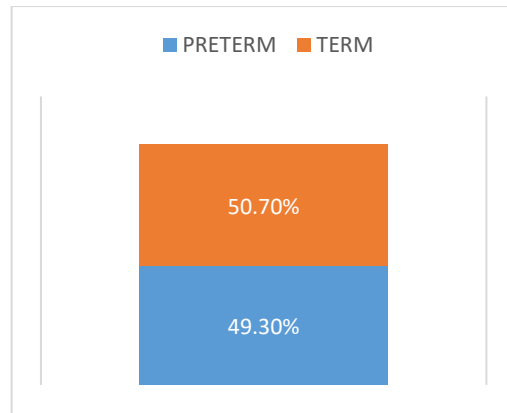
YDGT'li 150 hastanın 51 (%34,0)'i kız, 99 (%66,0)'u erkekti. Kontrol grubu olarak alınan 100 sağlıklı çocuğun %55,0'i kız, %45,0'i erkekti. Erkeklerde YDGT kızlardan daha sıklıkla (p=0,001). Vakaların 116 (%77,3)'sü C/S, 34 (%22,7)'ü NSVY ile doğmuştu. Kontrol grubunun ise %76,0'sü C/S, %24,0'ü NSVY ile doğumu gerçekleştirmişti(p=0,927) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışma grubunun cinsiyete ve doğum şekline göre dağılımı

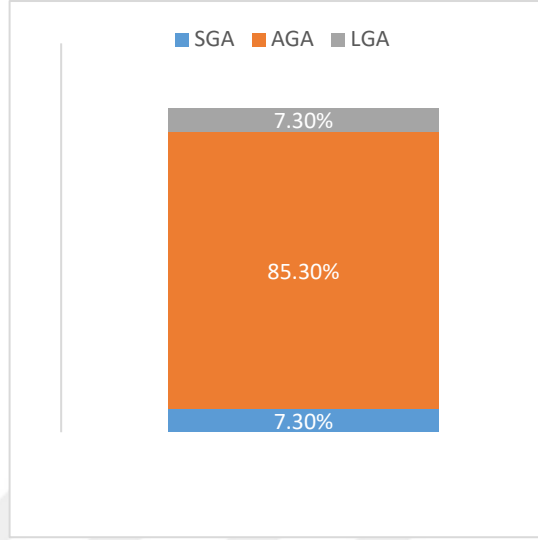
		Grup		χ^2	p
		Hasta (n=150)	Kontrol (n=100)		
Cinsiyet	Kız	51(34) ^(a)	55(55) ^(b)	10,834	0,001*
	Erkek	99(66) ^(a)	45(45) ^(b)		
Doğum Şekli	C/S	116(77,33)	76(76)	0,008	0,927
	NSVY	34(22,67)	24(24)		

C/S: sezaryen NSVY: normal spontan vajinal yol a: 0 cells (%0,0) have expected count less than 5.
b: computed only for a 2x2 table

YDGT'li vakaların 74 (%49,3)'ü preterm, 76 (%50,7)'sı term idi (Şekil 2). Doğum ağırlığına göre sınıflandırıldığında 128 hasta AGA (%85,3), 11 hasta SGA (%7,3), 11 hasta LGA (%7,3) olarak tespit edildi (Şekil 3).

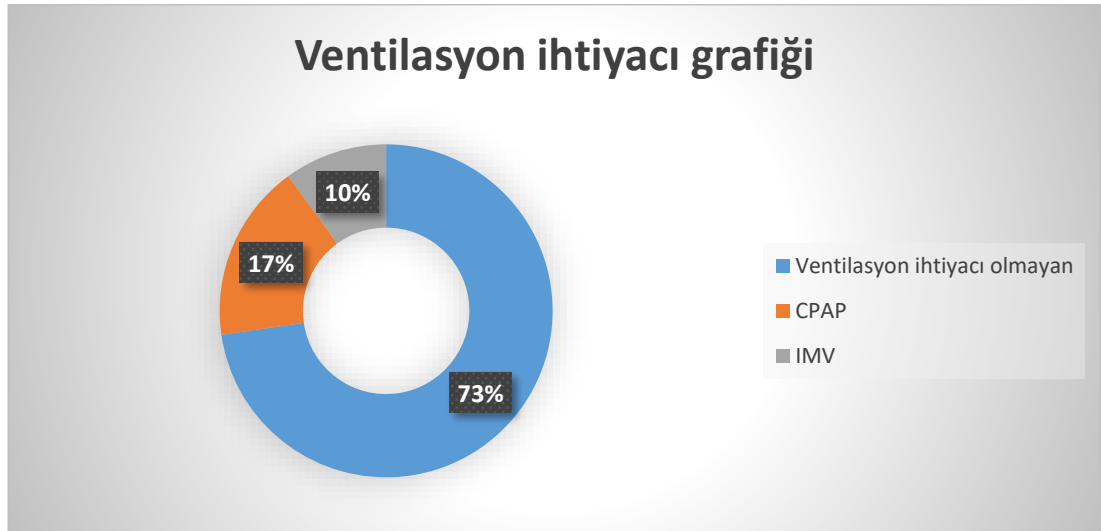


Şekil 2: Gebelik yaşına göre hasta grubunun dağılımı



Şekil 3: Hasta grubunun doğum ağırlığına göre dağılımı

Hastaların 109 (%72,7)'u yardımcı solunum desteğine ihtiyaç duymamıştı, 26 hasta (%17,3) CPAP, 15 hasta (%10,0) IMV desteği almıştı (şekil 4).



Şekil 4: Hasta grubunda ventilasyon ihtiyacı oranları

Hastaların 63 (%42,0)'üne yenidoğanda yatış süresince antibiyotik tedavisi verilmiş iken, 87 (%58,0)'sine antibiyotik başlanması gerekli görülmemiştir.

Hasta grubunun gebelik yaşına göre doğum ağırlığı sınıflamasında %49,33'ü preterm, %50,67'si term idi. Kontrol grubunda bu oran ise %23,0'ü preterm, %72,0 term, %5,0'i postterm idi ($p<0,001$)(tablo 9). Gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında ise hasta grubunun %85,33'ü AGA, %7,33'ü SGA, %7,33'ü LGA idi. Bu oranlar kontrol grubunda ise %89,0 AGA, %8,0 SGA, %3,0 LGA idi ($p=0,343$) (tablo 10).

Tablo 9: Gebelik yaşı durumuna göre çalışma grubunun dağılımı

		Grup		χ^2	p
		Hasta (n=150)	Kontrol (n=100)		
Gebelik Yaşına Göre Sınıflama	Preterm	74(49,33) ^(a)	23(23) ^(b)	22,836	<0,001*
	Term	76(50,67) ^(a)	72(72) ^(b)		
	Postterm	0 ^(a)	5(5) ^(b)		

a: 0 cells (%0,0) have expected count less than 5. b: computed only for a 2x2 table

Tablo 10: Doğum ağırlığı durumuna göre çalışma grubunun dağılımı

		Grup		χ^2	p
		Hasta (n=150)	Kontrol (n=100)		
Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı	AGA	128(85,33)	89(89)	2,140	0,343
	SGA	11(7,33)	8(8)		
	LGA	11(7,33)	3(3)		

AGA:Appropriate gestational age SGA:Small gestational age LGA:Large gestational age

Hasta grubunda ailede atopi öyküsü oranı % 39.3 iken kontrol grubunda bu oran % 34,0 idi (p=0,393)(tablo 11). Çalışmadaki 250 yenidoğanın 93'ünün ailesinde atopi öyküsü mevcuttu. Bu 93 yenidoğanın 64 (%68,8)'ünde bronşiolit atağı geçirme öyküsü mevcuttu.

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun ailede atopi öyküsüne göre dağılımı

	Grup		χ^2	p	
	Hasta (n=150)	Kontrol (n=100)			
Ailede Atopi Öyküsü	Hayır	91(60,6)	66(66,0)	0,731	0,393
	Evet	59(39,3)	34(34,0)		

YDGT'li 150 hastanın 79 (%52,6)'unda en az 1 kere bronşiolit geçirme öyküsü vardı. Hastaların ilk bronşiolit geçirme yaşı ortalama $5,2\pm 8,66$ ay olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ilk bronşiolit geçirme yaşı ortalaması ise $4,37\pm 6,6$ aydı. Hasta grubu ile kontrol grubunun ilk bronşiolit atağını geçirdikleri ay yönünden her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,417)(Tablo 12).

Hasta grubunun ortalama doğum haftası $37,13\pm 1,84$ hafta, kontrol grubunun ise $38,28\pm 1,32$ hafta idi (p<0,001)(Tablo 12).

Hasta grubunun ortalama doğum ağırlıkları $3020,03\pm 563,07$ gram idi. Kontrol grubunun ortalaması ise $3159,65\pm 443,39$ gram idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıktı (p=0,030)(Tablo 13). Hastaların YDYB'da yatış süresi ortalama $5,55\pm 4,2$ gün idi (Tablo 12).

Hasta grubu ile kontrol grubunun bronşiolit geçirme sıklığı karşılaştırıldığında hasta grubun %52,6'sı, kontrol grubunun ise % 44,0'ının bronşiolit geçirdiği saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,179). Ortalama bronşiolit atak sayısı ise hasta grubunda $1,46\pm 1,85$, kontrol grubunda ise $1,07\pm 1,53$ idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,071)(Tablo 12).

Hasta ve kontrol grubundaki bronşiolit geçiren hastaların bronkodilatör günlük ihtiyaç düzeyi karşılaştırıldığında hasta grubunun $2,69\pm3,33$ iken kontrol grubunun ortalaması ise $2,1\pm2,68$ idi ve fark anlamlı değildi ($p=0,138$)(Tablo 12).

Bronşiolit nedeni ile ortalama hastaneye yatış sayıları karşılaştırıldığında hasta grubunda yatış ortalaması $0,28\pm0,69$ idi. Kontrol grubunda ise $0,07\pm0,29$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$)(Tablo 12).

Hastanede yatışta antibiyotik kullanım sıklığı oranı karşılaştırıldığında ise hasta grubunda $0,19\pm0,51$ iken, kontrol grubunda $0,08\pm0,34$ idi ve aradaki fark anlamlı idi ($p=0,048$) (Tablo 12).

Tablo 12: Demografik ve klinik özelliklerin gruplara göre dağılımı

	Grup		Test	p
	Hasta (n=150)	Kontrol (n=100)		
Yenidoğanda Yatış Süresi	5,55±4,2	-		
Doğum Haftası	37,13±1,84	38,28±1,32	5,769	<0,001*
Bronşiolit Atak Sayısı	1,46±1,85	1,07±1,53	1,815	0,071
İlk Atağı Geçirdiği Ay	5,2±8,66	4,37±6,6	0,814	0,417
Hastaneye Yatış Sayısı	0,28±0,69	0,07±0,29	3,319	0,001*
Hastanede Antibiyotik Kullanım Sıklığı	0,19±0,51	0,08±0,34	1,987	0,048*
Bronkodilatör Günde Kaç Defa Kullandı	2,69±3,33	2,1±2,68	1,488	0,138
Doğum Kilosu	3020,03±563,07	3159,65±443,39	2,186	0,030*

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir.

Test: Bağımsız Örneklem T Testi

p 0,05 düzeyinde anlamlı kabul edildi.

150 hastanın 29 (%19,3)'unda bronşiolit nedeni ile hastaneye yatış yapılmıştı. Kontrol grubunda ise yatış oranı 100 hastada 6 (%6,0) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ($p=0,003$)(Tablo 13)

Tablo 13: Çalışma grubunun bronşiolit nedeniyle hastaneye yatış oranları

		Grup		χ^2	P
		Hasta (n=150)	Kontrol (n=100)		
Bronşiolit nedeniyle hastaneye yatış durumu	Hayır	121(%80,7)	94(%94,0)	8,859	0,003
	Evet	29(%19,3)	6(%6,0)		

Hasta grubundaki 29 yatışı olan çocuktan 21'ine antibiyotik tedavisi başlanmıştı. En çok tercih edilen antibiyotik grubu ise %38,0 oranıyla ampisilin-sülbaktam'dı. Bu kontrol grubunda ise %33,3 oranında seftriakson idi. Her iki grupta antibiyotik tercihi kıyaslandığında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,207$)(tablo 14).

Tablo 14: Çalışma grubunun hastaneye yatışlarında tercih edilen antibiyotiklerin dağılımı

Antibiyotik grubu	Hasta	Kontrol	x^2	p
Ampisilin Sülbaktam	12(57,1%)	1(16,7%)	7,195	0,207
Klaritromisin	1(4,8%)	0(0,0%)		
Seftriakson	3(14,3%)	2(33,3%)		
Azitromisin	0(0,0%)	1(16,7%)		
Ampisilin	1(4,8%)	1(16,7%)		
Ampisilin-Gentamisin	4(19,0%)	1(16,7%)		

Atak sırasında sistemik steroid kullanım sıklığı hasta grupta %16.0 iken, kontrol grubunda %7,0 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,048). (Tablo 15).

Hasta grubunun profilakside inhaler steroid kullanımı kontrol grubuna göre yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,006). Ayrıca hasta grupta profilakside montelukast kullanım oranı kontrol grubundan yüksekti. (p=0,012)(Tablo 15).

Tablo 15: Çalışma grubunda reaktif havayolu hastalığında ilaç kullanım durumu

		Grup		χ^2	p
		Hasta (n=150)	Kontrol (n=100)		
Atak Sırasında Sistemik Steroid Kullanımı	Hayır	126(84)	93(93)	4,474	0,034*
	Evet	24(16)	7(7)		
Profilakside İnhaler Steroid Kullanımı	Hayır	133(88,67)	98(98)	7,443	0,006*
	Evet	17(11,33)	2(2)		
Profilakside Montelukast Kullanımı	Hayır	132(88)	97(97)	6,316	0,012*
	Evet	18(12)	3(3)		

Veriler n(%) şeklinde gösterilmiştir.

Test: Ki-Kare Testi

p 0,05 düzeyinde anlamlı kabul edildi.

İndisler satır bazındaki farklılıkları gösterir.

5. TARTIŞMA

Tekrarlayan hışıltı veya diğer adıyla reaktif hava yolu hastalığı (RHYH) sanayileşmiş şehirlerde erken çocukluk ve süt çocukluğu çağını etkileyen önemli bir akciğer hastalığı sorunudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre bir yaş altı çocukların %25'ini ve beş yaş altı çocukların yaklaşık %40'ını etkilemektedir (7, 52). Her ne kadar bu çocukların çoğunda şikayetler zaman içinde gerilese de önemli bir kesiminde sonradan astım ortaya çıkabilmektedir (54, 55). Bazı çalışmalar göstermiştir ki BHR astım prognozunu belirlemekte ve astımın ortaya çıkışı için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (57, 58).

Mohammed Golshantafti ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı bir çalışmada YDGT'li olgularda hayatın ileriki dönemlerinde hırıltı ataklarının daha fazla olduğu gösterilmiş ve sezaryen ile doğumlarda YDGT'sinin daha fazla olduğu bildirilmiş (121). 2004 yılında Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 173319 yenidoğanın 2230 (%1.28)'unda YDGT görülmüş. Ve bu hastalar 5-9 yıl boyunca takip edilmiş ve astım ve hışıltı atağı sıklığı YDGT geçiren hastalarda daha fazla saptanmış (122). Birnkrant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; miadında doğmuş ve astım tanısı almış olan ortalama yaşları 4 olan 2137 çocuk hasta grubu ve aynı özelliklere sahip olan, astım tanısı olmayan 2094 kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Çalışma grubunda 126 (%5,9) ve kontrol grubunda 83 (%4,0) YDGT tanısı almış olan hasta saptanmış. Kümülatif astım insidansı % 14,1 olan bu bölgede her iki gruptaki YDGT'li hasta sayıları arasında anlamlı fark saptanmış ve YDGT'nin astım riskini arttırdığı bildirilmiş (50). Bizim çalışmamızda YDGT'li bebeklerin ileriki yaşamlarında reaktif hava yolları hastalıklarının görülme sıklığını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemesek de BHR'nin hasta grubunda kontrol grubundan daha fazla olduğunu saptadık. Çalışmayı yaptığımız ilin sanayileşmiş bir il olmaması, hasta popülasyonumuzun az sayıda olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamış olabilir.

Yenidoğan solunum sıkıntısının en sık bildirilen nedenlerinden biri, YDGT olup, tüm canlı doğumların tahmini % 1-2 'sidir (123). Köksal ve arkadaşlarının 1997-2000 yılları arasında yaptığı bir çalışmada yenidoğan kliniğinde YDGT sıklığı %15,8 olarak bulunmuş, fakat 10 YDYB'a yatan ve solunum sıkıntısı nedeniyle yatışı olan en az üçte birinde yenidoğanın geçici takipsi olduğu bildirilmiş (124). Derbent ve arkadaşları kendi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip ettikleri 3461 bebekte YDGT insidansını %2,4 olarak bildirmişler (125). Rawling ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında canlı doğan bebeklerde YDGT sıklığını 1000 bebekte 11(%1,1) olarak raporlamışlar (126). 1995 yılında 33289 term yenidoğanlar arasında yapılan çalışmada YDGT insidansını %0,57 olarak bildirmiştir (11). Kumar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmaya 4505 bebeği dahil etmiş ve bu bebeklerdeki solunum sıkıntısı oranını %6,7 olarak bildirmişler ve solunum sıkıntısı nedenleri arasında YDGT oranını %42,7 olarak bulmuşlar (1). Demissie ve arkadaşlarının 447963 canlı doğum gibi geniş bir popülasyonda yaptıkları çalışmada YDGT insidansını %2,0 olarak raporlamışlardır (41). Atasay ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada 2169 yenidoğandan 55(%2,5)'inde YDGT rastlanmış ve tüm canlı doğumların içinde YDGT görülme insidansını % 2.53 olarak raporlamışlar (127). Yaptığımız çalışmada YDGT insidansını 4777 canlı doğumda %3,2 olarak saptadık. Bu insidans diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Sezaryen ile gerçekleşen doğumda, bebeğin göğüs kafesi doğum kanalında yeteri kadar sıkışması engellenir. Fetal akciğer sıvısının yeteri kadar atılması azalır ve böylelikle YDGT oluşması için önemli bir risk faktörü meydana gelir. Spontan doğum eylemi olmadan yapılan elektif sezaryen doğumlarda doğum eyleminin neden olduğu hormonal salınımlar da olmayacağı için YDGT oluşma riski artar (36). Mostafa Hefny ve arkadaşları sezaryen ile doğmuş yenidoğanlarda YDGT riskinin, vajinal yöntemle doğmuş kontrol grubuna göre 1.5 kat daha yüksek olduğunu raporlamışlar (38). 29699 yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışmada C/S ile doğanların %3,5'inde, NSVY ile doğanlarda %1,9'unda YDGT saptanmış (128). Asthon ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada YDGT sıklığını NSVY ile doğanlarda % 0.3-3,0 elektif C/S doğumlarda % 0.9-12,0 olarak raporlamışlar (129). Başka bir çalışmada ise YDGT sıklığı C/S ile doğmuş bebeklerde % 3.92, NSVY ile doğmuş bebekler de ise % 0.35 olarak saptanmış. Bizim yaptığımız çalışmada yukarıdaki

çalışmalara benzer şekilde 150 YDGT'li bebeğin %77,3'ü C/S ile doğmuştu. Ayrıca hastanemizdeki 4777 doğumun 3370'i C/S ile doğmuştu ve bunlarda YDGT oranını %3,5 saptadık. C/S ile doğumlarla NSVY ile doğumlar arasındaki YDGT insidansı karşılaştırıldığında bir fark olduğu ortaya çıktı.

Erkek cinsiyet YDGT için bir risk faktörüdür. Akciğer hücre sayısı hakkında fikir veren toplam deoksiribonükleik asit (DNA) sayısı ve sürfaktan sentezi için olması gereken fosfatidilkolin düzeyinin kızlarda erkek cinsiyete göre daha önce arttığı görölmüştür. Bu olay dişi fetusta akciğer matürasyonunun erkek cinsiyetten daha önce tamamlandığını ve sürfaktan yapımının daha önce başladığını göstermektedir. Term dişi farelerde α -ENaC mRNA düzeylerinin erkek cinsiyete göre daha yüksek olduğu saptanmış (42). Tarcan ve arkadaşlarının 67 YDGT vakası üzerinde yaptığı bir çalışmada erkek cinsiyetin YDGT için bir risk faktörü olduğu saptanmış (130). Köksal ve arkadaşlarının 108 YDGT'li hastada yaptıkları çalışmalarında; YDGT gelişimi için C/S doğum, prematürite ve fetal distresle birlikte erkek cinsiyetin de önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiş (124). Birkrant ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada YDGT'sinin yaşamın ileri dönemlerinde RHYH'na dönüşme riskinin erkek cinsiyette daha fazla olduğu bulunmuş (50). İtalya'da 63537 yenidoğan ile yapılan bir çalışmada erkek cinsiyetin YDGT için risk faktörü olduğu hipotezini destekler tarzda bir sonuç elde edilmiş (131). Kasap ve arkadaşlarının çalışmasında erkek cinsiyet, beyaz küre düşüklüğu, hematokrit düzeyi düşüklüğu, ilk 36 saatte solunum sayısının 90'nın üzerinde olması YDGT risk faktörleri olarak bildirilmiş (132). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, YDGT hastalarda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu göröldü. Bunun sebebi α -ENaC kanallarının kız cinsiyette daha fazla ve fetal akciğer sıvısının geri emiliminin kız cinsiyette daha iyi olması olmasıyla ilgili olabileceği düşünöldü.

Solunum sıkıntısının artışındaki diğer önemli bir faktör, gestasyon haftasıdır, gestasyon haftası azaldıkça solunum sıkıntısı insidansı artmaktadır. %7-10 oranında olan preterm doğumların sıklığında son yıllarda belirgin bir artış bildirilmektedir. Preterm bebeklerde RDS, YDGT, ve solunum yetmezliği term bebeklere oranla daha yüksek saptanmış. 34 haftalık bebeklerin % 50'sinde, 35 haftalık bebeklerin % 15,0'inde, 36 haftalık bebeklerin ise % 8,0'inde yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve

yoğun bakım ünitesinde takip edilen geç preterm bebeklerin % 9,0'u erken dönemde solunum yetmezliğinden kaybedilmiş (133). Prematüritenin YDGT için önemli bir risk faktörü olduğu raporlanmıştır (33). Ayrıca, geç preterm bebeklerde solunum komplikasyonları term bebeklerden 4.4 kat daha fazla olduğu belirtilmiş (34). Natile ve arkadaşlarının çalışmasında YDGT'nin %5.8 oranında geç pretermelerde en sık görülen respiratuar distres sebebi olduğunu göstermişler (134). Bizim çalışmamızda hastenemizdeki tüm doğumlardaki prematüre, term, postmatür sınıflaması yapılmadı bununla birlikte literatüle uygun bir şekilde hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun doğum haftasını kontrol grubunun doğum haftasına göre ortalaması daha düşüktü. Prematürlerde YDGT geliştirme riskinin artmasının nedeni muhtemelen ENaC geçişinin immatüritesi, yüzey aktif madde üretimi için katmanlı gövdelerin eksikliği ve genel akciğer epitel immatüritesi nedeniyle olabilir (33).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada her yıl yaklaşık 150 milyon yeni bronşiolit vakası görülmektedir. Bu hastaların 11-20 milyonu (%7-13) hastaneye yatış gerektirmektedir. Tüm dünyadaki bronşiolit vakaların %95'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (135). Bronşiolit, gelişmiş ülkelerdeki çocuklar için önemli bir hastaneye yatış sebebi iken, gelişmekte olan ülkelerde ise ölüm nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bronşiolit daha çok ilk iki yaşta görülse de ilk altı ayda daha fazla görülmektedir. Yapılan bir çalışmada çocukların %80'i en az bir kez RSV ile enfekte olmakta ve bunların yaklaşık %40'ında bronşiolit kliniği görülmektedir. Bunların %1'i hastaneye yatmaktadır (136). Schaubel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 0-4 yaşları arasında astım nedeni ile hastaneye yatışı olan hastaların geriye dönük kayıtları incelenmiş. Çalışmada doktor tanıli astım ile erkek cinsiyet, doğum ağırlığının 1500 gramın altında oluşu, prematürite, RDS Tip-1 ve YDGT arasında ilişki olduğu ve YDGT'li olgularda doktor tanıli astım riskinin 1.36 kat daha fazla olduğu görülmüş. YDGT'li olguların yaşamın ileriki yıllarında astım nedeni ile daha fazla sayıda hastaneye yatışı olduğu bildirilmiş (137). Santtu Heinonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YDGT'li hastaların yaşamın ileriki dönemlerinde RSV nedeni ile hastaneye yatışlarının daha sık olduğunu raporlamışlar. YDGT'de alveolar geri emiliminin bozulmasına ve sodyum kanallarındaki hasardan dolayı RSV patogeneze sebep

olabileceğini düşünmüşler (138). Bizim çalışmamızda bronşiolit kaynaklı hastaneye yatışların sayısına bakıldığı zaman YDGT’li grupta yatış sayısı kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu saptandı. YDGT’nin daha ağır RHYH ile ilişkili olabileceği, takiplerde YDGT özgeçmişine sahip bebeklerin daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini gösterebilir. Bu sonuç özgeçmişinde YDGT tanısı olan hastaların hışıltı atağı ile başvurduğunda daha dikkatli ve daha yakın takip edilmesi gerektiğini gösterebilir.

Akut bronşiolit genellikle viral kaynaklı bir hastalıktır. Respiratuar Sinsiyal Virüs (RSV) olguların %50'sine sebep olmaktadır (139). Hastaların büyük bir kısmı ayaktan tedavi edilebilecek hafif ve orta derecede hastalık geçirmelerine rağmen RSV nedeni ile alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastaların yaklaşık %1'inde hastaneye yatış ihtiyacı olmaktadır (140). Parainfluenza virüsleri, Mycoplasma bazı Adenovirüsler ve bazen diğer virüsler de hastalığa sebep olurlar. Bakterilerin bronşiolite sebep olduğu konusunda kesin bir kanıt yoktur. Fakat Streptokokkus pneumoniae, Pneumocystis carini gibi bazı bakterilerin de neden olabileceği belirtilmiş (141). Çalışmamızda bronşiolit nedeni ile hastaneye yatışı saptanan hastalarımızda yatış sonrası antibiyotik kullanımı kontrol anlamlı derecede farklı bulundu. Bu YDGTli hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlara daha yatkın olabileceğini gösterebilir. Ayrıca hava yollarında meydana gelen hasar bakteriyel enfeksiyona yatkınlık yapmış da olabilir.

2013-2017 yılları arasında 2120 SGA bebek ile yapılan bir çalışmada RDS ve YDGT’de hastaneye yatış oranları SGA’lı bebeklerde doğum ağırlığı normal olanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiş. YDGT oranı SGA bebeklerde %23 iken kontrol grubunda %4,8 olarak belirlenmiş (142). Çukurova üniversitesinde yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı 1500 gramın üstü ve altı olan 507 yenidoğan karşılaştırılmış. 1500 gram üzeri doğanların %6,6’sında YDGT saptamışlar, 1500 gram altı doğanlarda hiç saptanmamış (143). Gündoğdu’nun 1318 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada hem LGA’nın hem de SGA’nın artan YDGT ile ilişkili olduğu bildirilmiş (144). Çalışmaya aldığımız hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında doğum ağırlığı daha düşük olanlarda YDGT insidansını daha fazla bulduk.

Astımlı çocukların ebeveynlerinde veya kardeşlerinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi hastalıkların olması, tüm bu hastalıkların patogeneğinde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Ebeveynlerinden birisi astımlı ise doğacak çocuğun astımlı olma riski % 20 - % 30'larda iken, ebeveynlerinden her ikisinde de astım tanısı mevcut ise bu risk %60-%70'lere kadar ulaşmaktadır (72, 73). Öneş ve arkadaşlarının İstanbul'da 9 yıl arayla astım ile ilgili yaptıkları çalışmada; bu süre içerisinde astım risk faktörlerinin değişmediğini ve ailedeki astım öyküsünün astım için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişler (145). Shohat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğan geçici takipnesi ile takip edilen 58 adet 4-5 yaş arası çocuk ile YDGT öyküsü olmayan aynı yaş grubu kontrol hastaları karşılaştırılmış. YDGT öyküsü olan hastalarda atopi kliniği, birinci derece akrabalarında atopi öyküsü, 2 den fazla hışıltı atağı geçirme öyküsü ve çocukluk çağı astım kliniği kontrol grubu çocuklara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (51). Alper ve arkadaşlarının 7 yaş çocuklarda yaptıkları bir çalışmada ailedeki alerjik hastalık öyküsünün, persistan hışıltı ve astım gelişiminde risk faktörü olabileceği bildirilmiş (146). Çalışmamıza dahil edilen 250 hasta ve kontrol grubu çocukların 93 (%37,2)'ünde ailesinde atopi öyküsü mevcuttu. Literatür ile uyumlu olarak bunların %68,8'inde bronşiolit atağı geçirme öyküsü mevcuttu.

Sistemik glukokortikosteroidler akut astım atak tedavisinde tercih edilen en önemli ve en etkili ilaçlardır. Ağır atakta, orta atakta ve hızlı etkili β_2 agonist grubu ilaç ile yapılan başlangıç tedavisine rağmen semptomlarda gerileme olmazsa veya oral glukokortikosteroid kullanan ve daha eski ataklarda sistemik steroid ihtiyacı olan hafif atakla başvuran vakalarda fayda gösterdiği savunulmuştur (104). Ağır ve kontrol altına alınamayan astım kliniğinde iki haftadan daha uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir (147). Global Initiative for Asthma (GINA) rehberine göre, sistemik kortikosteroidler akut astım atağını hızlıca kontrol altına alması ve relapsı önlemesi nedeniyle 6-11 yaş arası çocuklarda hemen verilmesi gereken bir ilaçtır (56). Bizim çalışmamızda; çalışma grubunun ve kontrol grubunun reaktif havayolu hastalığı geçirenlerinde atak sırasında sistemik steroid kullanımı YDGT'li grupta anlamlı bir şekilde kontrol grubundakilerden yüksekti. YDGT'nin solunum yollarında kalıcı bir inflamatuvar hasar bırakması ve bunun da reaktif havayolu

hastalığı ataklarının daha ağır geçmesine sebep olabileceğini gösterebilir. Dolayısıyla bundan kaynaklı sistemik steroid ihtiyacı daha fazla olmuş olabilir.

Okul öncesi çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında montelukast ile 4 haftalık tedavinin bronşiyal hiperreaktivitede önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiş (148). Reiss ve arkadaşlarının birkaç merkezde yaptığı plasebo kontrollü çalışmasında, hastalara düzenli olarak 3 ay boyunca montelukast ve plasebo tedavisi verilmiş. Montelukast tedavisi verilenlerde astım ataklarında % 31 azalma, semptomsuz gün sayısında % 37 artış saptanmış. Plaseboyla karşılaştırıldığında montelukast alımından 12-24 saat sonra PEF ölçümlerinde ciddi anlamda artışlar görülmüş. Plasebo grubundaki hastalar karşılaştırıldığında montelukast kullanan hastalarda gerektiğinde β_2 agonist kullanım ihtiyacında % 22'lik bir azalma bildirilmiş (149). Knorr ve arkadaşlarının astım tanılı 6-14 yaş arasını kapsayan 336 hasta çocuk üzerinde 8 hafta süreyle yaptığı bir çalışmada, montelukast tedavisi plasebo tedavi ile karşılaştırılmış, günlük gereksinim duyulan β_2 agonist kullanımındaki azalma, astım atağı sayısında azalma, sabah ölçülen PEF'de artış gibi parametrelerde montelukast tedavisinin plaseboya göre daha anlamlı sonuçlar verdiği saptanmış (150). Kendi çalışmamızda YDGT ile takip edilen hastaların ileriki yıllarda montelukast kullanımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede fark olduğu ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlara göre YDGT'li hasta grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede profilaktik montelukast kullanımı ortaya çıktı. Bunun sebebi YDGT'nin solunum yollarında olası hasar bırakması ve hastaların uzun süre semptomları yaşadığı için montelukast ihtiyacı artmış olabilir. YDGT tanılı hastalar reaktif hava yolu hastalığı riski taşıdığı için profilaktik montelukast kullanımı artmış olabilir.

İnhale kortikosteroidler astım için en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. İKS semptomları azaltır, akciğer fonksiyonunu artırır, yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenme ve astımla ilgili hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltır (103). İnhaler steroidler en etkili kontrol sağlayıcı ilaçlardır, bundan dolayı tüm yaştaki astım hastalarında ilk kullanılması önerilen tedavidir. İnhaler steroid, hastalarda astım ataklarını kontrol altına alır, atak sayısını ve acil servise başvurularını azaltır. Bunun yanında hastaların yaşam kalitesinde, solunum fonksiyon testlerinde, bronş aşırı

duyarlılığında düzelmeler meydana gelir (151). 2013 yılında yapılan bir çalışmada orta ve ağır şiddetinde astım atağı geçiren çocuklarda yüksek doz inhale kortikosteroid olarak flutikazon kullanımının sistemik steroid kadar etkili olduğu saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda da YDGT'li tanılı hastaların kontrol grubuna göre daha fazla inhale steroid kullandığı görülmektedir. Anlamli derecede bir fark ortaya çıkmıştır. Bunun nedeni YDGT'li grubun daha fazla bronşiolit atağı geçirmesi ve kliniklerinin daha ağır olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma YDGT'si geçirmiş çocuklarda ileriki yaşlarda bronşiolit atağı geçirme sıklığıyla ilişkisi gösterilemese de bronşiolitten hastaneye yatışları arttırdığı ve atak sırasında sistemik steroid kullanımının, profilakside inhale steroid kullanımının ve profilakside montelukast kullanımının hasta grupta anlamli derecede daha fazla olduğu görüldü. Profilaksi ihtiyacının hava yollarındaki inflamasyon sebebiyle olduğundan YDGT hava yollarında hasarlanma yapmış olabilir. Bu sonuçlar göstermektedir ki YDGT ile takip edilmiş olan bebeklerin yaşamın ileriki yıllarında reaktif hava yolları problemleri ile daha sık ve daha ağır bir klinikle karşılaşabileceği dikkate alınarak daha ciddi takip edilmesi gerektiği kanısı çıkarılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda hastanemizdeki tüm canlı doğumlarda YDGT insidansı %3,2 olarak saptandı. bu sonuç literatürdeki sonuçlara yakındı.
2. YDGT'ni C/S ile doğumlarda NSVY ile olan doğumlardan istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da daha fazla olduğu görüldü.
3. YDGT'nin erkek cinsiyette kız cinsiyete göre daha fazla olduğu belirlendi.
4. YDGT'li grubun kontrol grubuna göre doğum ağırlığı daha düşüktü.
5. Doğum haftası daha düşük olanlarda YDGT insidansı yüksekti.
6. YDGT hastaların ileriki dönemlerinde reaktif hava yollarına daha fazla yakalandığı görülse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
7. Ailesinde atopi öyküsü olanlarda reaktif hava yolları hastalığı görülme insidansı ailesinde atopi öyküsü olmayanlara göre yüksek olarak saptandı.
8. YDGT tanılı hastaların bronşiolit atak sayısında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı. Diğer taraftan YDGT grubun bronşiolit nedeni ile hastaneye yatışı anlamlı şekilde yüksekti.
9. YDGT hasta grubunun hastaneye yatışında antibiyotik kullanım oranını kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık.
10. Atak sırasında sistemik steroid kullanımı, profilakside inhale steroid kullanımı ve montelukast kullanımını hasta grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian journal of pediatrics*. 1996;63(1):93-8.
2. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *American journal of diseases of children* (1960). 111(4):380-5.
3. Bucciarelli RL, Egan EA, Gessner IH, Eitzman DV. Persistence of fetal cardiopulmonary circulation: one manifestation of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics*. 1976;58(2):192-7.
4. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clinics in perinatology*. 1999;26(3):585-99.
5. O'Brodovich H, Hannam V, Seear M, Mullen JB. Amiloride impairs lung water clearance in newborn guinea pigs. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1990;68(4):1758-62.
6. Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):402-9.
7. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergologia et immunopathologia*. 2005;33(5):257-63.
8. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
9. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics in review*. 2008;29(11):e59-65.
10. Kassab M, Khriesat WM, Bawadi H, Anabrees J. Furosemide for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6).
11. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1995;102(2):101-6.
12. Miller LK, Calenoff L, Boehm JJ, Riedy MJ. Respiratory distress in the newborn. *Jama*. 1980;243(11):1176-9.
13. Demirel G, Uras N, Celik IH, Canpolat FE, Dilmen U. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for transient tachypnea of newborn: a randomized, prospective study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(11):1099-102.
14. Askin DF. Noninvasive ventilation in the neonate. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2007;21(4):349-58; quiz 59-60.
15. Coşar H, Bulut Y, Yılmaz Ö, Temur M. The Comparison of Synchronize Intermittent Mandatory Ventilation with Non-synchronised Intermittent Mandatory Ventilation in Newborn with Respiratory Failure and Transient Tachypnea. 2016;3(3):0-.
16. EB, Kasap E, Genç M, Tatar S, Buğday S, Turan GA, et al. Maternal Vitamin D Deficiency May be a Risk Factor for Transient Tachypnea of the Newborn. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2015;25(4):231 - 6.
17. Rawlings JS, Smith FR. Transient Tachypnea of the Newborn: An Analysis of Neonatal and Obstetric Risk Factors. *American Journal of Diseases of Children*. 1984;138(9):869-71.

18. Hansen T. Disorders of the transition. Avery's Diseases of the Newborn. 1998.
19. Rimmer S, Fawcitt J. Delayed clearance of pulmonary fluid in the neonate. Archives of disease in childhood. 1982;57(1):63-7.
20. Swanson JR, Sinkin RA. Transition from Fetus to Newborn. Pediatric Clinics. 2015;62(2):329-43.
21. Aslı M, Eren Ö. yeni doğan geçici takipnesi. yurdakök pediatri cilt 1. 2017:1110.
22. Sahni R, Polin RA. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. Clinics in perinatology. 2013;40(4):645-63.
23. Pitkanen OM. Lung liquid transport components in human perinatal respiratory distress. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2009;98(11):1709-11.
24. Helve O, Pitkanen O, Janer C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. Neonatology. 2009;95(4):347-52.
25. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. Clinics in perinatology. 2012;39(4):769-83.
26. Guglani L, Ryan R, Lakshminrusimha S. Risk factors and management of transient tachypnea of the newborn. Pediatric Health. 2009;3:251-60.
27. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Ramos Garcia PC, Vieira AC, Fiori RM. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. The Journal of pediatrics. 2011;159(5):750-4.
28. Wood J, Thomas I. imaging of neonatal lung disease. journal of american osteopath coll radiol. 2015:4.
29. Milner AD, Vyas H. Lung expansion at birth. The Journal of pediatrics. 1982;101(6):879-86.
30. Hummler E, Horisberger JD. Genetic disorders of membrane transport. V. The epithelial sodium channel and its implication in human diseases. The American journal of physiology. 1999;276(3):G567-71.
31. Cummings JJ, Carlton DP, Poulain FR, Raj JU, Bland RD. Hypoproteinemia slows lung liquid clearance in young lambs. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 1993;74(1):153-60.
32. Wiswell TE, Rawlings JS, Smith FR, Goo ED. Effect of furosemide on the clinical course of transient tachypnea of the newborn. Pediatrics. 1985;75(5):908-10.
33. Derbent A, Tatli MM, Duran M, Tonbul A, Kafali H, Akyol M, et al. Transient tachypnea of the newborn: effects of labor and delivery type in term and preterm pregnancies. Archives of gynecology and obstetrics. 2011;283(5):947-51.
34. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. Pediatrics. 2009;123(1):109-13.
35. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. Seminars in perinatology. 2006;30(1):34-43.
36. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. The New England journal of medicine. 2004;351(25):2581-9.
37. Riskin A, Abend-Weinger M, Riskin-Mashiah S, Kugelman A, Bader D. Cesarean section, gestational age, and transient tachypnea of the newborn: timing is the key. American journal of perinatology. 2005;22(7):377-82.
38. Hefny S, Hashem A, Abdel-Razek A-R, Ayad S. The neonatal respiratory outcome in relation to timing of elective cesarean section at 38 versus 39 week gestation: A single center based study. Egyptian Pediatric Association Gazette. 2013;61:78-82.

39. Chasen ST, Madden A, Chervenak FA. Cesarean delivery of twins and neonatal respiratory disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(5 Pt 1):1052-6.
40. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1998;21 Suppl 2:B79-84.
41. Demissie K, Marcella SW, Breckenridge MB, Rhoads GG. Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics*. 1998;102(1 Pt 1):84-90.
42. Smith DE, Otulakowski G, Yeger H, Post M, Cutz E, O'Brodovich HM. Epithelial Na(+) channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(4 Pt 1):1322-31.
43. Kreda SM, Gynn MC, Fenstermacher DA, Boucher RC, Gabriel SE. Expression and localization of epithelial aquaporins in the adult human lung. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2001;24(3):224-34.
44. Raju TN. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(2):180-7.
45. Hermansen CL. Transient tachypnea of the newborn: common in the nursery, implications for beyond. *Pediatric Health*. 2010;4(4):427-31.
46. Kurl S, Heinonen KM, Kiekara O. The first chest radiograph in neonates exhibiting respiratory distress at birth. *Clinical pediatrics*. 1997;36(5):285-9.
47. Fahri O. Yenidogan gecici tasipnesi. *istanbul nobel tip kitapevi neonatoloji*. 2000:297-8.
48. Kassab M, Khriesat WM, Anabrees J. Diuretics for transient tachypnoea of the newborn. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(11):Cd003064.
49. Liem JJ, Huq SI, Ekuma O, Becker AB, Kozyrskyj AL. Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(1):29-33.
50. Birnkrant DJ, Picone C, Markowitz W, El Khwad M, Shen WH, Tafari N. Association of transient tachypnea of the newborn and childhood asthma. *Pediatric pulmonology*. 2006;41(10):978-84.
51. Shohat M, Levy G, Levy I, Schonfeld T, Merlob P. Transient tachypnoea of the newborn and asthma. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(2):277-9.
52. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Sole D. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):402-9.
53. Ferreira IC, Wandalsen NF. [Prevalence and severity of wheezing in the first year of life in the city of Santo Andre, Brazil]. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2014;32(3):164-70.
54. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(4):661-75; quiz 76.
55. De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G, Forastiere F, Pistelli R, Rusconi F, et al. Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2006;43(8):633-8.
56. Global Initiativefor Asthma. Available from: www.ginasthma.org. 2016(.Global Strategy for Asthma Management and Prevention).
57. Mochizuki H, Shigeta M, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. *Pediatrics*. 2000;106(6):1442-6.

58. Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souef PN. Childhood asthma and increased airway responsiveness: a relationship that begins in infancy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(2):98-104.
59. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2007;56(4):341-8.
60. Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2009;9(3):247-53.
61. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *The European respiratory journal*. 2003;21(6):1050-68.
62. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Repeatability of methacholine challenge in asthmatic children measured by change in transcutaneous oxygen tension. *Thorax*. 1992;47(10):804-8.
63. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-66.
64. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *The European respiratory journal*. 2015;46(3):622-39.
65. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9111):1225-32.
66. Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, Saka G, Gurkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 2001;43(4):286-92.
67. Demir AU, Celikel S, Karakaya G, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in school children from 1992 to 2007 with incidence data. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010;47(10):1128-35.
68. Tomaç N SY. Astım epidemiyolojisi. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Allerji Özel Sayısı* 2
2003:6-16.
69. Öneş Ü GN, Tamay Z. Allerji ve allerjik hastalıklar. *Olcay Neyzi Pediatri Cilt 1, 3 Baskı* 2002:609-47.
70. Andrew H.Liu JDS, Donald Y.M.Leung. Childhood Asthma. *Nelson Textbook of Pediatrics (19 th ed) Philadelphia*. 2015:780-801.
71. Shirakawa I, Deichmann KA, Izuhara I, Mao I, Adra CN, Hopkin JM. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunology today*. 2000;21(2):60-4.
72. Marsh DG, Maestri NE, Freidhoff LR, Barnes KC, Togias A, Ehrlich E, et al. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). Nature genetics*. 1997;15(4):389-92.
73. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature*. 1996;383(6597):247-50.
74. Bavbek S. Allerji- Astım. *Astım Özel Sayısı 2000(Astım Epidemiyolojisi ve risk faktörleri)*.
75. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89(1):21-6.
76. Türктаş H Tİ. astım. *Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1baskı*. 1998.
77. Andrew H.Liu JDS, Donald Y.M.Leung. Childhood Asthma. *Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed) Philadelphia*. 2004:760-74.

78. Steerenberg PA, Van Amsterdam JG, Vandebriel RJ, Vos JG, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999;29(10):1303-8.
79. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(2):314-21.
80. Oh JW. Respiratory viral infections and early asthma in childhood. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2006;55(4):369-72.
81. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(5):1720-45.
82. Karaatmaca B ŞB. Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji. İstanbul: Ada Basın Yayın. 2015(astım).
83. Lloyd CM, Robinson DS. Allergen-induced airway remodelling. *The European respiratory journal*. 2007;29(5):1020-32.
84. Tuncer DA. Çocukluk Çağı Bronşial astmada tanı ve ayırıcı tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997:712-23.
85. Guilbert T MM, Lemanske Jr RF. . Approach to infants and children with asthma. *Middleton's Allergy Principles and Practice Seventh Edition*. 2009:1319-43.
86. CM S. Clinical diagnosis in childhood. *Asthma*. Lippincott-Raven Publishers, . 1997:1415-32.
87. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: filling in the information gaps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(4):740-50.
88. 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(11):946-52.
89. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2003;24(1):19-26.
90. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004;59(11):922-4.
91. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
92. Smith PH OD. In: *Middleton's Allergy Principles and Practice*. . Clinical Significance of Immunoglobulin E 7th eds Mosby 2008:845.
93. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008;100(3 Suppl 3):S1-148.
94. Hamilton RG, Franklin Adkinson N, Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(2):213-25; quiz 26.
95. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-97.
96. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy*. 1999;54 Suppl 49:24-8.
97. Bukstein D, Kraft M, Liu AH, Peters SP. Asthma end points and outcomes: what have we learned? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4 Suppl):S1-15.
98. Volbeda F, Broekema M, Lodewijk ME, Hylkema MN, Reddel HK, Timens W, et al. Clinical control of asthma associates with measures of airway inflammation. *Thorax*. 2013;68(1):19-24.

99. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *The European respiratory journal*. 2000;16(1):150-8.
100. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006;129(3):565-72.
101. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-15.
102. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003;33(11):1506-11.
103. Global Initiative for Asthma. Available from: www.ginasthma.org. 2019(Global Strategy for Asthma Management and Prevention).
104. Bethesda(MD). National Heart Lung & Blood Institute and World Health Organization. Global Initiative for asthma. National Institutes of Health. 2008.
105. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
106. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(2):233-42.
107. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(2):Cd002314.
108. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(5):694-8.
109. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15-26.
110. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005;95(1):66-71.
111. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatric pulmonology*. 2003;36(5):391-8.
112. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics*. 1997;99(5):655-9.
113. Global Initiative for Asthma. Available from: www.ginasthma.org. 2018(Global Strategy for Asthma Management and Prevention).
114. Canbakan S, Çapan N. Astımda kronik tedavi. *T Klin Allerji-Astım*. 2000:90-6.
115. Şekerel B.E KÖ. Çocukluk çağında kronik astma tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997:745-62.
116. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-16.

117. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Paediatric respiratory reviews*. 2013;14(4):234-5.
118. Soyer Ö.U, Şekerel B.E, Dağlı E, Karakoç F (eds). *Astım Patogenezi. Çocuk Göğüs Hastalıkları 1*Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007: 9:63-7.
119. Rodrigo G, Rodrigo C, Pollack C, Travers A. Helium-oxygen mixture for nonintubated acute asthma patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(1):Cd002884.
120. George T Mandy LEW, Melanie S Kim. Incidence and mortality of the preterm infant. *UPTODATE*. 2020.
121. Golshantafti M, Yavari T, Afrand M. Risk of Wheezing Attacks in Infants With Transient Tachypnea Newborns. *Iranian journal of pediatrics*. 2016;26(1):e2295.
122. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Archives of disease in childhood*. 2004;89(10):956-60.
123. Tutdibi E, Gries K, Bucheler M, Misselwitz B, Schlosser RL, Gortner L. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. *Pediatrics*. 2010;125(3):e577-83.
124. Köksal N BY, Durmaz O. Geçici takipneli olguların irdelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002:28.
125. Derbent A, Tatli M, Duran M, Tonbul A, Kafali H, Akyol M, et al. Transient tachypnea of the newborn: Effects of labor and delivery type in term and preterm pregnancies. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283:947-51.
126. Rawlings JS, Smith FR. Transient tachypnea of the newborn. An analysis of neonatal and obstetric risk factors. *American journal of diseases of children (1960)*. 1984;138(9):869-71.
127. Atasay B, Ergun H, Okulu E, Mungan Akin I, Arsan S. The association between cord hormones and transient tachypnea of newborn in late preterm and term neonates who were delivered by cesarean section. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(9):877-80.
128. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(3):439-42.
129. Ashton DM. Elective delivery at less than 39 weeks. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2010;22(6):506-10.
130. Tarcan A AD, Cındık M, Gürakan B. Uzamış Yenidoğanın Geçici Takipnesinde Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2004:13.
131. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Italian Group of Neonatal Pneumology. The European respiratory journal*. 1999;14(1):155-9.
132. Kasap B, Duman N, Ozer E, Tatli M, Kumral A, Ozkan H. Transient tachypnea of the newborn: predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2009.
133. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Jama*. 2000;284(7):843-9.
134. Natile M, Ventura ML, Colombo M, Bernasconi D, Locatelli A, Plevani C, et al. Short-term respiratory outcomes in late preterm infants. *Italian journal of pediatrics*. 2014;40:52.

135. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(12):895-903.
136. Tristram DA, WRBILS, Pickering LK, Prober CG. . . Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (2nd ed), Philadelphia:Churchill Livingstone 2003
- 2003:8.
137. Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 1996;33(4):255-64.
138. Heinonen S, Suvari L, Gissler M, Pitkanen O, Andersson S, Helve O. Transient Tachypnea of the Newborn Is Associated With an Increased Risk of Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2019;38(4):419-21.
139. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama*. 1999;282(15):1440-6.
140. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *American journal of epidemiology*. 1973;98(3):216-25.
141. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği. (Respiratuvar Sinsisyal Virus Enfeksiyonları ve Akut Bronşiolit); Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları;Bursa,. 2001.
142. Çetin K. Retrospective Evaluation of Frequency, Morbidities and Mortality of Low Birth Weight Infants. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 2019.
143. Annagür A, Altunhan H, Arıbaş S, Konak M, Örs R. 1774 Cause of Respiratory Distress in Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Evaluation. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(Suppl 2):A502-A.
144. Gundogdu Z. New Risk Factors for Transient Tachypnea of the Newborn and Childhood Asthma: A Study of Clinical Data and a Survey of Parents. *Cureus*. 2019;11(12):e6388.
145. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006;61(12):1448-53.
146. Alper Z, Sapan N, Ercan I, Canitez Y, Bilgel N. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *American journal of rhinology*. 2006;20(1):53-63.
147. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989;84(5 Pt 1):688-700.
148. Hakim F, Vilozni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest*. 2007;131(1):180-6.
149. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Archives of internal medicine*. 1998;158(11):1213-20.
150. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *Jama*. 1998;279(15):1181-6.
151. Szeffler S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson NF, Bender B, Cherniack R, et al. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *The New England journal of medicine*. 2000;343(15):1054-63.

152. Uluca ÜK, Özlem Gögebakan, Bülent Balaban, Sinan et al. The comparison of early and late effectiveness of systemic and high dose inhaled glucocorticoids in the management of acute asthma attacks in children. Dicle Medical Journal 2013:93.



EKLER

EK-1

Adı Soyadı:

Cinsiyet: K-E

Doğum Tarihi:

Doğum Şekli: C/S-NSVY

Doğum Haftası:

Gebelik Yaşına Göre Sınıflama: Preterm/Term/Postterm

Gestasyon Haftasına Göre Doğum Ağırlığı: AGA/SGA/LGA

Yenidoğanda Yatış Süresi:

Yenidoğanda Antibiyotik: Aldı/Almadı

Yenidoğanda inhale bronkodilatör: Aldı/Almadı

Yenidoğanda ventilasyon desteği: Aldı (cpap-ımv)/ Almadı

YENİDOĞAN SONRASI KLİNİK TAKİP:

Bronşioilit Geçirdi mi: EVET/HAYIR

Bronşioilit Atak sayısı:

İlk Atağı Geçirdiği Ay:

Hastaneye Yatış Sayısı:

Hastaneye yatışında antibiyotik kullanımı ve sıklığı

Hastaneye yatıştaki kullanılan antibiyotik grubu:

Bronkodilatör günde kaç defa kullandı:

Atak sırasında sistemik steroid kullanımı:

Kronik tedavide inhaler steroid kullanımı:

Proflakside inhaler steroid kullanımı:

Proflakside montelukast kullanımı:

Ailede atopi öyküsü:

EK- 2



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 644
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 10.10.2019
Toplantı No : 2019/14
Proje No : 19-KAEK-208

11.10.2019

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Ali GÜL

Etik Kurulumuzun 10.10.2019 tarihli toplantısında görüşülen 19-KAEK-208 kayıt numaralı **"Yenidoğan Geçici Takipnesinin Çocukluk Döneminde Reaktif Akciğer Hastahkları Üzerine Etkisinin Araştırılması"** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk KUTLUTÖRK
Başkan