



## **Hışıltılı (Wheezy) Çocukta Etyoloji, Tanı, Ayırıcı Tanı ve Yardımcı Laboratuvar Yöntemleri**

*Prof. Dr. Haluk Çokuğraş*

Wheezing (hışıltı) küçük havayollarında daralmayı gösteren, çoğunlukla ekspiratuvar, bazen iki zamanlı duyulan, genellikle ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği ve çıplak kulakla da işitilebilen ince ısığa ya da kedi hırıltısına benzer müzikal bir sestir. Wheezing çocuklarda en sık rastlanan semptomlardan biridir. Değişik çalışmalar 1 yaşından küçük çocukların %10-15'inin, 5 yaşından küçüklerin ise %25'inin en az bir kez hışıltı ile birlikte seyreden bir solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışıltının kümülatif prevalansı %15-32 arasındadır.<sup>1</sup> Türkiye'de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada kümülatif wheezing prevalansı %15.1 olarak bulunmuştur.<sup>2</sup> Astım bronşiyale ve bronşiyolitin en karakteristik bulgusu olmasına karşın, wheezingin pek çok başka nedeni olabilir. "Her çocuğun astım tanısı almaksızın yaşamının herhangi bir döneminde bir veya iki kez hışıltılı bir hastalık geçirmeye hakkı vardır." Bununla birlikte yaşamın özellikle ilk 1-3 yaşlarında yineleyen hışıltı atakları olan çocuklarda tanı koymak çoğu kez güç olmaktadır. Bunun en önemli nedeni astımın tanısında yararlanılan deri testleri ve solunum fonksiyon testleri gibi yardımcı yöntemlerinin bu yaşlarda teknik olarak uygulanma zorluğu ve hastalığın doğal seyri- nin önceden kestirilememesidir. Çocukluk döneminin ilk yıllarında geçirilen hışıltılı hastalık ile sonradan gelişecek astım arasındaki ilişki günümüzün en fazla araştırılan ama henüz tam olarak çözümlenememiş konularından birisidir.

Wheezingin en sık nedenlerinden olan astım çocuklarda sıklıkla allerjik kökenli bir hastalıktır. Hastalarda genellikle başka allerjik hastalıklar da var-

dır ve çocuğun aile öyküsünde allerjisi olan başka kişiler saptanır. Bronşiyolit ise bronşiyollerin viral etkenlerle ve en sık olarak da respiratuar sinsisyal virüs (RSV) ile oluşan akut bir inflamasyondur. Öncesinde bir-iki gün süren bir üst solunum yolu infeksiyonu bulguları olabilir. Nazofarinks salgılarında RSV ya da başka virüslerin gösterilmesi tanıyı doğrular. Gerek klinik, gerekse de laboratuvar tetkikleriyle iki hastalığı birbirinden ayırmak güçtür. Ayrıca tartışmalı bir konu olmakla birlikte, yineleyen bronşiyolit hecmeleri astım gelişmesine neden olabilmektedir. Mikoplazma infeksiyonları başta olmak üzere, bazı solunum yolu infeksiyonlarında, viral pnömonilerde, miyokarditte, kistik fibroz, bronşiektazi ve gastroözofageal reflü gibi hastalıklarda wheezing duyulabilir. Alt solunum yollarına ulaşan yabancı cisimler de wheezing nedeni olabilir.

Hışiltının en sık nedeninin astım bronşiyale olmasına karşın, yenidoğan döneminde ortaya çıktığında kistik fibroz gibi bir kalıtsal hastalık ya da doğumsal bir anomaliyi öncelikle düşünmek gerekir. Uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan preterm bebeklerde de bronkopulmoner displazi (BPD) hışiltı nedeni olabilir. Hışiltının çocuklarda sık rastlanan nedenleri ve kolaylaştırıcı faktörler Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Wheezing astımın en belirgin semptomu olmakla birlikte, wheezing olmasına karşın astım tanısının ilk planda düşünülmemesi gereken durumlar Tablo 3'de belirtilmiştir.

Hışiltılı çocuğun değerlendirilmesinde en önemli unsurlar hışiltının başlangıç yaşı, rekürren ya da kronik gidişli olması, beraberinde ateş, gelişme geriliği, göğüs deformitesi, çomak parmak gibi bulguların bulunması, ailesel allerji öyküsü ve bronkodilatatör tedaviye yanıt alınıp alınmamasıdır. Hışiltılı çocuk ile ilgili klinik bulgular başka bir bölümde ele alınmıştır.

**Tablo 1.** *Daha önce sağlıklı olan süt çocuklarında wheezingin nedenleri*

---

- Bronşiyolit
  - Viral pnömoni
  - Yabancı cisim aspirasyonu
  - Allerjik reaksiyon
  - Toksik reaksiyon
  - Havayoluna dıştan bası (mediastinal kitle, lenfadenopati)
  - Viral miyokardit (konjestif kalp yetersizliği)
-

**Tablo 2.** *Süt çocuklarında wheezinge neden olan hazırlayıcı faktörler*

• Bronkopulmoner displazi	• Kistik fibroz
• Nöromusküler hastalıklar	• Reaktif havayolu hastalığı
• Gastroözofageal reflü	• Bronşiektazi
• Silyer diskinezi sendromu	• İmmun yetersizlikler
• Anatomik defektler	
- Kardiyovasküler (Konjenital kalp defektleri, damar halkaları)	
- Hava yolu defektleri (Trakea-özofageal fistül, akciğer kistleri, amfizem)	

**Tablo 3.** *Wheezing olmasına karşın öncelikle astımı düşündürmeyen durumlar*

1. Yenidoğan döneminde başlayan hışiltı
• Kistik fibroz
• Doğumsal anomaliler
• Damar halkası
• Trakeoözofageal fistül
• Akciğer kisti
• Mediastinal lezyonlar
• Doğumsal kalp anomalisi
• BPD
2. Akciğer grafilerinde infiltrasyon ve ateş (Tüberküloz, mikoplazma pnömonisi)
3. Gelişme geriliği, çomak parmak, göğüs deformitesi (Kistik fibroz)
4. Bronkodilatatörlere kötü yanıt, semptomlarda artma (GÖR)
5. Sürekli wheezing
6. Lokalize wheezing, grafide unilateral havalanma artışı (Yabancı cisim aspirasyonu)

Yaşamın ilk yıllarında hışiltılı olan çocukların ileride astımlı olup olmayacağı çok tartışmalı bir konudur. Bu konuda yapılan çalışmalar erken çocukluk döneminde en azından üç farklı wheezing fenotipi olduğunu ve bunlardan özellikle kuvvetli kişisel ve ailesel atopi öyküsü olan çocuklarda wheezingin

Tablo 4. Wheezing tipleri

	Erken-geçici	Persistan	Geç
<b>Başlangıç</b>	ilk üç yaş	ilk üç yaş	3-6 yaş
<b>Risk faktörleri</b>	Hamilelikte sigara Genetik yatkınlık Dar solunum yolları	Atopik yapı Maternal astım Ekzema	Atopi yok
<b>Solunum fonksiyonları</b>	Başlangıçta bozuk	Başlangıçta iyi	6 yaşına dek iyi
<b>Tetik çeken faktörler</b>	Viral infeksiyonlar	Viral infeksiyonlar	Hava yolu tonusu kontrolü bozuk
<b>Bronş hiperreaktivitesi</b>	Yok	Var	Başlangıçta var
<b>Prognoz</b>	6 yaşında asemptomatik	11 yaşında %84 semptomatik Solunum yollarında kalıcı hasar olabilir	11 yaşında %34 semptomatik

persiste etme eğiliminin daha kuvvetli bir olasılık olduğunu düşündürmektedir (Tablo 4).<sup>3-6</sup> Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada wheezing ataklarının erken başladığı atopik çocuklarda ileriki yaşlarda astım geliştiği ve bu çocuklarda astıma özgü inflamasyon bulgularının büyük ölçüde ortaya çıktığı elektron mikroskopu çalışmaları ile gösterilmiştir.<sup>7</sup>

### BRONŞİYOLİTTE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Erken çocukluk döneminde hışıltının en sık nedenlerinin başında bronşiyolit gelmektedir. Bronşiyolite genellikle 2 yaştan küçük ve en sık olarak 2-7 aylık süt çocuklarında rastlanır. İki yaşın altındaki çocuklarda bronşiyolitin en sık nedeni RSV'dür ve olguların %50-90'ından sorumludur.<sup>8-10</sup> Süt çocuklarında görece az oranda parainfluenza ve adenovirüsler, daha büyük çocuklarda ise rhinovirüs ve adenovirüsler bronşiyolit oluşumunda etkendirler.<sup>8-10</sup>

RSV, orta boyda, membrana bağlı bir RNA virüsüdür. İnfekte olan hücrelerin sitoplazmalarında gelişip, plazma membranından tomurcuklanma ile olgunlaşır. Parainfluenza ve kabakulak virüsleri ile beraber *Paramyxoviridae* ailesinden bir virüs olmakla birlikte ayrı bir cins olarak pnömovirüsler olarak da sınıflandırılırlar.

RSV'ye bağı bronşiyolit, 2 yaş altındaki çocukların yılda %6-10'unu etkiler. Bronşiyolitli hastaların çoğu hastalığı hafif geçirdiği halde, 1 yaş altındaki süt çocukların %1-2'sinde bronşiyolit hastaneye yatırılmayı gerektirecek şiddettedir.<sup>8,11</sup>

Bronşiyolit ve astımın erkek çocuklarında daha sık gözleendiği ve ciddi seyrettiği bildirilmiştir. Erkek çocuklarında solunum yollarının çapının, akciğer hacmine oranının kızlara göre daha dar olması hastalığın erkek çocuklarda daha çok görülme nedenini açıklayabilmektedir.<sup>8-10</sup>

Okul çağında kardeşi olanlar, başka bir nedenle hastanede yatanlar, kalabalık şehirde yaşayanlar veya kreşlerde bulunan süt çocukları atak geçirme şansı yüksek olan riskli gruplardır. Bazı gözlemciler, sosyoekonomik durumu, RSV bronşiyolitinin şiddetini ve oluşma riskini etkileyebildiğini göstermişlerdir. 1 yaşın altındaki süt çocuklarında RSV hastalığı için hastaneye yatırılma oranı şehirlerde 10/1000, kırsal kesimde 1/1000'dir. Sosyoekonomik durumu kötü ailelerde anne sütü ile beslenme sıklığının az olmasının bronşiyolit sıklığını ve şiddetini etkilediği düşünülmektedir. Yaşamın ilk 4 ayında anne sütü ile beslenme, RSV'üne ve wheezinge yol açan diğer solunum yolu patojenlerine karşı korunmada önemlidir.<sup>10</sup>

Pasif sigara içimine maruz kalma, özellikle de anne sigara içiyorsa süt çocuğu için bir risk faktörüdür.<sup>8-10</sup> Çin'de yapılan bir çalışmada pasif sigara içiminin ve formüle mamalarla beslenmenin ilk 18 ayda hastaneye yatırılmayı gerektirecek solunum yolu hastalığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Odunla ısınan evlerde yaşayan çocuklarda bronşiyolit oluşma riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>10</sup>

Bazı anatomik ve fizyolojik nedenler süt çocuğunda viral enfeksiyonlar sırasında havayolu obstrüksiyonu gelişmesinde katkıda bulunabilmektedir: Relatif olarak artmış periferik havayolu direnci, erken hava yolu kapanması ile azalmış elastik esneme basıncı (recoil), ventilasyonun kollateral kanallarının yetersizliği, diafragmanın mekanik olarak yetersiz fonksiyonu ve göğüs kafesinin stabil olmayışı bu etkenlerin başlıcalarıdır.<sup>11</sup>

Atopi virüsün uyardığı wheezingin oluşmasında hazırlayıcı rol oynayabilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının herediter olup olmadığı ve bronşiyolitten önce mi yoksa sonra mı oluştuğu tam netlik kazanmamıştır.<sup>9,12,13</sup>

RSV enfeksiyonundan en sık 1 yaşın altındaki süt çocukları etkilenmektedir ve yaşın artması ile insidansta bir azalma gözlenir. Tersine, okul çağında-

ki çocuklarda wheezingin en sık nedeni Rhinovirüs ve *Mycoplasma pneumoniae*'dir. *Mycoplasma pneumoniae* adolesanlarda wheezing epizodlarının %50'sinden daha fazlasından sorumludur. Parainfluenza tip 1 ve 3, tüm virüse bağlı wheezing epizodlarının %26'sından sorumludur ve RSV'den sonra ikinci sıklıkta infeksiyon nedenidir.<sup>10,11</sup> Nozokomiyal bronşiyolit özellikle RSV ile sıktır. RSV epidemileri döneminde 1 haftadan fazla hastanede yatanlarda infeksiyon oluşma riski %45 iken, dört haftadan daha uzun süre hastanede yatanlarda yatma süresinin uzamasıyla %100'e ulaşır.<sup>10</sup>

### **BRONŞİYOLİTTE PATOGENEZ VE PATOLOJİ**

RSV, infekte kişilerden kapalı yerlerde çok sayıda damlacıkla doğrudan veya kontamine eşyalarla bulaşır. RSV'nün ağız ya da burnu infekte etmesinden sonra kuluçka dönemi 2-8 gündür.<sup>9,10,14</sup> Solunum yolunda virüsün replikasyonu respiratuar epitelde değişiklikler oluşturur. Solunum yolunun tutulması, hücre membranlarının füzyonu, intrasellüler köprüleşme ve özellikle sinsitya (mültinükleer dev hücre) oluşturarak virüsün hücreden hücreye geçmesiyle olmaktadır. Solunum yollarının viral invazyonundan sonra replikasyonu takiben hücre ölümü ve sonunda nekroz gerçekleşir. Konak bu değişikliklere mononükleer infiltrasyonla karakterize peribronşial değişimlerle cevap verir. Virüsün uyardığı wheezingin klinik bulgulara temel oluşturan ana patofizyolojik olaylar, bronşiyollerdeki hava akımının kısmi obstrüksiyonu, mukosa hücrelerindeki şişme ile uyumlu lümen bulguları, intralüminal sekresyonlar, submukozal ödem ve inflamatuvar hücrelerin peribronşial infiltrasyonlarıdır. Bronkospazmın, havayolu obstrüksiyonuna katkısının derecesi iyi bilinmemektedir. Fizyolojik bulgular, akciğerlerin aşırı havalanması, artmış havayolu direnci ve azalmış kompliansı içerir. Bunların tümü solunum işinde artma ile sonuçlanır.<sup>8-10</sup>

Bronşiyolitli süt çocuklarında, özellikle havayolu çapının küçük olması ve kollateral ventilasyonun iyi gelişmemiş olması nedeniyle mukusa bağlı havayolu obstrüksiyonu meydana gelebilir.

### **BRONŞİYOLİTTE TANI**

Bronşiyolit, klinik bir tanıdır. Destekleyici ve doğrulayıcı laboratuvar testleri, göğüs filmleri, tedaviyi seçmede olduğu kadar tanıda da yararlıdır. Laboratuvar testlerinin sonuçları klinik gidişi izlemede ve komplikasyonların saptanmasında değerlidir. Bronşiyolitte etyolojik ajanın kesin tanısı, hızlı antijen

tarama, hücre kültüründe virüs izolasyonu veya serolojik analizler kullanılarak yapılabilir. Viral bir etkeni saptamak için kullanılan florasan antikor testleri veya ELİSA, bir epidemi başlangıcında ya da ciddi hasta bir çocukta zaman kaybını önler ve hücre kültüründe virüs izolasyonu gibi pahalı tetkiklere gerek kalmaz. RSV antijeni için solunum yolu sekresyonları enzim immunasay (EIA) veya immunoflorasanla direkt olarak incelenebilir. Sonuçların değerlendirilmesinde EIA için spektrofotometre ve immunflorasan için bir florasan mikroskop gereklidir.

Göğüs filmi, bronşiyolit nonspesifik özelliklerini gösterir. Bulgular normalden, aşırı havalanma, atelektazi ve konsolidasyona kadar değişen geniş bir yelpaze içerisinde değişkenlik gösterebilir. Diafragma aşağı itilme, interkostal aralıklarda genişleme, hiler yapılar azalma gözlenir. Bazı süt çocuklarında yaygın aşırı havalanma ile birlikte interstisyel pnömoni görülür. İnterstisyel değişiklikler genellikle 7-10 günde düzelerken, konsolidasyon alanlarında düzelme daha yavaştır.<sup>8-10</sup>

Virüs ajanların tanısında kullanılan metodlar, hücre kültürlerinde nazofarengeal sekresyonlardan virüs izolasyonu, eksfoliy nazofarengeal sekresyonlardan virüs izolasyonu, eksfoliy nazofarengeal epitelyal hücrelerde immunflorasan boyamayla viral antijenlerin araştırılması ve nazofarengeal sekresyonlarda viral antijenlerin enzim immunasay (EİA) ile tayinini içerir.

Virüs izolasyonu en güvenilir yöntemdir ve diğer araştırma metodları ile karşılaştırıldığında altın standart olarak kabul edilir.<sup>15-17</sup> Kültürün en önemli dezavantajı etkenin görülebilmesi için 4-6 gün arasında bir süreye ihtiyaç göstermesidir.

Nazofarengeal epitelyal hücrelerin immunflorasan boyanması, etkenin hızlı tanısı amacıyla viroloji laboratuvarlarında en sıklıkla kullanılan tekniktir. İmmunflorasan teknik yayınlanan çalışmalarda kültürle karşılaştırıldığında, %72-97 arasında duyarlılık ve %69-99 arasında özgüllük ile oldukça güvenilirdir.<sup>18</sup>

İmmunflorasan işlemler, örneği aldıktan sonra 2-5 saatte sonuçlanır. İmmunflorasan testin duyarlılığı örneğin kalitesine, kullanılan antiseruma ve çalışanların deneyimlerine bağlıdır.<sup>16,17,19</sup>

Nazofarengeal örneklerde viral antijenlerin araştırılması için enzim immunasay (EİA)'de kullanılmaktadır. EİA işlemi, 15 dakika - 5 saat arasında so-

nuçlanır, yaşamayan virüsleri tesbit eder ve kolayca otomatize edilir ve immunflorasandan daha az teknik beceri gerektirir. Yayınlanmış çalışmalarda virüs kültürü ile karşılaştırıldığında, bu testlerin duyarlılığı %53-100 arasında, özgüllük ise %80-100 arasında bulunmuştur.<sup>18-20</sup>

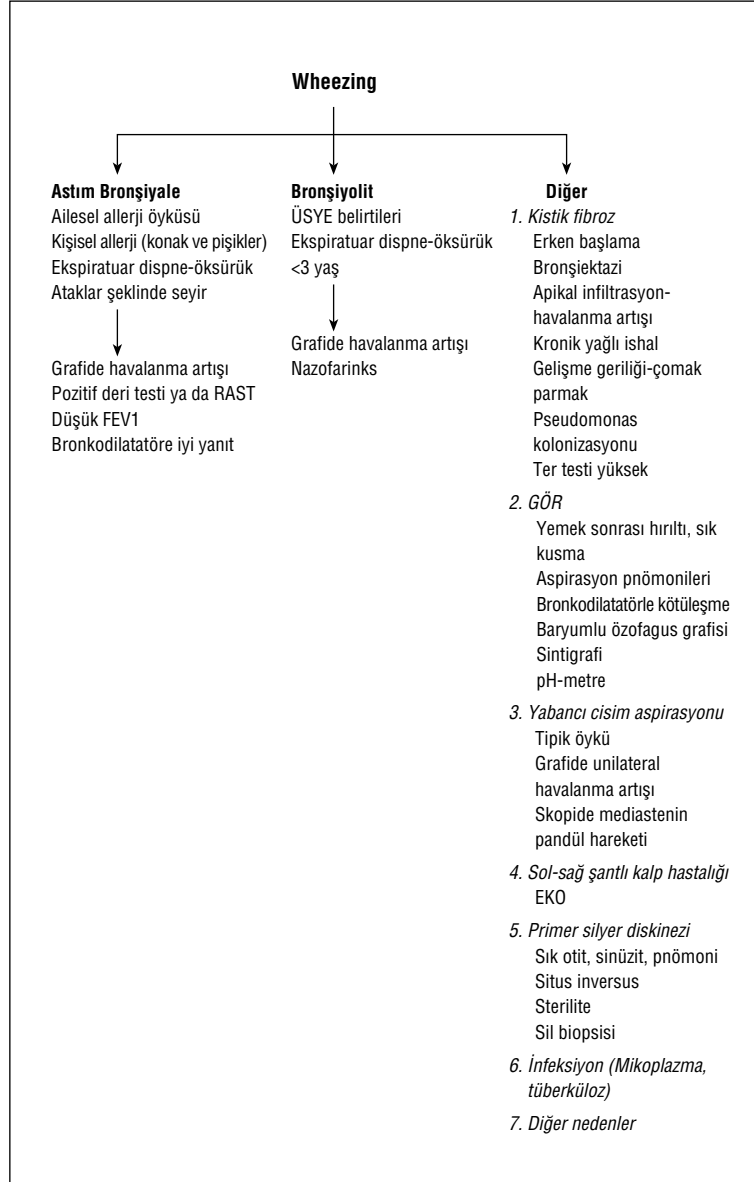
### **BRONŞİYOLİTİN AYIRICI TANISI**

Bronşiyolit ayırıcı tanısında süt çocuklarında wheezing nedenleri düşünülmelidir (Tablo 1 ve 2). İyi bir anamnez ve fizik muayene doğru tanı için genellikle yeterlidir.

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ilk ya da ikinci kez bronşiyolit geçiren 40 süt çocuğu ile aynı yaşlarda üst solunum yolu infeksiyonu olan 15 sağlıklı 15 çocuktan oluşan kontrol grupları prospektif bir çalışma ile izlendi. Çalışmada bronşiyolite zemin hazırlayan risk faktörleri ile ECP ve triptaz değerlerinin astım tanısını öngörmede yeri araştırıldı. Sonuç olarak ECP değerinin yüksekliği ile erken dermatitin, sık wheezing atağı geçiren çocukların belirgin bir özelliği olduğu görüldü (  $p < 0,0001$  ).<sup>21</sup>

*Gastroözofageal reflü (GÖR)*, özellikle ilk yaşlarda yineleyen öksürük, hırıltı ve aspirasyon pnömonilerine yol açarak hışıltılı bebeklerin ayırıcı tanısında önemli bir sorun oluşturmaktadır. Beslenmeden sonra oluşan hışıltı, sık kusmalar, belirgin gece semptomları ve bronkodilatatör tedavi ile kötüleşme GÖR için özellikle uyarıcı olmalıdır. GÖR tanısında en güvenilir yöntem pH-metre ile özofagus alt ucundaki pH değişikliklerinin 24 saat süre ile kaydedilmesidir.<sup>22,23</sup>

Kliniğimize 1996-1999 tarihleri arasında, "hışıltılı bebek" tanısıyla yatırılan ve yaşları 4 - 20 ay arasında değişen (ortalama: 12 + 8 ay) 109 çocuğa pH-metre uygulanmış, olguların %21.1'ine (n: 23) GÖR tanısı konarak tedavi altına alınmıştır. Antireflü tedavi başlanan 23 hastanın 14'üne (%61), bir yıl sonra ikinci bir pH-metre uygulandığında reflü indeksinin, total reflü süresinin, total reflü sayısının, en uzun reflü süresinin ve 5 dakikayı geçen reflü süresinin ilk uygulamaya göre anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. İzlemde tedavi altına alınan bebeklerin hışıltılarında belirgin derecede azalma olduğu görülmüştür.<sup>24</sup> Hışıltılı bebeklerin ayırıcı tanısında GÖR mutlaka düşünülmelidir, medikal tedavi ve konservatif önlemlerle GÖR'e bağlı hırıltı atakları büyük ölçüde önlenebilmektedir.<sup>22,23</sup>



Şekil 1. Wheezing'in ayırıcı tanısı

Ayrırcı tanıda altta yatan olası bir immun yetersizliği tanımak için immunoglobulin düzeylerinin ve IgG subgruplarının ölçülmesi, alfa 1 antitripsin düzeyi, yabancı cisim şüphesi olan olgularda bronkoskopi, kistik fibroz ekarte etmek için ter testi, radyolojik incelemeler (akciğer grafileri, gerekirse tomografi, HRCT), tüberkülin testi, damar anomalisini ekarte etmek için EKO ve/veya MR-anjio gibi testler gerekebilir. Olası konjenital kalp anomalileri EKO ile ayırt edilebilir.

Allerjik bir etyolojiyi araştırmak özellikle yüklü aile öyküsü olanlarda gereklidir. Üç yaşından küçük çocuklarda deri testlerinin güvenilirliği kısıtlı olduğundan, bu yaş grubunda seçilmiş allerjenler için RAST testinden yararlanılabilmektedir. Hışiltılı çocuğun ayrırcı tanısında akla gelmesi gereken hastalıklar ve tanı koymada yararlı bazı klinik bulgular ile laboratuvar yöntemleri Şekil 1'de sematize edilmiştir.

Sonuç olarak hışiltı küçük çocuklarda sık rastlanan bir semptomdur. Sıklıkla nedeni bronşiyolit olmakla birlikte bunu süt çocuğu astımından ayırmak güç olabilir. GÖR, yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibroz, immun yetersizlik gibi wheezingin daha az rastlanan ama hiç de nadir olmayan nedenleri de araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 522-529
2. Türктаş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World asthma meeting. 9-13 Aralık 1998 Barselona/ İspanya. *Eur Respir J* 1998 ; (Suppl 29): 52.
3. Martinez FD. Asthma phenotypes. Wheezy infants and wheezy children. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 25-33.
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Eng J Med* 1995; 332: 133-138.
5. Martinez FD, Morgan W, Wright AL, et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Eng J Med* 1988; 319: 1112-1117.
6. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 4: 24-28.
7. Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin İ, et al. Ultrastructural examination of bronchiale biopsy specimens from the children with moderate asthma bronchiale. *Thorax* 2001; 56(1): 25-29.
8. Orenstein D. Bronchiolitis in: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (Eds) Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, 15.ed. Philadelphia 1996; 1211-1213
9. McIntosh K. Respiratory Syncytial virüs. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (Eds) Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996 ; 904-906.
10. Payne CB. Bronchiolitis, in: Hilman B (ed.) Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment. WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 205-218.
11. Caliguiri L, Skoner D. The wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35(5): 1011-1030

12. LeSouef P. Genetic of Asthma: What do we need to know? *Pediatr Pulmonol* 1997; 15: 3-8
13. Martinez FD. Definition of pediatric asthma and associated risc factors. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15: 9-12.
14. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. İn: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.) Principles of Infectious Diseases Churchill Livingstone Inc. New York 1995; 1501-1519.
15. Dennehy PH. Rapid diagnosis of viral respiratory infections, in: Hilman B ed. Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment. WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 123-131.
16. Balfour-Lynn IM, Girdhar DR; Aitken C. Diagnosis respiratory virus by nasal lavage. *Arch Dis Child* 1995; 72:58-59
17. Pednault L, Robillard L, Turgeon JP. Validation of Respiratory Syncytial Virus Enzyme İmmunassay and shell vial assay results. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2861-2864.
18. Koller DY, Wojanoroski C. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *Allergy Clin İmmunol* 1997; 99: 752-756
19. Barnes D. Comparison of nasal brush and nasopharyngeal aspirate tecniques in obtaining specimens for detection of respiratory syncytial viral antigen by immunoflouescence. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:5 98-601.
20. Krilov K et al. Evaluation of rapid diagnostic test for Respiratory Syncytial Virus: Potential for bed side diagnosis. *Pediatrics* 1994; 93: 903-906.
21. Ballı Ş. Bronşiyolitli çocuklarda astım gelişimini öngörmede eozinofilik katyonik protein ve triptaz düzeylerinin yeri. Uzmanlık tezi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2000.
22. Dodge J. Gastro-oesophageal reflux in infants. *Acta Paediatr* 1999; 88: 359-70.
23. Orenstein S. Gastroesophageal reflux. *Pediatr Rev* 1999; 20(1): 24-28.
24. Çokuğraş H, Akçakaya N, Camcıoğlu Y., et al. Hırılılı bebeklerde gastroözofageal reflü sıklığı. Astma ve Allerjik Hastalıklar Kongresi. 8-10 Eylül 1999 Özet kitabı P:21.