

Hışiltı Fenotipleri Tanınabilir mi?

Demet Can ©

Can Phenotypes be Recognized?

ÖZ

Astımın fenotip ve endotiplerinin tanımlanması, başta kişiselleştirilmiş tedavi olmak üzere pek çok yarar sağlamıştır. İnfanıl astım olarak da bilinen okul öncesi hışiltı da fenotipleri belirlemek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle doğum kohortlarının ileri yaş sonuçlarının elde edilmesi ile fenotipler ve prognozları konusunda bilgilerimiz artmıştır. Bu derlemede, okul öncesi hışiltı fenotiplerini ayırt etmemizi sağlayacak klinik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: fenotip, okul öncesi hışiltı, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Identification of phenotypes and endotypes of asthma has provided countless benefits, primarily in individualized therapy. Numerous studies have been conducted to identify phenotypes of preschool wheeze which is known as infantile asthma. Our level of knowledge on phenotypes and their prognosis has strongly improved especially after the availability of the advanced age results of birth cohorts. In this review, our aim was to identify clinical features that will help to differentiate between phenotypes of preschool wheeze.

Keywords: phenotypes, preschool wheeze, differential diagnosis

Alındığı tarih: 01.12.2018
Kabul tarihi: 28.02.2019
Online Yayın tarihi: 06.12.2019

Demet Can
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk İmmunolojisi ve
Allerji Hastalıkları Bilim Dalı,
Balıkesir - Türkiye
✉ ddcn15@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-1258-9348

GİRİŞ

Astımın heterojen bir hastalık olduğu, bir şemsiye gibi altında pek çok alt tipi barındırdığı kabul edilmektedir. Astımda altta yatan patogeneze aynı olmadığı halde, aynı klinik bulguları gösteren, aynı tetikleyiciler ile ortaya çıkan, tedaviye aynı yanıtı veren hastaların oluşturduğu kümeler, fenotip olarak adlandırılmaktadır. Başka bir deyişle hastalığın gözlenebilir ve ölçülebilir karakteristikleri fenotipi oluşturmaktadır. Buna karşın klinik özellikleri birebir aynı olmasa da aynı patogeneze sahip alt tipler ise endotip olarak sınıflandırılmaktadır. Endotiplerde alttaki mekanizma aynı olduğu için ortak bir biyobelirteç bulmak olasıdır (1-3).

Astım önceleri intrensek/ekstrensek daha sonraları allerjik/nonallerjik ya da atopik/nonatopik sınıflandırılmakta iken, günümüzde pek çok fenotip tanımlanmıştır (Şekil 1). Günümüzde esas olarak Tip2/ eozinofilik astım (erken başlangıçlı allerjik astım, geç başlangıçlı eozinofilik astım, Aspirin ile tetiklenen astım, alevlenme eğilimli astım) ve Non Tip2/Non

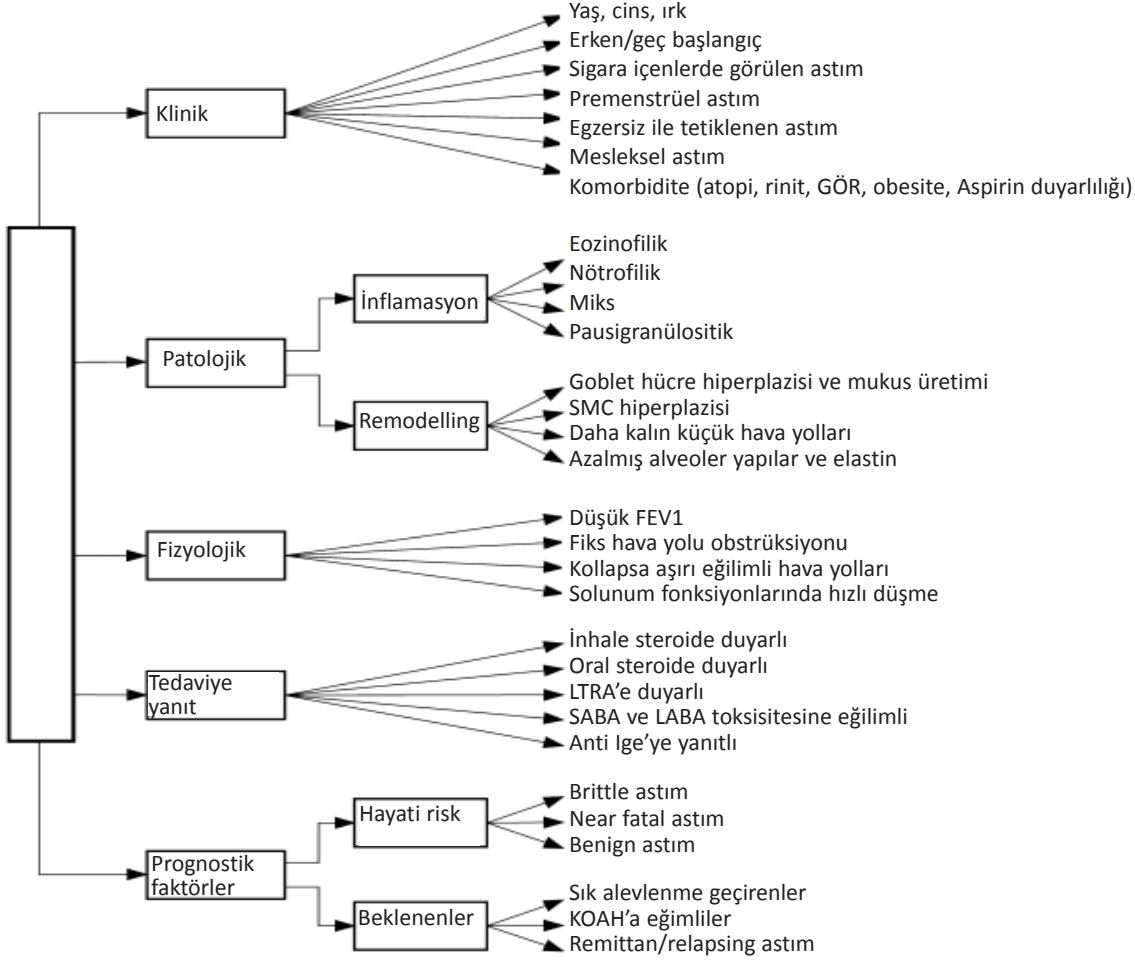
eozinofilik astım olarak ikiye ayrılmaktadır. Çocukluk çağı astımı da benzer şekilde eozinofilik inflamasyonun ön planda olduğu Tip2 (Th2 tipi sitokinlerin yüksek olduğu) astım ve eozinofilik inflamasyonun daha az olduğu non Tip 2 astım olarak ayrılmaktadır (2,4,5).

Astımın en sık görüldüğü yaş grubu okul öncesi çocuklardır. Bu dönemde akut bronşiyolit, okul öncesi hışiltı ve astım olmak üzere 3 farklı hastalık benzer klinik özellikleri nedeni ile iç içe geçmektedir. Avrupa rehberleri ilk hışiltı atağını akut bronşiyolit olarak kabul ederken ABD rehberleri ilk atak şartını koşmadıkları için okul öncesi epizodik hışiltı ile akut bronşiyolit üst üste gelebilmektedir. Bu durumda eğer çocuk 1 yaşından büyükse, dinlemekle raller duyulmuyor yalnızca hışiltı duyuluyorsa, hışiltı rekürren ve epizodik karakterde ise, kişisel ya da ailesel atopi öyküsü varsa ve en önemlisi bronkodilatöre yanıt veriyorsa akut bronşiyolit değil okul öncesi hışiltı olarak kabul edilmelidir (6).

Okul öncesi dönemde tekrarlayan hışiltı atakları ile karşımıza gelen bir çocuğun prognozu yani astım olarak yaşamına devam edip etmeyeceği önemli bir

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Şekil 1. Astımda fenotiplerin dağılımı¹.

sorundur. O nedenle başta doğum kohortları olmak üzere pek çok araştırma bu konuya odaklanmış ve pek çok hışıltı fenotipi tanımlanmıştır⁽⁷⁾. Önce Tucson Children's Respiratory Study tarafından zamana dayalı olarak göre 3 fenotip tanımlanmıştır (Tablo 1). Yine zamana dayalı olarak Avon Longitudinal Study 6 fenotip ve PIAMA çalışması 5 fenotip belirlemiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Bu fenotipler uzun bir izlem gerektirdiği için, hasta ile ilk karşılaştığında yardımcı olmadığı için Avrupa Solunum Derneği tamamen semptomaya dayalı olarak 2 fenotip belirlemiştir (Tablo 1). Ancak bu fenotipler aynı yıl bile bir diğerine dönebildiği için bu sınıflama yaygın olarak kullanılamamıştır⁽¹¹⁾. Semptomaya dayalı bir başka sınıflandırma PASTOR çalışmasında karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada, 6 yaş üstü hışıltılı çocuklar astım olarak ayrıldıktan

Tablo 1. Okul öncesi hışıltı fenotipleri.

Zamana dayalı ⁸	Geçici (<3 yaşta başlar ve biter.)
	Persistan (<3 yaşta başlar ve 6 yaşa kadar devam eder.)
	Geç başlangıçlı (> 3 yaşta başlar.)
Semptoma dayalı ¹¹	Epizodik (sıklıkla ÜSYE ile ilişkili, epizodlar arası asemptomatik)
	Çoklu tetikleyicili (Epizodlar arasında da semptomatik, akvite-gülme-ağlama ile tetiklenebilir.)
Şiddete dayalı ¹²	Hafif
	Ağır atopik
	Ağır non atopik

sonra geriye kalan hastalar 5 ayrı hışiltı fenotipini oluşturmuşlardır.

a) Düzelmeyen hışiltı: 1-6 yaş arasında en az 1 kez ÜSYE olmaksızın hışiltısı olan ve atak aralarında semptomu olan,

b) Tekrarlayan düzelmeyen hışiltı: 1-6 yaş arasında en az 2 kez ÜSYE olmaksızın hışiltısı olan ve atak aralarında semptomu olan,

c) Sık hışiltı: 1-6 yaş arasında en az ayda 1 atağı olan,

d) Epizodik hışiltı: 1-6 yaş arasında en az 1 kez ÜSYE ile atağı olan ve atak aralarında semptomu olmayan,

e) Çoklu tetikleyicili: 3-6 yaş arasında en az 2 tetikleyici ile (soğuk hava, efor, toz, hayvan, ot polen, diğer) atağı olan.

Okul öncesi hışiltı genellikle hafif seyretmesine rağmen, ağır ataklar da görülebildiği için hastalığın şiddetine dayalı fenotipleme de yapılmıştır ⁽¹²⁾. Fransa'da yapılan bir çalışmada, astımlı 551 çocuğu yine hastalık şiddetine göre sınıflamış, Hafif epizodik viral hışiltı, Non-atopik kontrolsüz hışiltı ve Atopik çoklu tetikleyicili hışiltı olmak üzere 3 fenotip belirlenmiştir ⁽¹³⁾. Bunların dışında, yaşa dayalı, atopi varlığına dayalı, komorbiditeye dayalı, duyarlı bulunan alerjenlere dayalı, tetikleyicilere dayalı, inflamasyon tipine dayalı fenotipler tanımlansa da en yaygın kullanılanlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hışiltı fenotiplerini neden tanımaya çalışıyoruz?

Tüm hışiltı fenotipleri değerlendirildiğinde bu fenotipleri önceden tanımaya çalışmamız, 3 önemli amaca hizmet etmektedir:

1. Wheezy bronşit ya da viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında ortaya çıkan geçici hışiltı ile persistan hışiltıyı yani astım olacak hastaları önceden ayırmaya çalışmak.

Bu şekilde astımlı çocukların erken tanı ve tedavi ile solunum fonksiyon testlerindeki (SFT) kayıp önlenilecektir.

2. Ağır alevlenmelerle kendini gösteren fenotipi belirlemeye çalışmak.

Bu da bize bu grup hastalara profilaksi uygulayarak hava yolunda ağır alevlenmelerin yapacağı hasarı azaltma şansı verecektir.

3. Etkili tedaviyi bulmaya çalışmak.

Kişiselleştirilmiş tedavi astımda giderek tercih edilmektedir. Eğer biyobelirteçlerle de tiplendirme desteklenebilirse hedefe yönelik tedavi olası olacaktır.

GEÇİCİ Mİ? PERSİSTAN MI?

Okul öncesi hışiltı prognozunu araştıran kohortların pek çoğu, hışiltının persiste edip etmeyeceğini yani astım olarak devam edip etmeyeceğini önceden gösteren belirteçlere odaklanmıştır. Hatta bu belirteçlerin tek başına ya da bir arada olmalarına göre risk atamaları yapılmıştır. En bilineni modifiye astım prediktivite indeksidir ⁽¹⁴⁾.

I. Geçici Hışiltının Belirteçleri

En yaygın sınıflama olan Tucson Children's Respiratory Study'e göre geçici hışiltı; intrauterin dönemde sigara maruziyeti olan, prematüre ya da SGA doğmuş olan, düşük solunum fonksiyon testleri olan, sık viral alt solunum yolu enfeksiyonları geçiren çocuklarda görülmektedir.

İntra uterin dönemde sigara maruziyeti

Intrauterin dönemde sigara maruziyetinin etkisini araştıran deneysel bir çalışmada, hamile C57BL/6 farelere gestasyon sırasında filtrelenmiş hava veya sigara dumanı uygulanmış ve astımla ilişkili genlerde (IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ ve Foxp3) metilasyon değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. Benzer çalışmalarda da gösterildiği gibi, prenatal sigara maruziyeti; epigenetik programlamayı değiştirerek yalnızca geçici hışiltıya değil persistan hışiltı hatta astıma yol açmaktadır ⁽¹⁵⁾.

Düşük doğum ağırlığı

Son yıllarda yapılan araştırmalar düşük doğum ağırlığı ile doğup hızla kilo alan bebeklerin daha riskli olduklarını göstermiştir. Viva kohortu (ABD), GINIplus, LISApplus kohortları (Almanya) ve Boston kohortu (ABD) tıpkı diyabette olduğu gibi SGA bebeklerin hızlı kilo almasının yalnızca geçici hışiltı için değil çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir ⁽¹⁶⁾. Öte yandan PIAMA doğum kohortu LGA doğumun non atopik hışiltı için risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür ⁽¹⁷⁾.

Viral alt solunum yolu enfeksiyonu

ELFE kohortunda erken yaşlarda viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin hem geçici hem persistan hışıltı için risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Etkenin RSV ya da Rinovirus hangisinin olmasının riski artırdığı tartışmalıdır. Ancak 17q21 genetik varyasyonu olan çocukların Rinovirus ile alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerinin riski artırdığı gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾.

Erken kreşe başlama

Kreşe başlamak viral alt solunum yolu enfeksiyonlarına dolayısıyla geçici hışıltıya eğilim yaratmakta, ancak uzun vadede kreşe gitmenin astımdan koruyucu olduğu iddia edilmektedir. Bu tartışmanın bitmesine önemli bir katkıda bulunan GUSTO kohortu, 6 aylıktan önce kreşe başlayanlarda hışıltı ve sağlık merkezine başvuru daha fazla olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, erken kreşe gitmenin hem erken geçici hışıltı için hem de persistan hışıltı için risk faktörü olduğu ama geç başlangıçlı hışıltı için anlamlı olmadığı bildirilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Düşük solunum fonksiyon testleri

Tucson Children's Respiratory Study'e göre erken geçici hışıltı fenotipinin en önemli özelliği; düşük solunum fonksiyonları ile yaşama başlamak yıllar içinde bir miktar artış olsa da hiçbir zaman optimum seviyeye ulaşamamaktır. Ancak daha sonra hışıltılı çocukta SFT nin değerlendirildiği pek çok çalışmada bu özellik doğrulanamamıştır. Düşük SFT nin asıl persistan hışıltı için hatta ağır hışıltı için bir risk faktörü olduğu kabul görmektedir. Ancak geçici hışıltı için de durum beklendiği gibi parlak değildir. Elli yaşını tamamlamış WHEASE Kohortu erken geçici hışıltının geçici olmadığını, gelecekte KOAH için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir ⁽²⁰⁾.

II. Persistan Hışıltının belirteçleri

Cinsiyet

Tucson Children's Respiratory Study'e göre 2 persistan fenotip tanımlanmıştı. Nonatopik persistan hışıltıda prebronkodilatör SFT değerleri daha düşük ve bronşiyal hiperreaktivite daha belirgin iken, atopik persistan

hışıltıda erkek cinsiyet, parental astım, atopik dermatit, eozinofili, erken sensitizasyon ön plandaydı. Benzer çalışmalarda da okul öncesi hışıltı için erkek cinsiyet riskli bulunmuş, ancak adolesan dönemde kızlarda astımın arttığı gösterilmişti. Ağır hışıltı fenotiplerini araştıran bir çalışmada ise sınırlar biraz daha belirgin duruma getirilmiş, erkeklerde atopik çoklu tetikleyicili hışıltının, kızlarda non-atopik kontrolsüz hışıltının daha çok görüldüğü ortaya konmuştu ⁽¹³⁾.

İrk

Doğum öncesi dönemden başlayarak longitudinal izlenen bir kohortta nadir/hiç hışıltı (%74,1), erken geçici hışıltı (%12,7) ve persistan hışıltı (%13,1) olmak üzere 3 fenotip tanımlanmış, persistan hışıltının siyah ve İspanyol kökenlilerde kızlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir ⁽²¹⁾.

Aile öyküsü

Tucson Children's Respiratory Study'e göre ebeveynlerde astım olması persistan hışıltı için en major risk faktörüdür. Daha sonra yapılan bir çalışmada, bu belirteç biraz daha detaylandırılmış ve paternal astımın erkeklerde, maternal astım her iki cinste persistan hışıltıya yol açtığı gösterilmiştir ^(14,21).

Kardeş sayısı

ELFE kohortu sonuçlarına bakıldığında persistan hışıltı için aşırı bronşiyal sekresyon, gece öksürüğü, reflü, maternal astım, hamilelikte sigara içilmesi yanı sıra kardeş varlığının da risk faktörü olduğu görülmektedir. Hatta 1 kardeş olmasına göre (ORa=2,19) 2 kardeş olması (ORa=2,23) riski daha da artırmaktadır ⁽¹⁸⁾.

Atopi

Atopinin persistan hışıltıyı gösteren önemli bir belirteç olduğuna ilk dikkati çalışmalardan biri Leicester kohortudur ⁽²²⁾. Bu çalışmada, 319 çocukta 3 hışıltı, 2 öksürük fenotipi tanımlanmıştır.

- Persistan/öksürük varyant astım (Fenotip A)
- Geçici öksürük (Fenotip B)
- Geçici hışıltı (Fenotip E) non atopik
- Persistan hışıltı (Fenotip C) atopik, SFT düşük, çoklu tetikleyicili
- Non atopik persistan hışıltı (Fenotip D)

Burada persistan hışıltı fenotipinin en önemli özelliğinin atopik yapı olduğu görülmektedir. Daha sonra başta Melbourne kohortu ve MAS kohortu olmak üzere pek çok çalışma atopinin hem ağır ve hem de persistan hışıltı için önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir.

Duyarlı bulunan alerjen cinsi ve sayısı

Tucson Children's Respiratory Study'de 1246 çocuk 22 yaşına kadar izlendiğinde persistan ve geç başlangıçlı hışıltı için FEV1/FVC oranı düşüklüğü yanı sıra *Alternaria* duyarlılığının önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾. Buna karşın Yeni Zelanda'da yapılan Dunedin Kohortu'nda ise ev tozu (HDM) duyarlılığı (odds ratio, 2,41; P=0,001) persistan hışıltı için daha riskli bulunmuştur⁽²³⁾. Sonraki çalışmalarda *Alternaria* duyarlılığının ağır ataklar, HDM duyarlılığının ise persistan hışıltı için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Polen duyarlılığını ön plana çıkaran çalışmalar da vardır. Trousseau "Asthma Program"ın çalışmalarında alerjen duyarlılığına fenotipler belirlenmiş ve 4 fenotip ortaya konmuştur:

1. Çoklu allerjileri olan ağır astımlılar
2. Polen duyarlılığı olan ağır atak geçirenler
3. Çoklu allerjileri olan hafif astımlılar
4. HDM duyarlılığı olan hafif astımlılar

Görüldüğü gibi polen duyarlılığı ağır ataklar için bir risk faktörüdür⁽²⁴⁾. Ağır ataklar için bir başka risk faktörü de besin duyarlılığıdır. Olgu kontrollü bir çalışmada, 1- 16 yaş arasında yoğun bakım gerektiren ağır atakları olan çocuklarda besin allerjisinin sık görüldüğü bildirilmiştir⁽²⁵⁾.

Çocukta yalnızca bir alerjen duyarlılığının bulunmasının bile persistan hışıltı riskini artırdığı göz önünde tutulursa bir hastada birden fazla alerjen duyarlılığının bulunmasının riski daha da artıracağı söylenebilir. Custovic ve ark.⁽²⁶⁾ tarafından yapılan 1186 çocuğun izlendiği MAAS kohortu sonuçlarının yer aldığı çalışmada, 5 fenotip (çoklu erken, çoklu geç, ev tozu, ev tozu olmayan, atopik olmayan) tanımlanmış ve astım gelişiminin erken dönemde başlayan çoklu duyarlanma gösteren fenotipte olduğu bildirilmiştir. Çok sayıda alerjen duyarlılığı olanlarda daha düşük SFT, daha reaktif hava yolu, daha yüksek ekshale nit-

rik oksit (FeNO) düzeyleri ve daha sık hospitalizasyon olduğu saptanmıştır⁽²⁷⁾.

Komorbidite

Her iki cinsiyette de 1 yaşından önce bronşiyolit ve atopik dermatit geçirmek persistan hışıltı için riskli bulunmuştur⁽²¹⁾. Bir başka risk faktörü de allerjik rinitin eşlik etmesidir. Okul öncesi hışıltısı olan çocukların allerjik rinitleri varsa ve aktif sigara içiyorlarsa 33 yaşında astım riskleri yüksektir⁽²⁸⁾.

Düşük solunum fonksiyonları ve bronşiyal hiperreaktivite

Persistan hışıltıda FEV1/FVC düşüklüğü ve bronşiyal hiperreaktivitenin belirleyici olduğu pek çok doğum kohortu tarafından bildirilmiştir^(9,10,29). MAAS kohortunda persistan hışıltıda, sık ağır alevlenmelerle birlikte olan hışıltıda ve çoklu alerjen duyarlılığı olan erken hışıltıda SFT'nin düşük olduğu özellikle erkeklerde 3-11 yaşları arasında progressif akciğer fonksiyon kaybı riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

Tedaviye yanıt

"Severe Asthma Molecular Phenotype" kohortunda tetikleyicilere, bronkoalveolar lavajda saptanan hücre yoğunluğuna göre belirlenen inflamasyon tipine ve steroid yanıtına bakılarak 3 fenotip belirlenmiştir.

1. Nötrofilik steroid dirençli tekrarlayan hışıltı: Yüksek doz inhale steroid rağmen, kontrolsüz+sık pnömoni geçirme, GÖR birlikteliği, yüksek polimorf nüveli lökosit sayısı ile karakterize

2. Tek alerjen duyarlılığı ile birlikte ağır tekrarlayan hışıltı: Yüksek doz inhale steroid ile kontrollü

3. Eozinofilik steroid dirençli: Yüksek doz inhale steroid rağmen, kontrolsüz+daha fazla çoklu tetikleyici, daha fazla allerjik rinit, atopik dermatit ve besin alerjisi, daha yüksek eozinofil düzeyi, *Alternaria* sensitizasyonu ile karakterize

Bu fenotiplerin hepsi persistan özellik taşıdığı için steroid yanıt bir belirleyici özellik gibi görünmemektedir⁽³¹⁾.

HAFİF Mİ? AĞIR MI?

Okul öncesi hışıltı grubunda az olmasına karşın

ağır astımlı çocukların fenotiplerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. En önemlisi Severe Asthma Research Program (SARP) olup, 4 küme (erken başlangıçlı atopik, SFT normal; erken başlangıçlı atopik, SFT kısıtlı; erken başlangıçlı atopik, SFT çok kısıtlı; geç başlangıçlı, SFT normal) tanımlanmıştır⁽³²⁾. Fransa’da yapılan ağır astım fenotiplerini araştırmak üzere 315 astımlı çocuğun incelendiği “Trousseau Asthma Program”da 2 ağır fenotip ve bu fenotiplere ait risk faktörleri belirlenmiştir⁽³³⁾:

a) Ağır ataklarla ve çoklu allerji ile birlikte olan astım: İnhalan ve besin allerjenlerine duyarlı, eozinofili ve bazofili belirgin, IgE yüksek, sık atak geçiren, yüksek doz steroide rağmen kontrol altına alınmayan

b) Bronşiyal obstrüksiyon ile birlikte ağır astım: Yaşları daha büyük, BMI daha fazla, FEV1 daha düşük, nötrofili belirgin, IgE değil ama diğer immunglobulinler daha yüksek

“Trousseau Asthma Program” çerçevesinde okul öncesi çocuklarda da hastalığın ağır seyrettiği fenotipler araştırılmıştır. Non-atopik kontrolsüz (ebeveynde astımın eşlik ettiği yüksek doz steroide rağmen, kontrol altına alınmayan hışıltı) ve atopik çoklu tetikleyicili (egzemanın eşlik ettiği ve IgG, IgA, IgM artışı ile karakterize hışıltı) olmak üzere 2 fenotip tanımlanmıştır⁽¹³⁾.

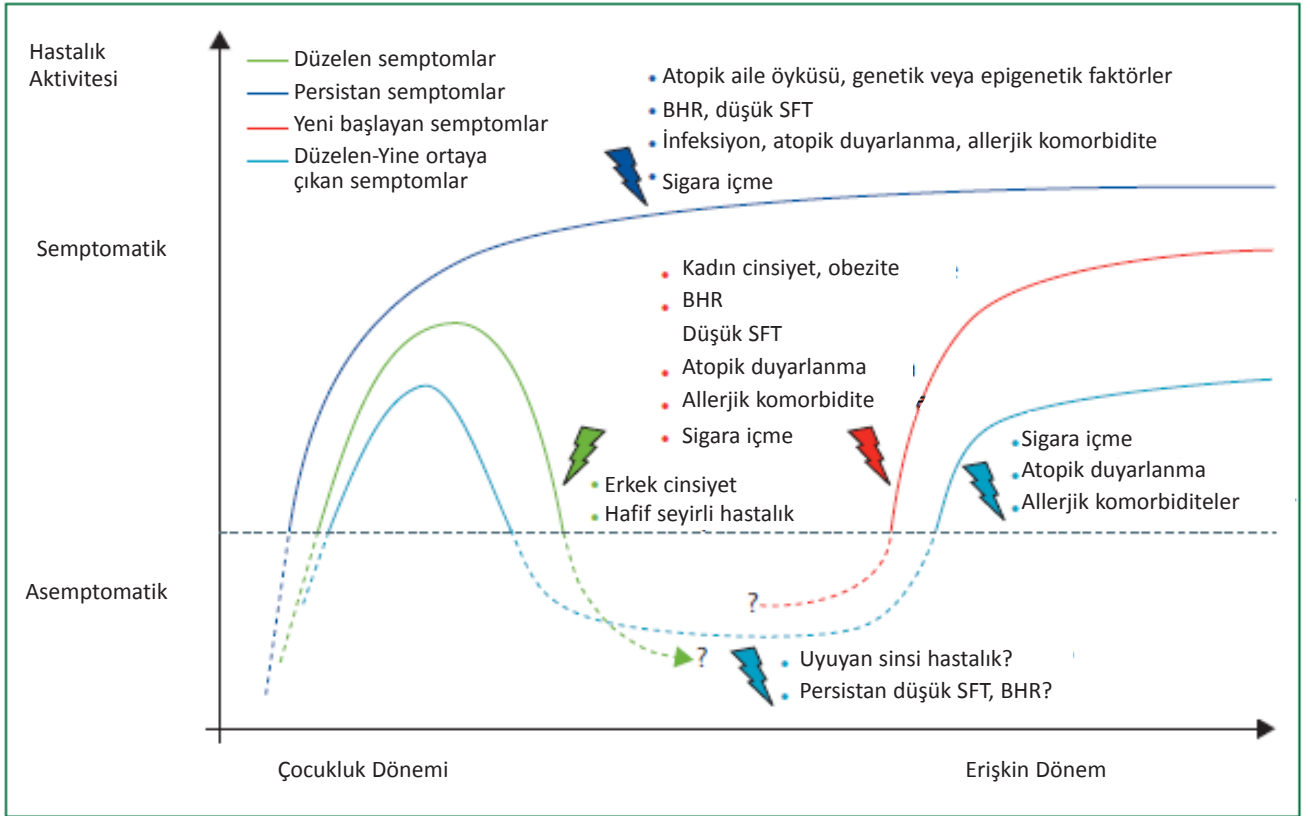
İlk kez Türk çocuklarının fenotiplerinin tanımlandığı bir çalışmada, hastalığın şiddetine dayalı en uygun sınıflama ortaya konmuştur. 2018 yılında yayınlanan bu çalışmada, hastalık şiddeti hafif (%78), orta (%20), ağır (%2) olan 613 astımlı çocuk değerlendirilmiştir. Başlangıç yaşına, allerjik sensitizasyona ve atağa eğilimine göre 5 küme belirlenmiştir:

1. Erken başlangıçlı hafif non atopik (Başlangıç 2-6 yaş arası, allerjik sensitizasyon düşük)

2. Erken başlangıçlı hafif atopik (eozinofil yüksek, ailede astım öyküsü var, rinit ile birliktelik sık)

3. Zor astım (SFT düşük, eozinofil yüksek, rinit ile birliktelik sık, sigara maruziyeti anlamlı olmasa da yüksek)

4. Atağa eğilimli astım (başlangıç 2-5 yaş arası,



Şekil 2. Okul öncesi hışıltı ve astım fenotipleri üzerinde etkili olan faktörler³⁶.

yılda ortalama 3,5 atak geçirme)

5. Geç başlangıçlı astım. (Başlangıç 9-12 yaş arası)

Bu sınıflamada hastalığın ağır seyretmesinde SFT nin düşük olması, sigara maruziyeti ve rinit komorbiditesinin etkili olduğu görülmektedir⁽³⁴⁾.

Okul öncesi hışiltının fenotiplerini ve ağır fenotipleri tanımak için klinik özellikler yanı sıra biyobelirteçler de araştırılmış, FeNO yüksekliği dışında pratik kullanımı olan anlamlı bir belirteç gösterilememiştir^(10,35).

SONUÇ

Sonuç olarak, tüm bu çalışmaların ışığında geçici hışiltı için erkek cinsiyet ve hastalığın hafif seyretmesi dışında anlamlı bir belirteç bulunmadığı söylenebilir⁽³⁶⁾ (Şekil 2). Buna karşın, persistan hışiltı fenotiplerini işaret eden çok sayıda belirteç ortaya konmuştur (Tablo 2). Hışiltı fenotiplerini bilhassa ağır ve persistan hışiltıyı ayırt etmeye hedefleyen çalışmalar, yalnızca erişkin astımda olduğu gibi kişiselleştirilmiş tedavi için değil hışiltının persiste etmesini yani astıma dönüşmesini engellemek için de fırsatlar sağlayabilir.

Tablo 2. Persistan hışiltıyı tanınamızı sağlayacak klinik belirteçler.

Etkenin Rinovirus olduğu alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında hışiltı öyküsü
Ebeveynlerde astım olması
Egzema olması
Eozinofili (9 aylık iken %4 ve üstü)
Erken çoklu sensitizasyon (besin/aeroallerjen)
Erken yaşlarda düşük SFT
ETS

ETS: çevresel tütün maruziyeti; SFT: Solunum fonksiyon testi

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67:835-46. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x>
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18:716-25. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
3. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:355-60. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>
4. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018;31:44-55. <https://doi.org/10.1089/ped.2018.0886>
5. Esteban-Gorgojo I, Antolin-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;11:267-81. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
6. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon DL, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:1234-40. <https://doi.org/10.1002/ppul.23750>
7. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:664-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.010>
8. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet*. 2008;372:1058-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61447-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61447-6)
9. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1060-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.046>
10. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1505-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.002>
11. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:519-26. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.018>
12. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanello JP, Momas I. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:389-96. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.054>
13. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:103-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.041>
14. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early

- diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:157-61.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283464c4a>
15. Christensen S, Jaffar Z, Cole E, Porter V, Ferrini M, Postma B, et al. Prenatal environmental tobacco smoke exposure increases allergic asthma risk with methylation changes in mice. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58:423-33.
<https://doi.org/10.1002/em.22097>
 16. Tsai HJ, Wang G, Hong X, Yao TC, Ji Y, Radovick S, et al. Early Life Weight Gain and Development of Childhood Asthma in a Prospective Birth Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:1197-204.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-921OC>
 17. Pinto LA, Guerra S, Anto JM, Postma D, Koppelman GH, de Jongste JC, et al. Increased risk of asthma in overweight children born large for gestational age. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:1050-6.
<https://doi.org/10.1111/cea.12961>
 18. Hallit S, Leynaert B, Delmas MC, Rocchi S, De Blic J, Marguet C, et al. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort. *PLoS One*. 2018;13:e0196711.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196711>
 19. Tham EH, Tan PT, Loo EXL, Goh AEN, Teoh OH, Yap F, et al. Early childcare enrollment and childhood wheezing phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 23.
<https://doi.org/10.1111/pai.12983>
 20. Tagiyeva N, Devereux G, Fielding S, Turner S, Douglas G. Outcomes of Childhood Asthma and Wheezy Bronchitis. A 50-Year Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:23-30.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0870OC>
 21. Tse SM, Rifas-Shiman SL, Coull BA, Litonjua AA, Oken E, Gold DR. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1561-68.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.005>
 22. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J*. 2008;31:974-81.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00153507>
 23. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349:1414-22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa022363>
 24. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, Annesi Maesano I. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr*. 2014;164:815-20.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.037>
 25. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:168-74.
<https://doi.org/10.1067/mai.2003.1569>
 26. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, Buchan I, Custovic A. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1200-6.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1101OC>
 27. Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy*. 2013;68:764-70.
<https://doi.org/10.1111/all.12134>
 28. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ*. 1996;312:1195-9.
<https://doi.org/10.1136/bmj.312.7040.1195>
 29. Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:848-55.
<https://doi.org/10.1111/cea.12939>
 30. Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1101-9.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1700OC>
 31. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, Lambert N, Laoudi Y, Couderc R, et al. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1351-61.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.003>
 32. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:382-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.015>
 33. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2012;40:55-60.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00123411>
 34. Deliu M, Yavuz TS, Sperrin M, Belgrave D, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:39-47.
<https://doi.org/10.1111/cea.13014>
 35. Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr*. 2012;171:947-54.
<https://doi.org/10.1007/s00431-011-1663-7>
 36. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med*. 2017;5:224-34.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30187-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30187-4)