

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEŞ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDAKİ KRONİK ÖKSÜRÜK ETYOLOJİSİNDE SÜT
ÇOCUĞU GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET FATİH ALPTEKİN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021



KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEŞ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDAKİ KRONİK ÖKSÜRÜK ETYOLOJİSİNDE SÜT
ÇOCUĞU GEÇİCİ HIPOGAMAGLOBULİNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET FATİH ALPTEKİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SEVGİ PEKCAN

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübesiyle desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren danışman hocama,

Asistanlık eğitimim süresinde beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarımı hissettiren sevgili annem, babam ve kardeőlerime,

Sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eőim ve biricik kızıma

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım...

Aralık 2021

Dr. Mehmet Fatih Alptekin

ÖZET

BEŞ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDAKİ KRONİK ÖKSÜRÜK ETYOLOJİSİNDE SÜT ÇOCUĞU GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. MEHMET FATİH ALPTEKİN

UZMANLIK TEZİ, 2021

Kronik öksürük, çocukluk çağının en sık doktora başvuru şikayetlerinden biridir. Amerika Göğüs Hekimleri Derneği kronik öksürüğü dört haftadan daha uzun süren öksürük olarak tanımlamaktadır. Etiyolojide solunum yolu enfeksiyonları, gastroözefageal reflü, persistan bakteriyel bronşit, astım, kistik fibrozis, konjenital malformasyonlar, yabancı cisim aspirasyonu gibi birçok neden yer almakla birlikte süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisine yönelik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada kronik öksürük etyolojisinde süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinin rolünü vurgulamayı amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2015 - Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine beş yaş altı kronik öksürük şikayeti ile başvuran öksürüğün diğer nedenleri ekarte edilen ve retrospektif olarak dosyasına ulaşılabilen süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi kriterlerini karşılayan 55 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru laboratuvar değerleri, IgG başvuru ve düzelme anı değerleri, düzelme süresi, boy - kilo persentil değerleri, hastane yatış, takipte aldıkları

tedavileri incelendi. İstatistiksel analizler için SPSS 25.0 programı kullanıldı. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda olguların (n : 55) 35'i (%63,6) erkek, 20'si (%36,4) kız idi. Hastaların başvuru yaş ortalaması $21,73 \pm 11,50$ ay, düzelme yaş ortalaması $38,65 \pm 16,81$ ay ve düzelme süresi ortalaması $16,93 \pm 12,85$ ay idi. Hastaların %22,4'ünde akrabalık, %23,4'ünde prematürite ve %18,2'sinde sık hastalanan kardeş öyküsü vardı. Hastalarda kronik öksürüğe en sık eşlik eden başvuru şikayeti %16,3 ile sık solunum yolu enfeksiyonu idi. Laboratuvar değerlerinde IgG ile beraber hastaların %26,4'ünde IgA ve %31,5'inde IgM düzeyinin de düşük olduğu saptandı. Antikor yanıtlarında izohemaglutinin, anti-tetanoz, anti-pnömonokok, anti Hbs aşı yanıtları sırayla olguların %90,6, %63,9, %66,7, %97,7'sinde pozitif saptandı. Hastaların %72,7'si inhaler tedavi ve %45,5'i antibiyotik profilaksisi, %2,2'si intravenöz immunoglobulin tedavisi aldı. Hastaneye alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatış ortalaması $2,43 \pm 2,62$, geçirdikleri bronşiolit sayısı ortalaması $2,70 \pm 2,87$, aldıkları inhaler tedavi süre ortalaması $7,38 \pm 10,1$ ay ve antibiyotik profilaksi süre ortalamasının $5,55 \pm 9,43$ ay olduğu görüldü. Hastaların yaş gruplarına göre alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış sayısı, geçirmiş olduğu bronşiolit sayısı, inhaler tedavi süresi, antibiyotik profilaksisi alma süresi ve düzelme sürelerinde farklılaşma olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Yine yaş gruplarına ve prematürite durumuna göre düzelme süresi ve IgG'nin normal değere olan farkı arasında ilişki yoktu ($p > 0,05$). Hastane yatış sayısında başvuru boy - kilo persentillerine göre farklılık yoktu ($p > 0,05$). Hastaların IgG değeri normale dönme sonrası %86,3'ünün öksürük şikayeti geçtiği görüldü.

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi infant döneminde başlayıp genellikle 2 - 4 yaşta düzelen immunoglobulin düşüklüğüdür. Hastalar en çok öksürüğün bir bulgu olduğu ve uzun sürdüğü tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile başvurmaktadır. Bizim çalışmamızda kronik öksürükle başvuran ve süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi saptanan hastaların öksürük şikayetlerinin immünglobulin değerleri normale dönmesiyle düzelmesi beş yaş altı çocuklarda kronik öksürük etyolojisinde süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisini de düşündürmelidir.

Anahtar Kelimeler: kronik öksürük, süt çocuğu, geçici hipogamaglobulinemi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TRANSIENT HYPOGAMMAGLOBULINEMIA OF INFANCY IN THE ETIOLOGY OF CHRONIC COUGH IN CHILDREN UNDER FIVE YEARS OLD

DR. MEHMET FATİH ALPTEKİN

SPECIALTY THESIS, 2021

Chronic cough is one of the most common complaints of childhood that leads to consulting a doctor. The American College of Chest Physicians defines the chronic cough as a cough that lasts longer than four weeks. Although there are many causes such as respiratory tract infections, gastroesophageal reflux, persistent bacterial bronchitis, asthma, cystic fibrosis, congenital malformations, foreign body aspiration in the etiology, there is no study on transient hypogammaglobulinemia of infancy. In this study, we aimed to investigate the role of transient hypogammaglobulinemia of infancy in the etiology of chronic cough.

Fifty-five patients who were admitted to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Pediatric Chest Diseases outpatient clinic between January 2015 and December 2020 with the complaint of chronic cough under the age of five, whose other causes of cough were excluded, and whose files could be accessed retrospectively, were included in the study. Demographic characteristics of the patients, laboratory values at admission, immunoglobulin G (IgG) levels at admission and after recovery time, recovery time, height-weight percentile values, hospitalization rates, and treatments during follow-up were analyzed. SPSS 25.0 program was used for statistical analysis. $p < 0.05$ was considered significant.

In our study, 35 (63.6%) of the cases were male and 20 (36.4%) were female (n: 55). The mean age at admission was 21.73 ± 11.50 months, the mean age of recovery was

38.65 ± 16.81 months, and the mean time to recovery was 16.93 ± 12.85 months. There was a history of consanguinity in 22.4% of the patients, prematurity in 23.4% and a sibling with frequent illnesses in 18.2%. The most common complaint accompanying chronic cough in patients was frequent respiratory tract infection with 16.3%. In laboratory values, along with IgG, 26.4% of the patients had low IgA and 31.5% had low IgM levels. In antibody responses, isohemagglutinin, anti tetanus, anti pneumococcal, anti Hbs vaccine responses were found to be positive in 90.6%, 63.9%, 66.7%, and 97.7% of the cases, respectively. 72.7% of the patients received inhaler treatment, 45.5% antibiotic prophylaxis, and 2.2% intravenous immunoglobulin treatment. The mean hospitalization for lower respiratory tract infection was 2.43 ± 2.62, the mean number of bronchiolitis was 2.70 ± 2.87, the mean duration of inhaler treatment was 7.38 ± 10.1 months, and the mean duration of antibiotic prophylaxis was 55 ± 9.43 months. It was observed that there was no difference in the number of hospitalizations due to lower respiratory tract infection, the number of previous bronchiolitis, the duration of inhaler treatment, the duration of antibiotic prophylaxis and the recovery period according to the age groups of the patients (p>0.05). Again, there was no correlation between the recovery time and the difference in IgG levels related to age groups and prematurity (p>0.05). There was no difference in the number of hospitalizations according to the height-weight percentiles at admission (p>0.05). After IgG values returned to normal, 86.3% of the patients were found to have a cough complaint.

Transient hypogammaglobulinemia of infancy is a low level of immunoglobulin that starts in infancy and usually resolves at 2 - 4 years of age. Patients mostly present with recurrent lung infection where cough is a symptom and lasts for a long time. In our study, the improvement of the cough complaints of the patients who presented with chronic cough and were found to have transient hypogammaglobulinemia of infancy when the immunoglobulin values returned to normal should also make us think of transient hypogammaglobulinemia of infancy in the etiology of chronic cough in children under the age of five.

Keywords: chronic cough, infant, transient hypogammaglobulinemia

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Öksürük	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Sınıflandırma.....	3
2.1.2.1 Süreye Göre	3
2.1.2.2 Etyolojiye Göre	3
2.1.2.3 Yaşa Göre	5
2.2 Kronik Öksürüğün Değerlendirilmesi	5
2.2.1 Postenfeksiyöz Öksürük	8
2.2.2 Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu	8
2.2.3 Persistan Bakteriyel Bronşit	9
2.2.4 Gastroözofageal Reflü Hastalığı.....	10

2.2.5 Astım	10
2.2.6 Kistik Fibrozis	11
2.2.7 Primer Siliyer Diskinezi	13
2.2.8 Yabancı Cisim Aspirasyonu.....	14
2.2.9 Konjenital Anomaliler	14
2.3 Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1 Hasta Seçimi	17
3.2 İstatistiksel Analiz.....	17
3.3 Etik Kurul.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1 Spesifik öksürük belirti/ bulgu ve olası etyoloji.....	4
Tablo 2.2 Yaş gruplarına göre kronik öksürüğün en sık sebepleri	5
Tablo 2.3 Altı yaş altı çocuklarda dönemlere göre kronik öksürüğün en sık sebepleri.....	6
Tablo 2.4 PICADAR skorlaması	13
Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet, başvuru yaşı, IgG düzelme yaşı ve düzelme süresine tanımlayıcı bilgiler.....	19
Tablo 4.2 Hastaların akrabalık durumu, prematürite ve sık hastalanan kardeş öyküsü dağılımları	20
Tablo 4.3 Hastaların başvuru şikayet dağılımı	21
Tablo 4.4 Hastaların aldıkları tedavi, hastaneye yatış ve bronşiolit öyküsüne dair tanımlayıcı bilgiler.....	21
Tablo 4.5 Hastaların hastaneye yatış sayısı, geçirdikleri bronşiolit sayısı, aldıkları inhaler tedavi süresi ve aldıkları antibiyotik profilaksi süresine dair tanımlayıcı bilgiler	22
Tablo 4.6 Hastaların yaş gruplarına göre ASYE nedeniyle hastaneye yatış sayısı, bronşiolit sayısı, inhaler tedavi süresi ve antibiyotik profilaksisi alma sürelerinin kıyaslanması	22
Tablo 4.7 Hastaların yaş aralıklarına göre IgG düzeylerine dair tanımlayıcı bilgiler	23
Tablo 4.8 Hastaların yaş grubu ve prematürite durumlarına göre IgG normal değer farkına dair tanımlayıcı bilgiler	23
Tablo 4.9 Hastaların yaş grubu ve prematürite durumlarına göre IgG normal değer farkına dair iki faktörlü ANOVA sonuçları.....	24
Tablo 4.10 Hastaların tam kan sayımı ve immünglobulin parametrelerinin dağılımı	24
Tablo 4.11 Hastaların spesifik antikor düzeyleri dağılımı.....	25
Tablo 4.12 Hastaların yaş grubuna göre IgG normal değer farkının kıyaslanması	25
Tablo 4.13 Hastaların yaş grubuna göre düzelme süresinin kıyaslanması	25
Tablo 4.14 Hastaların prematürite durumuna göre düzelme süresinin kıyaslanması	26

Tablo 4.15 Hastaların IgG'leri normale gelince öksürük şikayeti, aldıkları tedavi, hastaneye yatışına dair tanımlayıcı bilgiler	26
Tablo 4.16 Hastaların başvuru boy persentili ile düzelme boy persentil durumlarının kıyaslanması	27
Tablo 4.17 Hastaların başvuru kilo persentili ile düzelme kilo persentil durumlarının kıyaslanması	27
Tablo 4.18 Hastaların başvuru boy persentil ve düzelme boy persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair tanımlayıcı bilgiler	28
Tablo 4.19 Hastaların başvuru boy persentil ve düzelme boy persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair iki faktörlü ANOVA sonuçları.....	28
Tablo 4.20 Hastaların başvuru kilo persentil ve düzelme kilo persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair tanımlayıcı bilgiler	29
Tablo 4.21 Hastaların başvuru kilo persentil ve düzelme kilo persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair iki faktörlü ANOVA sonuçları.....	29

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Öksürüğün fazları.....	2
Şekil 2.2 Spesifik, nonspesifik ve normal öksürük arasındaki ilişki.....	3
Şekil 4.1 Hastaların başvuru yaşı-düzelme yaşı ve takip süresi.....	20



SİMGELER ve KISALTMALAR

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

IgG: İmmunoglobulin G

İVİG: İntravenöz immünoglobulin

KF: Kistik fibrozis

KÖ: Kronik öksürük

PBB: Persistan bakteriyel bronşit

PLAG: Periferik kan lenfosit alt grupları

PSD: Primer siliyer diskinezi

SÇGH: Süt çocuğunun geçici hipogamagobulinemisi

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

ÜHÖS: Üst hava yolu öksürük sendromu

YCA: Yabancı cisim aspirasyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Öksürük solunum yollarını sekresyon ve yabancı maddelerden koruyan önemli bir reflekstir. Tüm dünyada çocuk hastalarda hekime en sık başvuru nedenidir. Öksürüğün uzun sürmesi çocukların hayat kalitesini azaltmakta, okula devamlılığı ve okul başarısını etkilemekte, uyku düzeni bozulmakta, ebeveyn için stres kaynağı olmaktadır. Bununla birlikte öksürük tekrarlayan kısa aralıklarla doktor başvuruları, gereksiz birçok tetkik yapılması ve ihtiyaçtan fazla ilaç tedavisi ile sağlık harcamalarında ciddi artışa neden olmaktadır (Shields ve ark 2008, Marchant ve ark 2008).

Amerika Göğüs Hekimleri Derneği ve Avrupa Solunum Derneği dört haftadan daha uzun süren öksürüğü kronik öksürük (KÖ) olarak tanımlamaktadır (Morice ve ark 2020, Chang ve ark 2020). KÖ'nün birçok sebebi bulunmaktadır. Hastanın öksürüğe eşlik eden semptomları, hikaye ve fizik muayene bulgularına göre ayırıcı tanıya gidilerek tetkikleri planlanır. Basit bir üst solunum yolu enfeksiyonundan, altta yatan kistik fibrozis (KF), primer siliyer diskinezi (PSD), immün yetmezlik gibi ciddi hastalıkların ilk semptomu da olabilmektedir.

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), infantlarda görülen geçici hipogamaglobulinemi ile seyreden bir primer immün yetmezliktir. İmmunoglobulin düşüklüğü 6-24 ay arası başlar, 2 ile 6 yaşlarında referans aralığına döner (Justiz Vaillant and Wilson 2021). Bu dönemde çocuklarda sık solunum yolu enfeksiyonu görülmektedir.

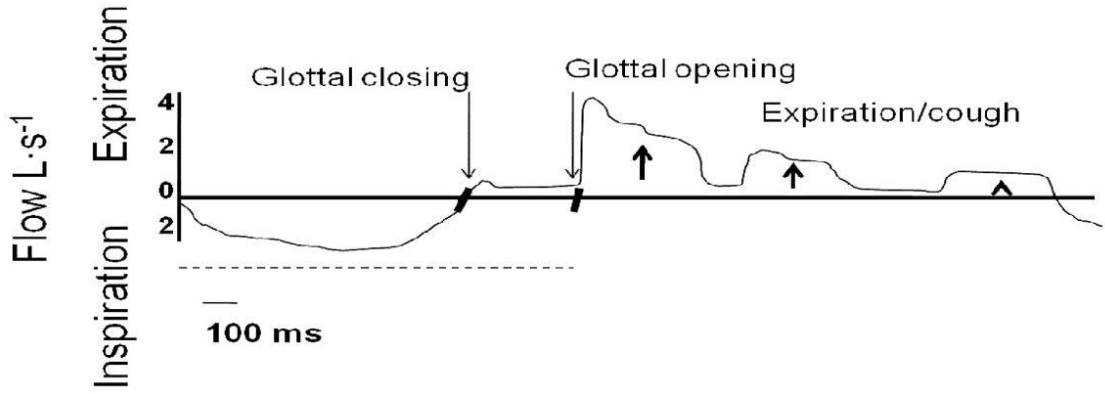
Biz bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine bir aydan uzun süren öksürük şikayeti ile başvuran 5 yaş altı çocuklarda retrospektik olarak diğer nedenler ekarte edildikten sonra etyolojide SÇGH'yi araştırdık. Daha önce KÖ etyolojisinde SÇGH ile ilgili çalışma bulunmaması nedeniyle literatüre katkı sağlayacağımızı düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Öksürük

2.1.1 Tanım

Öksürük; dış ortamla gaz alışverişini sağlayan akciğer dokusunu aspire edilen maddeler, inhaler partiküllerden koruyan, mukus ve sekresyonların atılmasında rol oynayan yaşamsal bir reflekstir. Alt solunum yollarını koruyan en önemli savunma mekanizmalarından biridir (Massie 2006). Öksürük, çocuk hastalarda birinci basamak sağlık kuruluşlarına ve hastaneye başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (Chang 2008). Sıcaklık değişikliğini, çeşitli kimyasalları ve mekanik stresi algılayıp bunlara tepki olarak öksürüğe neden olan reseptörler farenks, larinks ve trakeobronşiyal ağaçta bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarımı sonucu medulla oblongatadaki öksürük merkezi uyarılarak öksürük fazları başlar. Derin bir nefesle başlayan inspiratuvar fazını, glottisin kapanması ile kompresyon fazı takip eder. Son olarak artan intratorasik basınca yanıt olarak glottisin açılmasıyla ekspiratuvar patlama ile öksürük sesinin oluştuğu ekspiratuvar faz oluşur (Shields and Doherty 2013).



Şekil 2.1 Öksürüğün fazları

Normal zamanda çocuklar sağlıklı iken bir günde ortalama 11 defa öksürebileceği bildirilmiştir. Ancak bazen pulmoner ve ekstrapulmoner bir hastalığın göstergesi de olabilir. Kış aylarında belirgin olmak üzere ÜSYE sonrası öksürüğün sıklığında ve şiddetinde artma görülür (Munyard and Bush 1996).

2.1.2 Sınıflandırma

Çocuklarda öksürük süreye göre (akut, subakut, kronik), etyolojiye göre (spesifik, nonspesifik), yaş grubuna göre (süt çocuğu, oyun çocuğu ve okul çocuğu) olarak sınıflandırılır.

2.1.2.1 Süreye Göre

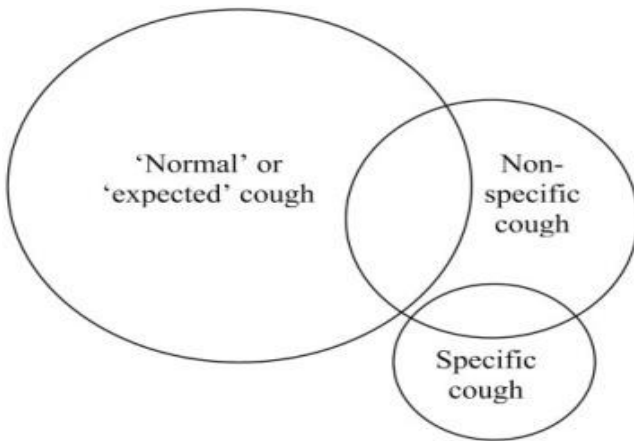
Akut öksürük: İki haftaya kadar süren öksürüktür. En sık neden olarak viral ÜSZE sonrası %50'sinin bir haftadan daha az, %70-80'in iki haftadan daha az sürdüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Munyard and Bush 1996, Landau 2006, Hay ve ark 2004).

Subakut öksürük: İki ile dört hafta arası süren öksürüktür.

Kronik öksürük: Amerika Göğüs Hekimleri Derneği ve Avrupa Solunum Derneği dört haftadan daha uzun süren öksürüğü KÖ olarak tanımlamaktadır (Morice ve ark 2020, Chang ve ark 2020). Buna karşın İngiltere Toraks Derneği 8 haftadan uzun süren öksürüğü KÖ olarak kabul etmektedir (Shields ve ark 2008).

2.1.2.2 Etyolojiye Göre

Normal öksürük: Sağlıklı çocuklarda görülen öksürüktür. Solunum yolu hastalığı olmayan çocuklarda günde ortalama 11 defa (34'e kadar) öksürük olabilir (Munyard and Bush 1996).



Şekil 2.2 Spesifik, nonspesifik ve normal öksürük arasındaki ilişki

Spesifik öksürük: Altta yatan bir hastalığın (sistemik veya pulmoner) bulgusu olarak ortaya çıkan öksürüktür (Chang ve ark 2017).

Nonspesifik öksürük: Spesifik öksürük belirteçleri olmayan ve kuru vasıflı öksürük olarak tanımlanır. Şekil 2.2’de spesifik, nonspesifik ve beklenen öksürük arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tablo 2.1’de spesifik öksürük belirti/bulgu ve olası etyoloji sınıflandırılmıştır (Chang ve ark 2020).

Tablo 2.1 Spesifik öksürük belirti/ bulgu ve olası etyoloji

Belirti / bulgu	Olası etyoloji
Dinleme bulgusu (hışıltı, krepitasyon)	Akciğer parankim hastalığı (örn: interstisyel hastalık)
Kardiyak anormallikler	Eşlik eden havayolu anormallikleri, kalp yetmezliği, aritmi
Göğüs ağrısı	Aritmi, astım
Boğulma hissi	Yabancı cisim aspirasyonu
Dispne veya takipne	Havayolu veya parankim hastalığı
Göğüs duvar deformitesi	Havayolu veya parankim hastalığı
Çomak parmak	Süpüratif akciğer hastalığı
Günlük yaş/produktif öksürük	Uzamış bakteriyel bronşit, süpüratif akciğer hastalığı, tekrarlayan aspirasyon, atipik enfeksiyonlar, tüberküloz, bronşiolit
Efor dispnesi	Havayolu veya parankim hastalığı
Yüz ağrısı/pürülan burun akıntısı	Kronik sinüzit (uzamış bakteriyel bronşit), primer siliyer diskinezi
Beslenme güçlüğü	Multisistemik hastalık, aspirasyon
Büyüme geriliği	Multisistemik hastalık (kistik fibrozis vb)
Stridor/ses kısıklığı	Laringeal yarık, havayolu anomalileri
Hemoptizi	Süpüratif akciğer hastalığı, vasküler anormallikler
Hipoksi/siyanoz	Havayolu veya parankim hastalığı, kalp hastalığı
Nörogelişimsel anormallik	Aspirasyon
Tekrarlayan pnömoni	İmmün yetmezlik, atipik enfeksiyon, süpüratif akciğer hastalığı, konjenital akciğer anomalileri, trakea-özefagial fistül
Hırıltı (mono-polifonik)	Monofonik: Yabancı cisim, stenoz, vasküler halka, lenfadenopati, Polifonik: Astım, bronşiolitis obliterans

2.1.2.3 Yaşa Göre

Öksürük yaş grubuna göre süt çocuğu, oyun çocuğu ve okul çocuğu olarak sınıflandırılabilir. Tablo 2.2’de yaş grubuna göre KÖ sebepleri sunulmuştur (Chang ve ark 2008).

Tablo 2.2 Yaş gruplarına göre kronik öksürüğün en sık sebepleri

Süt çocuğu	Oyun çocuğu	Okul çocuğu
Gastroözefageal reflü	Tekrarlayan viral enfeksiyonlar	Astım
Persistan bakteriyel bronşit	Astım	Üst hava yolu öksürük sendromu
Süt çocuğunun geçici wheezingi	Persistan bakteriyel bronşit	Gastroözefageal reflü
Konjenital anomaliler	Yabancı cisim aspirasyonları	Psikojenik öksürük
Enfeksiyonlar	Gastroözefageal reflü	Enfeksiyonlar
Astım	Kistik fibrozis- Primer siliyer diskinezi	Persistan bakteriyel bronşit
Kistik fibrozis- Primer siliyer diskinezi	Nadir sebepler	Nadir sebepler

Çeşitli çalışmalarda <6 yaş için KÖ’nün en sık sebepleri Tablo 2.3’te verilmiştir (Wagner and Pine 2013, Chang ve ark 2008, Çakır ve ark 2016, Alsubaie ve ark 2015).

2.2 Kronik Öksürüğün Değerlendirilmesi

KÖ’lü bir çocuğun değerlendirilmesi ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ve çocuk yapabilirse spirometri ile başlar (Chang ve ark 2020). Buradan elde edilen bilgilerle biz öksürüğü spesifik (altta yatan hastalık işaret eden bulgular mevcut) ve nonspezifık olarak sınıflandırabiliriz. Spesifik öksürük bulguları gereksiz ampirik tedaviyi engellemesiyle birlikte altta yatan ciddi hastalığın erken teşhis ve tedavisi ile ilerleyici akciğer hasarını önler. Aynı zamanda ebeveynler üzerinde stres oluşturan öksürük şikayeti çözümlenerek yaşam kalitesi artar ve tekrarlayan doktor başvurusu ve gereksiz tetkiklerin

önlenmesiyle ekonomik kaybın önüne geçilmiş olur (Thomson ve ark 2002, Marchant ve ark 2008, Chang ve ark 2012)

Tablo 2.3 Altı yaş altı çocuklarda dönemlere göre kronik öksürüğün en sık sebepleri

Change, 2008		Wagner, 2013		Alsubai, 2015	Çakır, 2016	
Süt çocuğu	Oyun çocuğu	<1yaş	1-6 yaş		0-2 yaş	2-6 yaş
Reflü	Tekrarlayan viral enfeksiyonlar	Reflü	Solunum yolu enfeksiyonu	Solunum yolu enfeksiyonu	Reaktif hava yolu hastalığı	Atopik astım
Persistan bakteriyel bronşit	Astım	Konjenital malformasyon	Astım	Reflü	Atopik astım	Reaktif hava yolu hastalığı
Süt çocuğu geçici whezingi	Persistan bakteriyel bronşit	Konjenital kalp hastalığı	Reflü	Konjenital malformasyon	Persistan bakteriyel bronşit	Persistan bakteriyel bronşit
Konjenital anomaliler	Yabancı cisim aspirasyonu	Neonatal enfeksiyon	Yabancı cisim aspirasyonu	Astım	Kistik fibrozis	Üst hava yolu öksürük sendromu
Enfeksiyonlar	Reflü	Kistik fibrozis	İmmün yetmezlikler	Uzamış bakteriyel bronşit	Bronşiolitis obliterans	Sinüzit
Astım	Kistik fibrozis- Primer siliyer diskinezi	Pasif sigara içiciliği	Bronşektazi	Pasif sigara içiciliği- hava kirliliği	Reflü	Bronşiolitis obliterans
Kistik fibrozis- Primer siliyer diskinezi	Nadir sebepler	Hava kirliliği	Pasif sigara içiciliği	Yabancı cisim aspirasyonu	Üst hava yolu öksürük sendromu	Pnömoni

Öyküde öksürüğe neden olabilecek risk faktörleri sorgulanmalıdır. Daha önceki öksürükte kullanılan ilaçtan fayda görmesi bizi yönlendirebileceği gibi yanıltabilir. Antihistaminikle geçen öksürük alerjik rinit, üst hava yolu öksürük sendromunu (ÜHÖS); inhaler tedaviye yanıt astımı düşündürür. Ancak sınırlı bir viral enfeksiyonda antibiyotik kullanılıp fayda görülmesi bizi yanlışlıkla bakteriyel bronşit ve sinüzite yönlendirir. Mevcut kullanılmakta olan ilaçlar irdelenmelidir. Öksürükle ilişkili olarak en iyi bilinen ilaç anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleridir.

Yenidoğan dönemi düşük doğum ağırlıklı ve/veya prematür doğma astım, bronşektazi, bronkopulmoner displazi ve kronik akciğer hastalığına yatkınlığı artırmaktadır (Northway ve ark 1990, Doyle ve ark 2006). Daha önceki enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır. Önceki akciğer grafileri değerlendirilmeli, akciğerin bir lobunda tekrarlayan enfeksiyon durumunda anatomik darlıklar ve yabancı cisim açısından bronkoskopi düşünülmelidir. Birden fazla lobu içeren tekrarlayan pnömonide bronşektaziye yola açan hastalıklar (KF, PSD, immün yetmezlik vb.) açısından dikkatli olunmalıdır.

Hastanın öksürüğü tetikleyebilecek çevresel maruziyeti de sorgulanmalıdır. Ev içi sigara dumanı, odun sobası, nemli ortam, ev tozu, evde hayvan ve bitki beslenmesi; ev dışı endüstriyel dumanlar, hava kirliliği, polenler, soğuk hava gibi etkenler öksürüğü tetikleyebilmektedir. Soğuk hava, egzersiz, sigara ve allerjen maruziyeti ile tetiklenen ve geceleri daha fazla olan kuru vasıflı öksürükte astım akla gelmelidir. Yemek yedikten sonra olan ve yatmakla artan öksürük gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkili olabilir. Sabahları daha fazla olan balgamlı öksürük bronşektaziyi düşündürmelidir.

KÖ'lü çocukta aile öyküsünde atopi ve ailede astım varlığı astıma yönlendirirken, ailede KF ve PSD gibi hastaların bulunması durumunda bu hastalıklar açısından dikkatli olmak gerekir. Yine ailede gece terlemesi, ateş, kilo kaybı gibi şikayetler olması veya tüberküloz tedavisi alan hasta varlığında tüberküloz olasılığı akılda bulunmalıdır.

Erişkin hastalarda KÖ'nün en sık nedenleri astım, GÖRH ve ÜHÖS'dür. Çocuklarda ise bu durum farklıdır. Yapılan çalışmalarda çocuklarda en sık sebepler arasında; postenfeksiyöz öksürük, GÖRH, ÜHÖS, persistan bakteriyel bronşit (PBB), astım, reaktif havayolu hastalığı, yabancı cisim aspirasyonu (YCA), bronşektazi, trakeobronkomalazi olarak değerlendirilmiştir (Shields ve ark 2008, Kantar 2016).

Çocuklarda KÖ'nün değerlendirilmesinde, tanı koymada kolaylık ve tekrarlayan hastane başvurusunu azaltmak için çeşitli algoritmalar yayınlamıştır (Irwin 2006, Chang ve ark 2017). Beş yaş altı çocuklarda KÖ nedenleri aşağıda sıklık sırasına göre irdelenmiştir.

2.2.1 Postenfeksiyöz Öksürük

Solunum yolu enfeksiyon bulgularının ortadan kaybolmasına rağmen öksürüğün devam etmesi durumudur. Havayolunda artmış duyarlılık, bronş eflamasyonuna bağlı siliyer aktivitenin bozulması ve mukus retansiyonu nedeniyle öksürük tetiklenmektedir (Braman 2006).

Etyolojide viral nedenler respiratuar sinsityal virus, influenza, parainfluenza, adenovirus; bakteriyel nedenler olarak *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Chlamidia trachomatis*, *Moraxella catarrhalis* suçlanmaktadır. Beş yaş altı çocuklar bir yılda ortalama 3.8 defa üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların sadece %50'sinde öksürük 10 günde sonlanırken, %10'undan fazlasında bir aydan daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. (Thompson ve ark 2013). Başka bir çalışmada postenfeksiyöz öksürüğü olan 839 çocuğun izleminde 627'sinin (%75) <7 gün, 171'inin (%20) 28 günden fazla öksürdüğü görülmüştür. KÖ'sü olan 171 hastanın 117'si çocuk göğüs hastalıkları tarafından tetkik edilmiş ve 36'sında yeni ve ciddi bir hastalık (örn. bronşektazi, aspirasyon) bulunmuştur (O'Grady ve ark 2017).

Bordetella pertussis'in etken olduğu boğmaca çocuklarda ve erişkinlerde en sık postenfeksiyöz öksürük nedenidir. İki hafta süren inkübasyon dönemi sonrası boğulur tarzda öksürük nöbetleri görülür. İki yaşından küçük çocuklarda öksürük olmadan kusma ve apne ataklarına neden olabileceği unutulmamalıdır. Postpertusis öksürük ortalama 4 ile 6 hafta sürmektedir (Snyder and Fisher 2012). Yapılan bir çalışmada KÖ ile başvuran çocukların %37'sinde yeni geçirilmiş pertussis enfeksiyon serolojisi pozitif saptanmış olup bu çocukların çoğunun aşılı olduğu bildirilmiştir (Harnden ve ark 2006). Bu nedenle aşılı çocuklarda da KÖ'de boğmaca olabileceği unutulmamalıdır.

2.2.2 Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu

Daha önce postnazal drip sendromu olarak adlandırılan ÜHÖS KÖ'nün sık nedenlerinden biridir. Altta yatan nedenler arasında alerjik rinit, non-alerjik rinit, akut nazofarenjit, nazal polip, kronik sinüzit ve vazomotor rinit yer almaktadır (Irwin 2006). Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğazda temizleme isteği, yutkunmada zorlanma, ses

kısıklığı gibi semptomlar öksürüğe eşlik etmektedir. Çoğu hastada yakın zamanda gribal enfeksiyon geçirme öyküsü bulunmaktadır (Pratter 2006).

Burun ve sinüslerden kaynaklanan sekresyonlarla hipofarenks ve larenksteki öksürük reseptörlerinin fiziksel ve kimyasal yolla uyarımı neticesinde öksürük oluşmaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada postnazal akıntısı olan 108 hastanın sadece %21’inde öksürük şikayeti olduğu bildirilmiştir (O’Hara and Jones 2006).

ÜHÖS tanısı hastanın semptomları, fizik muayene bulguları ve tedaviye verdiği yanıt değerlendirilerek koyulmaktadır. Tedavide semptomları ortaya çıkaran tetikleyici ajanlardan uzak durulması, sekresyon ve inflamasyonun baskılanması ve eşlik eden enfeksiyon tedavisi yer almaktadır (Pratter 2006).

2.2.3 Persistan Bakteriyel Bronşit

PBB, 5 yaş altı çocuklarda kronik balgamlı öksürüğün sık görülen nedenlerinden biridir. Bir aydan daha uzun süren balgamlı öksürük olması, öksürüğün diğer nedenlerini düşündürecek semptom, fizik muayene, laboratuvar bulgularının olmaması ve 2 haftalık antibiyotik tedavisine yanıt alınması ile tanı koyulur. Tanıda altın standart bronkoalveolar lavaj kültüründe mikroorganizmanın gösterilmesidir (Donnelly ve ark 2007, Bidiwala ve ark 2015).

PBB sıklıkla astım ile karışmaktadır. Astım tanısı ile gereksiz yere steroid kullanımına sebep olmaktadır. PBB zamanında tedavi edilmediği takdirde kronik süpüratif akciğer hastalığı veya bronşektaziye ilerlemektedir. PBB’de fizik muayenede sekretuar raller duyulur ve inhaler tedaviye yanıt yoktur (Chang ve ark 2008).

Tedavide en sık görülen etkene yönelik antibiyotik seçilmelidir. Antibiyotik tedavisi 4 haftaya uzayabilir. Tedaviye yanıt alınmadığında veya atipik bulgular eklenmesi durumunda hastalar öncelikle bronkoskopi ile değerlendirilmeli, toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, ter testi, immün yetmezlik açısından tetkikleri yapılmalıdır (Marchant ve ark 2005)

2.2.4 Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü, mide içeriğinin özefagusa geçişidir. Beraberinde regürjitasyon ve kusma eşlik edebilir, ancak şart değildir. Sağlıklı çocuk ve ergenlerde fizyolojik bir durumdur. GÖRH ise reflünün hastada semptom ve komplikasyonlara neden olması durumudur (Sherman ve ark 2010).

Bebeklik döneminde reflü fizyolojik olarak tüm bebeklerin %50- 70'inde görülür. 4-6 aylıkken pik yapar ve yaklaşık bir yıl içinde düzelir. Düzelme olsa da bebeklikte reflü geçiren çocuklarda okul çağında reflü ile ilişkili semptomların görülme riskinde artma olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (Martin ve ark 2002)

KÖ etyolojisi araştırılırken 5 yaş altı çocuklarda reflünün bir semptomu olabileceği de akılda tutulmalıdır. Yapılan bir çalışmada sebebi bulunamayan KÖ şikayeti ile başvuran 26 çocuğun dördünde asit reflü saptanmış (Blondeau ve ark 2011). Bir diğer çalışmada KÖ, hırıltı, balgam şikayeti olan 25 çocuk 24 saatlik pH monitörizasyonu ile incelenmiş ve hasta başına 5,4/saat reflü olduğu gösterilmiştir (Thilmany ve ark 2007).

2.2.5 Astım

Astım, çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır. Geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ile karakterize solunum yolu kronik inflamatuvar hastalığıdır. Çeşitli ajanların tetiklemesiyle ortaya çıkar , tekrarlayan ataklarla seyrederek ve ataklar arası hasta normaldir (Fitzpatrick ve ark 2011).

Astım Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yaş altı çocuklarda %4.2 , 5-14 yaş arasında %5,6 yıllık prevalans oranıyla KÖ'nün önemli bir nedenidir (Mannino ve ark 2002). Ülkemizde yapılan bir çalışmada KÖ ile başvuran 108 hastanın %25'ine astım tanısı koyulmuştur (Asilsoy ve ark 2008).

Astımlı çocukların yaklaşık %80'i 5 yaş altında semptom geliştirir fakat bebeklerde ve küçük çocuklarda yanlış teşhis edilir veya şüphelenilmez (Speight ve ark 1983). Astım semptomlarını tanımak doğru tanı için önemlidir. Çocuklarda öksürük ve hırıltı en önemli

semptomlardır. Öksürük özellikle geceleri ve sabah erken saatlerde görülür; soğuk hava, egzersiz, viral enfeksiyon, duman, allerjen maruziyeti ile aktive olur.

Astım şüphesi olan çocuklarda öyküde atopik hastalık, ailede astım ve atopi varlığı, çevre öyküsü ve psikososyal faktörler sorgulanmalıdır. Küçük çocuklarda atopik dermatit, besin, küf ve inhalan allerjisi varlığı astım gelişim riskini artırdığı ortaya konulmuştur (Roberts ve ark 2003, Eichenfield ve ark 2003). Ailede astım veya atopik hastalık öyküsünün (alerjik rinit, atopik dermatit, gıda allerjisi) varlığı çocuğun astım olma ihtimalini artırmaktadır. Bir astımlı ebeveyni olan çocukların astım olma ihtimali %2.6 iken, iki astımlı ebeveyni olan çocukların astım olma ihtimali %5.2'dir (Dold ve ark 1992).

Astımda tanıda öykü ve fizik muayene ile birlikte test olarak spirometri değerlendirilmesi önemlidir. Spirometri ile akciğer solunum fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Astım şüphesi olan çocuklarda spirometri ile reversibilite görülmesi ile astım tanısı doğrulanır.

Reversibilite testi altı yaş üzeri uyum sağlayan çocuklara yapılmaktadır (Chang ve ark 2017). Altı yaş altında ise astım benzeri semptomlar olması (havayolu obstrüksiyonu belirtisi olan solunum güçlüğüne eşlik ettiği öksürük), astım benzeri belirtileri olan ataklar görülmesi, alternatif tanıların dışlanması ve kısa etkili β 2-agonist tedavisi sonucu reversibilitenin değerlendirilmesi ile astım tanısı koyulur. Bununla birlikte başvuruda havayolu obstrüksiyon bulgusu olmayan çocuklarda gerektiğinde kısa etkili β 2-agonist ile orta doz inhaler kortikosteroid üç aylık tedavi sonucunda semptomatik yanıt alınmasıyla da tanı konulabilir (Ducharme ve ark 2015).

2.2.6 Kistik Fibrozis

KF otozomal resesif geçişli, beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalıktır. Hastalığın görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı 1/25 olarak bildirilmekle birlikte hastalığın insidansının popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteinini kodlayan 7. kromozomun uzun kolunda q22-31 bölgesindeki genetik mutasyon sonucu hastalık oluşmaktadır. Günümüzde 2000'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların %70' ini delF508

mutasyonu oluşturmaktadır (Doğru Ersöz 2011, Clancy ve ark 2012). Ülkemizde yapılan bir çalışmada delF508 mutasyonu oranı %25 olarak bildirilmiştir (Onay ve ark 2001).

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini, havayolu epiteli, submukozal bezler, pankreas, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok salgı bezinde bulunmaktadır. kistik fibrozis transmembran regülatör proteini epitelyum hücresinin apikal membranında siklik adenzin monofosfat bağımlı klor kanalı olarak görev yapmaktadır. Bu proteindeki defekt epitelyum hücre plazma membranında Cl transportunun bozulmasına neden olur. Yavaşlayan su hareketi ile mukus dehidratasyonu sonucu salgı kanallarında obstrüksiyon meydana gelir (Le Drévo ve ark 2008, Collins 1992).

KF birçok sistemi etkilemekle beraber en sık etkilenen organ akciğerdır. Solunum yolunda sekresyonların koyu kıvamlı hale gelmesi, mukus tıkaçların oluşması atılımı zorlaştırmaktadır. Bu da biriken mukus tabakasına yerleşen mikroorganizmaların yol açtığı tekrarlayıcı enfeksiyon ve enflamasyona neden olmaktadır. Enfeksiyon, enflamasyon, sekresyon triadı KF' li hastalarda ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ve bronşektaziye yol açarak kalıcı akciğer hasarına sebep olur (Karakoç 2007, Davis 1999)

Hastalar çoğunlukla tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, ekzokrin pankreas yetmezliği bulguları ile başvurmaktadır. Fakat yenidoğan tarama programı sayesinde çoğu çocuk herhangi belirti vermeden tanı almaktadır.

Tanıda ter testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Terdeki klor konsantrasyonu ölçülmektedir. Ölçüm için bebeğin iki haftalıktan büyük ve 3000 gr üzeri olması gerekmektedir. Altı aylıktan büyük çocuklarda terdeki klor konsantrasyonunun ≥ 60 mmol/L olması KF için tanı koydurucudur ve bu değerin ≤ 40 mmol/L olması durumunda KF hastalığı olasılığı düşüktür. 40 - 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF için anlamlı olabilir. 6 aylıktan küçük çocuklarda ≤ 29 mmol/L ter klor değerleri normal olarak kabul edilir. Ter testinin düşük olması hastalığı tamamen ekarte ettirmez. Şüph varsa genetik çalışma yapılması önerilir (Yadav and Lim 2016, Baumer 2003).

KÖ, KF tanısı alan hastalarda ilk başvuru nedeni olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada KF tanısı alan hastaların %45'i solunum yolu şikayeti

ile başvurmuştur (Accurso ve ark 2005). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada KÖ şikayeti ile başvuran 563 hastanın 20'si KF tanısı almıştır. 20 hastanın 11'ine ilk iki yaşta tanı konulmuştur (Çakır ve ark 2016).

2.2.7 Primer Siliyer Diskinezi

PSD silya hareket veya yapı bozukluğuyla karakterize otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım paterni gösteren 1/10.000-20.000 canlı doğumda bir görülen genetik bir hastalıktır (Kuehni ve ark 2010).

PSD'de silya hareket ve yapı bozukluğu sonucunda tekrarlayan pnömoni, bronşit, efüzyonlu otitis media, kronik rinit ve sinüzit görülmektedir. Yenidoğanlarda sebebi açıklanamayan solunum problemlerinde PSD akılda tutulmalıdır. Yenidoğan döneminde hastaların %75'i oksijen desteğine ihtiyaç duymaktadır. Yenidoğan dönemi ile başlayan ve sonrasında kronikleşerek devam eden, tekrarlayıcı üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları PSD tanısını düşündürmelidir.

Tablo 2.4 PICADAR skorlaması

Kriter		Skor
Doğum haftası	Term	2
Solunum semptomları yenidoğan döneminde mi başlamış? (takipne, pnömoni, öksürük)	Evet	2
Yenidoğan ünitesi ihtiyacı olmuş mu?	Evet	2
Situs anomalileri mevcut mu? (situs inversus, heterotaksi)	Evet	4
Konjenital kalp defekti var mı?	Evet	2
Sürekli perenial rinit var mı?	Evet	1
Kronik kulak problemleri var mı? (seröz otitis media, işitme kaybı, kulak zarı perforasyonu)	Evet	2

Çoğu hastada süt çocukluğu döneminde başlayan yaş öksürük görülmektedir ve ileri dönemde lokalize-diffüz bronşektazi ile birlikte kronik süperatif akciğer hastalığı gelişmektedir (Mirra ve ark 2017, Ferkol and Leigh 2006). Yaş öksürükle başvuran hastalarda PSD açısından değerlendirilirken PICADAR skorlaması yapılır ve hastanın

PICADAR skoru 10 ve üzerindeyse hasta %90 olasılıkla PSD olarak değerlendirilebilir (Behan ve ark 2016).

PSD tanısı nazal nitrik oksit seviyesi ölçümü, elektronik mikroskopunda solunum yolu epitel incelemesi ve genetik analiz ile konulmaktadır. Hastalara yılda en az 2-4 defa doktor kontrolü, her kontrolde yaşı uygunsa spirometri ve balgam kültürü alınması önerilmektedir. (Mirra ve ark 2017).

2.2.8 Yabancı Cisim Aspirasyonu

Çocuklarda YCA özellikle iki yaş altında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. YCA %80 ilk üç yaşta, en fazla olarak 1-2 yaşta görülmektedir. Bu yaştaki çocukta etrafi keşfetme, eline aldığı cismi ağızına götürme, henüz çiğneme ve yutkunma fonksiyonlarının tam gelişmemiş olması YCA riskini artırmaktadır (Laya ve ark 2017, Burton ve ark 1996).

YCA'da başvuru sıklıkla akut başlayan, öksürük, hırıltı, takipne, morarma, bilinç değişikliği şeklindedir. Ebeveyn tarafından farkedilmeyip akut semptom oluşturmayan YCA'larda çocuklar tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve KÖ şikayeti ile başvurmaktadır. KÖ araştırılırken özellikle üç yaş altı çocuklarda YCA olabileceği de akılda tutulmalıdır (Wiseman 1984, Blazer ve ark 1980).

Yapılan bronkoskopi sonucu en sık aspire edilen maddeler sert kabuklu yemişler, patlamış mısır, yiyecek parçacıkları ve oyuncak parçalarıdır (Tan ve ark 2000). Aspire edilen maddelerin %60'ı sağ akciğer, %23'ü sol akciğer, %13'ü karina, %3'ü larenkste saptanmıştır (Eren ve ark 2003).

YCA şüphesi ile başvuran olgularda iki yönlü akciğer grafisi yönlendirici olabilir. En sık gözlenen bulgu tek taraflı hava hapsi, atelektazi ve mediastinel kaymadır. Ancak grafilerin en az %30'u normaldir (Sahin ve ark 2013, Eren ve ark 2003)

2.2.9 Konjenital Anomaliler

Trakeomalazi, solunum sırasında trakeanın dinamik kollapsıyla karakterize üst solunum yollarının nispeten yaygın bir anomalisidir. Erken başlangıçlı stridor veya sabit hırıltı, tekrarlayan enfeksiyonlar ve KÖ görülür. Tanı genellikle serbest nefes alan

çocuklarda fleksible bronkoskopi ile koyulur (Wallis ve ark 2019). Ülkemizde yapılan bir çalışmada solunum yolu şikayetleri olan 603 hastanın %5,6'sında trekomalazi ve/veya bronkomalazi saptanmıştır. Bu hastalardan 6'sında da KÖ şikayeti olduğu bildirilmiştir (Yalçın ve ark 2005).

2.3 Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi

Doğum sonrası bebeklerde anneden geçen İmmunoglobulin G (IgG) düzeyi hızla azalmaya başlar ve 3-6 ay arası en düşük seviyeye ulaşır. Bebeğin kendi immünglobulinlerini üretmeye başlayıp normal seviyeye ulaşana kadar geçen süreye fizyolojik hipogamaglobulinemi denir. Bu dönemin uzaması süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH) olarak tanımlanmaktadır (Justiz Vaillant and Wilson 2021). SÇGH olgularında 6 aylıktan sonra serum IgG düzeyi yaşa göre 2 SD'un altındadır. Buna IgA ve IgM değerlerinde düşüklük de eşlik edebilir ancak şart değildir. Genellikle aşılarla karşı immün yanıt normaldir (Qian ve ark 2009).

Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği 2019'daki kılavuzunda SÇGH tanı kriterlerini; 1) İlk üç yılda IgG'nin en az iki ölçümde yaşa göre normalin altında olması, 2) Hipogamaglobulineminin tanımlanmış nedenlerinin dışlanması, 3) Dört yaşından önce IgG'nin kendiliğinden normale gelmesi olarak belirlemiştir.

SÇGH hakkında birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada immünglobulin üretimindeki azalmanın sebebi B hücresi cluster of differentiation 19 ekspresyonundaki defekt olduğu bildirilmiştir. (Artac ve ark 2013)

SÇGH insidansı çeşitli çalışmalarda farklı bulunmuştur. Buna sebep olarak bu hastaların çok az bir kısmının ağır enfeksiyon geçirmesi, çoğunun asemptomatik olması gösterilmektedir. Tahmini insidans 1000 canlı doğumda 0,061 ile 1,1 arasındadır (Walker ve ark 1994, Tiller and Buckley 1978). Cinsiyet olarak erkeklerde daha fazla görülmekte olup sebebi bilinmemektedir. Walker ve arkadaşları (1994) %74, Dalal ve arkadaşları (1998) %69, Qian ve arkadaşları (2009) %69 oran ile erkek çocuklarda daha fazla bildirmişlerdir.

SÇGH'li hastalar başvuru şikayetleri sıklıkla tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşiolit, pnömoni, atopi; daha az olarak ishal, idrar yolu enfeksiyonu şeklindedir (McGeady 1987, Dalal ve ark 1998, Qian ve ark 2009).

Tanıda serum IgG yaşa göre düşüktür, IgA ve IgM düşük veya normal olabilir. T hücre fonksiyonları; flow-sitometride T, B, natural killer hücre oranları normaldir. Difteri, tetanoz aşısı yanıtları, anti-HBs değeri, izohemaglutinin titreleri (anti-A ve anti-B) normaldir; ancak bunların normal olması SÇGH için şart değildir. Kesin tanı geriye dönük olarak immünglobulin değerinin normale döndüğünün görülmesiyle konulur (Kiliç ve ark 2000, Doğu ve ark 2004, Memmedova ve ark 2013).

SÇGH'de tedavi gerektiğinde enfeksiyonun tedavisi; şiddetli enfeksiyon durumunda antibiyotik profilaksi, nadiren de immünglobulin replasman tedavisini içermektedir. Antibiyotik profilaksisi tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarında tercih edilir. Antibiyotiklerden trimetoprim-sülfametoksazol (5 mg/kg trimetoprime göre) günde tek doz, amoksisilin (doz başına 20 mg/kg) günde iki doz veya azitromisin (haftada bir 10 mg/kg veya 5 mg/kg günaşırı) kullanılabilir. Antibiyotiğe rağmen sık enfeksiyon geçirme veya daha ciddi enfeksiyon durumlarında intravenöz immunoglobulin (İVİG) tedavisi tercih edilir (Memmedova ve ark 2013, Bonilla ve ark 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif olarak Ocak 2015 - Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya, hastanemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine KÖ şikayeti ile başvuran 5 yaş altı hastalar dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; başvurduğu tarihte 8 ay- 5 yaş arası, bir aydan uzun süren öksürük şikayeti olan ve KÖ'nün diğer etyolojik nedenleri ekarte edilen, başvuru anında bakılan IgG değeri yaşa göre normalin altında olan, bakılan periferik kan lenfosit alt grupları (PLAG) normal olan, takipte bakılan Ig G değerinin normale döndüğü görülen hastaların dosyaları incelendi. Dışlama kriterleri olarak; altta yatan herhangi bir immün yetmezlik, konjenital anomaliler, astım, tüberküloz, KF, PSD, bronşektazi, alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı olması, bilinen konjenital kalp hastalığı, nöromotor gelişim geriliği, yutma disfonksiyonu olması ve bu yaş grubu için sık görülen GÖRH, PBB gibi diğer KÖ nedenleri saptanan hastalar ekarte edildi.

Çalışmada hasta bilgileri poliklinik dosyaları ve hastane sistemi epikriz formlarının retrospektif olarak taranması ile elde edildi. Hastaların dosyalardan demografik özellikleri, başvuru ve düzelme boy - kilo persentilleri, tam kan sayımı, tüm immünglobulinler, aşı yanıtları, hastanede yatış, bronşiolit geçirme, inhaler tedavi ve profilaktik antibiyotik alma, cilt prick testinde allerji durumları incelendi. 2019 Aralık ayında ortaya çıkan COVID-19 pandemisi nedeniyle kontrol muayenesine gelemeyen hastaların düzelmiş IgG yaşı, 5 yaşını geçmiş olsa da çalışmaya dahil edildi.

3.2 İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 25.0 paket programı kullanarak analiz edilmiştir. Değişkenler, frekans "n", yüzde "%", aritmetik ortalama " \bar{X} ", standart sapma "SS", medyan (min-maks) olarak özetlendi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları q-q plot, skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Araştırma değişkenlerinin normallik varsayımını karşılamadığı görüldü. Bağımlı ikiden fazla kategorili durumların

kıyaslanmasında Marginal Homogeneity kullanıldı. Niceliksel verilerin bağımsız ikili grupların analizinde Bağımsız Gruplarda T Testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek Yönlü ANOVA Testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Tek Yönlü ANOVA Testinde gruplar arası fark olması durumunda post-hoc LSD Testi kullanıldı. Araştırmada analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olduğu durumlar kabul edildi.

3.3 Etik Kurul

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi **Etik Kurul Komisyonundan 23.09.2020 tarih ve 2020/2854 sayılı karar ile etik onay** alındı.

4. BULGULAR

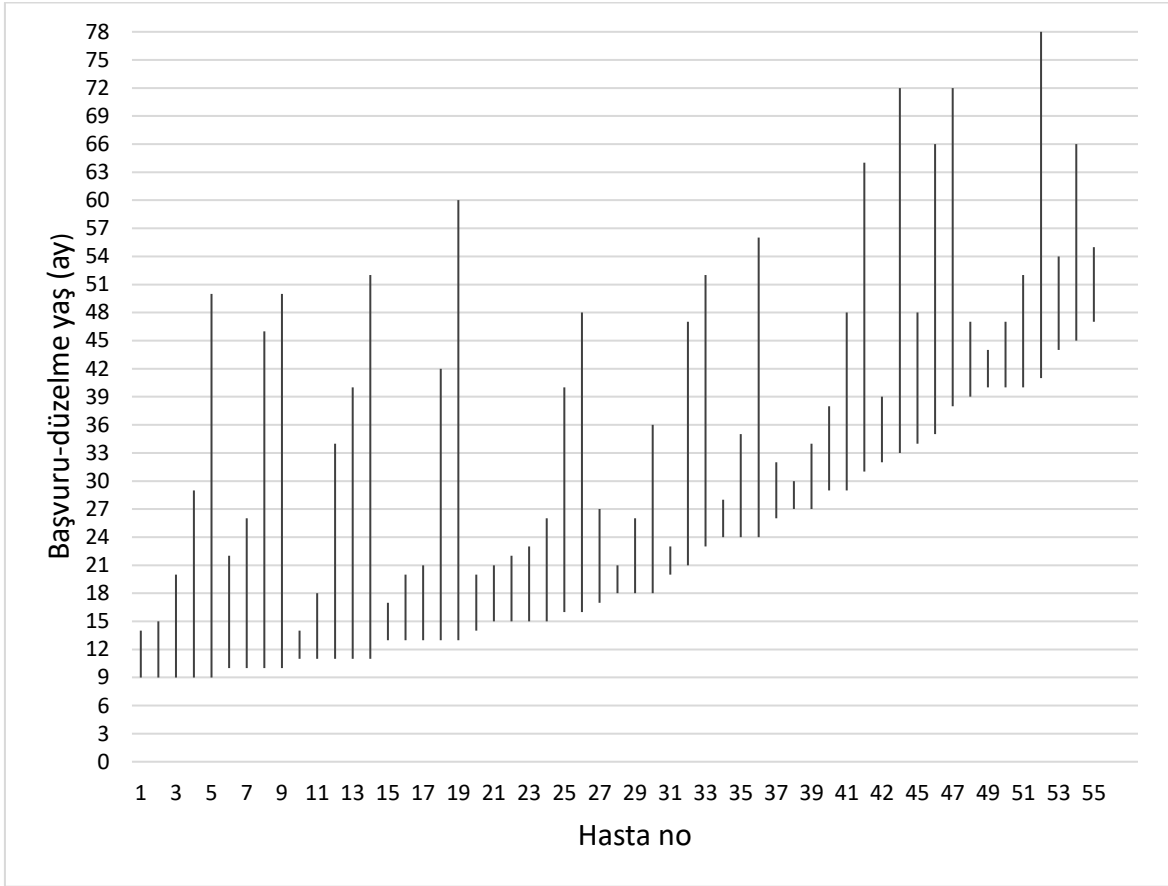
Çalışmamızda KÖ ile başvuran ve başvuru esnasında IgG değeri yaşa göre düşük olan 5 yaş altı 143 hastanın dosyasına ulaşıldı. On yedi hastanın PLAG'ı anormaldi ve immünoloji bölümü tarafından takibe alındı. Yüz yirmi altı hastadan 71'inin düzelmiş kontrol IgG değeri olmadığı için (kontrole gelmemeleri nedeniyle) çalışma grubuna alınmadı. Geriye kalan 55 hastanın PLAG ve takipte bakılan IgG değerleri normale dönmesi, klinik ve laboratuvar olarak başka immün yetmezlik düşündürecek bulgu olmaması üzerine bu hastalar SÇGH tanısı aldı. Çalışmada 55 hastanın 11'inin dosyalarında bilgileri eksik olması nedeniyle laboratuvar bilgileri dışındaki istatistiklerde 44 hastanın verileri kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %63,6'sı erkek (n = 35) ve %36,4'ü kız (n = 20) idi. Hastaların başvuru yaş ortalaması $21,73 \pm 11,50$ ay (min : 9 - maks : 47 ay) idi. Düzelme yaşı ortalaması $38,65 \pm 16,81$ ay (min : 14 - maks : 78 ay) idi. Düzelme süresi ortalaması $16,93 \pm 12,85$ ay (min : 3 - maks : 47 ay) idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet, başvuru yaşı, IgG düzelme yaşı ve düzelme süresine dair tanımlayıcı bilgiler

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	35 (63,6)
	Kız	20 (36,4)
	Ortalama \pm Standart sapma (ay)	Min - maks
Başvuru yaşı (ay)	$21,73 \pm 11,50$	9 - 47
Düzelme yaşı (ay)	$38,65 \pm 16,81$	14 - 78
Düzelme süresi (ay)	$16,93 \pm 12,85$	3 - 47

Hastaların başvuru ve düzelme yaş ile takip süresi grafiksel gösterimi Şekil 4.1’de sunulmuştur.



Şekil 4.1 Hastaların başvuru yaşı-düzelme yaşı ve takip süresi

Hastaların %22,4’ünde (n = 11) akrabalık, %23,4’ünde (n = 11) prematürite öyküsü ve %18,2’sinde (n = 8) sık hastalanan kardeş öyküsü olduğu görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların akrabalık durumu, prematürite ve sık hastalanan kardeş öyküsü dağılımları

Özellik		n (%)
Akrabalık	Var	11 (22,4)
	Yok	38 (77,6)
Prematürite	Var	11 (23,4)
	Yok	36 (76,6)
Sık hastalanan kardeş öyküsü	Var	8 (18,2)
	Yok	36 (81,8)

Hastaların tamamı KÖ şikayetiyle başvurmuş olup KÖ'ye eşlik eden başvuru şikayetleri Tablo 4.3'te ayrıntılı olarak sunulmuştur. KÖ'ye en sık eşlik eden başvuru şikayetinin %16,3 ile (n = 9) sık solunum yolu enfeksiyonu olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Hastaların başvuru şikayet dağılımı

Şikayet	N = 55 n (%)
Kronik öksürük	55 (100)
Sık solunum yolu enfeksiyonu	9 (16,3)
Sık bronşit	8 (14,5)
Hırıltı	7 (12,7)
Zatürre geçirme	2 (3,6)

Hastaların ilk başvurudan düzelme anına kadar %45,5'inin (n = 20) antibiyotik profilaksisi aldığı, %2,2'sinin (n = 1) İVİG aldığı, %77,2'sinin (n = 34) hastaneye alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) nedeniyle yatarak tedavi aldığı, %75'inin (n = 33) bronşiolit geçirdiği ve %72,7'sinin (n = 32) inhaler tedavi aldığı görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Hastaların aldıkları tedavi, hastaneye yatış ve bronşiolit öyküsüne dair tanımlayıcı bilgiler

		N = 44 n (%)
Antibiyotik profilaksi	Evet	20 (45,5)
	Hayır	24 (54,5)
İntravenöz immunoglobulin tedavisi	Evet	1 (2,2)
	Hayır	43 (97,8)
Hastaneye alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatış	Evet	34 (77,2)
	Hayır	10 (22,8)
Bronşiolit geçirme öyküsü	Evet	33 (75)
	Hayır	11 (25)
İnhaler tedavisi	Evet	32 (72,7)
	Hayır	12 (27,3)

Hastaların ilk başvurudan düzelme anına kadar hastaneye yatış sayısı (ASYE) ortalaması $2,43 \pm 2,62$ (min : 1 - maks : 10), geçirdikleri bronşiolit sayısı ortalaması $2,70 \pm 2,87$ (min : 1 - maks : 10), aldıkları antibiyotik profilaksi süre ortalamasının $5,55 \pm 9,43$ ay

(min : 2 - maks : 36 ay) ve aldıkları inhaler tedavi süre ortalaması $7,38 \pm 10,1$ ay (min : 2 – maks : 36 ay) olduğu görüldü (Tablo 4.5). İVİG alan hastamızın tedavi süresi 4 ay idi.

Tablo 4.5 Hastaların hastaneye yatış sayısı, geçirdikleri bronşiolit sayısı, aldıkları inhaler tedavi süresi ve aldıkları antibiyotik profilaksi süresine dair tanımlayıcı bilgiler

	n = 44	Ortalama \pm Standart sapma	Min - maks
Hastaneye yatış sayısı	34	$2,43 \pm 2,62$	1 - 10
Bronşiolit öyküsü	33	$2,70 \pm 2,87$	1 - 10
İnhaler tedavi (ay)	32	$7,38 \pm 10,10$	2 - 36
Antibiyotik profilaksi (ay)	20	$5,55 \pm 9,43$	2 - 36

Hastaların yaş gruplarına göre ASYE nedeniyle hastaneye yatış sayısı, geçirmiş olduğu bronşiolit sayısı, inhaler tedavi süresi ve antibiyotik profilaksisi alma sürelerinde farklılaşma olup olmadığını incelemek için bir dizi Kruskal Wallis Testi yürütüldü. Söz konusu durumlar arasında farklılaşma olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Hastaların yaş gruplarına göre ASYE nedeniyle hastaneye yatış sayısı, bronşiolit sayısı, inhaler tedavi süresi ve antibiyotik profilaksisi alma sürelerinin kıyaslanması

	Yaş aralığı	n	Sıra ortalaması	X^2	p*
Hastaneye yatış sayısı	9 - 12 ay	8/11	25,14	1,564	0,668
	13 - 24 ay	14/20	20,93		
	25 - 36 ay	6/6	26,00		
	37 - 48 ay	6/7	19,86		
Bronşiolit öyküsü	9 - 12 ay	8/11	23,23	0,933	0,817
	13 - 24 ay	15/20	22,08		
	25 - 36 ay	6/6	26,08		
	37 - 48 ay	4/7	19,50		
İnhaler tedavisi (ay)	9 - 12 ay	9/11	24,41	4,405	0,221
	13 - 24 ay	13/20	19,45		
	25 - 36 ay	3/6	19,92		
	37 - 48 ay	7/7	30,43		
Antibiyotik profilaksi (ay)	9 - 12 ay	7/11	25,27	2,212	0,530
	13 - 24 ay	6/20	19,88		
	25 - 36 ay	3/6	22,17		
	37 - 48 ay	4/7	25,93		

* Kruskal Wallis testi

Hastaların yaş aralıklarına göre IgG düzeylerine dair tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.7’de sunulmuştur. Yaşa göre IgG ortalama değerler; 9 - 12 ay için $388,57 \pm 56,67$, 13 -

24 ay için $526,55 \pm 63,41$, 25 - 36 ay için $515,00 \pm 53,81$, 37 - 48 ay için $545,56 \pm 58,68$ olarak sonuçlandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Hastaların yaş aralıklarına göre IgG düzeylerine dair tanımlayıcı bilgiler

Yaş grubu	N = 55 n	Ortalama \pm Standart sapma	Min - maks	Referans aralığı
9 - 12 ay	14	$388,57 \pm 56,67$	295 - 459	463 - 1006
13 - 24 ay	22	$526,55 \pm 63,41$	389 - 602	605 - 1430
25 - 36 ay	10	$515,00 \pm 53,81$	402 - 568	604 - 1941
37 - 48 ay	9	$545,56 \pm 58,68$	476 - 623	640 - 2010
Toplam	55	$494,35 \pm 82,28$	295 - 623	

Hastaların yaş grubu ve prematürite durumuna göre IgG değerlerinin normal değer alt sınırından farklarına dair tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.8'de sunulmuştur. Hastaların IgG değerlerinin normal değer alt sınırından farklarının yaş grubuna göre farklılaşmadığı ($F=0,177$; $p=0,912$), prematürite durumuna göre farklılaşmadığı ($F=1,278$; $p=0,265$), yaş grubu ve prematüritenin ortak etkisine göre farklılaşmadığı görüldü ($F=1,344$; $p=0,274$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.8 Hastaların yaş grubu ve prematürite durumlarına göre IgG normal değer farkına dair tanımlayıcı bilgiler

Yaş grubu	Prematürite	n	Ortalama \pm Standart sapma
9 - 12 ay	Yok	9	$80,78 \pm 55,74$
	Var	3	$93,67 \pm 78,65$
	Total	12	$84,00 \pm 58,46$
13 - 24 ay	Yok	15	$59,47 \pm 57,74$
	Var	5	$84,60 \pm 68,92$
	Total	20	$65,75 \pm 59,84$
25 - 36 ay	Yok	6	$97,67 \pm 62,03$
	Var	2	$39,50 \pm 2,12$
	Total	8	$83,13 \pm 58,94$
37 - 48 ay	Yok	6	$112,17 \pm 51,80$
	Var	1	$26,00 \pm -$
	Total	7	$99,86 \pm 57,41$
Toplam	Yok	36	$79,94 \pm 58,21$
	Var	11	$73,55 \pm 61,46$
	Toplam	47	$78,45 \pm 58,37$

Tablo 4.9 Hastaların yaş grubu ve prematürite durumlarına göre IgG normal değer farkına dair iki faktörlü ANOVA sonuçları

	Kareler toplamı	df	Kareler ortalaması	F	p*
Yaş grubu	1842,17	3	614,06	0,177	0,912
Prematürite	4441,85	1	4441,85	1,278	0,265
Yaş grubu * prematürite	14010,98	3	4670,06	1,344	0,274
Hata	135555,82	39	3475,79		
Toplam	445949,00	47			

* İki faktörlü ANOVA

Hastaların laboratuvar değerlerine baktığımızda; %12,7'sinde (n = 12) hemoglobin düzeyinin düşük, %100,0'ünde (n = 55) lenfosit düzeyinin normal, %1,8'inde (n = 1) nötrofil düzeyinin düşük, %1,8'inde (n = 1) eozinofil düzeyinin yüksek, %9,3'ünde (n = 5) IgE düzeyinin yüksek, %100,0'ünde (n = 55) IgG düzeyinin düşük, %26,4'ünde (n = 14) IgA düzeyinin düşük ve %31,5'inde (n = 17) IgM düzeyinin düşük, tüm hastaların PLAG normal olduğu görüldü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Hastaların tam kan sayımı ve immünglobulin parametrelerinin dağılımı

Labaratuvar parametresi	Sonuç	n (%)
Hemoglobin	Düşük	7 (12,7)
	Normal	48 (87,3)
Lenfosit	Normal	55 (100)
Nötrofil	Düşük	1 (1,8)
	Normal	54 (98,2)
Eozinofil	Yüksek	1 (1,8)
	Normal	54 (98,2)
İmmunoglobulin E	Yüksek	5 (9,3)
	Normal	49 (90,7)
İmmunoglobulin G	Düşük	55 (100)
İmmunoglobulin A	Düşük	14 (26,4)
	Normal	39 (73,6)
İmmunoglobulin M	Düşük	17 (31,5)
	Normal	37 (68,5)
Periferik kan lenfosit alt grupları	Normal	55 (100)

Hastaların spesifik antikor yanıtlarında ise %9,4'ünün (n = 3) izohemaglütinin, %36,1'inde (n = 13) tetanoz antikor, %33,3'ünde (n = 6) pnömokok antikor, %2,3'ünde (n = 1) anti-HBs düzeylerinin düşük olduğu görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Hastaların spesifik antikor düzeyleri dağılımı

Spesifik antikor	Sonuç	n (%)
İzohemaglutinin	Düşük	3 (9,4)
	Normal	29 (90,6)
Tetanoz*	Düşük	13 (36,1)
	Normal	23 (63,9)
Pnömonokok*	Düşük	6 (33,3)
	Normal	12 (66,7)
Anti-HBs*	Düşük	1 (2,3)
	Normal	42 (97,7)

*Aşı sonrası antikor düzeyleri

Hastaların yaş grubuna göre hastaların IgG değerinin normal değer alt sınıra olan farkını kıyaslamak için tek yönlü ANOVA testi yürütüldü. Söz konusu durumlar arasında farklılaşma olmadığı görüldü ($F=0,316$; $p=0,814$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Hastaların yaş grubuna göre IgG normal değer farkının kıyaslanması

Yaş grubu	n	Ortalama \pm Standart sapma	Ortalamanın 95% CI		F	p*
			Alt sınır	Üst sınır		
9 - 12 ay	14	77,43 \pm 56,66	44,71	110,15	0,316	0,814
13 - 24 ay	22	74,23 \pm 65,59	45,14	103,31		
25 - 36 ay	10	89,00 \pm 53,81	50,50	127,50		
37 - 48 ay	9	94,44 \pm 58,68	49,34	139,55		
Toplam	55	81,04 \pm 59,18	65,04	97,04		

*Tek yönlü ANOVA

Hastaların yaş grubuna göre düzelme süresinde farklılaşma olup olmadığını incelemek için tek yönlü ANOVA testi yürütüldü. Söz konusu durumlar arasında farklılaşma olmadığı görüldü ($f=0,276$; $p=0,842$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların yaş grubuna göre düzelme süresinin kıyaslanması

Yaş grubu	n	Ortalama \pm Standart sapma	Ortalamanın 95% CI		F	p*
			Alt sınır	Üst sınır		
9 - 12 ay	15	19,40 \pm 14,70	11,26	27,54	0,276	0,842
13 - 24 ay	21	15,57 \pm 12,53	9,87	21,28		
25 - 36 ay	10	16,80 \pm 13,04	7,47	26,13		
37 - 48 ay	9	15,67 \pm 12,22	6,28	25,06		
Toplam	55	16,85 \pm 12,93	13,36	20,35		

*Tek yönlü ANOVA

Hastaların prematürite durumuna göre düzelme süresi ve IgG değerinin normal değerlerin alt sınıra olan farkını kıyaslamak için bir dizi bağımsız gruplarda T Testi yürütüldü. Söz konusu durumlar arasında farklılaşma olmadığı görüldü (sırasıyla; p=0,169; p=0,754) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Hastaların prematürite durumuna göre IgG düzeyinin normale dönme süresinin kıyaslanması

	Prematürite	n	Ortalama ± Standart sapma	Ortalama farkı	Farkın 95% CI		p*
					Alt Sınır	Üst Sınır	
Düzelme süresi	Yok	36	19,03 ± 13,77	6,48	-2,85	15,82	0,169
	Var	11	12,55 ± 12,23				
IgG normal değerden fark	Yok	36	79,94 ± 58,21	6,40	-34,50	47,30	0,754
	Var	11	73,55 ± 61,46				

* Bağımsız gruplarda t testi

Hastaların IgG'leri normale gelme sonrası öksürük şikayeti, hastaneye yatışı, antibiyotik profilaksi, inhaler kortikosteroid tedavi kullanımının devam edip etmediğine dair veriler incelendiğinde; hastaların %86,3'ünün (n = 38) öksürük şikayeti geçtiği, hiçbir hastanın hastaneye yatışı olmadığı, %4,5'inin (n = 2) antibiyotiğe, %2,2'sinin (n = 1) inhaler tedaviye devam ettiği görüldü (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Hastaların IgG'leri normale gelince öksürük şikayeti, aldıkları tedavi, hastaneye yatışına dair tanımlayıcı bilgiler

		N = 44 n (%)
Öksürük şikayeti	Evet	6 (13,7)
	Hayır	38 (86,3)
Hastaneye yatış	Evet	0
	Hayır	44 (100)
Antibiyotik profilaksisi	Evet	2 (4,5)
	Hayır	42 (95,5)
İnhaler tedavisi	Evet	1 (2,2)
	Hayır	43 (97,8)

Hastaların başvuru boy persentili ile düzelme boy persentil durumlarında farklılaşma olup olmadığını incelemek için marginal homogeneity testi yürütüldü. Söz konusu durumlar arasında farklılaşma olmadığı görüldü (p=0,056) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların başvuru boy persentili ile düzelme boy persentil durumlarının kıyaslanması

		Düzelme boy persentil						Toplam	p*
		< 3	3-10 P	11-50 P	51-90 P	91-97 P	>97		
Başvuru boy persentil	< 3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,056
	3-10 P	0 (0,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	6 (100,0)	
	11-50 P	0 (0,0)	1 (6,3)	12 (75,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (100,0)	
	51-90 P	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	12 (75,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	16 (100,0)	
	91-97 P	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	
	>97	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Toplam	0 (0,0)	2 (4,8)	17 (40,5)	18 (42,9)	5 (11,9)	0 (0,0)	42 (100,0)	

*Marginal homogeneity Test

Hastaların başvuru kilo persentili ile düzelme kilo persentil durumlarında farklılaşma olup olmadığını incelemek için marginal homogeneity testi yürütüldü. Söz konusu durumlar arasında farklılaşma olmadığı görüldü ($p=0,273$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların başvuru kilo persentili ile düzelme kilo persentil durumlarının kıyaslanması.

		Düzelme kilo persentil						Toplam	p*
		< 3	3-10 P	11-50 P	51-90 P	91-97 P	>97		
Başvuru kilo persentil	< 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,273
	3-10 P	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	
	11-50 P	1 (5,3)	2 (10,5)	12 (63,2)	4 (21,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (100,0)	
	51-90 P	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	14 (77,8)	2 (11,1)	0 (0,0)	18(100,0)	
	91-97 P	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	>97	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Toplam	1 (2,4)	2 (4,8)	16 (38,1)	20 (47,6)	3 (7,1)	0 (0,0)	42 (100,0)	

*Marginal Homogeneity Test

Hastaların boy ve kilo persentil değerlerinin hastaneye yatıştaki etkisini incelemek için bir dizi test yapıldı.

Hastaların ASYE nedeniyle hastane yatış sayılarının başvuru boy persentil durumlarına göre farklılaşmadığı ($F=1,612$; $p=0,191$), düzelme boy persentil durumlarına

göre farklılaşmadığı ($F=2,057$; $p=0,130$), başvuru boy persentil ve düzelme boy persentilin ortak etkisine göre farklılaşmadığı görüldü ($F=0,821$; $p=0,546$) (Tablo 4.18 - 4.19).

Tablo 4.18. Hastaların başvuru boy persentil ve düzelme boy persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair tanımlayıcı bilgiler

Başvuru boy persentil	Düzelme boy persentil	Ortalama \pm Standart sapma	n
< 3	11-50 P	6,00 \pm -	1
	Toplam	6,00 \pm -	1
3-10 P	3-10 P	2,00 \pm -	1
	11-50 P	1,50 \pm 2,121	2
	51-90 P	0,00	1
	91-97 P	2,00 \pm 1,342	1
	Toplam	1,40 \pm 1,342	5
11-50 P	3-10 P	1,00 \pm 1,621	1
	11-50 P	1,58 \pm 1,621	12
	51-90 P	2,00 \pm 1,000	3
51-90 P	Toplam	1,63 \pm 1,455	16
	11-50 P	5,00 \pm 1,414	2
	51-90 P	1,83 \pm 2,368	12
	91-97 P	6,00 \pm 5,657	2
91-97 P	Toplam	2,75 \pm 3,022	16
	51-90 P	1,00 \pm -	1
	91-97 P	7,00 \pm -	1
>97	Toplam	4,00 \pm 4,243	2
	91-97 P	4,00 \pm -	1
Toplam	91-97 P	4,00 \pm -	1
	3-10 P	1,50 \pm 0,707	2
	11-50 P	2,24 \pm 2,107	17
	51-90 P	1,71 \pm 2,054	17
	91-97 P	5,00 \pm 3,464	5
Toplam	2,32 \pm 2,402	41	

Tablo 4.19. Hastaların başvuru boy persentil ve düzelme boy persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair iki faktörlü ANOVA sonuçları

	Kareler toplamı	df	Kareler ortalaması	F	p*
Başvuru boy persentil	39,143	5	7,829	1,612	0,191
Düzelme boy persentil	29,956	3	9,985	2,057	0,130
Başvuru boy p * Düzelme boy p	19,931	5	3,986	0,821	0,546
Hata	131,083	27	4,855		
Toplam	451,000	41			

* İki faktörlü ANOVA

Hastaların ASYE nedeniyle hastane yatış sayılarının başvuru kilo persentil durumlarına göre farklılaşmadığı (F=0,729; p=0,542), düzelme kilo persentil durumlarına göre farklılaşmadığı (F=0,629; p=0,645), başvuru kilo persentil ve düzelme kilo persentilin ortak etkisine göre farklılaşmadığı görüldü (F=0,193; p=0,825) (Tablo 4.20 - 4.21)

Tablo 4.20. Hastaların başvuru kilo persentil ve düzelme kilo persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair tanımlayıcı bilgiler

Başvuru kilo persentil	Düzelme kilo persentil	Ortalama ± Standart sapma	n
3-10 P	11-50 P	3,50 ± 3,53	2
	51-90 P	3,00 ± -	1
	Toplam	3,33 ± 2,51	3
11-50 P	< 3	2,00 ± -	1
	3-10 P	3,00 ± 4,24	2
	11-50 P	1,42 ± 1,50	12
	51-90 P	3,00 ± 1,41	4
	Toplam	1,95 ± 1,81	19
51-90 P	11-50 P	1,50 ± 0,70	2
	51-90 P	2,43 ± 2,56	14
	91-97 P	5,00 ± 7,07	2
	Toplam	2,61 ± 2,97	18
>97	91-97 P	1,00 ± -	1
	Toplam	1,00 ± -	1
Toplam	< 3	2,00 ± -	1
	3-10 P	3,00 ± 4,24	2
	11-50 P	1,69 ± 1,74	16
	51-90 P	2,58 ± 2,26	19
	91-97 P	3,67 ± 5,50	3
	Toplam	2,32 ± 2,40	41

Tablo 4.21 Hastaların başvuru kilo persentil ve düzelme kilo persentil değerlerine göre hastane yatış sayılarına dair iki faktörlü ANOVA sonuçları

	Kareler toplamı	df	Kareler ortalaması	F	p*
Başvuru kilo persentil	13,924	3	4,641	0,729	0,542
Düzelme kilo persentil	16,021	4	4,005	0,629	0,645
Başvuru kilo p * düzelme kilo p	2,458	2	1,229	0,193	0,825
Hata	197,345	31	6,366		
Toplam	451,000	41			

* İki faktörlü ANOVA

5. TARTIŞMA

Öksürük dış ortamlarla gaz alışverişi esnasında akciğerleri aspire edilen maddeler, inhalan partiküllerden koruyan, mukus ve sekresyonların temizlenmesinde rol oynayan hayati öneme sahip bir reflekstir. Tüm dünyada çocuk hastaların doktora başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (Massie 2006, Chang 2008).

Öksürük normal sağlıklı çocuklarda günde ortalama 11 defa görülebilmektedir. Ancak öksürüğün uzun sürmesi çocuklarda hayat kalitesini olumsuz etkilemekte ve uyku düzeni bozulmaktadır. Ebeveynler üzerinde yoğun anksiyeteye neden olmaktadır. Tekrarlayan doktor başvurusu, gereksiz tetkikler ile ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Munyard and Bush 1996, Shields ve ark 2008).

Öksürük süreye (akut, subakut, kronik), etyolojiye (spesifik, nonspesifik), yaşa (süt çocuğu, oyun çocuğu ve okul çocuğu) göre sınıflandırılır. KÖ'yü Amerika Göğüs Hekimleri Derneği ve Avrupa Solunum Derneği dört haftadan daha uzun süren öksürük olarak tanımlarken, İngiltere Toraks Derneği 8 haftadan uzun süren öksürüğü kabul etmektedir (Shields ve ark 2008, Morice ve ark 2020, Chang ve ark 2020). Biz de çalışmamızda hastaları seçerken Amerika Göğüs Hekimleri Derneği klavuzunu esas alarak 4 haftadan uzun süren öksürüğü KÖ olarak kabul ettik.

Sağlıklı bir çocuk Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 5 yıllık yaşamı boyunca yılda 4-8 defa solunum yolu enfeksiyonu geçirebilir. Bu enfeksiyonlar immün sistemin yapılanması ve olgunlaşmasında rol oynar. Ancak bu enfeksiyonlar nadir de olsa altta yatan immün yetmezliğinin ilk belirtisi olabilmektedir (Cohen ve ark 2005, El-Azami-El-Idrissi ve ark 2016). 0-5 yaş arası KÖ en sık nedenleri solunum yolu enfeksiyonları, GÖRH, uzamış bakteriyel bronşit, astım, KF, PSD, YCA, pasif sigara içiciliği ve konjenital malformasyonlardır (Chang ve ark 2008, Wagner and Pine 2013, Alsubaie ve ark 2015). Literatürde SÇGH'nin KÖ etyolojisindeki rolüne dair bilgiye rastlanmamıştır.

Humoral bağışıklık solunum yolu enfeksiyonlarına karşı antikorlar ve immünglobülinler aracılığı ile koruma sağlar. Yaşamın ilk yılında anneden gelen Ig lerin azalması ve bebeğin kendi immün sisteminin olgunlaşmasındaki gecikme nedeniyle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları görülür (Mahlaoui 2007). SÇGH olarak bilinen bu durumda genellikle 3 yaşa kadar immünglobulin seviyesi normale gelmektedir. Ancak 10 yaşa kadar uzayabildiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (Dalal ve ark 1998, Keles ve ark 2010).

Sık hastalanan, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ve KÖ şikayeti olan ilk 5 yaş çocuklarda öksürüğün nedenleri araştırılırken immün sistemi de kontrol etmek de yarar vardır (Owayed ve ark 2000, Munteanu ve ark 2019). Çünkü sekizden fazla ÜSYE, ≥ 2 geçirilmiş pnömoni Jeffrey Modell Vakfı'nın bir önceki kriterlerinden ikisidir. Biz de bu çalışmamızda KÖ şikayeti ile başvuran, diğer KÖ nedenleri ekarte edilen 5 yaş altı çocuklarda immün yetmezliğe yönelik ilk basamak tetkikleri olarak tam kan sayımı ve Ig'lere baktık. İlk basamak tetkiklerde IgG düşüklüğü olan, diğer immün yetmezlikler ekarte edilen ve takipte IgG düzeyi yaşa göre normal aralığa geldiği görülen çocukların dosyalarını retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2015 - Aralık 2020 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KÖ şikayeti olan ve takipte SÇGH tanısı alan 5 yaş altı 55 çocuk dahil edildi.

Hastaların %63,6'sı erkek (n = 35) ve %36,4'ü kız (n = 20) idi. Literatürde SÇGH'li hastalara baktığımızda Yorulmaz ve arkadaşları (2019) 287 hastanın %68'inin, Qian ve arkadaşları (2009) 91 hastanın %69'unun, Kılıç ve arkadaşları (2000) 40 hastanın %65'inin, Dalal ve arkadaşları (1998) 35 hastanın %68'inin, Walker ve arkadaşları (1994) 39 hastanın %74'ünün erkek olduğunu bildirmişlerdir. Erkeklerdeki bu üstünlüğün sebebi henüz bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda cinsiyet oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Yorulmaz ve arkadaşları (2019) çalışmasında SÇGH tanısı yaşı 8 ay ile 48 ay arasında değişmekte olup, ortalama $24,6 \pm 11,3$ ay; Karaman ve arkadaşları (2016) tanısı yaşı ortalama $11,7 \pm 7,0$ ay, medyan 10 ay olarak saptamışlar. Doğu ve arkadaşları (2004)

30 hasta içeren çalışmasında tanı yaşı 6 - 46 ay arası (15'i 24 ay altı, 12'si 24 - 36 ay, 3'ü 36 - 45 ay), ortalama yaş 22,5 ay olarak bildirmiştir. Bizim çalışmada ise başvuru yaş ortalaması $21,73 \pm 11,50$ ay; en küçük 9 ay, en büyük 47 ay olarak literatür ile uyumluydu. Başvuruların %65'i ilk 2 yaş, %16'sı 36-47 ay aralığında idi. Başvuru yaşının kısmen uzamış olmasının hastaların KÖ şikayeti ile bize gelene kadar farklı merkezlere gitmesinden kaynaklandığını düşündük.

Türkiye'de primer immün yetmezlikli hastalar üzerinde yapılan geniş kapsamlı çalışmada primer immün yetmezlik prevalansı 30.5/100.000 bulunmuş olup Avrupa'ya göre yüksek orandadır. Bunun bir nedeni olarak ülkemizdeki akraba evliliğinin yüksek olması gösterilmiştir. Yine çalışmada üçte iki oranında antikor eksikliği, bunun da en sık nedeni SÇGH olarak gösterilmiştir (Kilic ve ark 2013). Bu durum bize akraba evliliğinin SÇGH sıklığını artırdığını düşündürmektedir. Bizim hastalarımızda %22,4'ünde ebeveyn akrabalığı mevcuttu. Yorulmaz ve arkadaşları (2019) çalışmalarında akraba evliliği oranını %30 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızdaki hastaların %23,4'ünde prematürite öyküsü, %18,2'sinde sık hastalanan kardeş öyküsü vardı. Karaca ve arkadaşlarının (2010) 101 hasta içeren retrospektif çalışmasında hastaların %11,9'unda ailede tekrarlayan enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Kidon ve arkadaşları (2004) ise 17 SÇGH hastasının dördünde (%24) ailede tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bildirmiştir. Çalışmamızda aile öyküsü literatür ile uyumlu bulundu.

SÇGH'de klinik asemptomatik olabilirken, çok ciddi invaziv enfeksiyon olarak da görülebilmektedir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda en sık başvuru nedeninin solunum sistemi enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir. Yorulmaz ve arkadaşları (2019) 287 olgu içeren çalışmada %54 tekrarlayan ÜSYE, %50 ASYE, %41 sinüzit, %28 tekrarlayan otit şikayeti bildirmiştir. Keleş ve arkadaşları (2010) en sık olarak %53 ASYE, %39 ÜSYE; Doğu ve arkadaşları (2004) %93 tekrarlayan ÜSYE, %26 pnömoni, %26 otit şikayeti bildirmişlerdir. Yine Karaca ve arkadaşları (2010) 101 SÇGH'li olgunun %70,3'ünün tekrarlayan ÜSYE bulguları ile, %6,9'nun yineleyen hışıltı atağı ve %8,9'nun ASYE ile başvurduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmada şikayetlerin dağılımına baktığımızda KÖ'ye

ek olarak %16,3'ünde sık solunum yolu enfeksiyonu, %14,5'inde sık bronşit geçirme, %12,7'sinde hırıltı, %3,6'sında zatürre öyküsü mevcuttu. Bu çalışmalar KÖ etyolojisinde SÇGH'nin rolünü vurgulaması açısından önemlidir. Çalışmalarda şikayette KÖ olarak tanımlama olmamasına rağmen ÜSYE ve ASYE'nin en tipik başvuru şikayetinin öksürük olduğu akılda tutulmalıdır.

Bu sonuçlar solunum yolu tekrarlayan enfeksiyonları, KÖ etyolojisinde geçici hipogamaglobulineminin araştırılmasının önemini göstermektedir. KÖ etyolojisinde PBB önemli yer tutmaktadır. KÖ'lü çocukların Asilsoy ve arkadaşları (2008) %23,4'ünde, İlarıslan ve arkadaşları (2019) %30,8'inde PBB saptamışlardır. Son zamanlarda giderek artan PBB'nin özellikle görüldüğü yaş olan okul öncesi dönem SÇGH'nin görülme yaş aralığı ile uyumludur. Bu hastalarda da SÇGH araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Hastaların IgG düzeyleri Türk toplumundaki çocukların yaş aralığına göre IgG düzeyleri referans alınarak değerlendirildi (Tezcan ve ark 1996). Yaşa göre ortalamalar 9 - 12 ay $388,57 \pm 56,67$, 13 - 24 ay $526,55 \pm 63,41$, 25 - 36 ay $515,00 \pm 53,81$, 37 - 48 ay $545,56 \pm 58,68$ olarak sonuçlandı. Hastalarda IgG'nin normal değerinin alt sınırına olan farkının, yaş grubuna göre ve prematürite durumuna göre değişip değişmediği incelendi. Ancak anlamlı bir fark bulunmadı. Yine hastaların düzelme sürelerinin prematürite durumu ve başvuru yaşına göre değişip değişmediğine baktığımızda anlamlı bir fark bulunmadı. Prematüritelere IgG farkının daha fazla olmasını ve düzelmenin uzun sürmesini tahmin etmiştik ancak hasta sayısının yetersiz olması ve yaş grupları arasında dengeli bir dağılımın olmaması nedeniyle beklediğimiz sonucu elde edemedik.

SÇGH'de IgG düşüklüğüne IgM ve IgA düşüklüğü de eşlik edebilmektedir (Siemińska ve ark 2018). Hastalarımızda IgG düşüklüğü ile beraber %26,4'ünde IgA, %31,5'inde IgM düşük olduğu bulundu. Keleş ve arkadaşları (2010) çalışmasında hastaların %28,1'inde düşük IgA, %23,4'ünde düşük IgM tespit etmişlerdir. Doğu ve arkadaşları (2004) çalışmasında hastaların tamamında IgG düşüklüğü ile beraber %43'ünde IgA, %20'sinde IgM düşüklüğü saptandığını; 20 hastada PLAG bakıldığını ve tamamının normal olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda tüm hastaların bakılan PLAG SÇGH'ye

uygun olarak normaldi. Çalışmamızda IgA ve IgG düşüklüğü literatür ile uyumlu bulunmuştur.

SÇGH'de aşya karşı antikor yanıtları da değışkenlik göstermektedir. Whelan ve arkadaşları (2006) 49 hastanın tamamının difteri ve tetanoz aşısına antikor geliştirdiğini, 23 valanlı pnömokok aşısı yapılan 13 hastanın 11'inde antikor yanıtı oluştuğunu bildirmiştir. Karaman ve arkadaşları (2016) yaptığı çalışmada anti-tetanoz, anti-Hib ve anti-HBs aşı yanıtları sırasıyla olguların %75,9, %86,4 ve %91,6'sında pozitif saptamış, Memmedova ve arkadaşları (2013) ise anti-tetanoz, anti-Hib ve anti-HBs aşı yanıtları sırasıyla olguların %73,3, %91,7 ve %89,2'sinde pozitif saptamışlar. Bizim çalışmada izohemaglütinin, anti-tetanoz, anti-pnömokok, anti-HBs aşı yanıtları sırayla olguların %90,6, %63,9, %66,7, %97,7'sinde pozitif saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda yedi hastada (%12,7) anemi, bir hastada (%1,8) nötropeni, bir hastada (%1,8) eozinofili, beş hastada (%9,3) IgE yüksekliği vardı. Sadece bir hastamızda deri prick testinde süt pozitifliği mevcuttu ve IgE değeri en yüksek olandı. Yorulmaz ve arkadaşlarının (2019) 287 hasta içeren çalışmasında 108 hastada (%37.63) anemi, 11 hastada (%3.83) nötropeni ve dört hastada (%1.39) lenfopeni vardı. Bizde anemi, nötropeni literatürden düşüktü. Lenfopeniyi hiçbir hastamızda saptamadık.

Hastalarda tedavi olarak destekleyici ve enfeksiyona yönelik semptomatik tedavi verilmektedir. Sık tekrarlayan enfeksiyon durumunda antibiyotik profilaksisi tercih edilir. Nadir olarak antibiyotik yanıtız ve şiddetli enfeksiyonda İVİG tedavisi düşünülebilir (Justiz Vaillant and Wilson 2021). Çalışmamızdaki hastaların başvurudan düzelme anına kadar geçen sürede %72,7'si inhaler kortikosteroid, %45,5'i de profilaktik antibiyotik tedavisi almıştı. İnhaler tedavi ve antibiyotik profilaksi süresi en az 2 ay, en fazla 36 ay idi. İnhaler tedavi süre ortalaması $7,38 \pm 10,1$ ay, antibiyotik profilaksisi süre ortalaması $5,55 \pm 9,43$ ay idi. Bir hastada sık solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 36 ay boyunca tedaviye devam etmek zorunda kaldık. Daha sonraki takiplerinde tedavi gerektirecek hastalanmaları olmadı ve sağlıklı idi. Yalnız bir hastamız (%2,2) sık tekrarlayan pnömoni nedeniyle 5 doz 3 haftada bir İVİG tedavisi aldı. İVİG sonrası takiplerinde hastaneye yatış ve ciddi hastalığı olmadı. Yorulmaz ve arkadaşları (2019) 287 olgunun 129'una (%44,9)

trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi, iki hastaya da (%0,69) İVİG tedavisi vermişlerdir. Kidon ve arkadaşları (2004) 17 hastanın dördünün (%23,5) antibiyotik profilaksi, ikisinin (%11,7) İVİG aldığını bildirmiştir. Doğu ve arkadaşları (2004) 30 hastadan ikisinin (%6,6), Kılıç ve arkadaşları (2000) 40 hastadan ikisinin (%5) kısa süreli İVİG tedavisine ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda düzelme süresince hastaların %77,2'si ASYE nedeniyle hastaneye yatmıştı ve yatış sayısı ortalama $2,43 \pm 2,62$ idi. Yine bronşiolit geçirme öyküsü olanların oranı %75'ti ve bronşiolit sayı ortalaması $2,70 \pm 2,87$ idi. En fazla hastaneye yatan ve bronşiolit geçiren hastanın hastaneye yatış ve bronşiolit geçirme sayısı 10'du; en uzun inhaler ve antibiyotik profilaksisi kullanan hastaydı.

Hastaların hastane yatış sayısı, bronşiolit geçirme öyküsü, inhaler tedavi ve antibiyotik profilaksisi alma sürelerinde yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun hastaların yaş gruplarına eşit dağılmamış olmasına bağlı olduğunu düşündük.

SÇGH'de düzelme genellikle 3 yaşına kadar gerçekleşmektedir. Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği 2019 kılavuzunda düzelme olarak 4 yaşından önce olmasını kriter olarak kabul etmiştir. Ancak bu sürenin çok daha uzun olabildiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Keleş ve arkadaşları (2010) olguların sadece %25'inin üç yaşından önce düzeldiğini ve ortalama iyileşme yaşı 68.87 ± 36.5 ay (min : 20 ay, maks : 192 ay) saptandığını belirtmiştir. Kütükçüler ve arkadaşları (2009) çalışmalarında Ig düzeylerinin ortalama 5 yaş ($62,5 \pm 21,8$ ay) civarında düzeldiğini, Dalal ve arkadaşları (1998) IgG'deki düzelmenin 10 yıla kadar uzadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda düzelme yaşı ortalama $38,65 \pm 16,81$ ay; min-maks: 14-78 ay; düzelme süresi ortalaması $16,93 \pm 12,85$ ay; min-maks: 3 - 47 ay olarak sonuçlandı. Düzelme süresi ve yaştan yüksek olmasının çalışmamızın retrospektif olması, tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye başvurmadan kaçınılması ve hastaların öksürük şikayeti geçmesi nedeniyle kontrole gelme ihtiyacı hissetmemesine bağlı olduğu çıkarımını yaptık.

Hastaların başvuru - düzelme antropometrik bulguların hastaneye ASYE nedeniyle yatış üzerine etkisi incelendiğinde başvuru boy - kilo persentil ile düzelme boy - kilo

persentilleri arasında farklılaşma olmadığı ve başvuru persentilleri ile hastaneye yatış arasında bir ilişki bulunmadığı görüldü.

Hastaların hiçbirinde IgG düzelme sonrası hastaneye yatışı olmadı. Sadece iki hasta (%4,5) antibiyotik profilaksisi ve bir hasta (%2,2) da inhaler tedaviye bir süre daha devam etti.

Hastaların 38'inin (%86,3) IgG düzelme esnasında öksürük şikayeti geçmişti. Otuz sekiz hastadan 15'inin aralıklı ÜSYE şikayeti vardı, 23'ünün takibinde şikayeti olmadı. Düzelme sonrasında öksürüğü devam eden altı hastanın takiplerinde öksürük şikayeti en fazla bir yıl sonra tamamen geçmişti. Bu hastaların ikisi en fazla bronşiolit geçirme sayısına (n = 10) sahipti. Bu da bizim çalışmada hastalarımızdaki KÖ'nün etyolojisinde SÇGH'nin rol oynayabileceğini düşündürdü. Hastaların IgG'lerinin düzelmesiyle beraber öksürük şikayetinin geçmesi bizim tezimizi desteklemektedir ve 5 yaş altı KÖ etyolojisinde SÇGH'nin akılda tutulması ve araştırılması gerekebileceğini öngörmektedir.

Sonuç olarak; SÇGH tanımına uyumlu yaşta olan 5 yaş altı hastaların IgG değerinin düzelmesiyle %86,3'ünde KÖ'nün geçmesi, %95,5'inin antibiyotik profilaksisi, %97,8'inin inhaler tedaviye ihtiyacı kalmaması, hiçbirinde hastaneye yatışı olmaması göz önüne alındığında KÖ etyolojisinde SÇGH'nin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bizim bu çalışmamız preliner niteliğinde olup prospektif olarak çalışmanın devamı planlanmaktadır. Bu konuda hasta sayısının çok daha fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Ocak 2015 - Aralık 2020 arası çocuk göğüs hastalıkları polikliniğine KÖ şikayeti ile başvuran ve takibinde SÇGH saptanan 5 yaş altı 55 hastayı dahil ettik. Çalışmaya dahil edilen hastaların %63,6'sı erkek (n = 35) ve %36,4'ü kız (n = 20) idi. Başvuru yaş ortalaması $21,73 \pm 11,50$ ay; min : 9 ay, maks : 47 ay idi. Hastaların %22,4 ünde akrabalık ve %18,2'sinde sık hastalanan kardeş öyküsü ve %23,4'ünde prematürite öyküsü mevcuttu.

Hastalarda KÖ'ye eşlik eden başvuru şikayetleri %16,3 ile sık solunum yolu enfeksiyonu, %14,5 ile sık bronşit, %12,7 ile hırıltı, %3,6 ile zatürre öyküsüydü. Tedavi olarak ilk başvurudan düzelme anına kadar hastaların %72,7'si inhaler kortikosteroid ve %45,5'i antibiyotik profilaksisi, %2,2'si de İVİG aldı. İnhaler tedavi süre ortalaması $7,38 \pm 10,1$ ay ve antibiyotik profilaksi süre ortalamasının $5,55 \pm 9,43$ ay idi. Hastaların %75'i en az bir defa bronşiolit geçirdiği %77,2'si en az bir defa ASYE nedeniyle yatarak tedavi aldığı görüldü. Hastaneye yatış sayısı (ASYE) ortalaması $2,43 \pm 2,62$, bronşiolit sayısı ortalaması $2,70 \pm 2,87$ olarak sonuçlandı.

Hastaların yaş gruplarına göre ASYE nedeniyle hastaneye yatış sayısı, geçirmiş olduğu bronşiolit sayısı, inhaler tedavi süresi ve antibiyotik profilaksisi alma sürelerinde farklılaşma yoktu ($p>0,05$).

Hastaların yaşa göre IgG ortalama değerler; 9 - 12 ay için $388,57 \pm 56,67$, 13 - 24 ay için $526,55 \pm 63,41$, 25 - 36 ay için $515,00 \pm 53,81$, 37 - 48 ay için $545,56 \pm 58,68$ idi. Hastaların yaş grubu ve prematürite durumuna göre IgG değerlerinin normal değer alt sınırından farkına bakıldı, ancak farka dair anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0,05$).

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; tüm hastalarda IgG düşüklüğü ile beraber %26,4'ünde IgA düşük, %31,5'inde IgM düşük saptandı. %12,7'sinde anemi, %1,8'inde nötropeni %1,8'inde eozinofili, %9,3'ünde IgE yüksekliği vardı. Spesifik antikörlere baktığımızda izohemaglutinin, anti-tetanoz, anti-pnömokok, anti-HBs aşı yanıtları sırayla olguların %90,6, %63,9, %66,7, %97,7'sinde pozitif saptandı. Tüm hastaların PLAG normaldi.

Hastaların IgG düzelme yaş ortalaması $38,65 \pm 16,81$ ay; min : 14 ay, maks : 78 ay idi. Düzelme süresi ortalaması $16,93 \pm 12,85$ ay; min : 3 ay, maks : 47 ay idi. Hastaların yaş grubuna ve prematürite durumuna göre düzelme süresinde anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Antropometrik ölçümlerde hastaların başvuruındaki boy - kilo persentili ile düzelme boy - kilo persentilleri arasında farklılaşma olup olmadığını incelendiğinde farklılaşma olmadığı görüldü. Hastaların boy ve kilo persentil değerlerinin hastaneye yatıştaki etkisini incelemek için yapılan testlerde herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların tamamının IgG düzelme sonrası hastaneye yatışı olmadı. Sadece iki hasta (%4,5) antibiyotik profilaksisi ve bir hasta (%2) da inhaler tedaviye bir süre devam etti.

Hastaların 38'inin (%86,3) IgG düzelme esnasında öksürük şikayeti geçmişti. Otuz sekiz hastadan 15'inin aralıklı ÜSYE şikayeti vardı, 23'ünün takibinde şikayeti olmadı. Düzelme esnasında öksürüğü devam eden altı hastanın sonraki takiplerinde öksürük şikayeti en fazla bir yıl sonra tamamen geçmişti. Bu hastaların ikisi en fazla bronşiolit geçirme sayısına ($n = 10$) sahipti.

Sonuç olarak; hastaların IgG değerinin düzelmesiyle %86,3'ünde KÖ'nün geçmesi, %95,5'inin antibiyotik profilaksisi, %97,8'inin inhaler tedaviye ihtiyacı kalmaması, tamamında hastaneye yatışı olmaması göz önüne alındığında KÖ etyolojisinde SÇGH'nin de büyük rolü olduğunu düşünüyoruz. Literatürde KÖ ile ilgili birçok çalışma yapılmış ancak etyolojide geçici hipogamaglobulineminin rolüne dair çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle ilk olma özelliğine sahiptir.

Bizim bu çalışmamız prelininer niteliğinde olup prospektif olarak çalışmanın devamını yapmayı düşünüyoruz. Okul öncesi KÖ etyolojisinde SÇGH'nin rolüne dair ileri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaptığımız çalışmada kısıtlılıklar; Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hasta sayılarının yaş grubuna eşit şekilde dağılmaması, bilgilerin hasta dosyalarından elde edilmesi nedeniyle 11 hastanın verilerinde eksiklik olması, SÇGH düşündüğümüz ancak kontrole gelmediği için düzelmiş IgG göremediğimiz 71 hastanın çalışma dışı bırakılması, öksürük şikayeti düzelen hastaların kontrollerini aksatması, COVID-19 pandemisi nedeniyle poliklinik hizmetlerinin aksaması ve hastaların kontrole gelmekten çekinmesiyle takip sürelerinin uzaması olarak sayılabilir.



7. KAYNAKLAR

- Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3):37-41.
- Alsubaie H, Al-Shamrani A, Alharbi AS, Alhaider S. Clinical practice guidelines: Approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association (SPPA). *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2015;2(1):38-43.
- Artac H, Kara R, Gokturk B, Reisli I. Reduced CD19 expression and decreased memory B cell numbers in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Clin Exp Med.* 2013;13(4):257-63.
- Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest.* 2008;134(6):1122-8.
- Baumer J. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child.* 2003;88(12):1126-7.
- Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12.
- Bidiwala A, Krilov LR, Pirzada M, Patel SJ. Pro-con debate: protracted bacterial bronchitis as a cause of chronic cough in children. *Pediatr Ann.* 2015;44(8):329-36.
- Blazer S, Naveh Y, Friedman A. Foreign body in the airway. A review of 200 cases. *Am J Dis Child.* 1980;134(1):68-71.
- Blondeau K, Mertens V, Dupont L, Pauwels A, Farre R, Malfroot A, et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(3):286-94.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
- Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1):138-46.
- Burton EM, Brick WG, Hall JD, Riggs W, Houston CS. Tracheobronchial foreign body aspiration in children. *South Med J.* 1996;89(2):195-8.
- Chang AB. Chronic non-specific cough in children. *Paediatrics and Child Health.* 2008;18(7):333-9.

- Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS, Adams TM, Altman KW, Azoulay E, et al. Managing chronic cough as a symptom in children and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020;158(1):303-29.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Weir K, Grant CC, et al. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2017;151(4):875-83.
- Chang AB, Redding G, Everard M. Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(6):519-31.
- Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, et al. A multicenter study on chronic cough in children : burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. 2012;142(4):943-50.
- Clancy J, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax*. 2012;67(1):12-8.
- Cohen R, Just J, Koskas M, Bingen E, Boucherat M, Bourrillon A, et al. Recurrent respiratory tract infections: how should we investigate and treat? *Arch Pediatr*. 2005;12(2):183-90.
- Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*. 1992;256(5058):774-9.
- Çakır E, Uzun S, Erenberk U, Doğan Demir A, Gedik AH, Nursoy MA, et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2016;41(1):1-7.
- Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr*. 1998;133(1):144-6.
- Davis PB. Clinical pathophysiology and manifestations of lung disease. *Cystic Fibrosis in Adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 45-67.
- Doğru Ersöz D. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Derg*. 2011;12(S2):27-30.
- Doğu F, İkinciogullari A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr*. 2004;46(2):120-4.
- Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1992;67(8):1018-22.

- Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax*. 2007;62(1):80-4.
- Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108-13.
- Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Can Respir J*. 2015;22(3):135-43.
- Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF, Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-16.
- El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan Afr Med J*. 2016;24:53.
- Eren S, Balci AE, Dikici B, Doblán M, Eren MN. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr*. 2003;23(1):31-7.
- Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol*. 2006;30(6):335-40.
- 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(2):382-9. e13.
- Harnden A, Grant C, Harrison T, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R, et al. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ*. 2006;333(7560):174-7.
- Hay AD, Schroeder K, Fahey T. Acute cough in children. *BMJ*. 2004; 328(7447):1062.
- Ilarslan NEC, Gunay F, Haskoğlu ZS, Bal SK, Tezcaner ZC, Kirsacılıoğlu CT, et al. Evaluation of children with chronic cough including obstructive sleep apnea: a single-center experience. *Eur J Pediatr*. 2019;178(2):189-97.
- Irwin RS. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):54-8.
- Justiz Vaillant AA, Wilson AM. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung*. 2016;194(1):9-14.

- Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukculer N. New laboratory findings in Turkish patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010;9(4):237-43
- Karakoç E, Karakoç F. Kistik fibrozis patogenezi. *Çocuk göğüs hastalıkları.* İstanbul; 2007. p. 219-24.
- Karaman S, Gulez N, Bahceci Erdem S, Nacaroglu HT, Genel F. Five years of experience in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Izmir Dr Behcet Uz Cocuk Hastanesi Dergisi.* 2016;6(3):209-14.
- Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(5):843-51.
- Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood—clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract.* 2004;5(1):1-7.
- Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalances and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):74-83.
- Kiliç SŞ, Tezcan İ, Sanal Ö, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int.* 2000;42(6):647-50.
- Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1248-58.
- Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):693-698.
- Landau LI. Acute and chronic cough. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:S64-7.
- Laya BF, Restrepo R, Lee EY. Practical imaging evaluation of foreign bodies in children: An Update. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(4):845-67.
- Le Drévo MA, Benz N, Kerbiriou M, Giroux-Metges MA, Pennec JP, Trouvé P, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel function of the DeltaF508-cystic fibrosis transmembrane regulator. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782(10):605-14.
- Mahlaoui N. Immunologic investigations in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *Arch Pediatr.* 2007;144:S203-7.

- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE., Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma-United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ.* 2002;51(1):1-13.
- Marchant JM, Morris P, Gaffney JT, Chang AB. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):Cd004822.
- Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? *Chest.* 2008;134(2):303-9.
- Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics.* 2002;109(6):1061-7.
- Massie J. Cough in children: when does it matter? *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(1):9-14.
- McGeady SJ. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: need to reconsider name and definition. *J Pediatr.* 1987;110(1):47-50.
- Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep.* 2013;5(3):e14.
- Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr.* 2017;5:135.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Diczpinigaitis P, Ribas CD, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1).
- Munteanu AN, Surcel M, Huică RI, Isvoranu G, Constantin C, Pîrvu IR, et al. Peripheral immune cell markers in children with recurrent respiratory infections in the absence of primary immunodeficiency. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1693-700.
- Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child.* 1996;74(6):531-4.
- Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW Jr. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(26):1793-9.
- O'Grady KF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM, et al. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. *Arch Dis Child.* 2017;102(11):1044-8.
- O'Hara J, Jones N. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology.* 2006;44(4):270-3.

- Onay T, Zielenski J, Topaloglu O, Gokgoz N, Kayserili H, Apak MY, et al. Cystic fibrosis mutations and associated haplotypes in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Biol.* 2001;191-203.
- Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):190-4.
- Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1):63S-71S.
- Qian JH, Zhu JX, Zhu XD, Chen TX. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(16):1877-83.
- 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(1):168-74.
- Sahin A, Meteroglu F, Eren S, Celik Y. Inhalation of foreign bodies in children: experience of 22 years. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(2):658-63.
- Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. [A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population]. *Arch Pediatr.* 2010;17(11):1586-93.
- Shields MD, Bush A, Everard ML., McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008;63(Suppl 3):iii1-5.
- Shields MD, Doherty GM. Chronic cough in children. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(2):100-6.
- Siemińska I, Rutkowska-Zapała M, Bukowska-Strakova K, Gruca A, Szaflarska A, Kobylarz K., et al. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(4):413-20.
- Snyder J, Fisher D. Pertussis in childhood. *Pediatr Rev.* 2012;33(9):412-20.
- Speight AN, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6373):1253-6.
- Tan HK, Brown K, McGill T, Kenna MA, Lund DP, Healy GB. Airway foreign bodies (FB): a 10-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;56(2):91-9.
- Tezcan İ, Berkel Aİ, Ersoy F, Sanal Ö. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1996;39:649-6.

- Thilmann C, Beck-Ripp J, Griese M. Acid and non-acid gastro-esophageal refluxes in children with chronic pulmonary diseases. *Respir Med.* 2007;101(5):969-76.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ.* 2013;347:f7027.
- Thomson F, Masters IB, Chang AB. Persistent cough in children and the overuse of medications. *J Paediatr Child Health.* 2002;38(6):578-81.
- Tiller TL Jr, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr.* 1978;92(3):347-53.
- Wagner JB., Pine HS. Chronic cough in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(4):951-67.
- Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child.* 1994;70(3):183-6.
- Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, Bhatt JM, Bush A, Chang AB, et al. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. *Eur Respir J.* 2019;54(3).
- Whelan M, Hwan W, Beausoleil J, Hauck W, McGeady S. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol.* 2006;26(1):7-11.
- Wiseman NE. The diagnosis of foreign body aspiration in childhood. *J Pediatr Surg.* 1984;19(5):531-5.
- Yadav H, Lim KG. Chronic cough with normal sweat chloride: Phenotypic descriptions of two rare cystic fibrosis genotypes. *Respir Med Case Rep.* 2016;17:17-19.
- Yalçın E, Doğru D, Özçelik U, Kiper N, Aslan AT, Gözaçan A. Tracheomalacia and bronchomalacia in 34 children: clinical and radiologic profiles and associations with other diseases. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44(9):777-81.
- Yorulmaz A, Artaç H, Reisli İ. Evaluation of patient follow-up with transient hypogammaglobulinemia in infancy diagnosis. *Çağdaş Tıp Dergisi.* 2019;9(1):15-20.