TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALINDA KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI İLE TAKİPLİ OLAN HASTALARIN EBEVEYNLERİNİN TÜTÜN ÜRÜNÜ KULLANMA ALIŞKANLIKLARININ VE HASTALARIN TÜTÜN DUMANINA İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ EL MARUZ KALIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Setenay AKYÜZLÜER GÜNEŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Nazan ÇOBANOĞLU

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALINDA KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI İLE TAKİPLİ OLAN HASTALARIN EBEVEYNLERİNİN TÜTÜN ÜRÜNÜ KULLANMA ALIŞKANLIKLARININ VE HASTALARIN TÜTÜN DUMANINA İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ EL MARUZ KALIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Setenay AKYÜZLÜER GÜNEŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Nazan ÇOBANOĞLU

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından desteklenmiştir. (Proje Numarası: 20L0230009)

ANKARA
2021

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında Kronik Akciğer Hastalığı İle Takipli Olan Hastaların Ebeveynlerinin Tütün Ürünü Kullanma Alışkanlıklarının ve Hastaların Tütün Dumanına İkinci ve Üçüncü El Maruz Kalımlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 27 Mayıs 2019 tarihinde, 10-793-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve Setenay Akyüzlüer Güneş
Tarih: 09.07.2021
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında Kronik Akciğer Hastalığı İle Takipli Olan Hastaların Ebeveynlerinin Tütün Ürünü Kullanma Alışkanlıklarının ve Hastaların Tütün

ORİJİNALLİK RAPORU

%9	%9	%2	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Merve Setenay Akyüzlüer Güneş	**Sınav tarihi:** 29 /07 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Fatma Nazan Çobanoğlu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında Kronik Akciğer Hastalığı İle Takipli Olan Hastaların Ebeveynlerinin Tütün Ürünü Kullanma Alışkanlıklarının ve Hastaların Tütün Dumanına İkinci ve Üçüncü El Maruz Kalımlarının Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Saadet Arsan
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Fatma Nazan Çobanoğlu
Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ebru Yalçın
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hekimlik ve etik değerler adına çok şey öğrendiğim, her zaman desteklerini hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Eğitim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu süreçte zaman, emek, sabır ve anlayışını esirgemeyen, iyi bir hekim ve iyi bir bilim insanı olarak örnek aldığım, tez danışmanım olmasından dolayı kendimi şanslı hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Nazan Çobanoğlu'na,

Plazma örneklerinin çalışılmasını sağlayan, emeğini ve bilgisini esirgemeyen Doç. Dr. Filiz Bakar Ateş'e,

Bu zorlu tez sürecinde sorularımı yanıtlayan, bana zamanlarını ayıran, tez sürecinde büyük emekleri olan Uz. Dr. Gizem Özcan, Uz. Dr. Fazılcan Zirek, Uz. Dr. Merve Nur Tekin'e,

Asistanlık hayatımda hep yanımda olan, sadece asistanlığı değil hayatı paylaştığımız, arkadaştan öte kardeşlerim olan Dr. Selen Şimşek, Dr. Özgün Özgenç, Dr. Gökcan Öztürk'e,

Asistanlık hayatımı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım çok sevdiğim arkadaşlarım Dr. Ceyda Karahan, Dr. İpek Erol Duman ve isimlerini sayamadığım asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana her zaman inanan, beni dünyanın en şanslı çocuğu hissettirmekten hiç vazgeçmeyen, her yönlerini kendime örnek aldığım, koşulsuz destekçilerim canım annem ve babama,

Varlığıyla hayatımı güzelleştiren, her koşulda sonsuz sevgi, sabır ve desteğini hissettiren, yol arkadaşım Zirve Can Güneş'e,

Sonsuz teşekkür ve minnetle…

Dr. Merve Setenay AKYÜZLÜER GÜNEŞ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Önsöz v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar viii
Şekiller Dizini x
Tablolar Dizini xi

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 6
4.1. Tütün Dumanı Bileşenleri, İkinci ve Üçüncü El Tütün Dumanı Maruz Kalımı 6
4.2. Tütün Kullanımı ve Çevresel Tütün Dumanı Maruz Kalımının Dünya'daki ve Türkiye'deki Durumu 8
4.3. Çocuklarda Tütün Ürünlerine İkinci ve Üçüncü El Maruz Kalımın Solunum Sistemi Üzerine Etkileri ve Riskler 9
4.4. Çevresel Tütün Dumanına Maruz Kalmanın Ölçümü 12
4.5. Çocuklarda Görülen Başlıca Kronik Akciğer ve Solunum Yolu Hastalıkları 18
4.5.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD) 18
4.5.2. Kistik Fibrozis (KF) 21
4.5.3. Kistik Fibrozis Dışı Bronşektazi 23
4.5.4. Bronşiolitis Obliterans (BO) 27
4.5.5. Aspirasyon Sendromları 28
4.5.6. Santral Hipoventilasyon Sendromları 33
4.5.7. Nöromuskuler Hastalıklara Bağlı Akciğer ve Solunum Yolu Sorunları 34
4.5.8. Çocukluk Çağı İnterstisyel ve Diffüz Akciğer Hastalıkları 37
4.5.9. Konjenital Akciğer Hastalıkları 40
4.5.10. Pektus Deformiteleri 42

4.5.11. Subglottik Stenoz **44**
4.5.12. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) **46**
4.5.13. Trakeobronkomalazi **48**
4.5.14. Laringomalazi **49**
5. GEREÇ VE YÖNTEM **51**
5.1. Araştırmaya Dâhil Olma Ölçütleri **51**
5.2. Araştırmaya Dâhil Olmama Ölçütleri **51**
5.3. Araştırmanın Evreni ve Kullanılan Yöntemler **51**
5.4. Plazma Kotinin Düzeyi Ölçümü **52**
5.5. İstatistiksel Analiz **52**
6. BULGULAR **57**
6.1. Araştırma Grubunun Demografik Özellikleri **58**
6.2. Anket Sonuçlarına Göre Tütün Dumanına Maruz Kalım Durumu **59**
6.3. Plazma Kotinin Düzeyi Sonuçlarına Göre Tütün Dumanına Maruz Kalım Durumunun Karşılaştırılması **62**
7. TARTIŞMA **70**
7.1. Anket Sonuçları **70**
7.2. Plazma Kotinin Düzeyleri **72**
7.3. Anket Verileri ile Plazma Kotinin Düzeylerinin Karşılaştırılması **74**
8. SONUÇ VE ÖNERİLER **75**
9. KAYNAKLAR **78**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
AUTA	**:**	Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
BAR	**:**	Artmış bronko-arteriyel oran
BO	**:**	Bronşiolitis obliterans
BPD	**:**	Bronkopulmoner displazi
BT	**:**	Bilgisayarlı tomografi
ÇİDAH	**:**	Çocukluk çağı interstisyel ve diffüz akciğer hastalığı
ÇKA	:	Çevre Koruma Ajansı
ÇTD	**:**	Çevresel tütün dumanı
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
DİP	**:**	Deskuamatif interstisyel pnömoni
FEF % 25-75	**:**	Zorlu vital kapasitenin % 25-75'i arasındaki zorlu ekspiratuar akım
FEV1	**:**	1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FRC	**:**	Fonsiyonel rezidüel kapasite
FVC	**:**	Zorlu vital kapasite
HKHT	**:**	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
ICSD	**:**	International classification of sleep disorders
KPHM	**:**	Konjenital pulmoner hava yolu malformasyonu
IRT	**:**	İmmunoreaktif tripsinojen
İAH	**:**	İnterstisyel akciğer hastalığı
İETD	**:**	İkinci el tütün dumanı
KF	**:**	Kistik fibrozis
KFTR	**:**	Kistik fibrozis transmembran regülatör
KYTA	**:**	Küresel yetişkin tütün araştırması
MRG	**:**	Manyetik rezonans görüntüleme
MV	**:**	Mekanik ventilasyon
nCPAP	**:**	Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı
NEHH	**:**	Nöroendokrin hücre hiperplazisi
OUAS	**:**	Obstrüktif uyku apne sendromu
OKT	**:**	Optik koherens tomografi
PBV	**:**	Pozitif basınçlı ventilasyon
PİBO	**:**	Post infeksiyöz bronşiolitis obliterans

PİG : Pulmoner interstisyel glikojenozis

PEF : Zirve ekspiratuar akım hızı

RDS : Respiratuar distres sendromu

TBM : Trakeobronkomalazi

USBİA : Ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi

ÜETD : Üçüncü el tütün dumanı

YÇBT : Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. ÜETD'ye maruz kalan ve kalmayan hayvanların akciğerlerinin histopatolojik görüntüsü 11

Şekil 4.2. KF'li üç aylık hastanın akciğer filmi 22

Şekil 4.3. Bronşektazinin yüksek çözünürlüklü toraks BT'de görünümü 26

Şekil 4.4. Pektus Ekskavatum 43

Şekil 4.5. Pektus Karinatum 44

Şekil 6.1. Yaşadığı evde sigara içen en az bir kişi bulunma durumu 61

Şekil 6.2. Sigara içen ailelerde içen kişi sayısı 61

Şekil 6.3. Sigara içen ebeveynlerin günlük sigara tüketim miktarına göre gruplandırılması (adet/gün) 61

Şekil 6.4. Tütün ürünleri kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşayan ve yaşadığı evde tütün ürünü kullanan kimse olmayan çocukların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması 64

Şekil 6.5. Son yedi gün içinde tütün dumanına maruz kalan ve kalmayan hastaların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması 64

Şekil 6.6. Annesi tütün ürünü kullanan ve kullanmayan hastaların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması 65

Şekil 6.7. Arabada sigara içilen ve içilmeyen ailelerin çocuklarının plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması 65

Şekil 6.8. Evde sigara içilen ve içilmeyen ailelerin çocuklarının plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması 66

Şekil 6.9. Sigara tüketim miktarına göre oluşturulan grupların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması 66

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Tütün kullanımını ve ÇTD maruz kalımını ölçen yöntemler 12

Tablo 4.2. Maruz kalım seviyesine göre plazma, idrar ve tükürükte kotinin değerleri 17

Tablo 4.3. Yeni BPD sınıflaması 19

Tablo 4.4. Çocuklarda bronşektazi ile ilişkili semptom ve bulgular 24

Tablo 4.5. Kistik fibrozis dışı bronşektazilerin patofizyolojik sınırlandırması 25

Tablo 4.6. Çocuklarda yutma disfonksiyonunun anatomik nedenleri 29

Tablo 4.7. Çocuklarda yutma disfonksiyonunun nörolojik nedenleri 30

Tablo 4.8. Çocuklarda Yutma Disfonksiyonunun Diğer Nedenleri 31

Tablo 4.9. Çocuklarda santral hipoventilasyona neden olan konjenital durumlar 33

Tablo 4.10. Göğüs duvarı disfonksiyonuna neden olan nöromuskuler hastalıklar 36

Tablo 4.11. Çocukluk çağı diffüz akciğer hastalığı sınıflandırılması 39

Tablo 4.12. Konjenital akciğer malformasyonlarının klinik görünümlerini tanımlamak için kullanılan yeni ve eski terimlerin karşılaştırması 41

Tablo 4.13. ICSD-3'e göre çocukta OUAS tanısı için A+B ölçütleri 46

Tablo 6.1. Araştırma grubunda yer alan hastalıklar 57

Tablo 6.2. Hastaların ve ebeveynlerinin demografik özellikleri 58

Tablo 6.3. Tütün dumanı maruz kalım durumu (beyana dayalı) 60

Tablo 6.4. Hastalık gruplarının tütün dumanına maruz kalma değişkenleri yönünden değerlendirilmesi 62

Tablo 6.5. Hastaların plazma kotinin düzeyleri 62

Tablo 6.6. Hastaların kotinin düzeylerinin değişkenlerin kategorilerine göre karşılaştırılması 67

Tablo 6.7. Hastalık gruplarının plazma kotinin ortalamaları 68

Tablo 6.8. Hastalık gruplarının plazma kotinin düzeylerine göre İETD maruz kalım oranları 69

Tablo 6.9. Hamileyken tütün ürünü kullanmanın ve maruz kalmanın doğum haftası ile olan ilişkisi 69

1. ÖZET

Amaç: İkinci el tütün dumanına (İETD) [diğer adıyla çevresel tütün dumanı (ÇTD)] ve/veya üçüncü el tütün dumanına (ÜETD) maruz kalan kişiler en az tütün ürünü kullanan kişi kadar zararlı kimyasallara maruz kalırlar. Son dönemlerde tanı ve tedavi yöntemlerindeki olumlu gelişmelerin de yardımıyla çocukluk çağı kronik akciğer ve solunum yolu hastalıkları nedeniyle izlenen hasta sayıları artış göstermektedir. Tütün dumanına maruz kalmanın özellikle kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan bebekler ve çocuklar için zararlı olabileceği aşikârdır, çünkü bu hastalarda iyileşme postnatal yeterli akciğer büyümesine ve devam eden akciğer hasarından kaçınılmasına bağlıdır. Tütün dumanına maruz kalmak, daha kırılgan ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın olan bu popülasyonda solunum yolu enfeksiyonlarını ve primer hastalıklarını da azdırır. Araştırmamızda bu hasta grubundaki çocukların ebeveynlerinin tütün kullanma alışkanlıklarının belirlenmesi ve çocukların tütün dumanına ikinci ve/veya üçüncü el maruz kalma durumlarının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı tanısı ile takipli 250 hasta araştırmamızda yer almaktadır. Bu hasta grubundaki çocukların ebeveynlerinin tütün kullanma alışkanlıkları bir anket yardımıyla belirlenmiştir. Ayrıca çocukların tütün dumanına ikinci ve/veya üçüncü el maruz kalma durumları objektif bir biyobelirteç olan plazma kotinin düzeyi ölçümü ile saptanmış olup plazma kotinin düzeyi 12 ng/ml ve üzerinde olanlar çevresel tütün dumanına (ÇTD) maruz kalmış olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Yüz kırk beş (%58) hasta sigara içen en az bir kişi ile aynı evde yaşamaktadır. Hastaların annelerinin %24,8'si, babalarının ise %43,6'sı sigara içmektedir. Ayrıca hamileyken annelerin %16,4'ü sigara içmiş, %61,2'si ise sigara dumanına maruz kalmıştır. Kendileri içsin veya içmesin ailelerin %41,7'si arabalarında, %82'si ise evlerinde sigara içilmesine izin verdiklerini beyan etmişlerdir. Hastaların 84'ünün (%33,6) son yedi gün içinde sigara dumanına maruz kaldığı ebeveynleri tarafından beyan edilmiştir.

Hastaların %72,4'ünün plazma kotinin düzeyi 12 ng/ml ve üstündedir. Tütün ürünü kullanan en az bir kişiyle aynı evde yaşayan çocukların plazma kotinin değerleri, aynı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan çocuklarınkine göre anlamlı ölçüde daha yüksektir ($p=0,005$). Son bir hafta içerisinde tütün dumanına maruz kalanların plazma kotinin düzeyi kalmayanlardan anlamlı ölçüde daha yüksektir ($p<0,001$). Plazma kotinin düzeyleri

arabalarında ve evlerinde sigara içilen grupta içilmeyenlere göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,031$).

Ayrıca yaşadığı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan 105 çocuğun 80'inin (%76,1) son bir hafta içinde tütün dumanına maruz kalmadığı belirtilen 166 çocuğun 50'sinin (%30,1) ve tütün ürünü kullanımına izin verilmeyen evlerde yaşayan 45 çocuğun 13'ünün (%28,8) plazma kotinin düzeyi ÇTD maruz kalımı için belirlenen ≥ 12 ng/ml üzerinde saptanmıştır.

Sonuç: Hastanemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nca izlenen kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı olan çocukların; ankete göre yaklaşık beşte üçü, plazma kotinin düzeyine göre ise yaklaşık dörtte üçü çevresel tütün dumanına maruz kalmaktadırlar. Anket ve plazma kotinin düzeyi analizi sonuçları birbiriyle uyumlu çıkmamıştır. Çocuklarda İETD ve ÜETD maruz kalımı için genel kabul gören bir plazma kotinin düzeyi yoktur. İleri çalışmalarda Türk çocuklarına özgü bir kesim değeri belirlenmesi ve verilerin bu kesim değerine göre değerlendirilmesi doğru olacaktır.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı kronik akciğer hastalıkları, çocukluk çağı kronik solunum yolu hastalıkları, ikinci el tütün dumanı maruz kalımı, üçüncü el tütün dumanı maruz kalımı, kotinin

2. ABSTRACT

Aim: People who exposed to second-hand tobacco smoke (SHS) [also known as environmental tobacco smoke (ETS)] and/or third-hand tobacco smoke (THS) are exposed to chemicals that are at least as harmful as those who use tobacco products. With the help of the developments in diagnosis and treatment methods in recent years, the number of patients followed up for chronic pulmonary and respiratory diseases in childhood has been increasing. It is clear that exposure to tobacco smoke can be particularly harmful to infants and children with chronic lung and respiratory diseases. Recovery in these patients depends on adequate postnatal lung growth and avoidance of ongoing lung injury. Exposure to tobacco smoke also exacerbates respiratory infections and primary diseases in these children who are more fragile and prone to respiratory infections. In our study, it was aimed to determine the tobacco use habits of the parents of the children in this patient group and to determine the second and/or third-hand exposure of the children to tobacco smoke.

Materials and Methods: Two hundred and fifty patients followed up with the diagnosis of chronic lung and/or respiratory tract diseases in the Department of Pediatric Pulmonary Diseases of Ankara University are included in our study. Tobacco use habits of the parents of the children in this patient group were determined with the help of a questionnaire. In addition, SHS and THS was determined by the measurement of plasma cotinine level, which is an objective biomarker, and those with a plasma cotinine level of 12 ng/ml and above were considered to be exposed to ETS.

Results: One hundred and forty-five (58%) patients live in the same house with at least one smoker. 24.8% of the mothers and 43.6% of the fathers of the patients were smokers. In addition, 16.4% of the mothers smoked and 61.2% were exposed to cigarette smoke while pregnant. Whether they smoke or not, 41.7% of the families stated that they allow smoking in their cars and 82% in their homes. It was stated by the parents that 84 (33.6%) of the patients were exposed to cigarette smoke in the last seven days.

The plasma cotinine levels of 72.4% of the patients are 12 ng/ml and above. The plasma cotinine values of children living in the same house with at least one smoker were significantly higher than the children living without a smoker in the same house ($p=0.005$). Plasma cotinine levels of those who were exposed to tobacco smoke in the last seven days were significantly higher than those who did not ($p<0.001$). Plasma cotinine levels were significantly higher in

the group whose parents allow smoking in their cars and home compared to who isn't allowed ($p<0.001$ and $p=0.031$, respectively).

In addition, 80 of 105 children (76.1%) who were not exposed to tobacco products at home, 50 (30.1%) of 166 children who were not exposed to tobacco smoke in the last seven days and 13 of 45 (28.8%) children living in houses where tobacco use is not allowed had plasma cotinine levels ≥ 12 ng/ml indicating ETS exposure.

Conclusions: According to questionnaire results, three fifth of children who were followed by Pediatric Pulmonology Division in our hospital were exposed to ETS. However, according to plasma cotinine results, three fourth of them were exposed to ETS. Questionnaire results were not compatible with plasma cotinine results. here is no generally accepted plasma cotinine level for SHS and THS in children. In further studies, it would be correct to determine a cutoff value specific to Turkish children and to evaluate the data according to this cutoff value.

Keywords: childhood chronic lung diseases, childhood chronic respiratory diseases, second-hand tobacco smoke exposure, third-hand tobacco smoke exposure, cotinine

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İkinci el tütün dumanına (İETD) maruz kalma durumu, çevresel tütün dumanına (ÇTD) maruz kalma olarak da adlandırılır ve bir kişinin başkaları tarafından kullanılan tütün yanma ürünlerine maruz kalması olarak tanımlanmaktadır. İETD'na maruz kalan kişiler en az tütün ürünü kullanan kişi kadar zararlı kimyasallara maruz kalırlar. İETD maruz kalımı için güvenli bir maruz kalım seviyesi yoktur. Üçüncü el tütün dumanına maruz kalma, ortamda tütün ürünleri kullanımından sonra tütün dumanının aylarca yüzeylerde ve tozda kalabilen kalıntısına maruz kalma durumudur. Bazı durumlarda, üçüncü el dumanı en son sigara içildikten bir buçuk yıl sonrasına dek kumaşta kalabilir (1-5). Çocukların tütün dumanına ikinci ve/veya üçüncü el maruz kalmaları sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerine, öksürük, hırıltılı solunum, akciğer fonksiyonlarında azalma ve akciğer gelişiminde bozulma gibi birçok solunum sistemi ile ilişkili sorun ile karşı karşıya kalmalarına yol açmaktadır (6-9). Son dönemlerde tanı ve tedavi yöntemlerindeki olumlu gelişmelerin de yardımıyla çocukluk çağı kronik akciğer ve solunum yolu hastalıkları nedeniyle izlenen hasta sayıları giderek artış göstermektedir. Tütün dumanına maruz kalmanın özellikle kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan bebekler ve çocuklar için zararlı olabileceği aşikârdır, çünkü bu hastalarda iyileşme postnatal yeterli akciğer büyümesine ve devam eden akciğer hasarından kaçınılmasına bağlıdır. Tütün dumanına maruz kalmak, daha kırılgan ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın olan kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarını ve primer hastalıklarını da azdırır. Ayrıca poliklinik ve acil servislere başvurular, yoğun bakım ünitesine ve/veya hastaneye yatışların artmasıyla sonuçlanan bu ciddi alevlenmeler kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan pediatrik populasyonda ilerleyici akciğer hasarına neden olur. Dolayısıyla sağlık sistemi açısından da ciddi bir ekonomik maliyet oluşturur. Bu hasta grubunda solunum morbiditesini artırabilecek çevresel riskleri en aza indirmek çok önemlidir (10-15). Bir kronik akciğer hastalığı olan bronkopulmoner displazili (BPD) ve kistik fibrosisli (KF) çocukların tütün dumanına maruz kalma durumunun belirlendiği çalışmalar (11, 13, 16-18) bulunmasına rağmen, çocukluk çağı kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı tanısı ile izlenmekte olan hastalarla yapılan bir çalışma saptanmamıştır. Bu hassas popülasyonda tütün dumanına maruz kalımın en az sağlıklı popülasyondaki kadar olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda bu hasta grubundaki çocukların ebeveynlerinin tütün kullanma alışkanlıklarının bir anket yardımıyla belirlenmesi ve çocukların tütün dumanına ikinci ve/veya üçüncü el maruz kalma durumlarının objektif bir biyobelirteç olan plazma kotinin düzeyi ölçümü ile saptanması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tütün Dumanı Bileşenleri, İkinci ve Üçüncü El Tütün Dumanı Maruz Kalımı

Tütün içerdiği nikotin nedeni ile başta sigara olmak üzere nargile, pipo, puro, çiğneme, enfiye, elektronik sigara gibi çeşitli formlarda tüketilmektedir. Puro parçalanmış ya da yaprak tütünün ve kısmen sigaralık tütünün dışının yaprak tütünle sarılarak yapılan bir tür sigaradır. Puro hem içen kişi için hem de ortamda bulunan diğer insanlar için sigaradan daha zararlıdır. Nargile cam sürahi biçiminde içine su konulan bir gövdeden ve lüle ile marpuç bölümlerinden oluşan, tömbeki adlı bir çeşit tütünün dumanının sudan geçirildikten sonra içilmesini sağlayan bir tütün içme aracıdır. Pipo çeşitli maddelerden yapılan ucunda içine tütün konulan bir lüle bulunan, çubuk biçiminde olan ve yakılarak kullanılan bir tütün içme aracıdır. Enfiye toz haline getirilmiş tütünün burun deliklerinden çekilerek nefes yoluyla alınmasıyla etki gösteren tütün ürünüdür. Çiğneme tütün ise diş eti ve yanak arasında konulan ve ara sıra çiğnenen bir tütün ürünüdür. Elektronik sigara son yıllarda tüketime sunulmuş olup içerdiği nikotin nedeniyle tütün ürünleri grubunda yer alır (19).

Tütün ürünlerinin yakılmasıyla oluşan zararlı emisyonlarla ilgili çalışmalar, Roffo'nun 1930'larda sigara katranında benzopireni tanımlaması ve katranın farelerde kansere neden olduğunu göstermesinden beri yapılmaktadır (20). Tütün dumanı, oksidatif gazlar, ağır metaller, siyanür gibi 4000'den fazla zararlı kimyasal madde ve 50'den fazla karsinojen içermektedir (21). Bu bileşikler benzen, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, nikel, polonyum-210 gibi 5 bilinen insan kanserojenini; formaldehit, hidrazin, N-nitrosodimetilamin, N-nitrosodietilamin, N-nitrosopirrolidin, 1,3-bütadien, anilin, benzo[a]piren, N-nitrosodietanolamin, kadmiyum gibi 10 olası insan kanserojenini; üç hayvan kanserojenini ve karbon monoksit, amonyak, akrolein, aseton, nikotin ve nitrojen oksitler gibi birçok toksik maddeyi içerir. Tütün dumanı aynı zamanda disiklik ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içeren solunabilir, havada asılı kalan partiküller içerir ve bunların bazıları hayvan kanserojenleri olarak bilinir (1).

Ana akım tütün dumanı, bir tütün ürününün yanan kısmından nefes çekme sırasında üretilen tütün dumanıdır ve çevredeki ortama salınmadan önce doğrudan sigara içen kişi tarafından solunur. İkinci el tütün dumanına (İETD) maruz kalma durumu, çevresel tütün dumanına (ÇTD) maruz kalma olarak da adlandırılır. ÇTD'ye maruz kalma, bir kişinin başkaları tarafından kullanılan tütün yanma ürünlerine maruz kalması olarak tanımlanmaktadır. Pasif içicilik ve istemsiz tütün ürünleri kullanımı da eşanlamlı terimlerdir (2). ÇTD, tütün ürünü

yanarken açığa çıkan yan akım tütün dumanı (sidestream smoke) ve içen kişinin içine çekip daha sonra dışarıya nefesiyle çıkardığı ana akım tütün dumanı (mainstream smoke) olarak ayrılır (21). Ana akım ve yan akım tütün dumanı niteliksel olarak kimyasal bileşim bakımından benzerdir, ancak yanma koşullarındaki farklılıklar nedeniyle bileşenlerin miktarları farklıdır. Sigara nefesle içe çekme sırasında daha yüksek bir sıcaklıkta yanar ve ana dumanda tam yanmaya yol açar. Bu nedenle; yan akım dumanı, ana akım dumanından önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlarda kanserojen ve toksik madde içerir. Ayrıca filtrelenmiş sigaralar, filtresiz olanlara göre önemli ölçüde azaltılmış ana akım tütün duman emisyonları üretebilirken, yan akım tütün duman emisyonları açısından iki tür arasında çok az değişkenlik vardır (1).

Hein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (3) tütün ürünleri kullananların yaşadığı 34 ev ile kullanmayanların yaşadığı 38 evden alınan ev tozu örneklerindeki nikotin konsantrasyonu analiz edilmiştir. Tüm evlerin sonuçları incelendiğinde, içilen miktar ile ev tozundaki nikotin konsantrasyonu arasında güçlü bir pozitif korelasyon ($r = 0.65$, $p < 0.0001$) bulunmuştur. Bu veriler, tütün ürünü kullanmayanların, kullanmasalar bile tütün bileşenlerini tozdan soluyabileceğini göstermektedir. Bu makalede açıklanan iç mekân kirliliği artık üçüncü el tütün dumanı (ÜETD) maruz kalımı olarak tanımlanmaktadır. ÜETD, İETD kalıntısı olarak ifade edilebilir. ÜETD maruz kalımı, dumanın geride bıraktığı kalıntılardır. İETD'den bileşenlerle temas halindeki yüzeylerin kirlenmesini, bu bileşenlerin kimyasal dönüşümleri ile üretilen ürünleri ve uçucu bileşenlerin havaya gazla atılmasını ifade eder (4, 5). ÜETD, aktif sigara içimi bittikten uzun süre sonra kalan, reaksiyona giren, yeniden havada asılı kalan ve yayılan toksik maddeleri tanımlar. ÜETD bileşenleri yüzeylere ve toz partiküllerine tutunmuş halde kalabilir ve genellikle döşemelerin ve duvarların derinliklerine nüfuz eder. Kaldıkça, atmosferdeki oksidanlarla reaksiyona girerek potansiyel olarak zararlı yan ürünler oluşturabilirler. Hem öncüler hem de yan ürünler tekrar gaz fazına yayılabilir ve başlangıçta iç mekân yüzeylerinde biriken havadaki partiküller yeniden süspanse edilebilir. Üçüncü el tütün dumanı, tütün kullanımı sırasında mevcut olan aerosol alımı ile ilişkili olan ikinci el maruz kalımdan kavramsal olarak farklıdır. Tütün ürünü kullanmayanların ikinci el maruz kalması, yeni çıkan dumanın inhalasyonu ile ilişkilidir ve maruz kalma için zaman kısadır (dakikalar ile birkaç saat). Üçüncü el maruz kalım ise sadece inhalasyon yolu ile değil, aynı zamanda kontamine yüzeylerle (tütün ürünü kullananların giysileri dâhil) deri yoluyla temas edilmesi, hatta yiyeceklerin tüketilmesi ile de olmaktadır. Küçük yaştaki çocuklar için, çevrelerindeki nesnelerin ağza alınması, oral maruz kalımın başka bir yoludur. İç mekânlarda ÜETD varlığı genellikle ikinci el maruz kalım süresinden çok daha uzundur ve aylarca sürebilir (22). Tütün ürünü kullanıp bırakmış bireylerin evlerinde tütün dumanı kontaminasyonu üzerine yapılan bir

araştırmada, tütün dumanı maruz kalım seviyelerinin bıraktıktan altı ay sonra dahi kullanmayanların evlerindekinden daha yüksek olduğu saptanmıştır (23).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, düşük ve orta gelirli ülkelerin (34 ülke) %6'sı, 2014 yılı sonu itibariyle, çalışma alanları, barlar, restoranlar, okullar, üniversiteler gibi tüm halka açık yerleri kapsayan dumansız hava sahaları politikalarını benimsemiştir (24). Dumansız ortam politikaları, sigara içmeyenleri halka açık yerlerde İETD'den koruyup dumansız ortamların normalleştirilmesi yoluyla evlerde benzer kuralların benimsenmesini teşvik etse de, insanları kamuya açık olmayan alanlarda İETD'ye maruz kalmadan tamamen korumak için başka önlemler de gerekebilir. Bu önlemler, ebeveynlerin eğitim ve danışmanlık yoluyla tutumlarını değiştirmelerine destek, sigarayı bırakma desteği, tütün reklamlarının yasaklanması ve tütün ürünü vergilerinin artırılmasını içerebilir (15).

4.2. Tütün Kullanımı ve Çevresel Tütün Dumanı Maruz Kalımının Dünya'daki ve Türkiye'deki Durumu

Tütün kullanma sıklığı eğitim, sosyoekonomik durum, yaşanılan bölge, ırk gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. DSÖ Küresel Tütün Salgını 2008 raporuna göre; 20. yüzyıldaki tütün salgınının yaklaşık 100.000.000 kişiyi öldürdüğü gösterilmiştir. Yirmibirinci yüzyılda tütünle mücadelenin yetmemesi durumunda yaklaşık 1 milyar insanın ölümüne neden olacağı tahmin edilmektedir (25). Dünyada yaşı 15'in üzerinde olan 1.2 milyar kişi (her üç erişkinden birisi) tütün bağımlısı olup bunların %80'i orta gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdedir (26). DSÖ'ye göre, her yıl dört milyon insan tütün ürünleri nedeniyle ölmektedir. Ölüm oranları az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olup, gelişmiş ülkelerde sigara içiciliği azalırken, az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde sigara içiciliği artmaktadır (27).

Dünyanın gelişmiş ve gelişmekte olan pek çok ülkesinde olduğu gibi, ülkemizde de tütün ürünleri önemli bir sağlık problemidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yetişkin nüfusun büyük kısmının sigara içmekte olduğu tespit edilmiştir. DSÖ 2006 yılı verilerine göre, ülkemizde 18 yaş ve üstündekilerde sigara içiciliği %33,4 iken bu oran kadınlarda %16,6, erkeklerde %50,6 olarak tespit edilmiştir (28). Türkiye İstatistik Kurumu 2012 Raporu'na göre sigara içme sıklığı erkeklerde %41,4, kadınlarda %13,1 bulunmuştur (29). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) 2016 verilerine göre Türkiye'de 19.2 milyon kişi (%31,6) halen tütün ürünü kullanmaktadır. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde %44,1, kadınlarda %19,2'dir. Ülkemizde 18 milyon kişi (%29,6) her gün tütün ürünü kullanmaktadır. Bu oran erkeklerde % 41,8 ve kadınlarda % 17,5'tir. Günde içilen ortalama sigara sayısı 18'dir. On beş ile 34 yaş arasındaki

tütün kullananların %15'i her gün tütün ürünleri kullanmaya 15 yaş altında başlamışlardır. Kullanıma 18 yaş ve altında başlayanların yüzdesi ise 57,5'dir. Ortalama başlama yaşı 17'dir (30).

Sadece tütün ürünleri kullanımı değil, aynı zamanda ikinci ve üçüncü el maruz kalım da tüm dünyada oldukça fazladır. Araştırmalar, 2004 yılında küresel olarak çocukların tahminen %40'ının herhangi bir ortamda ÇTD'ye maruz kaldığını göstermektedir (31). Tütün ürünü kullanan her 52 kişi için, sigara içmeyen bir kişide ÇTD ilişkili ölüm olduğu tahmin edilmektedir (32). Bununla birlikte, 1999–2005 döneminde 132 ülkeden toplanan Küresel Gençlik Tütün Araştırması verilerine göre; 13-15 yaş arası gençlerin %43,9'unun evde İETD'ye maruz kaldığı bilinmektedir (33). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), katılımcıların serum kotinin düzeylerini ölçen ulusal bir çalışma, 3-11 yaş arası çocukların %40,6'sının yakın zamanda İETD'ye maruz kaldığını saptamıştır (34). Hong Kong'da yapılan bir araştırma, 2-4. sınıftaki öğrencilerin %14,1'inin evde İETD'ye maruz kaldığını göstermiştir (35). İngiltere'de yapılan başka bir araştırmada, evde tütün dumanına maruz kalan çocukların oranında 1998'de %37'den 2012'de %12,7'ye düşüş olduğu ortaya konulmuştur (36). KYTA 2016 Türkiye verilerine göre 15 yaşından küçük çocukların %61,2'sinin ev içinde İETD'ye maruz kaldıkları saptanmıştır (30).

4.3. Çocuklarda Tütün Ürünlerine İkinci ve Üçüncü El Maruz Kalımın Solunum Sistemi Üzerine Etkileri ve Riskler

Tütün dumanının, birçok sistem üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Bu sistemlerden biri de solunum sistemidir. Tütün dumanındaki zararlı maddeler solunum sistemini direkt olarak etkilemekte ve bu maddeler zamanla çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Tütün dumanı fiziksel ve kimyasal etkiyle üst solunum yollarında mukosiliyer aktiviteyi azaltmaktadır. Tütün dumanı, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma olasılığını artırmakta ve bu bölgenin kanserlerinin ortaya çıkmasına neden olan en önemli ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Sigaranın içerisindeki zehirli maddeler oksijenin hemoglobine bağlanmasını, oksijen saturasyonunu ve akciğer fonksiyonlarını baskılayabilir. Bunun sonucunda nazal pasajdaki bakteri yoğunluğunun arttığı görülmüş ve tütün ürünleri kullanımını bıraktıktan ancak 15 ay gibi bir süre sonunda bu yoğunluğun sigara içmeyenlerle aynı seviyeye geldiği gözlenmiştir (6, 7, 37).

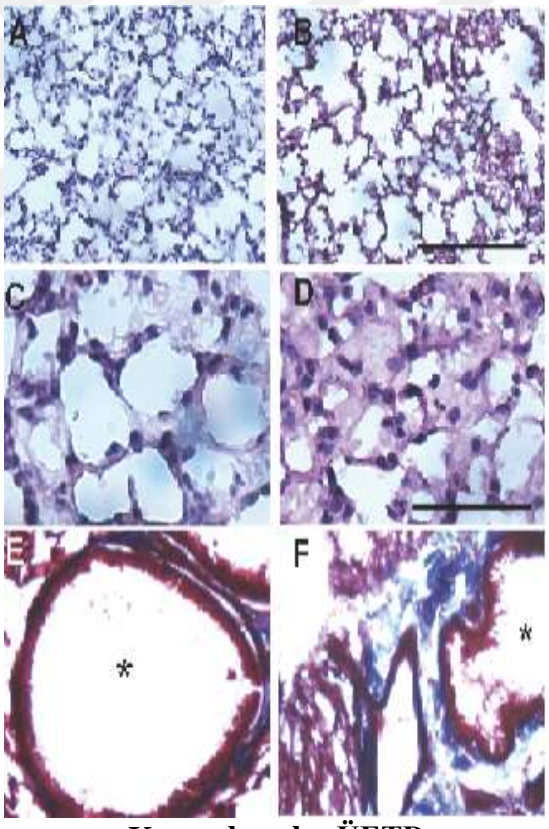
Tütün dumanının, sadece kullananlara değil aynı zamanda ikinci ve üçüncü el tütün dumanına maruz kalanlarda da birçok olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Yetişkinlere göre dakikada daha çok solunum yapmaları ve dolayısıyla daha çok ÇTD'yi içlerine çekmeleri

nedeniyle ÇTD'den en çok etkilenenler kendilerini tütün dumanından koruyamayan çocuklardır. Çocuklar için İETD'ye maruz kalmanın solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin kanıtı, ABD Genel Cerrahi ve Ulusal Araştırma Konseyi'nin 1986 raporlarına dâhil edilmiş ve sonrasında birçok ülkedeki halk sağlığı raporları, çocuklarda tütün dumanına maruz kalmayla ilişkili ek sağlık risklerini tanımlamışlardır (7). Tütün dumanına maruz kalma ayrıca çocukların, akciğer gelişimi başta olmak üzere, fiziksel gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Çocuklarda görülen solunum yolu ve akciğer hastalıkları tüm dünyada önemli bir sorundur. Sigara dumanına maruz kalan evlerde büyüyen çocuklarda solunum sistemi hastalıkları daha sık görülmektedir (6). ÇTD, ana dumandan çok daha küçük partiküllerden oluşur ve bu nedenle çocukların hava yollarına daha fazla nüfuz edebilir. Çocukların tütün dumanına ikinci veya üçüncü el maruz kalmalar,; ani bebek ölümü sendromu, sık otitis media, sinüzit, farenjit, tonsillit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşiolit, pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları, astım, vizing, kronik öksürük ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır (8). İki bin dört yılında yapılan bir analizde, İETD kaynaklı ölümlerin %28'i ve morbiditenin %61'i çocuklarda saptanmış ve bunların da çoğunlukla alt solunum yolu enfeksiyonları ve astım nedeniyle olduğu görülmüştür (38). Çok sayıda araştırma, sigara içenlerin çocuklarında yaygın görülen solunum semptomlarının (öksürük, balgam ve hırıltı) daha sık olduğunu göstermektedir (6, 7, 39). İlgili çalışmaların bir meta-analizinde, ebeveynlerinden en az biri sigara içen çocuklarda astım, hırıltı, öksürük, artmış balgam veya nefes darlığı semptomlarının daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu semptomlar için en yüksek risk, sigara içen iki ebeveyni olan çocuklarda saptanmıştır (40). Birçok çalışmada, ebeveynleri sigara içen bebeklerde, yaşamın ilk yılında bronşiolit ve pnömoni sıklığı ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonunun şiddetinde önemli ölçüde artış olduğu bildirilmiştir (41-43). Alt solunum yolu hastalığı riskindeki artış, ebeveynlerden biri sigara içerse % 50'dir ve özellikle annenin sigara içmesi riski daha da artırmaktadır (40). Tütün ürünleri kullanan ebeveynlerin çocuklarında Levy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, evde sigara içen bir veya iki yetişkinle birlikte yaşayan çocukların, sigara içmeyen ebeveynlerle yaşayanlara göre hastalık nedeniyle %40 daha fazla okul devamsızlığı yaptıkları görülmüştür (44).

Çocukluk döneminde, akciğer fonksiyonlarının artışı boydaki artışla yaklaşık olarak paraleldir. Ebeveynlerin tütün ürünü kullanması çocuklukta akciğer büyümesini olumsuz etkiler (40). Yüz doksan üç lise sporcusu üzerinde yapılan bir çalışmada, İETD'ye maruz kalan sporculara kıyasla kalmayanlarda, daha düşük maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (FEF % 25-75) ve öksürükte dört kat artış olduğu saptanmıştır (45). Akciğer fonksiyonları daha düşük olan ve daha kırılgan olan kistik fibrozis (KF) gibi kronik akciğer ve solunum yolu sorunları

olan çocuklarda, düzenli tütün dumanına maruz kalmak akciğer fonksiyonları üzerinde daha büyük olumsuz etkilere sebep olmaktadır (16, 46).

Green ve arkadaşlarının 2014 yılında, tütün dumanına üçüncü el maruz kalan ve kalmayan fareler üzerinde yaptığı bir incelemede, maruz kalan gruptaki farelerin sakküler alveollerinin duvarlarında bozulma olduğu, terminal bronşiyollerin alveol duvarlarının daha kalın, bazılarında hücre infiltrasyonu olduğu, respiratuar bronşiollerin alveollerinin duvarında makrofajların arttığı gösterilmiştir. Maruz kalmayan grupta ise bu değişikliklere rastlanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada pro-inflamatuar sitokinler/kemokinlerin arttığı, anti-inflamatuar sitokinler/kemokinlerin azaldığı da tespit edilmiştir. Ayrıca maruz kalan grubun akciğerlerinde kollajen miktarının da arttığı görülmüştür. Tüm bu değişiklikler sonucunda uzun süre ÜETD'ye maruz kalan kişilerde fibrozis gelişimi riski artmaktadır. Akciğerde fibrozis, fibrotik doku ile parankimal doku yer değiştirdiğinde ortaya çıkar. Sonuç skar dokusu oluşumu ve oksijen difüzyon kapasitesinin azalmasıdır (47).



Kontrol grubu ÜETD

Şekil 4.1. ÜETD'ye maruz kalan ve kalmayan hayvanların akciğerlerinin histopatolojik görüntüsü

ÜETD'ye maruz kalan hayvanlarda, sakküler bölgedeki alveoller, kontrol grubuna kıyasla bozulmuştur (A, B). Bununla birlikte, akciğerin terminal bronşiyollerinde, ÜETD'ye maruz kalan hayvanlarda alveollerin duvarları daha kalındır ve sekresyonlar içerdiği görülmektedir (C, D/E, F) (47).

4.4. Çevresel Tütün Dumanına Maruz Kalmanın Ölçümü

Tütün dumanına maruz kalmanın yarattığı sağlık riskleri nedeniyle geçerli ve doğru ölçüm materyallerinin ve yöntemlerinin geliştirilmesi aktif bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Tütün dumanına maruz kalma hala ideal bir ölçüm yönteminden yoksundur. Tütüne maruz kalmayla ilişkili risklerin geçerli bir tahmini, doğru ölçüme bağlıdır. Bununla birlikte, bazı insanlar tütün kullanma ve tütüne maruz kalma durumlarını açıklama konusunda diğerlerinden daha isteksizdir. Bu, özellikle sigara içilmesi sosyal olarak kabul edilemez olarak görülen hamile kadınlar ve küçük çocukların ebeveynleri için geçerlidir. Diğerleri için tütün maruz kalımının hatırlanması da zor olabilir. Kişinin beyanına güvenmek, nikotin maruz kalımının yanlış değerlendirilmesine yol açabileceğinden, daha objektif çözümler önerilmiştir. Biyobelirteçlerin ölçümü, nikotin maruz kalımını belirlemede en yaygın kullanılan objektif yöntemdir (21).

ÇTD maruz kalımı üç yolla belirlenebilir (21):

1. Deneklerin maruz kaldığı havadaki tütün dumanı bileşenlerinin düzeylerini ölçmek (çevresel ölçümler).
2. Anketler yoluyla kendiliğinden bildirilen maruz kalma göstergelerini saptamak (kişinin kendi beyanı).
3. Maruz kalan bireylerin vücutlarındaki duman bileşenlerinin (biyobelirteçlerin) düzeylerini ölçmek

Aşağıdaki tabloda (Tablo 4.1.) tütün ürünü kullanımı ve ÇTD maruz kalımını değerlendirmek için kullanılabilen veri türlerine göre sınıflandırılan çeşitli ölçüm yöntemleri görülmektedir:

Tablo 4.1. Tütün kullanımını ve ÇTD maruz kalımını ölçen yöntemler (21)

Yöntem	**Veri Türü**	**Zaman**	**Örnek**
Çevresel ölçümler	Nesnel	Geçmiş ve şimdiki maruz kalım	Kişisel nikotin monitörü, havada asılı partiküller
Kişinin kendi beyanı	Öznel	Geçmiş ve şimdiki maruz kalım	Anket, karşılıklı görüşme
Biyobelirteçler	Öznel	Geçmiş ve şimdiki maruz kalım	Tükürük, idrar ve plazmada nikotin veya kotinin ölçümleri

Tütün maruz kalımının belirteci ölçülebilir olmalı ve maruz kalımın büyüklüğünü, süresini ve sıklığını temsil etmelidir. İyi bir belirteç, kaynağın gücüne göre değişmeli ve uygun bir maliyetle kolayca ve doğru bir şekilde ölçülmelidir. Seçilen belirteç tütün dumanına özgü olmalı ve düşük konsantrasyonlarda havada veya biyolojik numunelerde tespit edilebilmelidir (2). Biyobelirteçlerin ölçümünü birçok faktör etkilemektedir. Ölçülen dozu etkileyebilecek dış unsurlar arasında ÇTD kaynağının gücü ve türü, maruz kalma süresi, konsantrasyonu ve havalandırma mekanizmaları yoluyla ÇTD'nin uzaklaştırılması, maruz kalan kişinin solunum hızı, metabolizması ve vücutta ölçülebilen ÇTD bileşikleri yer alır (21).

Direkt havadan ölçülen nikotin ve kotinin konsantrasyonu, ÇTD maruz kalımı için bir ölçüt veya standardın olmaması nedeniyle zordur. Çevresel ölçümler arasında nikotin, partiküller ve bazı gazlar bulunur. Bunlar hava örnekleme monitörleri veya kişisel örnekleyiciler tarafından elde edilebilir. Bu yöntem yetersizdir çünkü monitörler yalnızca kısa süreler için kullanılabilir, bu da maruz kalma penceresini yansıtmayabilir. Ek olarak çevresel ölçümlerde kullanılan bileşikler, ÇTD dışında başka kaynaklarda da bulunabilir (48).

Anketler, tütün ürününün kullanımını ve dumanına maruz kalımı değerlendirmek için en yaygın kullanılan araçlardır. Birçok nedenden dolayı uygundurlar (21, 49):

- Maruz kalım hakkındaki bilgiler geriye dönük olarak toplanabilir; hava kirliliği konsantrasyonları veya biyobelirteçler hakkında veri bulunmadığında değerlidir.
- Uzun vadeli maruz kalım hakkında bilgi sağlayabilirler ve çok sayıda kişiye uygulanması kolay ve ucuzdur.

Tütün kullanımının tespiti için biyokimyasal ölçümlerin kullanılması ile kişinin kendi beyanını doğrulayan çalışmaların meta-analizi, kişisel beyanların çoğu çalışmada doğru olduğu sonucuna varmıştır (50). Bununla birlikte, yazarlar, sigara içmenin sosyal olarak istenmemesi konusunda artan farkındalık nedeniyle kişisel beyanların daha az doğru olabileceği hamile kadınlarda yapılan çalışmaları hariç tutmuşlardır. Yazarlar biyobelirteçlerle doğrulamanın öğrenci gruplarında ve müdahale çalışmalarında dikkate alınması gerektiği sonucuna varmışlardır (51, 52). Kişisel beyanların doğruluğunu artırmak için belirlenen diğer faktörler görüşmeci tarafından uygulanan anket, gözlemsel çalışmalar, yetişkinler tarafından raporlar ve kotinin ile biyokimyasal doğrulamadır. Bu avantajlara rağmen, anket bilgilerine dayalı kişisel beyanların veri toplama araçları olarak geçerlilikleriyle ilgili çeşitli endişeler vardır. Doğrulama standartlarının eksikliği, standartlaştırılmış anketlerin eksikliği ve maruz kalımın yanlış sınıflandırılması en ciddi dezavantajlar arasındadır. Yanlış sınıflandırma, ankette toplanan bilgilerde ortaya çıkan en yaygın hatalardan biridir. Kişinin maruz kalmayı doğru bir şekilde

hatırlamaması, bilgi eksikliği, kasıtlı yanlış raporlama, önyargılı hatırlama veya hafıza yetersizliğinden kaynaklanabilir (21). Emmons ve arkadaşları, çeşitli yerlerde (ev, iş yeri ve diğer yerler) tükürük kotinin konsantrasyonları ile ÇTD'ye maruz kalma anket tahminleri arasındaki korelasyonu incelemek için 186 sigara içmeyen kişi üzerinde çalışmış ve kişisel beyanlar ile biyobelirteç verileri arasında orta düzeyde korelasyonlar bulmuşlardır (53). Bununla birlikte, çocukların tütün dumanına maruz kalmalarına ilişkin ebeveyn bildirimleri, birçok nedenden dolayı (onların farkında olmadıkları maruz kalımlar veya zararlı olduğunu bildiklerinden verilen yanlış cevaplar) yanlış olabilir (54, 55). Ancak biyokimyasal testler tütün dumanına maruz kalmanın nesnel bir şekilde belgelendirilmesini sağlar, bu da sağlık hizmeti sağlayıcılarını ve ebeveynleri maruz kalımın meydana geldiği konusunda uyarır ve müdahalelere yardımcı olabilir (55).

Çocuklarda ÇTD maruz kalımı ile ilgili çalışmalara bakıldığında, Nafstad ve arkadaşları, ebeveyn beyanları ile ÇTD'ye maruz kalmamış olarak kaydedilen 24 çocukta anket verilerinin biyobelirteçlerle zayıf bir korelasyon gösterdiğini ve genellikle ÇTD'ye maruz kalmanın eksik bildirildiğine dair önceki bulguları destekleyen idrar kotinin ve saç nikotin seviyeleri saptamışlardır (56). Ebeveyn beyanlarıyla çocukların idrar kotinin düzeylerini ilişkilendiren ve 115 çocuk ile yapılan bir çalışmada, ebeveynlerinin sigara içmediğini bildiren çocukların %14'ünde saptanabilir düzeyde idrar kotinin seviyesi olduğu bildirilmiştir (57). Başka bir çalışmada, ÇTD'ye maruz kalmadığı ebeveynleri tarafından bildirilen 24 çocuktan üçünün idrar kotinin değerleri maruz kalım için belirlenen (30 ng/mg kreatinin) düzeyin üzerinde olduğu görülmüştür (58). Üç yüz on sağlıklı ve astımı olan çocuğun dâhil edildiği bir çalışmada anket beyanına göre maruz kalmamış olarak kaydedilen çocuklar arasında 139'unda saptanabilir idrar kotinin seviyeleri vardı. Ebeveynler tarafından ÇTD maruz kalımının bildirilmesi, kullanılan araca ve çalışılan nüfusa bağlıdır. Bu nedenle ÇTD'ye maruz kalmanın nesnel olarak değerlendirilmesi önemlidir, çünkü ÇTD'ye maruz kalmanın yaygınlığı, muhtemelen anket verileri sonuçlarına göre hafife alınmaktadır (59). Ek olarak, çoğu ebeveyn anketi, maruz kalmayan çocuklar ile hafif maruz kalan çocuklar arasında doğru bir ayrım yapamaz. Özellikle çocuklar ve hamile kadınlar için aktif ve pasif sigara içiciliğine maruz kalmanın doğru bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir (21).

Tütün dumanı maruz kalımını ölçmek için nesnel ve güvenilir yöntemler geliştirilmiştir. Biyobelirteçler en yaygın kullanılanlardır. Bir biyobelirteç, insan vücudunda ölçülebilen ve bir sonucun (maruz kalım veya hastalık) insidansını etkileyen veya tahmin eden eksojen bir madde veya metabolittir (2, 49). Solunan maddeler için maruz kalım derecesi, maruz kalınan ortamda geçirilen sürenin, alanın büyüklüğünün ve havalandırma özellikleri ile belirlenir. Bireysel alım,

cinsiyet, yaş, kilo vb. bir dizi faktörden etkilenir. Alım, dağılım ve metabolizmadaki farklılıklar, vücut sıvısındaki veya biyobelirtecin ölçüldüğü dokudaki konsantrasyonu daha da etkiler (21). Tütün maruz kalımının biyobelirteçleri, tütün dumanının bir metabolitini içeren herhangi bir vücut sıvısı veya dokusundan alınan bir örneği içerir. Maruz kalımı ölçen çeşitli potansiyel biyobelirteçler önerilmiştir; karboksihemoglobin, tiyosiyonat, karbon monoksit (CO), DNA eklentileri, protein eklentileri, nikotin ve kotinin. Mevcut olan belirteçler arasında kotinin, üstünlük kazanmıştır. Geleneksel olarak çalışmalarda kotinin kan, tükürük ve idrarda ölçülmüştür (21).

Kotinin, nikotinin başlıca metabolitidir ve tütün dumanı maruz kalımı için tercih edilen biyobelirteç haline gelmiştir (60). Plazma kotinin düzeyi ölçümü, tütün ürünleri ile ilişkili biyolojik etkilerin belirlenmesinde, bireysel beyana göre daha iyi sonuçlar vermektedir (61). Emilen nikotinin dozu en iyi şekilde kandaki kotinin ile tahmin edilir. Tüm biyolojik sıvılardaki kotinin değerleri yüksek oranda korelasyon gösterdiğinden, tükürükte veya idrarda kotinin ölçülerek de kan kotinini doğru bir şekilde tahmin edilebilir. Nikotinin yarı ömrü ile karşılaştırıldığında (2-3 saat), kotininin farklı vücut sıvılarında (plazma, idrar ve tükürük) 15–19 saat gibi daha uzun bir yarılanma ömrü vardır. Daha uzun yarılanma ömrü nedeniyle kotinin seviyeleri gün boyunca birikir. Ek olarak, kotinin nikotinden daha uzun bir süre boyunca elimine edilir. Bu durum, salınım eğilimi olan nikotine kıyasla gün boyunca nispeten sabit kotinin seviyeleri oluşmasına neden olur. Kotininin kandaki bu stabilitesi ve uzun süreli maruz kalımı ölçebilme yeteneği nedeniyle, kotinin tütün maruziyetinin tercih edilen biyobelirteci olarak ortaya çıkmıştır. Vücut sıvılarındaki kotinin seviyeleri ile nikotin alımı arasındaki ilişkide bireysel farklılıklar mevcuttur. Bu, nikotinin kotinine metabolize edilmesindeki farklılıklar ve kotininin kendisinin klirensindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Nikotinin kotinine dönüşümündeki değişkenlik derecesi çok büyük değildir ve bu nedenle bu değişkenliğe rağmen kotinin seviyeleri, nikotine maruz kalmayı doğru bir şekilde yansıtır. Özet olarak, kotinin hem aktif hem de pasif tütün ürünü kullananlarda, tütün ürünlerine maruz kalma için tercih edilen biyobelirteç olarak kabul edilir. Tütün dumanı için yüksek özgüllüğe sahiptir, vücut sıvılarında yarı ömrü uzundur ve hassas analitik tekniklerle tespit edilebilir seviyelerde bulunur (62). Kotinin yarı ömrü, yenidoğanlarda ve çocuklarda tipik olarak daha uzundur. ABD Çevre Koruma Ajansı (ÇKA) raporuna göre, kotinin yarı ömrü 18 aydan küçük çocuklarda 60 saat ve 18 aydan büyük çocuklarda 40 saat kadar olabilir (1). Mannino ve arkadaşları (63), tütün dumanına maruz kalan çocuklarda en yüksek kotinin düzeylerinin en genç gruplarda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan birçok çalışmada da, kotinin seviyelerinin, daha küçük yaşlarda daha yüksek olduğunu bulunmuştur (64-66). Bununla birlikte, son zamanlarda, bebeklerde 28 saatlik yarı ömür de rapor edilmiştir ki bu süre yetişkinlerinkine yakındır. Bu

yazarlar, önceki çalışmalardaki daha yüksek kotinin değerlerinin, daha yavaş metabolizmadan ziyade daha yüksek maruz kalımlardan kaynaklanmış olabileceğini öne sürmüşlerdir. Dempsy, yetişkinlerdeki değerlerle tutarlı olarak, yenidoğanlarda kotinin yarı ömrünün kanda 16.3 saat ve idrarda 22.8 saat olduğunu göstermiştir (67). Yaşa göre kotinin yarı ömründeki bu ayrımı netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kotinin düzeyini ölçmek için farklı biyolojik sıvılar kullanılmıştır. Genellikle kullanılan sıvılar kan (serum/plazma), idrar ve tükürüktür. Bu sıvılardaki kotinin düzeylerini ölçen testler, tütün ürünü kullananlar ile kullanmayanları, İETD ve ÜETD'ye maruz kalanları tespit edebilir. Çevresel Sağlık Tehlike Değerlendirme Ofisi tarafından yapılan bir çalışmada, sigara içmeyen ve ÇTD'ye maruz da kalmayanların plazma kotinin konsantrasyonu 0.31 ng/mL iken, maruz kalanların ortalaması 1.99 ng/mL olarak tespit edilmiştir (21). Geniş katılımlı çalışmalar da maruz kalmamış sigara içmeyenler için serumda 0.7 ng/mL ve ağır şekilde maruz kalan sigara içmeyenlerde 2.5 ng/mL gibi konsantrasyonları bildirmiştir (68). Bu bulgular ülke çapında bir anketle de doğrulanmıştır (69). Avila-Tang ve ark. 2013 yılında yayımlanan derlemesinde (70), tütün ürünlerine yüksek düzeyde ikinci el maruz kalanlarda plazma kotinin cut-off değeri 12 ng/ml ve üzeri, düşük düzeyde maruz kalanlar için ise 3 ng/ml ve altı olarak belirlenmiştir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (USBİA), uzun yıllar boyunca ABD nüfusunun temsili örneklerinde plazma kotinin seviyelerini ölçmüştür. USBİA'dan alınan serum kotinin ölçümlerini kullanan bir çalışma, çocukların 2003–2006 yılları arasında İETD'ye maruz kalmalarını değerlendirmiş ve yaklaşık beş çocuktan birinin evde İETD'ye maruz kaldığını tespit etmiştir. Bu gruptaki serum kotinin seviyesinin ortalaması (1.05 ng / mL) evde İETD maruz kalımı olmayan çocuklar arasındaki ortalamadan (0.05 ng / mL) 20 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (71).

Tükürükte ölçülen kotinin, invaziv olmadığı, aktif ve pasif içiciliği ayırt edebildiği ve üriner kotinin ile iyi korelasyon gösterdiği için birçok araştırmacı tarafından tercih edilmiştir (60). Tükürük kotininin plazma kotinin ile korelasyonları genellikle yüksektir (72). Böbrek kotinini konsantre hale getirdiği için, idrar kotinini plazma ve tükürüğün 5 veya 6 katı düzeylerindedir (9). En yaygın kullanılan materyallerdeki (kan, tükürük ve idrar) kotinin referans aralıkları, maruz kalım durumuna göre üç kategoriye ayrılmıştır: aktif kullananlar, pasif kullananlar ve maruz kalmayanlar (Tablo-2'de maruz kalım durumlarına göre seviyeleri belirtilmiştir) (21).

Tablo 4.2. Maruz kalım seviyesine göre plazma, idrar ve tükürükte kotinin değerleri

Materyal	Maruz Kalmayanlar	Pasif Kullananlar	Aktif Kullananlar
Plazma (ng/mL)	0.09–0.7	2–10	>10
İdrar (ng/mL)	<10	10–100	>200
Tükürük (ng/mL)	0–5, 0.182	5–10	>10

(Değerler Kaliforniya ÇKA Raporu (2004) (73) ve Bramer and Kallungal (74) çalışmasından alınmıştır)

Vücut sıvılarında nikotin ve kotinin ölçümlerinin ölçümü kolay olmasına rağmen, ikinci el tütün kullanımıyla ilgili düşük kotinin seviyelerinde tespiti zor olabilir ve bunların yaygın kullanımını engelleyen birçok sınırlama vardır. Vücut sıvılarında kısa bir yarı ömre sahiptirler ve bu nedenle, numune toplamadan önceki üç güne kadar, yalnızca son zamanlardaki maruz kalmayı yansıtabilirler. Bu durum, deneklere testten önceki birkaç gün boyunca sigara içmekten kaçınabilme ve böylelikle hatalı negatif sonuçlar üretebilme imkânı sağlayabilir (21).

İdrar kotinini böbrek fonksiyonuna ve idrar pH'ına bağlıdır (9). Kreatinine göre ayarlanmış idrar kotinini bildirilmesi farklılıkları kısmen düzeltebilmesine rağmen, idrarda kreatinin atılımı da değişkendir. Ek olarak, yetişkinlere göre çocuklarda düşük kreatinin, aktif kullanım göstergesi olan kotinin/kreatinin oranlarına neden olur (73). İdrar ve kan ölçümleri tükürükten daha invazivdir ve pediatrik ortamda veya çok sayıda kişiye uygulanması zor olabilir. Ek olarak, materyallerin tümü yeterli örnek saklama koşulları gerektirir. Uygun işleme yöntemlerinin yokluğunda, numuneler tehlikeye atılabilir ve veriler kaybolabilir (21).

Saç analizi, saç gövdesinde ilaç ve metabolitlerin varlığını tespit etmek için kullanılan yeni, invaziv olmayan bir tekniktir. Saç büyümesi sırasında saçta kotinin biriktiği için, tütün dumanına uzun süreli, kümülatif maruz kalmanın bir ölçüsüdür. Kotinin saç analizi büyük umut vaat etse de, nikotin maruziyetinin bir biyobelirteci olma potansiyelinin ayrıntılı bir değerlendirmesine ihtiyaç vardır. Bazı kişilerdeki düzensiz saç uzaması, saç rengi ve saç tedavileri kotinin konsantrasyonunu etkiler. Küçük çocuklar ve bebeklerde saç miktarının az olması da çocuklarda kullanımını kısıtlamaktadır (21).

Vücut sıvılarında kotinin çalışılması için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi hem ucuz hem de hızlı çalışılması yönünden diğer yöntemlere göre daha fazla hasta grubunda çalışma olanağı sağlar (75).

4.5. Çocuklarda Görülen Başlıca Kronik Akciğer ve Solunum Yolu Hastalıkları

Çocukluk yaş grubunda kronik akciğer ve solunum yolu hastalıklarını içeren bir tanım ve sınıflandırma eksikliği mevcuttur. Çocuk göğüs hastalıklarının referans kitaplarında (Kendig'in Çocuklarda Solunum Yolu Hastalıkları vb) ve derlemelerde de çocukluk çağının kronik akciğer ve solunum yolu hastalıkları ile ilgili kesin bir tanım olmamakla beraber, aynı hastalıklar farklı kaynaklarda farklı gruplara dâhil edilmiştir. Örneğin, pulmoner hipoplazi akciğer malformasyonları bölümünde ele alınırken, aynı zamanda interstisyel akciğer hastalıklarının gelişim bozukluğu bölümünde de bahsedilmektedir. Ayrıca, çocukluk çağının kronik akciğer ve solunum yolu hastalıkları birden fazla mekanizmayla solunumsal sorunlara neden olmaktadır. Örneğin, birçok nöromuskuler hastalık, hem göğüs duvarı güçsüzlüğüne neden olarak hem de yutma işlev bozukluğuna neden olması sebebiyle solunumsal fonksiyonları etkilemektedir. Çocuk göğüs hastalıkları bilim dalında sürekli takip gerektiren, akciğer ve solunum yolunun kronik sorunları olan hastaları, "Kronik Akciğer ve Solunum Yolu Hastalıkları" olarak gruplandırdık.

4.5.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

İlk kez Northway WH Jr'ın 1967'de yapmış olduğu BPD tanımı, yıllar içerisinde çeşitli araştırmacılar tarafından yenilenmiştir (18, 76). BPD, prematür doğmanın en sık görülen uzun dönem komplikasyonlarından biridir. BPD, prenatal ve postnatal birçok faktörün alt solunum yolu gelişimine etki ederek ciddi ve ömür boyu sürecek bir hastalığa yol açtığı karmaşık bir süreç sonucunda oluşur (12, 77). BPD, sıklıkla respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi alan aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr), küçük prematüre bebeklerde görülen yenidoğanın kronik akciğer hastalığıdır. Ayrıca minimal oksijen tedavisi almış daha büyük prematüre bebeklerde de ortaya çıkabilir. Akciğer gelişiminin erken evrelerinde doğan prematüre bebekler BPD nedeniyle takip edilmektedir ve gebelik yaşı ile ters orantılı bir sıklıkta çoğu BPD vakası, 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde, akciğer kanaliküler (gebeliğin 17. ile 26. haftaları arasında) veya sakküler (27 ile 36. gebelik haftaları arasında) gelişim evresinde ortaya çıkar (78). Özellikle 28 haftadan daha küçük doğan prematürelerde akciğer yapısı immatürdür. Respiratuar bronşioller, bronşlardaki mukozal bezler tam olarak gelişmemiş, interstisyum kan-hava bariyerini oluşturmak için yeterince incelmemiş ve akciğer epitel hücreleri tarafından sürfaktan üretimi başlamamıştır (10). Son yıllarda antenatal steroid uygulaması, sürfaktan tedavisi, yeni ventilasyon stratejileri, 32 haftadan küçük doğan prematürelere doğum salonunda profilaktik nCPAP (nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı) uygulaması, patent duktus arteriozus yönetimindeki değişiklikler RDS

insidansında belirgin değişikliklere neden olmuştur. Prematüre bakımının iyileşmesi ile BPD'nin genel insidansı son on yılda azalmamış olsa da, klinik uygulamalardaki değişikliklerle şiddeti azalmıştır (79). ABD'de her yıl yaklaşık 5000-10.000 yeni BPD hastasının olduğu bilinmektedir (80). Avrupa'da, postmenstrüel yaşın 23-31. haftaları arasında doğan tüm bebeklerin % 10-20'sinde BPD geliştiği bildirilmektedir (81, 82). Ülkemizde BPD sıklığının değerlendirildiği çok merkezli prospektif bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bununla birlikte Türk Neonatoloji Derneği'nin ulusal neonatal mortalite verilerinin yayınlandığı dernek bülteninde 2008 yılına ait BPD sıklık verileri de sunulmuştur. Burada BPD verileri Türkiye'nin farklı bölgelerinden 25 merkezde izlenmiş olan 32 haftadan küçük 2635 prematüre bebekte %9,1 olarak hesaplanmıştır. Bu merkezlerde izlenen 2635 prematüre bebek için sağ kalım %79,1 olarak saptanmıştır (83).

Belirgin fibroproliferasyon ile giden klasik progresif aşamalar ile karakterize eski BPD'nin yerini, hastalığın ağırlıklı olarak distal akciğer büyümesinin bozulmasıyla tanımlandığı "yeni BPD" almıştır (84). Jobe AH. ve Bancalari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, "NIH") Çalıştayı'nda önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflaması ülkemizde de Türk Neonatoloji Derneği'nin önerisiyle kullanılmaktadır (85). BPD basit haliyle postnatal 28. günde oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlanır. BPD'nin şiddeti; 32. gebelik haftasından önce doğanlar için postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erken ise), 32. gebelik haftasından sonra doğanlar için postnatal 56. günden sonra veya taburculuk sırasında (hangisi daha erken ise) belirlenir.

Tablo 4.3. Yeni BPD sınıflaması (85)

	Gebelik Yaşı <32 hafta	**Gebelik Yaşı ≥32 hafta**
Değerlendirme Zamanı	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	56. günde veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	Ek O2 gereksiniminin olmaması	Ek O2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	<%30 O2 gereksinimi olması	<%30 O2 gereksinimi olması
Ağır BPD	≥%30 O2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	≥%30 O2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

nCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

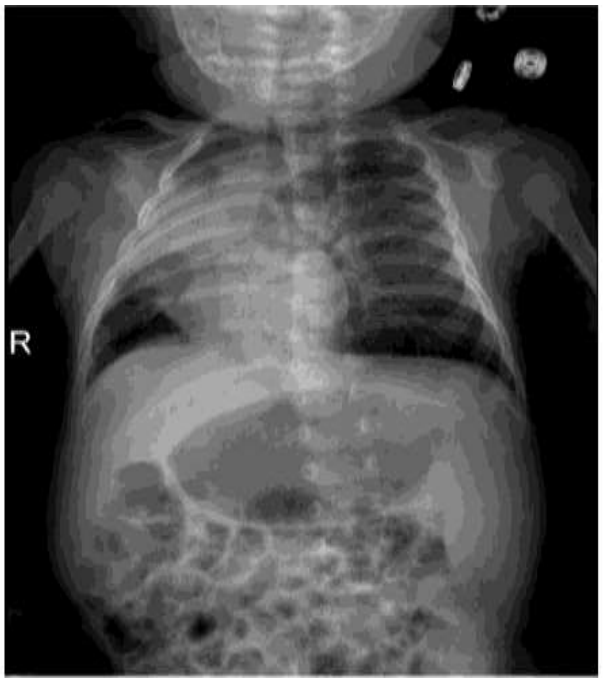
BPD'li hastalarda sık solunum yolu hastalıkları ve yaşam kalitesinde düşüşler görüldüğünden BPD'nin yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalıcı akciğer yetmezliği ile ilişkili olduğu ve sağlık hizmetlerini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (86). Yapılan bazı çalışmalarda BPD'li bebeklerin doğumdan sonraki ilk 2 yıl içinde solunum yolu enfeksiyonları ve ilgili sorunlar nedeniyle sık sık hastaneye yeniden başvuru ve hastanede tedaviye ihtiyaç duydukları ve ileri yaşamda kalıcı akciğer fonksiyon anormalliklerine de sahip oldukları gösterilmiştir. Aukland ve ark. (87) yaptığı bir çalışmada gebelik yaşı ≤ 28 hafta olan veya doğum ağırlığı ≤ 1000 gr olan ve uzun süreli oksijen almış veya BPD tanısı almış, 10-18 yaşındaki çocuklardan oluşan bir kohortun akciğer özelliklerini incelemek için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) uygulanmış. Bazı bulgulara bakılmış: lineer veya subplevral triangular opasiteler, bronş duvar kalınlaşması, bronş-arter çapı oranı, bül, amfizem, kollaps, konsolidasyon ve bronşektazi. Her bir lob, herhangi bir akciğer segmentinde bahsedilen değişkenlerin her birinin varlığına veya yokluğuna göre puanlanmış. Çocukların ve ergenlerin %86'sında patolojik bulgular tespit edilmiş, çoğunlukla lineer triangular opasiteler (%82) görülmüş. BPD'si olmayan veya sadece hafif BPD'si olan kişilerle karşılaştırıldığında, orta veya ağır BPD öyküsü olan kişilerin toplam YÇBT puanları anlamlı olarak daha yüksek ve daha fazla opasite alanları tespit edilmiş. Yapısal kalıcı modifikasyonlarla birlikte BPD, alt solunum yolundaki önemli fonksiyonel değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Bu ilişki daha küçük bebeklerde, okul çağındaki çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde gösterilmiştir. Açıkça intrauterin ve neonatal akciğer hasarının devam edebileceği, hatta kötüleşebileceği gösterilmiştir (10). Northway ve ark. bir vaka-kontrol çalışmasında prematüre doğmuş 52 (26'sı BPD'li) ergen ve genç yetişkinin solunum fonksiyonunu term doğan 53 sağlıklı kontrolünki ile karşılaştırmıştır (88). Yazarlar, BPD'si olmayan preterm gruptaki bireylere ve term kontrollere göre BPD'li deneklerin %68'inin hava yolu sorunları olduğunu bildirmişlerdir: [daha düşük zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyede daha düşük zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve daha düşük vital kapasitenin % 25 ile 75'i arasında zorunlu ekspiratuar akış (FEF% 25 -% 75)]. Son yıllarda gelişen prematüre bakımıyla BPD'li hasta sayıları giderek artmaktadır. Doğuştan hassas olan bu grupta tütün dumanına maruz kalım gibi çevresel faktörleri en aza indirmek gelecekteki akciğer fonksiyonlarını korumak için oldukça önemlidir. Bu durum bilinmesine rağmen birçok çalışmada BPD'li çocukların tütün dumanına maruz kalma seviyeleri, genel pediatrik popülasyondaki kadar yüksek bulunmuştur, hatta evde oksijen alan BPD'li çocuklarda bu oran almayanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (11).

4.5.2. Kistik Fibrozis (KF)

Kistik fibroz (KF) ilk kez çocuk patoloğu Dr Dorothy Anderson tarafından 1938 yılında tanımlanmıştır**.** KF hastalığı multisistemik, kompleks bir hastalık olup, ter bezleri, pankreas, solunum sitemi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemi etkileyen genetik bir hastalıktır (89). KF sıklığı ırklara ve genetik kökene göre değişmekte olup beyaz ırkta 1/1.500 – 3.000, siyah ırkta 1/15.000 – 20.000 sıklıklarda bildirilmiştir (90). Epitel hücrelerinin apikal membranında klor kanalı olarak görev yapan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) proteinini kodlayan ve yedinci kromozomun uzun kolunda q22-31 bölgesinde yer alan bir gendeki otozomal resesif mutasyonlar sonucu oluşur. Hastalığın başlıca klinik özellikleri, kronik obstrüktif/süpüratif akciğer hastalığı, terde yüksek sodyum ve klor kaybına bağlı gelişen psödo-Bartter sendromu, egzokrin/endokrin pankreas yetmezliği ve erkeklerde infertilite olarak özetlenebilir. KFTR proteini birçok hücrede bulunmasına rağmen KF'li hastalarda en çok akciğerler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir (89, 91). KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle sodyumun emilimindeki artış, klor emilimindeki azalma hava yolunda dehidratasyona sebep olur, siliyer fonksiyonlar bozulur ve mukus klirensi bozularak tıkaçlara neden olur (92, 93). Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, erken tanı yöntemleri ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesiyle KF hastalarının yaşam kalitesi ve süresinde yıllar içinde belirgin iyileşme sağlanmıştır. KF'li çocukların, 1950'lerde, çok azı okul çağına erişebiliyorken, Kistik Fibrosis Kurumu 2015 yılı kayıtlarında ortanca yaşam süresinin Amerika Birleşik Devletleri'nde 41,6 yıla yükseldiği bildirilmiştir (Cystic Fibrosis Foundation Registry Data, 2015).

Kistik fibrozis hastalarında akciğer tutulumu en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Doğumda akciğerler genellikle normal olup zamanla gelişen kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlarla progresif akciğer hastalığına kadar ilerler. Öksürük erken bir semptomdur ve başlangıçta nonprodüktif vasıftadır. Zamanla balgamlı bir hal alır, bu da kronik inflamasyon ve enfeksiyonun bir göstergesidir. Tipik olarak balgam miktarında artış, balgam renginde değişiklik, egzersiz intoleransı ve kilo kaybının olduğu aralıklı akut pulmoner alevlenmeler ile seyreder. Çomak parmak, akciğer hastalığının ilerlemesiyle birlikte görülen bir bulgudur. Akciğer filminde hastalığın erken dönemlerinde hiperinflasyon ve düzensiz atelektazi görülür. (Şekil 4.2). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) taraması değişikliklere karşı daha hassastır. Bronşektazi, ilerleyen kronik enfeksiyonlar ve hava yollarının destrüksiyonu sonucunda gelişir. Hastalığın erken dönemlerinde solunum fonksiyon testleri küçük hava yolu obstrüksiyonunu yansıtır (94). Bu hastalar çocukluk döneminde en sık *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae,* daha ileri yaşlarda mukoid form *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte olmaktadırlar.

S. aureus'un metisiline dirençli suşlarının görülmesi de giderek artmaktadır ve bu hastalar için bir endişe nedenidir (95). KF'in patogenezinde rol oynayan sebepler nedeni ile bakteriyel kolonizasyon kolaylaşmıştır. En sık *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu görülür ve eradikasyonu oldukça güçtür (96, 97). *Pseudomonas aeruginosa* haricinde *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Stenotrophomonas maltophilia,* tüberküloz dışı mikobakteriler ve *Achromobacter xylosoxi* kolonizasyonları bildirilmiştir. Diğer bir gram negatif bakteri olan *Burkholderia cepacia* kompleksi akciğerde "Capecia sendromu" olarak adlandırılan aşırı inflamatuvar yanıtın olduğu bir tabloya sebep olur ve bu sendrom sonucu hızlı pulmoner hasar ve ölüm gelişebilmektedir (96, 98, 99).



Şekil 4.2. KF'li üç aylık hastanın akciğer filmi
Sağ üst lobda atelektazi görülmekte

KF'li hastalarda üst hava yolu da etkilenmektedir. Mukus bezi hiperplazisi, sinüs epitel hücreleri tarafından anormal klor iyonu taşınması ve bakteri kolonizasyonuna bağlı kronik pansinüzit hastaların %99'unda görülür. Nazal polipozis hastaların %6-40'ında görülür, çocukluk çağında başlar ve genellikle tedavi sonrası tekrarlayabilir (100).

KF solunum yolu haricinde ikinci olarak en sık gastrointestinal sistemi tutmaktadır. Pankreatik yetmezlik KF'li olguların %85-90'ında görülür ve yeni doğan döneminde mekonyum ileusu KF'in en erken bulgusudur ve olguların %10-18'inde görülür (101). Yaşla beraber pankreatik yetmezliğe ikincil diabetes mellitus, D vitamin eksikliğine ve yoğun kortikosteroid kullanımına bağlı osteopeni/osteoporoz gelişebilmektedir (102). Ürogenital

sistemde erkeklerde konjenital bilateral vas deferens yokluğu ve buna bağlı azospermi nedeniyle %90 oranında infertile, kadınlarda koyu yapışkan mukus nedeniyle kronik servisit ve fertilite bozuklukları görülebilmektedir (103).

KF hastalığına ait bir veya daha fazla fenotipik özelliği olan (kronik sinopulmoner hastalık, tuz kaybettiren sendromlar, gastrointestinal anormallikler, erkeklerde obstrüktif azospermiye neden olan ürogenital anormallikler) veya KF'li kardeş öyküsü olan veya yenidoğan KF tarama testi sonucu pozitif olan bir hastanın KF tanısı, ter testinde klor konsantrasyonun yüksek olması veya hastalığa sebep olan iki KF mutasyonunun gösterilmesi veya anormal nazal potansiyel farkı ile konulur. Erken tanı ve tedavi amacıyla birçok ülkede KF yenidoğan tarama programı kapsamındadır. Türkiye'de de 01.01.2015 tarihi itibari ile Kistik Fibrozis taraması yenidoğan tarama programına dâhil edilmiştir. Bu tarama testinde topuk kanında immunoreaktif tripsin (IRT) düzeyi ölçümü yapılmaktadır. İlk IRT değeri yüksek saptanan bebeklerde (IRT≥90 ng/ml), ikinci test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler (IRT≥70 ng/ml) ilgili ter testi yapan merkezlere yönlendirilmektedir. Kistik fibrozis tanısında terdeki klorür konsantasyonunu ölçen ter testi altın standarttır. Terdeki klorür konsantrasyonunun ≥60 mmol/L olması KF için tanısaldır. Ter testinde klor konsantrasyonu ara değer (30-59 mmol/L arasında) olanlarda KFTR gen analizi veya KFTR fonksiyonel analizi (nazal potansiyel fark ölçümü) yapılmalıdır. Ter testi ara değer çıkan kişilerde gen analizinde KF'ye neden olan iki ayrı allelde mutasyon saptanması sonucunda KF tanısı konur. KF'ye neden olan iki KFTR mutasyonunun saptanamaması KF tanısını dışlamaz. Çünkü KF'ye neden olan KFTR mutasyonlarının tanımlanması ve sınıflandırılması devam etmektedir. Tüm yaş gruplarında ter testinde klorür konsantrasyonu < 30 mmol/L olanlarda KF tanı olasılığı düşüktür (104).

4.5.3. Kistik Fibrozis Dışı Bronşektazi

Bronşektazi, bronşiyal ağacın anormal dilatasyonu ve distorsiyonu ile karakterize, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile sonuçlanan yapısal bir anormalliktir. Bu durum tipik olarak bronşların zayıf ve kolay kollabe olabilen duvarlara sahip olmasına neden olur, kronik inflamasyon ve mukus tıkaçları gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerin sonucudur. Kistik fibrozis dışı bronşektazilerin, son yıllarda tanı imkânlarının da artmasıyla düşünülenden daha yaygın olduğu görülmüştür (105-107). Yayınlanan verilerin değerlendirilmesi sonucunda, yaygınlık aralığının oldukça geniş olduğu görülmüştür (100.000 çocukta 0.2–735) (105).

Bronşektazinin semptom ve bulgularının bilinmesi, vaka tespiti için önemlidir (Tablo 4.4). Anahtar semptomların varlığı, çocuğu bronşektazi açısından değerlendirmek için klinisyenleri uyarmalıdır. Bronşektazi tespit edildiğinde, altta yatan bir nedenin mevcut olup olmadığı

belirlenmeli ve bakım için gerekli testler yapılmalıdır. Bronşektazinin baskın semptomu olan kronik balgamlı ve prodüktif öksürük tedaviden sonra aralıklı olabilir (105, 106). Tekrarlayan (yılda >3 atak) uzun süreli bakteriyel bronşit ve dört haftalık oral antibiyotiklere yanıt vermeyen balgamlı veya prodüktif bir öksürük toraks BT ile tanımlanan bronşektazinin varlığını öngörür. Hastalığın ciddiyetine bağlı olan diğer klinik bulgular, global kohortlar ve klinik ortamlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterirler. Genel olarak, hastalık hafif olduğunda (genellikle bronşektazinin daha erken teşhis edildiği yerlerde) şiddetli hastalığın semptomları ve bulguları (örn; hemoptizi) nadirdir. FEV1 gelişmiş ülkelerde %71–95 iken, gelişmemiş ülkelerde %52–80'dir. FVC gelişmiş ülkelerde %77–96 iken, gelişmemiş ülkelerde %58–82'dir. Komorbiditeler önemlidir ve bronşektazi şiddetinin belirteçleri ile doğrudan ilişkili olmayabilir. Bunlar arasında hava yolu aşırı duyarlılığı, yetersiz beslenme, kardiyak disfonksiyon, uyku ile ilgili bozukluklar, gastroözofageal reflü hastalığı, psikososyal unsurlar ve yaşam kalitesi yer alır (108).

Tablo 4.4. Çocuklarda bronşektazi ile ilişkili semptom ve bulgular (108)

Kronik balgamlı veya prodüktif öksürük
Dört haftadan uzun süre düzelmeyen balgamlı öksürük
Tekrarlayan uzun süreli bakteriyel bronşit
Tekrarlayan pnömoni
Pnömoni geçirmiş olmak
Hemoptizi
Vizing veya reversibl hava yolu obstrüksiyonu
Göğüs ağrısı
Dispne veya eforla ilişkili dispne
Büyüme sorunları
Beslenme zorlukları
Çomak parmak
Göğüs deformitesi
Oskültasyonla anormal havayolu sesleri
Raller
Anormal göğüs grafisi
FEV1 düşüklüğü
FVC düşüklüğü

Bronşektaziye neden olan patofizyolojik süreçleri ortaya çıkaran veya bu süreçlere katkıda bulunan çok sayıda etiyoloji vardır. Çocukluk çağı kistik fibrozis dışı bronşektazileri patofizyolojisine göre tablodaki (tablo 4.5.) gibi sınıflandırılabilir;

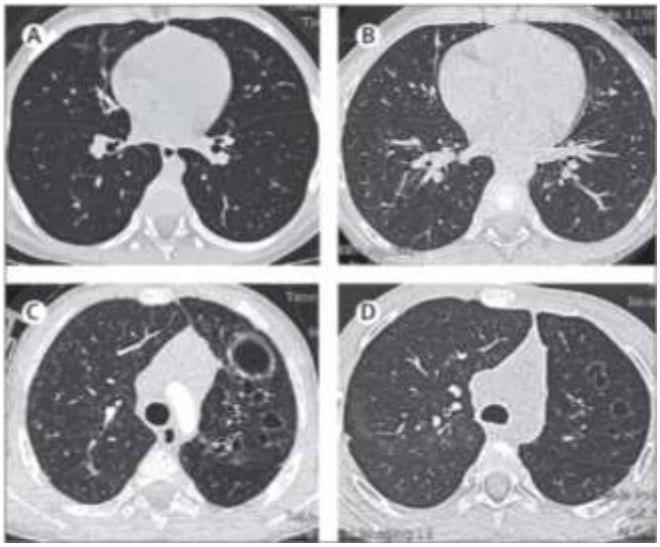
Tablo 4.5. Kistik fibrozis dışı bronşektazilerin patofizyolojik sınırlandırması (109)

Kategori	**Örnekler**
Konjenital	• Kıkırdak defektleri (Williams-Campbell Sendromu) • Trakeobronkomegali (Mounier-Kuhn Sendromu)
İmmun Yetmezliklere Sekonder	• Agammaglobulinemia (Bruton Hastalığı) • IgG subgrup eksikliği • Yaygın değişken immun yetmezlik • Selektif IgA eksikliği • Kronik granülomatöz hastalık • Ağır kombine immun yetmezlik • Di George sendromu • MHC eksikliği • Hiper IgM sendromu • Kazanılmış immun yetmezlikler (HIV enfeksiyonu, malignite, ilaç ilişkili vb.)
Enfeksiyonlara Sekonder	• *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, Klebsiella, *Pseudomonas aeruginosa* gibi mikroorganizmalara bağlı bakteriyel pnömoniler • Adenovirus (özellikle tip 7/21), İnfluenza, *Herpes simplex* gibi viral enfeksiyonlar • Çocukluk çağında geçirilen boğmaca, kızamık gibi hastalıklar • Fungal (histoplazmosis), *Mycobacterium tuberculosis*, atipik mikobakteriler, mikoplazma gibi diğer enfeksiyöz ajanlar • Persistan bakteriyel bronşit • Adenovirüs ve kızamık gibi çeşitli patojenlerin neden olduğu postinfeksiyöz bronşiolitis obliterans formu (Tek taraflı hiperlüsent akciğer (Swyer-James sendromu) • Tekrarlayan aspirasyonlara bağlı
Anormal Sekresyon Klirensi	• Primer siliyer diskinezi • Young sendromu • Kranial sinir anormallikleri, kas zayıflığı ve zayıf öksürük
Bronşiyal Daralma/Tıkanma	• Konjenital anomaliler (Trakeomalazi, bronkomalazi, trakeal veya bronşiyal stenoz, bronkojenik kist, vasküler halka, pulmoner arter anevrizması veya dilatasyonu, bronkopulmoner sekestrasyon vb.) • Yabancı cisim aspirasyonu • Mukus tıkaçları (astım, postoperatif, alerjik bronkopulmoner aspergilloz vb.) • Hiler lenfadenopati (tüberküloz, sarkoidoz vb.) • Tümörler
Diğer	• Otoimmün ve bağ doku hastalıkları (Skleroderma, Marfan sendromu vb) • Bronşiolitis obliterans • Genetik (sarı tırnak sendromu vb) • Alfa 1 antitripsin eksikliği • Post-transplantasyon • Eozinofilik akciğer hastalığı

Kohort çalışmalarında; çocuklarda kistik fibrozis dışı bronşektazinin bilinen en sık nedeni geçirilmiş lober veya yaygın alveolar infiltrasyonla giden pnömonilerdir (110-114). Çocukluk çağı pnömonisi ve radyografik olarak kanıtlanmış bronşektazi ile ilgili bir vaka-kontrol çalışmasında, hastane yatışı gerektiren pnömoni ile bronşektazi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada, daha önce pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda bronşektazi gelişme olasılığı 15 kat daha fazla olarak bulunmuştur. Tekrarlayan (>1) ve ağır pnömoni geçirenlerde (daha uzun hastanede kalış süresi veya oksijen gereksinimi olanlar) bronşektazi riski artmış olarak bulunmuştur. Bronşektazi görülme sıklığının, dört veya beş kez pnömoni atağı geçiren çocuklarda üç kat, altı veya daha fazla pnömoni geçirenlerde 21 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Akciğerin tutulum bölgesinden daha çok, geçirilen pnömoni sayısı bronşektazi ile ilişkili bulunmuştur (115).

Bronşektaziyi teşhis etmenin objektif yöntemi olan YÇBT'de görülen özellikler şekil 4.3'te gösterilmektedir. BT'de bronşektazinin temel özellikleri şunlardır (108):

1. Artmış bronko-arteriyel oran (BAR; hava yolunun iç çapının yanındaki arterin dış çapına oranı) taşlı yüzük (signet-ring) görünümü
2. Bronşiyal duvar kalınlaşması
3. Oryantasyon düzlemine bağlı olarak tramvay hattı olarak da görülebilen (santralden perifere) bronşiyal daralmanın eksikliği
4. Akciğerlerin periferinde bronşiyal yapıların varlığı
5. Mukus tıkaçları
6. Özellikle ekspirasyon taramalarında hava hapsini yansıtan mozaik perfüzyon materni



Şekil 4.3. Bronşektazinin yüksek çözünürlüklü toraks BT'de görünümü (108)

4.5.4. Bronşiolitis Obliterans (BO)

Bronşiolitis Obliterans (BO) ilk kez 1901'de küçük havayollarının hasarı ile ilişkili kronik inflamatuar hava yolu obstrüksiyon sendromu olarak tanımlanmıştır (116). BO terminal ve respiratuar bronşiyollerin lümeninin inflamatuvar ve fibröz doku ile tamamen veya parsiyel tıkanması ile karakterizedir. Hastalığın kesin tanısı histopatolojik olarak konur. Ancak akciğer biyopsisinde her zaman yeterli materyal elde edilememektedir ve komplikasyon riski de yüksektir. Bu nedenle anamnez (önceden geçirilmiş ağır bronşiolit, viral pnömoni), klinik şüphe, görüntüleme teknikleri ve laboratuar tetkikleri bir bütün olarak değerlendirilip tanıya gidilmelidir. Ayırıcı tanıda diğer kronik akciğer hastalığı yapan nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. YÇBT'nin kullanılmaya başlanmasından sonra mozaik paternin saptanmasıyla hastalar daha kolay tanı almaya başlamıştır (117, 118). BO hava yolu lümeninde tam obliterasyon ve daralmaya yol açan respiratuar ve terminal bronşiollerdeki fibrozis ve inflamasyon ile karakterizedir. BO'da histopatolojik olarak iki tip tanımlanmıştır. Aynı zamanda bu iki tip bir sürecin devamı niteliğinde de olabilirler. Bu histopatolojik tiplerden ilki proliferatif bronşiolit; intraluminal eksudalar ile karakterizedir. Bu form inflamasyon ve granülasyon dokularının küçük hava yollarını tıkaması ile sonuçlanan atelektazi ve alveoler konsolidasyon ile karakterizedir. Bu tip eskiden BO ile birlikteliği olan organize pnömoni olarak adlandırılırken son zamanlarda kriptojenik organize pnömoni olarak adlandırılmaktadır (119). İkinci histopatolojik tip konstriktif bronşiolittir. Çocukluk çağı BO'larının % 97'sini oluşturur. Transplantasyon (kemik iliği, kalp, akciğer), alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası (adenovirus, influenza, parainfluenza, respiratuar sinsityal virüs, kızamık veya mikoplazma pneumonia), kollajen doku hastalıkları (özellikle romatoid artrit ve Sjögren sendromu), toksik gaz inhalasyonu, kronik hipersensitivite pnömonisi, ilaçlar (özellikle penisilamin ve kokain) ve Steven Johnson Sendromu sonrası hava yolu epitel hasarının ortak histolopatolojik sonucu ikinci tip olan konstriktif bronşiolittir (120).

BO iyileşme süreci ile hasar oluşumu arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişir. BO'da solunum yolundaki obstrüksiyon primer olarak bronşiollerdedir. Olay ilerledikçe bronşların fibröz obliterasyonu ve bilateral akciğer dokusunun total olarak etkilenmesi gelişir. Bazı hastalarda fibrovasküler konnektif dokunun büyük kısmı rezorbe olur ve tekrar solunum yolu epiteli halini alır. Bazı hastalarda ise akut inflamasyon sonrası solunum yolunda düz kas ile lamina propria arasında kollajen depolanması devam eder (121, 122).

Pediatri pratiğinde BO üç ana kategoriye ayrılır:

1. Post-infeksiyöz BO (PİBO)
2. Hemapoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası BO
3. Akciğer transplantasyonu sonrası BO

PİBO'ya neden olan organizmalar çeşitlilik gösterdiğinden ve özellikle hasar döneminin histopatolojisinin ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının incelenmesine kadar geçen süreler doğru bir şekilde değerlendirilemediğinden, patogenezi hakkında sınırlı bilgi vardır (123). PİBO patogenezinde değişken derecede kronik inflamasyon ve fibrozis ortak patolojik bulgulardır. Postviral BO'lı çocuklarda, akciğerdeki hücresel infiltrasyonda CD8 T lenfositlerin CD4 T lenfositlere göre daha baskın olduğu farkedilmiştir (124). PİBO' nun sıklığı tam olarak bilinmese de küçük çocuklardaki ağır viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ile ilişkilidir. PİBO, en sık olarak adenovirus (tip 3,7,21) enfeksiyonu sonrası görülür. Sorumlu tutulan diğer etkenler arasında influenza, parainfluenza, kızamık, RSV (Respiratory Syncytial Virus), mikoplazma pnömonisi vardır (117, 125). Düşük sosyoekonomik düzey ve viral prevalansın yüksekliği, kötü sağlık önlemleri ve kötü hijyen, evde ya da kapalı alanlarda sigara içilmesi, aşırı kalabalık ile doğrudan ilişkilidir. Ve bu etkenler adenovirus gibi viral enfeksiyonların bulaşmasını kolaylaştırarak PİBO gelişme riskini arttırır (126). PİBO'da, hastalığın ilk yıllarındaki sekonder enfeksiyonlar ve obstrüktif alevlenmeler nedeni ile morbidite oranı yüksektir. Hastalık postenfeksiyoz akut viral bronşiolit sonrası geliştiğinden ilk bulguları akut bronşiolit ile uyumludur. Başlangıçta görülen ateş ve öksürük atakları hastalık ilerledikçe nefes darlığı ve vizinge dönüşür. Bazı infantlarda ve çocuklarda hastalığın seyri daha ağırdır. Solunum yetmezliği ile sonuçlanan vakalarda adenoviral ve diğer enfeksiyoz ajanlar bildirilmiştir (127).

HKHT sonrası BO gelişimi transplant vakalarının %6'sında görülmüştür (128). Akciğer transplantasyonu sonrasında 5 yıl içinde BO gelişim oranı %35 saptanmıştır (129). HKHT sonrası BO'lu çocukların prognozu belirgin olarak kötüdür. HKHT sonrası BO'lı grupta 5 yıllık sağ kalım %45-59 iken, BO gelişmeyen grupta %76-77,5 olarak saptanmıştır (130, 131).

Hastalığın etyolojisinden bağımsız olarak, akciğer hasarı (en az 60 gün sonra) sonrası oluşmuş bronşiolitis obliterans tablosu yerleştikten sonra klinik bulgular; takipne, artmış ön arka göğüs çapı, raller, vizing ve hipoksemidir. Tekrarlayan pnömoni atakları, iyileşmenin tam sağlanamaması ve atelektazi gelişmesi nedeniyle zamanla kronik akciğer hastalığının tipik bulgusu bal peteği akciğeri gelişimi gözlenir (127).

4.5.5. Aspirasyon Sendromları

Aspirasyon, hava yoluna yabancı madde girişi olarak tanımlanabilir. Çoğu kişi ara sıra aspire ederken (132), kalıcı, düzenli aspirasyon solunum semptomlarına ve akciğer hasarına neden olabilir. Akciğer hasarının olasılığı ve ciddiyeti bireyler arasında değişir ve kısmen aspire edilen materyalin hacmi ve türüne, bozulmuş hava yolu klirensine ve kronikliğe bağlıdır.

Kronik aspirasyonla sonuçlanan ve kronik akciğer hastalığına yol açan yutma disfonksiyonu, pediatrik hastalarda nadir değildir. Yutma, istemli ve istemsiz eylemlerin etkili koordinasyonuna dayanan karmaşık bir süreçtir. Kronik aspirasyon genellikle kronik altta yatan hastalıkları olan çocuklarda ortaya çıkar ve mevcut semptomlarla tanı konulamayan birden çok nedeni olabilir (133).

Yutma disfonksiyonunun birçok nedeni vardır ve sıklıkla birden çok faktör bir arada bulunur. Bu faktörler anatomik, nörolojik veya fonksiyonel/gelişimsel olarak kategorize edilebilir, ancak bazı nedenler bu kategorilerden birden fazlasıyla ilişkilidir.

1. Anatomik Nedenler: Üst gastrointestinal sistem ve hava yolu arasındaki anormal bağlantılara veya yutma mekanizmasını bozan lezyonlara bağlı yutma disfonksiyonu gelişebilir. Bebeklerde sık görülen anatomik bozukluklar genellikle doğuştandır ve gebelik döneminin başlarında, beşinci ve yedinci haftalar arasında, ortaya çıkma eğilimindedir.

Çocuklarda yutma disfonsiyonuna neden olan anatomik nedenler Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Çocuklarda yutma disfonksiyonunun anatomik nedenleri (133)

Anatomik Bozukluklar
• Koanal atrezi ve stenoz
• Yarık dudak/damak
• Mikrognati (örneğin Pierre Robin sendromu)
• Makroglossi (örneğin Beckwith-Wiedemann sendromunda veya hipotiroidizmde)
• Faringeal kitleler
• Laringomalazi
• Laringeal yarık
• Laringeal web
• Laringeal kistler
• Trakeomalazi
• Trakeol stenoz
• Özofagus atrezisi olan veya olmayan trakeoözofageal fistül
• Vasküler halkalar
• Özofagus iltihabı (örneğin gastroözofageal reflü hastalığı veya disfajiye neden olan eozinofilik özofajit nedeniyle)
• Özofagus darlığı (örneğin şiddetli özofajit veya kostik madde alımı ile)
• Krikofarengeal akalazya

2. Nörolojik Nedenler: Santral ve periferik nörolojik lezyonlar, aşağıdaki mekanizmalar ile yutma fonksiyon bozukluğuna neden olabilir:

   a. Çiğneme ve yutma ile ilişkili kasların zayıflığı
   b. Üst hava yolu tıkanıklığı
   c. Hava yolu koruyucu yapılarının anormal işlevi
   d. Bozulmuş His: öksürük klirensinde bozulmaya neden olan koşullar nispeten daha fazla akciğer hasarına neden olur (134).

Çocuklarda yutma disfonsiyonuna neden olan nörolojik nedenler Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Çocuklarda yutma disfonksiyonunun nörolojik nedenleri (133)

Nörolojik Bozukluklar
• Statik ensefalopati
• Doğum travması/asfiksi
• Kafa içi kanama/kafa travması
• Ensefalit/menenjit
• Chiari malformasyonları
• Bilinç düzeyinin azalmış olması (sedasyon, intoksikasyon, nöbet)
• CHARGE (coloboma, kardiyak defekt, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalileri
• Moebius sendromu
• Multipl Skleroz
• Guillain-Barré sendromu
• Vokal kord immotilitesi (özellikle tek taraflı)
• Özofagus dismotilitesi
• Miyastenia gravis
• Spinal muskuler atrofi
• Muskuler distrofi
• Ailesel disotonomi
• Miyotonik distrofi

3. Fonksiyonel/Gelişimsel Nedenler:

   • Prematürite: Prematüre bebeklerde yutma ve solunum arasında gelişimsel olarak olgunlaşmamış koordinasyon vardır. Solunum yolu hastalığı olan hastalarda takipne, yutma koordinasyon bozukluğunu daha da şiddetlendirebilir ve artan solunum çabası yutma yorgunluğuna neden olabilir (135, 136).

- Trizomi 21: Bu çocuklarda yutma disfonksiyonuna anatomik anormallikler (makroglossi ve hava yolu tıkanıklığı), nörolojik anormallikler (hipotoni) ve fonksiyonel anormallikler (anormal beslenme davranışları) neden olabilir (137).
- İzole Yutma Disfonksiyonu: Nörolojik olarak normal olan ve anatomik bir nedeni olmayan bebeklerde ve çocuklarda kronik aspirasyon, izole veya idiyopatik yutma disfonksiyonu olarak bilinir. Bu tür çocukların çoğu üç yaşın altındadır ve öksürük, hırıltılı solunum, tıkanıklık ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gibi kronik, spesifik olmayan semptomlarla gelirler. Yutma değerlendirmesi tipik olarak yutkunmanın gecikmiş başladığını ve sessiz aspirasyonu ortaya çıkarır. Çoğu çocuk, yutma terapisi ile yönetilebilir, birkaç hasta gastrostomi desteğine ihtiyaç duyar. Semptomlar çocuk büyüdükçe azalır ve tipik olarak üç yaşına kadar düzelir (138, 139).

Yutma disfonsiyonunun diğer nedenleri tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Çocuklarda Yutma Disfonksiyonunun Diğer Nedenleri (133)

Diğer
• Trizomi 21
• Cornelia de Lange Sendromu (çiğneme ve yutma koordinasyonu, gastroözofageal reflü ve mikrogastri)
• Cri du Chat (çiğneme ve yutma dekoordinasyonu ve zayıflık)
• Kraniyofasiyal sendromlar
• Orogastrik/nazogastrik tüp
• Trakeostomi
• Akciğer transplantasyonu
• Radyasyon hasarı

Çocuklarda kronik aspirasyona neden olan diğer bir durum göstroözofageal reflü hastalığıdır. Mide içeriğinin yemek borusuna geçişi (gastroözofageal reflü) sağlıklı bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde meydana gelen normal bir fizyolojik süreçtir. Çoğu epizot kısadır ve semptomlara, yemek borusu hasarına, başka komplikasyonlara neden olmaz. Bunun tersine, gastroözofageal reflü hastalığı, reflü epizodları özofajit veya zayıf kilo alımı gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğunda ortaya çıkar. Tekrarlayıcı pnömoni ve interstisyel akciğer hastalığı, mide içeriğinin aspirasyonuna karşı akciğerleri koruyan hava yolunu koruyucu mekanizmalarının yetersizliği nedeniyle reflünün bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Gastroözofageal reflü hastalığı, özellikle altta nörolojik disfonksiyonu olan veya yarık

dudak/damak, koanal atrezi ve mikrognati gibi aspirasyona yatkınlık yaratan anatomik anormallikleri olan hastalarda tekrarlayıcı pnömoni ile beraberdir (140). Reflünün neden olduğu tekrarlayıcı pnömoni, zeminde başka bir sağlık sorunu bulunmayan bebek ve çocuklarda da bildirilmiştir (141).

Kronik aspirasyonu olan çocuklar kronik öksürük, hırıltılı solunum, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve bazen beslenirken boğulma veya öğürme ile karşımıza çıkabilir. Bebekler beslenme sırasında apne ile veya beslenme güçlüğü ve yetersiz kalori alımından dolayı kilo alamama şikâyeti ile gelebilirler. Bu semptomlar yaygındır ve non-spesifiktir. "Islak" bir ses veya nefes alma kalitesindeki bozukluk yakından ilişkili semptomdur (142, 143). Kronik respiratuar semptomları olan çocuklarda yüksek aspirasyon şüphesi olmalıdır. Yutma sırasında öksürük olmaması aspirasyonu dışlamaz, çünkü sessiz aspirasyon özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda çok yaygındır. Sessiz aspirasyon laringeal yarık veya altta yatan nörolojik hastalığı olan hastaların %40-90'ında bildirilmiştir (142, 144, 145). Benzer şekilde, tekrarlayan pnömoni öyküsünün olmaması da aspirasyonu dışlamaz; çünkü tekrarlayan pnömoni öyküsü, aspire eden çocukların sadece %12-41'inde mevcuttur ve kronik aspirasyona bağlı bronşektazi gelişenlerde olma olasılığı daha yüksektir (142, 146, 147).

Akciğer, aspirasyona ikincil hasarın en önemli son organıdır. Yaralanma, solunum yolu boyunca herhangi bir yerde meydana gelebilir; ancak en sık bronşlarda inflamasyon ve hasarlanma ile sonuçlanır. Bronşektazi kronik aspirasyonun yaygın bir sonucudur ve bebeklik döneminde bile gelişebilir (146). Yaralanmanın mediatörleri belirlenmemiştir, ancak muhtemelen asitliği içermemektedir. Bir sıçan modelinde yapılan araştırmada, tüm mide sıvısını, asitlenmemiş mide sıvısını ve daha düşük derecede öğütülmüş gıda parçacıklarını aspire eden sıçanlarda, pH 2,2 olan aspirasyon sıvısını aspire edenlerde hiçbir akciğer hasarı tespit edilmemiş (148). Bu, kronik yabancı cisim reaksiyonunun yanı sıra mide salgılarındaki diğer faktörlerin akciğer hasarının birincil mediatörleri olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, asit baskılayıcı tedavi altındaki çocukların solunum hastalıkları için daha yüksek bir riske sahip olduğu ve aspire eden çocuklarda asit baskılaması uygulananların, uygulanmayanlara göre hastaneye yatma riskinin çok daha yüksek olduğu bulgularıyla da desteklenmektedir (149-151). Olası bir aracı, proinflamatuar gen profilinin “up-regülasyonu”, artmış interlökin-6 ve interlökin-8 salınımı, artmış nötrofil göçü ve bariyer bütünlüğünde azalma gibi solunum epitelinde birçok etkileri olan mide pepsinidir (152-154). Aspirasyona bağlı akciğer hasarı için değerlendirme, önemli hasarların olup olmadığını belirlemek ve müdahalenin aciliyetini bildirmek için önemlidir. Toraks BT bu amaç için kullanılan en hassas tekniktir (155).

4.5.6. Santral Hipoventilasyon Sendromları

Hipoventilasyon, yetersiz gaz değişimi nedeniyle arteriyel karbondioksit konsantrasyonunun ($PaCO_2$) artması anlamına gelir. Santral hipoventilasyon sendromları, solunumun otonomik kontrolünün başarısız olması olarak tanımlanır. Hastaların uyku ve uyanıklık sırasında hiperkapni ve hipoksemiye karşı ventilasyon duyarlılığı yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Bu nedenle, özellikle uyurken, bazı çocuklar ilerleyici hiperkapni ve hipoksemi yaşarlar. Santral hipoventilasyonda, sorunun kökeni solunum sisteminden ziyade merkezi sinir sistemindeki bir eksikliktir. Santral hipoventilasyon nadirdir ve doğuştan (Tablo 4.9) veya edinsel olabilen çeşitli nedenlere bağlı olabilir (156).

Tablo 4.9. Çocuklarda santral hipoventilasyona neden olan konjenital durumlar (156)

Hastalık	**Önemli Özellikleri**
Konjenital Santral Hipoventilasyon Sendromu	• PHOX2B mutasyonu • Hirschsprung hastalığı • Nöral krest tümörleri • Aritmiler
ROHHAD (Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation and Autonomic dysregulation)	• Hızlı kilo alımı • Büyüme hormonu eksikliği • Gelişme geriliği ve davranışsal problemler
Familial Disotonomi	• I-K-B kompleks ilişkili proteini kodlayan gende mutasyonu • Kan basıncı düzensizliği • Isı düzensizliği • Ataksi • Disfaji • Renal hastalıklar
Chiari Malformasyonu Tip 2	• Serebellar vermis, kaudal beyin sapı ve dördüncü ventrikül foramen magnum yoluyla fıtıklaşarak serebrospinal sıvının akışını engeller ve hidrosefaliye neden olur. • Myelomeningosel ile ilişkilidir.
Prader-Willi Sendromu	• 15q11–13 delesyonu • İnfantil hipotoni ve büyüme geriliği ile bulgu verir. • İlerleyen zamanlarda hiperfajiye bağlı morbid obesite görülür. • Gelişme geriliği ve davranışsal problemler eşlik eder.
Akondroplazi	• FGF-3 (fibroblast growth factor 3) mutasyonu • Ekstremitelerin büyümesinde, kraniyofasiyal, vertebral ve nörolojik gelişimde gerilik • Kısa ekstremiteler ve brakidaktili • Hipotoni
Mitokondrial Hastalıklar	• Nadir görülen mitokondrilerin metabolizmasını etkileyen bir grup hastalık • Leigh sendromu, piruvat dehidrojenaz eksikliği, Kearns-Sayre sendromu, oftalmopleji artı hastalık • Beyin görüntülemede fokal nekrotizan lezyonlar • Progresif psikomotor gerilik

Santral alveolar hipoventilasyona neden olan konjenital nedenlere ek olarak, beyindeki solunum merkezlerine verilen hasar, daha önce sağlıklı olan çocuklarda da benzer bir fenotipe neden olabilir. Edinilmiş santral hipoventilasyona neden olan durumlar arasında beyin tümörleri, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, ensefalit, travma ve nöroşirürji operasyonlarından kaynaklanan sekeller bulunur. Ortaya çıkan hipoventilasyon derecesi, etkilenen solunum merkezlerine ve hasarın derecesine bağlı olarak hafiften şiddetliye değişir. Santral hipoventilasyon sendromlarından etkilenen pek çok bebek klasik olarak tanımlanan uyku-uyanıklık farklılıklarına sahip olmamaktadır; bu nedenle, kronik aralıklı siyanoz ve ölçülebilir hiperkapni görülebilir. Oksijen satürasyonları düştükçe ve karbondioksit seviyeleri yükseldikçe, etkilenen bebekler solunum hızında veya çabasında artış göstermez ve genellikle uyanmaz veya hasta görünmezler. Bu çocuklar tespit edilmezse veya yanlış teşhis konulursa, uzun süreli hipoksi ve hiperkapni dönemlerinden kaynaklanan sağ kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon ile daha sonraki yaşlarda tekrar belirti verirler. Konjenital santral hipoventilasyon sendromlu bazı bebekler uykuya daldıklarında apne ve solunum durması ile ortaya çıkabilir. Perinatal asfiksi nedeniyle apnesi olan bebeklerden farklı olarak, bu hastalarda nörolojik hasar belirtileri yoktur. Normal solunumda solunum dürtüsünü uyaran hipoksi ve hiperkapniye ilkel tepkiler, stres ve hastalık zamanlarında da dürtüyü arttırmaktan sorumludur. Bu yanıtlar olmadığından, konjenital santral hipoventilasyon sendromlu hastalar genellikle takipne veya retraksiyonlar gibi solunum sıkıntısı belirtileri göstermez. Hipoksi ve hiperkapni ancak şiddetli siyanoz ile veya merkezi sinir sistemi depresyonunun başlamasından sonra geç bulgu verir (157).

Bireysel olarak nadir olsa da, santral hipoventilasyon sendromları ciddi olabilir. Santral hipoventilasyona neden olan durumlar tanımlanmadıkları takdirde çocuklar üzerinde ciddi etkilere sahip olabilir ve bunların patofizyolojisinin anlaşılması, doğrudan tedaviye ve en uygun bakımı sağlamaya yardımcı olacaktır (156).

4.5.7. Nöromuskuler Hastalıklara Bağlı Akciğer ve Solunum Yolu Sorunları

Lavoisier'in 1791'de solunumun oksijen (O_2) tüketimi ve karbondioksit (CO_2) üretimi fenomeni olduğu yönündeki düşüncesinden bu yana, göğüs duvarı gazların atmosfer ve akciğerler arasındaki hareketinden sorumlu hayati bir pompa olarak kabul edilmiştir. Günümüzde, bu hayati pompanın, çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullar (dinlenme, egzersiz, hipertermi vb.) altında değişen metabolik ihtiyaçları karşılayacak şekilde adapte olduğu bilinmektedir. Prematüre bir bebeğin kıkırdaklı, esnek göğüs kafesinden, adolesanın skolyotik göğüs kafesine ve nöromüsküler hastalıklarda görülen zayıf göğüs duvarından, torasik distrofi ve obesitede görülen sert göğüs kafesine kadar değişen göğüs duvarı işlevini etkileyen olumsuz

birçok durum mevcuttur. Bu hayati pompa ayrıca şarkı söylemek, konuşmak, üflemeli çalgı çalmak, öksürmek, hapşırmak, yük kaldırmak, doğum ve hıçkırmak gibi çok sayıda işleve katılır ve bunların tümü akciğer ventilasyonunu engelleyebilir. Normal dinlenme koşullarında, diyafram inspirasyon için kullanılan ana kastır, aksesuar inspiratuar kaslar ise esas olarak göğüs kafesini sabitleştirir. İnspiratuar iş yükü arttığında, ilave diyafragmatik motor üniteleri ve yardımcı inspiratuar kaslar devreye girer. Normal dinlenme koşullarında, ekspiratuar kaslar inaktiftir. Artan talepler sırasında, ekspiratuar kaslar ekspirasyonun ikinci fazı sırasında aktive olur ve son ekspiratuar hacmi fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRC) altına düşürür. Ekspiratuar kasların gücündeki herhangi bir azalma, artan bir rezidüel hacme ve azalmış vital kapasiteye yol açar. Uyku sırasında, akciğer mekaniği ve solunum kası kontrolünde önemli değişiklikler olmaktadır. Supin pozisyon, esas olarak FRC'de bir azalmaya yol açar. Uyku aynı zamanda interkostal kasların ve üst solunum yolu kaslarının tonik aktivitesinde bir azalmaya yol açar; bu, hızlı göz hareketi (REM) uykusunda daha da belirgin olan bir fenomendir. Bu değişiklikler, yumuşak yapıda göğüs kafesi nedeniyle bebeklerde ve nöromüsküler bozuklukları olan hastalarda inspirasyon sırasında paradoksal içe doğru göğüs kafesi hareketinden sorumludur (158). Duchenne muskuler distrofisi gibi ilerleyici nöromüsküler bozukluklarda, kan gazlarının değişmesiyle birlikte gece hipoventilasyonu genellikle kronik solunum yetmezliğinin ilk belirtisidir. Duchenne musküler distrofisi, miyotonik distrofi, konjenital miyopatiler, metabolik miyopatiler, myasteni gravis ve spinal musküler atrofi gibi bir dizi nöromüsküler hastalıkta, gece hipoventilasyona ek olarak, obstrüktif ve/veya santral solunum bozukluğu da bildirilmiştir (159).

Göğüs duvarı hareketleri, solunum merkezlerinden nefes alma dürtüsünü art arda merkezi sinir sisteminin üst motor nöronlarına, alt motor nöronlarına ve son olarak da solunum kası liflerine ileten bir efektör zincirinin sonucudur. Santral nefes alma dürtüsü, göğüs duvarını hareket ettiren ve akciğerlere giren ve çıkan hava hareketinden sorumlu inspiratuar ve ekspiratuar basınçları oluşturan solunum kaslarının kasılmalarından kaynaklanan mekanik bir kuvvete dönüşür. Bu, çeşitli düzeylerde bozulmalara neden olan sistemik koşulları göstermektedir. Üst motor nöron ve alt motor nöronları ilgilendiren nörolojik hastalıklar, göğüs duvarının kas bileşenlerinin ikincil işlev bozukluğuna yol açabilir. Bu durumların en iyi örnekleri hemipleji, kuadripleji, infantil spinal kas atrofileri ve poliradikülittir (Guillain-Barré sendromu). Çeşitli kas distrofileri, metabolik nedenli myopatiler, nöromüsküler bağlantı bozuklukları solunum kaslarının yeterli bir kasılma üretememesine neden olur. Ek olarak, ciddi malnutrisyonla ilişkili sistemik hastalıklar, solunum kas kütlesi ve kuvvetinde bir kayba neden olabilir. Skolyoz ve daraltıcı torasik distrofiler gibi göğüs duvarının kemik yapılarını ilgilendiren bozukluklar restriktif akciğer hastalığına neden olur ve solunum kası kasılmasının

yeterli basınca dönüşümünü bozar. Obezite göğüs duvarının hem torasik hem de abdominal bileşenleri üzerinde ek bir mekanik yüke neden olur ve performans kapasitesini sınırlar (158).

Nöromuskuler hastalıklar (Tablo 4.10) göğüs duvarı disfonksiyonuna neden olarak kronik akciğer ve solunum yolu sorunlarına sebep olurlar.

Tablo 4.10. Göğüs duvarı disfonksiyonuna neden olan nöromuskuler hastalıklar (158)

Etkilenen Yer	**Hastalıklar**
Üst motor nöron	• Hemipleji • Serebral palsi • Kuadripleji
Alt motor nöron	• Poliomiyelit • Spinal musküler atrofiler • Guillain-Barré sendromu • Travmatik sinir lezyonları • Frenik sinir paralizisi
Nöromüsküler bağlantı	• Miyastenia gravis • Konjenital miyastenik sendromlar • Botulismus • İlaçlar
Solunum kasları	• Musküler distrofiler (Duchenne muskeler distrofisi, myotonik distrofi) • Konjenital miyopatiler • Metabolik miyopatiler • Steroid miyopatisi • Bağ dokusu hastalıkları • Diyafragmatik malformasyon

Göğüs duvarı disfonksiyonu; azalmış akciğer kapasitesi, normal FEV1 / FVC oranı, solunum kaslarının gücünün azalması ve egzersize yanıt olarak azalmış ventilasyon performansı ile karakterize restriktif akciğer hastalığına neden olur. Rezidüel hacim, ekspiratuar kasların normal veya azalan gücüne bağlı olarak normal veya artmış olabilir. Solunum kası kuvvetinin %50'nin altında olduğu durumlarda, akciğer (atelektazi) ve göğüs kafesinin (kostovertebral ve kostosternal eklem ankilozu) azalmış kompliyansı nedeniyle vital

kapasitede azalma beklenenden daha fazladır. Solunum kas gücünün tahmin edilenin %25'inden daha az olduğu durumlarda hiperkapni genellikle uyanıklık sırasında da mevcuttur, ancak ek solunum bozuklukları nedeniyle var olan mekanik yüklerin varlığında hiperkapni, kas güçsüzlüğünün daha az yoğun olduğu durumlarda da ortaya çıkabilir. Daha az şiddetli hastalıkta ise uyku, solunum yolu enfeksiyonları sırasında ya da genel anestezi alımı gibi durumlarda solunum yetmezliği görülür (158).

Nöromüsküler hastalığı olan çocuklarda solunum fonksiyonları yıllık olarak değerlendirilmelidir. Solunum fonksiyonlarının rutin ölçümleri genellikle spirometri, statik akciğer hacimleri, maksimum inspiratuar basınç, maksimum ekspiratuar basınç, tepe öksürük akışı ve gaz değişimini içerir. Ergenlerde ve yetişkinlerde 160–200 L/dk'nın altındaki pik öksürük akış değerleri, öksürüğün etkisiz olduğunu ve hastaları tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve solunum yetmezliği riskine sokabileceğini göstermektedir. Küçük çocuklarda da referans değerleri artık mevcuttur (160). Çocuklarda, özellikle vital kapasite %60'ın altında olduğunda, gecelik polisomnografi veya kombine nabız oksimetresi ve transkutanöz/end tidal CO2 basıncı (PCO2) ölçümü her yıl yapılmalıdır. Mümkün olduğunda polisomnografi yapmanın önemi, ambulasyon kaybından önce bile uykuda solunum bozukluğunun sık olduğunun fark edilmesinden kaynaklanır ve sadece diyafram güçsüzlüğüne bağlı alveolar hipoventilasyonun yanı sıra obstrüktif apneleri de içerir (161-163).

4.5.8. Çocukluk Çağı İnterstisyel ve Diffüz Akciğer Hastalıkları

Çocukluk çağı interstisyel ve diffüz akciğer hastalığı (ÇİDAH), son on yılda yapılan yeni genetik keşifler, görüntüleme ve akciğer biyopsisindeki yenilikler ve klinik fenotipleri daha iyi tanımlamak için ortaya konulan çabalar nedeniyle önemli bir gelişme göstermiştir. İlerleme, yeni hastalıkların tanımlanması ve çocuklarda diffüz akciğer hastalığı sınıflama sisteminin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır. Tanıdaki farklılıklar nedeniyle yetişkin sınıflandırma sistemleri çocukların interstisyel akciğer hastalığını tanımlamada yetersiz kalmıştır. Örneğin, deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) yetişkin hastalarda iyi bir prognoza sahipken, DİP'li çocuklar yüksek mortaliteye sahiptir (164). DİP, çocukluk yaş grubunda önemli mortaliteye sahip, konjenital sürfaktan mutasyonları ile birlikte tanımlanan bir patolojik fenotiptir (165, 166). Ayrıca 2 yaşın altındaki çocuklarda -daha önce yetişkin hastalarda tanımlanmayan- yeni hastalıklar da bildirilmiştir. Bebeklik dönemindeki nöroendokrin hücre hiperplazisi (NEHH) (167), pulmoner interstisyel glikojenozis (PİG) (168), ve pulmoner venlerin yanlış hizalanması ile alveolar kapiller displazi gibi bozukluklar bunlardan bazılarıdır (169). Kistik fibrozis, BPD ve pulmoner enfeksiyonlar gibi daha çok bilinen diffüz akciğer hastalıkları dışlandığında bazı

çocuklara tanı konulamamış ve sanki bu nihai bir tanıymış gibi genel terim interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olarak etiketlenmiştir. ÇİDAH kavramı, diffüz akciğer hastalığı olan ve tanısı konulamamış çocuklarda hastalığın alt kümesini daha iyi tanımlamak için oluşturulmuştur. ÇİDAH sendromu, klinik durumu tam olarak açıklamak için altta yatan bir akciğer hastalığı olmaksızın aşağıdaki bulgulardan en az üçüne sahip bir çocuk olarak tanımlanır (170):

1. Öksürük, hızlı nefes alma veya egzersiz intoleransı gibi solunum belirtileri
2. Raller, anormal solunum sesleri, çomak parmak veya interkostal çekilmeler gibi fizik muayene bulguları
3. Düşük kan oksijen basıncı veya hipoksemi
4. Görüntülemede yaygın parankimal anormallikler

ÇİDAH sendromu; klinisyene kesin bir tanıya ulaşmak için daha ileri tanısal değerlendirmenin gerekli olduğunu düşündürmesi gereken bir bulgular kümesidir. Van Hook, bu tanımı kullanarak, biyopsi ile kanıtlanmış diffüz akciğer hastalığı olan küçük çocuklardan oluşan iki büyük veriyi gözden geçirmiş ve bu tanımın, teşhis koymada hassas olduğunu bulmuştur (171). Ayrıca, bilinen başka bir tanıya sahip bir çocuk, yine de ÇİDAH sendromuna sahip olabilir ve ikincil bir tanı için daha fazla değerlendirme gerektirebilir (166). Dr.Claire Langston'ın uzmanlığına ve diffüz akciğer hastalığı olan çocuklarda akciğer biyopsilerini gözden geçirme konusundaki kapsamlı deneyimine dayanarak, çocuklara özgü özellikleri, özellikle "bebeklik döneminde daha sık görülen bozukluklar" kategorisini içeren yeni bir klinik ve patolojik sınıflandırma sistemi (Tablo 4.11) önerilmiştir (165). İki bin yedi yılında yayımlanan dönüm noktası niteliğindeki bir çalışmada, Kuzey Amerika'daki 11 çocuk hastanesinde iki yaşından küçük çocuklardan alınmış 180'den fazla akciğer biyopsisi gözden geçirilerek Langston sınıflandırma sisteminin bebekler ve küçük çocuklar için gerçekçi bir şekilde uygulanabileceği ortaya konmuştur (166).

Tablo 4.11. Çocukluk çağı diffüz akciğer hastalığı sınıflandırılması (172)

Sınıflandırma	Spesifik Hastalık
A. Bebeklik Döneminde Daha Sık Görülen Bozukluklar	
1. Gelişimsel Bozukluklar	• Pulmoner venlerin yanlış hizalanmasıyla birlikte alveolar kapiller displazi
2. Büyüme Anormalliği (alveolar sadeleştirme)	• Pulmoner hipoplazi • Kromozomal bozukluklarla ilişkili yenidoğanın kronik akciğer hastalığı • Konjenital kalp hastalığı ile ilişkili yenidoğanın kronik akciğer hastalığı
3. Etiyolojisi Bilinmeyen Spesifik Durumlar	• Bebeklik döneminin nöroendokrin hücre hiperplazisi (NEHH) • Pulmoner interstisyel glikojenozis (PİG)
4. Sürfaktan Disfonksiyonu Mutasyonları	• Sürfaktan protein B • Sürfaktan protein C • ATP-bağlayıcı kaset A3 • NKX2.1 (tiroid transkripsiyon faktörü 1)
B. Sistemik Hastalıkla İlişkili Bozukluklar	• İmmun aracılı kollajen vasküler hastalıklar • Depo hastalıkları • Sarkoidoz • Langerhans hücreli histiyositoz
C. Normal Bireyin Çevresel Maruz Kalma Bozuklukları	• Hipersensitivite pnömonisi • Aspirasyon pnömonisi • Eozinofilik pnömoni
D. İmmun Sistem Bozukluğu Olanların Hastalıkları	• Fırsatçı enfeksiyonlar • Transplantasyon ve rejeksiyon • Terapotik müdahaleler
E. İnterstisyel Akciğer Hastalığını Taklit Eden Bozukluklar	• Pulmoner hipertansiyon • Kardiyak disfonksiyon • Venooklüzif hastalık • Lenfatik bozukluklar
F. Bilinmeyen	• Pulmoner biyopsi sonucu sınıflandırılamayan

İAH şüphesi ile başvuran tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alınıp fizik muayenesi yapılmış olmalıdır. Teşhislerin çoğu anamnez ve fizik muayene ile belirlenmemiş olsa da fikir verici olabilecek belirli ipuçları ortaya çıkarılabilir. Doğum öyküsü, oksijen ihtiyacı veya akciğer kaynaklı ölümler açısından aile öyküsü, akciğer hasarı düşündüren geçirilmiş akciğer enfeksiyonları, ailede otoimmün hastalık öyküsü ve hipersensitivite pnömonisi için çevresel

maruz kalımın değerlendirilmesi mutlaka sorgulanmalıdır (173, 174). Tam bir fizik muayenede; antropometrik ölçümler, sinopulmoner hastalık, göğüs duvarı deformiteleri, deri döküntüsü, çomak parmak ve nörolojik bozukluklar değerlendirmelidir. Daha sonra, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi, aspirasyon, immün yetmezlik, hipersensitivite pnömonisi, pulmoner enfeksiyonlar veya otoimmün hastalık gibi bilinen akciğer hastalığı nedenlerini dışlamak için diğer invaziv olmayan testler tamamlanmalıdır. Doğuştan kalp hastalığı ve pulmoner ven anormallikleri gibi akciğer hastalıklarını taklit eden durumları dışlamak, daha agresif tedavi gerektirebilen ve kötü prognozla ilişkilendirilebilen pulmoner hipertansiyonun varlığını belirlemek için bir ekokardiyogram yapılmalıdır (175, 176). Göğüs radyografileri spesifik değildir ve spesifik tanılar için yardımcı değildir. YÇBT, ÇİDAH sendromlu çocuklar için kaliteli görüntüler elde etmenin en yararlı yolu olmuştur ve pulmoner alveolar proteinoz, hipersensitivite pnömonisi veya nöroendokrin hücre hiperplazisinde tanıda yardımcı olabilir (177). Erken dönem akciğer hastalığı için daha hassas olabilecek ve radyasyon olmadan uygulanabilen hiperpolarize 3He ventilasyon manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi yeni görüntüleme yöntemleri de ortaya çıkmaktadır (178). Genetik testler, özellikle sürfaktan metabolizma bozuklukları düşünülen hastalar için oldukça önemlidir. Kesin bir etiyolojisi olmayan ÇİDAH sendromlu her çocuk, özellikle ailede bebek ölümleri, uzun süreli oksijen kullanımı veya idiopatik pulmoner fibrozis aile öyküsü olanlar, sürfaktan metabolizmasındaki anormallikler için test edilmelidir (179). ÇİDAH ile ilgili birçok genetik mutasyon tanımlanmıştır. Öykü ve fizik muayeneden elde edilen ipuçları sonucunda gerekli genetik test istenmelidir. Ayrıca birçok geni inceleyen pulmoner genetik paneller mevcuttur. Genetik, kaç tane bilinmeyen çocuk hastanın olduğunu açıklığa kavuşturacak ve hastalığın daha iyi anlaşılmasına izin verecektir (179). Yeni hastalıkların tanımlanması gelecekte genetikte yaşanacak gelişmeler sayesinde olacaktır. Birçok merkez hastanın klinik durumu stabil ise akciğer biyopsisine geçmeden önce test sonuçlarını bekler. Test sonuçları net değilse veya negatifse akciğer biyopsisi endike olabilir, biyopsi tanı için altın standart olmaya hala devam etmektedir (173, 180).

4.5.9. Konjenital Akciğer Hastalıkları

Antenatal ultrason ve daha yakın zamanda antenatal MRI görüntüleme ile ilgili deneyimin artması ve yaygın uygulanmaya başlaması, yalnızca birçok konjenital malformasyonun erken teşhisini sağlamamış, aynı zamanda yeni sorunları da beraberinde getirmiştir. İngiltere Ulusal Tarama Komitesi yönergeleri, tüm kadınlara, yaklaşık 20. gebelik haftasında, gebelik yaşını doğrulamak ve fetal anatomiyi "Fetal Anomali Tarama Programı" tarafından belirlenen standartlara göre ayrıntılı olarak incelemek için ayrıntılı bir fetal aykırılık

taraması yapılmasını önermektedir (181). Konjenital akciğer hastalıklarının isimlendirilmesi hiçbir zaman çok net olmamıştır; sekestre segment, kistik adenomatoid malformasyon, hipoplastik akciğer gibi terimler sıklıkla anormallikleri tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak günümüzde; doğumdan önce ve sonra tutarsız bir şekilde kullanılmaktadırlar. Örneğin, konjenital kistik adenomatoid malformasyon, daha sonra konjenital pulmoner hava yolu malformasyonu (KPHM) olarak yeniden adlandırılmıştır (182). Perinatologlar tarafından doğumdan önce tamamen kaybolabilen bir lezyonu tanımlamak için kullanılırken, doğum sonrası lobektomi gerektirebilecek bir anormalliği tanımlamak için de kullanılır. KPHM'nun kaynağı pulmoner arter olabilir veya sistemik arterlerden sekestrasyon gibi sağlanabilir ve bu lezyonların histolojik özellikleri örtüşebilir. Hatta iki veya üç patolojik oluşumun özelliklerini içeren lezyonlar da yaygındır (183, 184). Prensip olarak antenatal ultrason anormallikleri, aslında histolojik bir tanı olan ve dilimize yerleşmiş "KPHM" yerine büyük, küçük veya çoklu kistlerle artmış ekojenite gibi terimler kullanılarak tanımlanmalıdır. Anormal damarların varlığı veya yokluğu, gelişim aşamasına uygun görüntüleme yöntemi kullanılarak tanımlanmalıdır. Doğum sonrası dönemde bir radyografik anormallik solid veya kistik olarak tanımlanmalıdır. Kistik ise, kistler ya tek ya da çokludur ve duvarların kalınlığı tanımlanmalıdır. Havayla, kısmen veya tamamen sıvı ile dolu olup olmadıkları ve boyutları kaydedilmelidir. Lezyon eksize edilmişse, patolog bulunan dokuları (epitel, mezenkimal) ve mevcut olabilecek herhangi bir kistin içeriğini tanımlamalı, böylece mikroskop altında görülenlerin basit bir tanımını vermelidir (181).

Tablo 4.12. Konjenital akciğer malformasyonlarının klinik görünümlerini tanımlamak için kullanılan yeni ve eski terimlerin karşılaştırması (185)

Yeni İsimlendirme	**Eski İsimlendirme**
Doğuştan Büyük Hiperlüsent Lob	• Konjenital lober amfizem • Polialveolar lob
Konjenital Torasik Malformasyon	• Kistik adenomatoid malformasyon (Tip 0-4) • Sekestrasyon (intrapulmoner ve • ekstrapulmoner) • Bronkojenik kist • Reduplikasyon kisti • Foregut kisti
Konjenital Küçük Akciğer	• Pulmoner hipoplazi
Akciğer Yokluğu, Trakea Yokluğu	• Akciğer agenezi • Trakeal aplazi
Bronş Yokluğu	• Bronşiyal atrezi

4.5.10. Pektus Deformiteleri

Pektus deformiteleri, bir dizi kalıtsal hastalık grubudur. Bunlar izole deformiteler olarak ortaya çıkabildiği gibi ekstratorasik aykırılıklar veya genetik sendromlarla ilişkili olabilir (186). Pektus deformiteleri bazı fonksiyon bozukluklarına neden olmakla beraber, çoğunlukla yaşamı tehdit edici lezyonlar değildirler (187).

Pektus deformiteleri içerisinde en sık görülen pektus ekskavatumdur ve kosta kıkırdaklarının anormal büyümesi nedeniyle sternumu arkaya doğru çekmesi ile oluşmaktadır. Kıkırdakların anormal büyümesinin sebebi kesin olarak anlaşılamamıştır (187). Mevcut hipotez, kollajen metabolizması bozukluğuna odaklanmaktadır; bu durum sternokostal eklem deformitesine neden olan sternal kıkırdak büyümesine neden olur. Pektus ekskavatum çoğunlukla izole bir hastalıktır; ancak araştırmalar bazı genetik mutasyonlarla ilişkilerini göstermiştir. Otozomal dominant (Marfan ve Noonan sendromları), otozomal resesif (osteogenezis imperfecta tip I, III, IV) kalıtım gösterebilir ve X'e bağlı kalıtım altta yatan bağ dokusu hastalıkları ile ilişkilidir. Sendromik olmayan ailesel pektus ekskavatumlu bireylerde otozomal dominant kalıtım ön plandadır (186, 188). MASS fenotipi (mitral kapak prolapsusu, ilerleyici olmayan aort kökü büyümesi ve iskelet ve deri değişiklikleri) FBNI gen mutasyonu ile ilişkilidir. Dört yüz canlı doğumun yaklaşıkbirinde görülmektedir ve bu deformite erkeklerde beş kat daha fazla görülür (186). Pektus ekskavatum genellikle doğumda veya hayatın ilk bir yılında ortaya çıkar ve zamanla deformite artar ve 8–9 yaşlarında stabilleşir. Deformite 8-9 yaşlarından sonra da ortaya çıkabilir. Hızlı büyümenin olduğu ergenlik döneminde deformite artma eğilimindedir (187). Pektus ekskavatum, yenidoğan ve süt çocukları diafragmatik solunum yaptıklarından onlarda iyi tolere edilmektedir. Daha büyük çocuklarda ise, kıkırdak bölgesindeki deformasyona bağlı olarak, aşırı hareketlerden sonra prekardial ağrı şikâyetleri olabilir. İlk iki kosta ve manubrium sterni genelde normal konumdadır. Deformite genelde üçüncü veya dördüncü kostadan başlayarak aşağıya doğru artar. Simetrik deformitede her iki taraf aynı derecede etkilenir. Sternum ve kıkırdak kostalarda hafif bir çukurluk olabildiği gibi, sternumu vertebralara yaklaştıracak derinlikte bir çukurluk da görülebilir. Ksifoid çıkıntının ucu biraz kalkık ve öne dönüktür. Kalp genelde sola doğru kaymıştır. Asimetrik deformitelerde sağ taraf genelde daha fazla etkilenmiştir. Sternum da sağa dönmüştür. Ciddi deformitesi olan pektus ekskavatumlu çocuklarda karakteristik olarak göğüs dar ve ince iken kostalar dışa dönüktür. Pektus postürü diye de adlandırılan bu durumda dorsal lordoz artmış, omuzlar öne doğru düşmüştür (187). Çocukların en sık şikâyetleri deformite bölgesinde ağrı, kozmetik bozukluk ve psikolojik sorunlardır. Olguların bir kısmı çarpıntıdan şikâyet edebilir. Daha ender görülen ve yaşla birlikte sıklığı da artan diğer şikâyetler egzersiz

intoleransı ve dispnedir (189). Pektus ekskavatumun solunum fonksiyonuna olan etkileriyle ilgili çalışmalarda, deformitenin derecesine göre artan oranda akciğer hacimlerinde azalma bildirilmektedir ve akciğer hacimlerinde bu azalmanın restriktif paternde olduğu görülmüştür (190, 191). Restriksiyonun, göğüs kafesini dar ve düzensiz bir şekle sokması sonucu akciğer gelişiminin bundan etkilenmesiyle birlikte akciğer hacimleri azalabilir. İki bin dört yılında 5-19 yaş arası çocuk pektus ekskavatumlu bireylerde yapılan bir çalışmada vakaların %54'ünde normal akciğer hacimleri ve hava yolu fonksiyonları, %41'inde obstrüktif bulgular, %5'inde restriktif bulgular saptanmıştır. Ayrıca normal akciğer fonksiyonlu vakaların ağırlıklı olarak 9 yaş ve altı olduğu, solunum fonksiyonlarının 9 yaş üzerinde daha çok etkilendiği belirtilmiştir (192).



Şekil 4.4. Pektus Ekskavatum (www.mayoclinic.org)

Göğüs duvarının protrüzyon deformitesi pektus karinatum olarak adlandırılır. En sık görülen ikinci pektus deformitesidir ve pektus ekskavatumdan beş ila altı kat daha az sıklıkta, yani %0.06 oranında ve erkeklerde dört kat daha fazla görülür. Pektus karinatumun etiyolojisi de tam olarak belli değildir. Ancak birinci neden olarak kosta kıkırdaklarının aşırı büyümesi gösterilmektedir. Pektus karinatum, %25-30 oranında pozitif aile öyküsü olan izole bir hastalık olarak ortaya çıkabilir veya genetik sendromların bir parçası olabilir. Pektus ekskavatumda olduğu gibi Marfan ve Noonan, en fazla görülen ilişkili sendromlardır ve kalp anomalileri ile birlikte görülebilir. Eşlik eden torakolomber skolyoz vakaların %12-14'ünde altta yatan bir bağ dokusu bozukluğuyla bağlantılıdır (186). Pektus karinatum kondrogladiolar, kondromanubrial vemikst tip olmak üzere üç tipe ayrılır. Kondrogladiolar tip daha yaygındır, bu tipte corpus sterni öne doğru dış bükeydir. Simetrik ve asimetrik olmak üzere iki kısımda incelenir. Alt kosta kıkırdaklarının simetrik çıkıntısı deformiteye eşlik eder. Simetrik form daha sık görülür. Pektus karinatum ve pektus ekskavatum deformitelerinin birlikte görüldüğü mikst tipte, bir tarafta pektus karinatum deformitesi, diğer tarafta ise sternal rotasyon ile birlikte olan pektus

ekskavatum deformitesi görülür. Nadir görülen kondromanubrial tip, “güvercin göğsü deformitesi” olarak adlandırılır. Manubrium sterni, ikinci ve üçüncü kıkırdak kostaların çıkıntısı ile corpus sterni’nin göreceli basıklığından oluşur. Doğumda hafif belli olmakla beraber, erken çocukluk ve ergenlik çağında deformite ilerler ve hastaların yaklaşık yarısında deformite 11 yaşına kadar tanımlanmaz. Kondromanubrial deformiteye daha çokdoğumda rastlanır (193). Beraberinde kas iskelet deformitelerinden skolyoz, vertebra deformiteleri, artmış lordoz ve kifoz da görülebilir (187).

Türkiye’de, Ekim 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında Ankara ilinde 5-8. sınıf ortaokul öğrencisi olan 11-14 yaş arası 14.108 kız ve erkek çocuk dâhil edilerek yapılan bir çalışmada 199 (%1.41) öğrencide göğüs duvarı deformitesi saptanmıştır. Erkek/kız ve pektus karinatum/pektus ekskavatum oranları sırasıyla 2.16 ve 1.59 olarak tespit edilmiştir (194).



Şekil 4.5. Pektus Karinatum (www.mayoclinic.org)

4.5.11. Subglottik Stenoz

Subglottik stenoz, vokal kord ile krikoid kıkırdağın alt sınırı arasında kalan üst hava yolunun daralması olarak tanımlanabilir ve insidansı %0-2 arasındadır (195). Normalde, subglottik lümen term bir yenidoğanda 4,5 mm-5,5 mm, prematüre bir yenidoğanda 3,5 mmdir. Term yenidoğanda 4 mm ve daha küçük subglotik çap dar olarak kabul edilir. Subglottik darlığın nedenleri doğuştan, edinilmiş veya idiyopatik olabilir.

Doğuştan subglottik stenozda, endotrakeal entübasyon öyküsü veya stenozun başka kazanılmış nedeni yoktur. Normalde gebeliğin üçüncü ayında normal epitel füzyonu tamamlandıktan sonra laringeal lümen rekanalize olur. Ancak konjenital darlıkta rekanalizasyon gerçekleşmez (196). Pallister Killian sendromu adı verilen nadir bir genetik bozukluk tetrazomi 12p mozaizminden kaynaklanır, solunum sistemi problemleri ve progresif subglottik stenozu içeren multisistemik morfolojik defektlerle kendini gösterir (197).

Edinilmiş subglottik stenoz, 1960'lı yıllardan beri uzamış entübasyonun başlaması nedeniyle doğuştan olan subglottik stenozdan daha sık görülmektedir (198). Travma, edinilmiş subglottik stenozun en yaygın nedenidir; travma, eksternal veya internal olabilir. Eksternal travma araç dışı trafik kazaları ve çamaşır ipi yaralanmalarından kaynaklanmaktadır. İnternal larengeal travma, endotrakeal entübasyona ikincil olarak iyatrojeniktir. Entübasyon, çocuklarda üst hava yolunun tamamen kıkırdak halka yapısından oluşması ve bu bölgede gevşek areolar dokuya sahip psödostratifiye silialı kolumnar solunum epiteline bağlı olarak edinilmiş subglottik darlık vakalarının %90'ını oluşturur. Şiddetli daralma yetişkinlerde ortalama 17 saat ve yenidoğanlarda ortalama bir hafta süren entübasyondan sonra ortaya çıkar. Prematüre bebekler, daha esnek kıkırdak yapısı ve boyunda larinksin posterior ve huni şeklindeki yüksek konumu nedeniyle daha uzun süreli entübasyonu tolere eder. Endotrakeal tüp boyutu 20 cm su basıncında hava kaçağına izin vermelidir. Uzun süreli entübasyon için kullanılacak en güvenli malzeme polimerik silikon ve polivinil klorürdür. Nazogastrik tüpler de basınç nekrozuna ve perikondrite neden olabilir. Diğer nedenler arasında yanıklar, yutmalar, enfeksiyon ve inflamasyon (gastroözofageal reflü hastalığı, Wegener granülomatozu) bulunur (196).

İdiyopatik subglottik stenoz çok nadirdir; subglottik bölge ve üst trakeada çevresel darlık ile karakterizedir (198). Belirti ve semptomlar, tekrarlayan krup ve eforlu stridordan trakeostomi gerektiren tam hava akımı obstrüksiyonuna kadar değişir (199). İdiyopatik subglottik stenozun semptomları astım olarak yanlış yorumlanabilir. Astım tedavisi ile semptomları düzelmeyen hastaya endoskopik değerlendirme ile teşhis konur (200).

BT ve MRI subglottik stenoz tanısının konulmasında faydalıdır. Radyografi, stenotik segmentin tam yerini ve uzunluğunu tespit etmeye yardımcı olur. Optik koherens tomografi (OKT), subglottik mukozal hasarın ilerlemesini gösterebilen minimal invaziv bir endoskopik görüntüleme yöntemidir. OKT ve doku analizi, mukozal hasarın erken tespitine yardımcı olur (201). Flexible fiberoptik endoskopi ile doğrudan endoskopik görüntüleme, vokal kord fonksiyonunun dinamiklerini ve üst hava yolunun yanı sıra özofagusu değerlendirir. Rijit endoskop, çocuklarda larinksin küçük yapısı nedeniyle daha iyi görüntü verebilir. Subglottik stenozu olan hastaların izleminde yararlı olan test spirometridir. Subglottik stenozu olan hastalarda FEV1/PEF (Zirve Ekspiratuar Akım Hızı) 10'dan büyüktür. Bu oran, stenozun anatomik ciddiyeti ile korele değildir. Bir vaka raporunda, düşük tepe inspiratuar akış subglottik darlığı olan hastalarda hava yolu obstrüksiyonunun kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (202).

Subglottik stenoz tedavisinde üç ana cerrahi yaklaşım vardır: endoskopik, açık boyun cerrahisi ve trakeotomi (203). İdiyopatik subglottik stenozu olan hastalar çoğunlukla endoskopik olarak tedavi edilir ve kortikosteroid enjeksiyonu ile dilatasyon aralıkları

artırılabilir (204). Balon dilatasyon, kazanılmış subglottik stenoz için de birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. Ağır subglottik stenozu olan çocuklarda da balon dilatasyon başarıyla uygulanmaktadır (205).

4.5.12. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Çocuklarda OUAS, uyku sırasında normal ventilasyonu ve normal uyku düzenini bozan tam veya kısmi üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize solunum bozukluğudur (206). Uykuda solunum durmasının tarihçesi ilk çağlara kadar uzanmaktadır. William Hillin 1889'da, okulda sık sık baş ağrısı çeken, ağzından nefes alan, horlayan, geceleri huzursuz olan ve ağız kuruluğu ile uyanan tembel bir çocuğu tanımlamıştır. Burwell ve arkadaşları 1956 yılında şişmanlıkla birlikte olan aşırı uykululuk halini "Pickwickian Sendromu" olarak adlandırmışlardır (207-210). OUAS ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında yapılmıştır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AUTA) tarafından 1991 yılında revize edilerek International Classification of Sleep Disorders-1 (ICSD-1) ismi ile yayınlanmıştır. İki bin beş yılında uyku bozuklukları sekiz ana başlık altında toplanmış ve ICSD-2 olarak adlandırılmıştır. AUTA mevcut sınıflamayı 2014 yılında tekrar gözden geçirerek özellikle her bölüm sonuna izole semptomlar ekleyerek ICSD-3 olarak yedi ana başlık altında yeniden yayınlamıştır ve çocukluk çağı OUAS kriterleri de ICSD-3'te basitleştirilmiştir (211). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. ICSD-3'e göre çocukta OUAS tanısı için A+B ölçütleri (211)

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;
1. Horlama
2. Çocuğun uykusunda obstrüktif olayların gözlenmesi
3. Uykululuk, hiperaktivite, kişilik veya öğrenme sorunları
B. Polisomnografide aşağıdakilerden bir veya her ikisinin gösterilmesi;
1. Saatte 1 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya
2. Obstrüktif hipoventilasyon (total uyku süresinin %25'inden fazlasında $PaCO_2$ > 50 mmHg saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
a. Horlama
b. İnspiratuar nazal basınç kaydında yassılaşma (flattening) dalga formu izlenmesi
c. Paradoks torako-abdominal hareket

Hastada, horlama, kesik kesik nefes alma, gündüz uykululuk hali veya hiperaktivite olmalıdır. OUAS tanısı için belirtiler, fizik muayene bulguları, eşlik eden hastalıklar,

polisomnografi, poligrafi, gece boyu nabız oksimetre ile oksijen takibi, uyku video ve ses kayıtları, klinik skorlamalar ve çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak tanı için altın standart gece boyu yapılan polisomnografi çalışmasıdır. Polisomnografide, uyku saati başına bir veya daha fazla obstrüktif olay (obstrüktif veya karma apne veya obstrüktif hipopne) ve toplam uyku süresinin %25'inden fazlasında parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) > 50 mmHg olacak şekilde obstrüktif hipoventilasyon olmalıdır (212). OUAS'nin çocukların yaklaşık %2-3,5'ini etkilediği tahmin edilmektedir (213-215). OUAS prevalansı 2-8 yaş arasında ve adolesan dönemde pik yapmaktadır. Adenoid dokunun 2-8 yaş arasında daha büyük olup üst hava yolu obstrüksiyonuna sebep olması bu yaşlarda sık görülmesinin nedenidir. Adolesan dönemde sık görülme nedeni de kilo alımının fazla olmasıdır (216).

Çocukluk yaş grubunda OUAS'ye eğilimi artıran bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (217);

Başlıca risk faktörleri:

- Adenotonsiller hipertrofi
- Obezite
- Nöromusküler hastalıklar
- Kraniofasial anomaliler

Diğer risk faktörleri:

- Laringomalazi
- Metabolik ve genetik hastalıklar
- Faringeal flap cerrahisi
- Orak hücreli anemi
- Beyin kökünde yapısal malformasyonlar

Sigara içiciliği, OUAS riskini artırabilir. Bir çalışmada, halen sigara içenlerin geçmişte sigara içenlere ve hiç içmeyenlere göre OUAS riskinin üç kat arttığıbulunmuştur (218). Aile öyküsü; OUAS öyküsü bir ailede ortak davranışsal ve çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabileceği gibi genetik yatkınlık oluşturan faktörlere de bağlı olabilmektedir (219).

OUAS olan hastalarda uyku sırasında horlama ve nefes almada duraklamalar görülür. Retraksiyon, solunum çabasında artma, paradoksik solunum izlenebilir. Çocuklar; hava yolunu açık tutmak için başlarını geriye doğru atarak veya oturarak uyuyabilirler. Hasta uyanıkken solunumsal problemleri yoktur. Ağzı açık nefes alıp verme, sık üst solunum yolu enfeksiyonları, disfaji, gündüz aşırı uyuklama görülebilmektedir. Obez hastalarda gündüzleri de hipoventilasyon eşlik edebilir. Ağzı açık nefes alıp veren hastalarda adenoid yüz görünümü, orta hat hipoplazisi, retrognati, mikrognati görülebilmektedir (220). OUAS tedavi

edilmediği ve/veya tedaviye uyum sağlanmadığı takdirde çeşitli komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır (221, 222);

- Kardiyovasküler Komplikasyonlar
- Pulmoner Komplikasyonlar
- Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar
- Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar
- Nefrolojik Komplikasyonlar
- Gastrointestinal Komplikasyonlar
- Hematolojik Komplikasyonlar
- Beslenme Güçlüğü
- Büyüme Gelişme Geriliği

4.5.13. Trakeobronkomalazi

Trakeobronkomalazi (TBM), trakeal kıkırdakların sertliğini kaybederek hava yolu kollapsına yol açmasıyla karakterize obstrüktif ve dinamik bir durumdur. İlk kez 1963 yılında Baxter ve Dunbar tarafından trakeanın az rastlanan yumuşak ve esnek olması durumu olarak tanımlanmıştır (223). TBM olan hastalarda kıkırdak/yumuşak doku veya kas oranı düşüktür. Trakeomalazide sıklıkla trakeanın distal 1/3'lük kısmı etkilenir. Çoğu olgu asemptomatik olduğundan hastalık prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Semptomların şiddeti lokalizasyon, uzunluk ve anormal hava yolu segmentlerinin şiddetine bağlıdır (224). Hafif olgular semptom vermezken, şiddetli olgularda tama yakın kollapsın sonucu olarak, inspiratuar vizing veya stridor, nefes darlığı, sekresyonların temizlenme güçlüğü, tekrarlayan solunumsal enfeksiyonlar ve ciddi öksürük şikayeti ile klinik olarak karşımıza çıkar (225). Retrospektif bronkoskopi serilerinde trakeobronkomalazi prevalansı %4.5-23 arasında verilmektedir (225, 226). Etiyopatogenez tam olarak bilinmemekle birlikte bronş duvarının elastik dokusunun konjenital zayıflığına ya da inflamatuar irritasyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Normal bir trakeada, kartilaj yapıdaki halkalar yaklaşık 300 derecelik bir çapı doldururlar ve bu yapısal özellik trakeanın toraks içi basınç değişikliklerinden etkilenmesini önler. TBM'de kıkırdaklar yukarıda belirtildiği kadar uzun değildir ve trakea duvarlarının büyük kısmı membranöz olarak karşımıza çıkar (227). Trakeanın ön ve arka duvarlarının karşılıklı kapanmasına sebep olan bu zayıflık, trakeadan bronşial sisteme kadar uzanabilmektedir. Trakeomalazi histolojik, endoskopik ve klinik presentasyonuna göre üç tipe ayrılır (226):

- Tip 1: Konjenital veya intrensek trakeal anomalilerin eşlik ettiği (Trakeoözofagial fistül veya özofagial atrezi) şekilde görülür. Primer malazi, matürasyonunu tamamlamamış trakeobronşiyal kıkırdak yapının tek başına veya konjenital durumlar ile birlikte görülmesidir.
- Tip 2: Ekstrinsik defektler veya anomaliler ile birliktelik vardır. Damarsal halka gibi trakeanın bası altında kaldığı durumlarda görülür.
- Tip 3: Edinilmiş trakeomalazidir. Uzamış entübasyon, tekrarlayan polikondrit, kronik trakeal enfeksiyonlar gibi inflamatuar durumlardan sonra karşımıza çıkar.

Tip 2 ve tip 3 önceden sağlıklı olan kıkırdak dokusunun dejenerasyonu olarak düşünülür (226).

Trakeomalazi, asemptomatik olabildiği gibi, entübe hastada sürekli pozitif basınçlı ventilasyon ile destek gerekliliği, ekstübasyon ölçütleri sağlanmasına rağmen ekstübe edememe, sıklıkla havlar tarzda öksürük ve inspiratuar stridor, tekrarlayan pnömoni ve apne atakları gibi farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (228). Bebeklikte cerrahi tedavi için en sık görülen endikasyon apne ataklarıdır. Ataklar beslenme anında veya yemeğin 5-10. dakikasında olmaktadır. Apne ataklarının yiyecekle dolmuş üst özofagusun trakeaya basısı sonucu oluştuğu gözlemlenmiştir (229). Genel olarak, soluk verme sırasında hava yolu kollapsının gösterilmesi ile tanınır. Posteroanterior akciğer grafisi ve lateral boyun grafisi trakeadaki anterior-posterior duvar yakınlaşmasını gösterir. Baryumlu özofagus pasaj grafisinde özofagusun trakeaya basısı ve ek özofagus patolojieri gösterilebilir. Tanıda altın standart ise fiberoptik veya rijit bronkoskopide ekspiryum sırasında ‘slit-like lümen’ görünümü denen sagittal çapın en az %50’sinden fazlasının kollapsının görülmesidir (230).

4.5.14. Laringomalazi

Laringomalazi, yenidoğanlarda stridorun en sık sebebidir ve konjenital larinks hastalıklarının %45-75’ini oluşturur (231). Laringomalazi, genellikle yenidoğan döneminde, aralıklı düşük perdeli, "ıslak" inspiratuar stridor ile kendini gösterir. Bu duyulan stridor, solunumun inspiratuar fazında supraglottik yapıların kollapsı nedeni ile oluşur. Bu stridor özellikle beslenme, ağlama, supin pozisyonda yatma ve ajitasyon ile artar. Stridor, üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında daha yoğundur. Semptomlar doğumda ya da ilk haftalarda ortaya çıkar. Fiziksel aktivitenin artmasıyla beraber altı ila sekizinci aylarda pik noktasına ulaşır. Hafif ve orta derece vakalar tipik olarak 12-24. aylarda kendiliğinden düzelir. Ancak, ağır derecede laringomalazisi olan hastalar spontan olarak düzelmeyebilir ve cerrahi müdahaleye ihtiyaç

duyabilirler. Eşlik eden nörolojik hastalıkların mevcudiyeti hastalık şiddetini ve süresini artırır (232). Laringomalazinin etiyolojisi net olarak tanımlanmamıştır ve farklı bebeklerde farklı mekanizmalar geçerli olabilir. Önerilen mekanizmalar şunları içerir (233-235):

- Larinksin destekleyici kıkırdak yapılarının gecikmiş olgunlaşması veya "hipotonisi"
- Supraglotiste yumuşak doku fazlalığı
- Önceden kısaltılmış veya sıkı bir ariepiglotik katlantı
- Altta yatan nöromüsküler bozukluklar
- Supraglottik iltihap veya ödem

Diğer eşlik edebilecek durumlar; (233, 236, 237)

- Horlama veya uykuda solunum bozukluğu- %25
- Yutma disfonksiyonu ve beslenme güçlüğü- %10-50
- Gastroözofageal reflü ve laringofaringeal reflü- %60-70

International Pediatric ORL Group (IPOG)'un 2016 yılında yayımladığı ortak değerlendirme formunda, hastalık şiddeti bir değerlendirme ölçüsü olarak kullanılmıştı. Buna göre, hafif derece laringomalazi grubunda inspiratuar stridor hafif seviyededir ve zaman zaman görülen beslenme ile ilişkili semptomlar (öksürük, boğazda takılma, kusma) mevcuttur. Orta derecede laringomalazili hasta grubunda stridor daha belirgindir ve beslenme problemleri ile daha sık karşılaşılır. Ağır derece laringomalazi hastalarında ise inspiratuar stridor dışında rekürren siyanoz atakları, apneik duraklamalar, beslenme problemleri, aspirasyon ve gelişim geriliği gibi daha ciddi bulgular görülebilir. Suprasternal ve subkostal çekilmeler pektus ekskavatuma sebep olabilir. Laringomalazili bebeklerde emme-yutma-soluma koordinasyon bozukluğu olduğundan beslenme problemleri yaşarlar; yavaş beslenme, kusma, öksürük, boğazda takılma bunlardan bazılarıdır. Kronik olarak devam eden beslenme problemleri kilo alımında azalma ve gelişim geriliğine sebep olur (238).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı tanıları ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli, yaşları 1 ay-18 yaş arasında olan 250 hasta araştırmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların ebeveynlerine hastaların çevresel tütün dumanına ikinci ve üçüncü el maruz kalımlarını belirleyen anket uygulanmıştır. Ayrıca, hastaların çevresel tütün dumanına maruz kalıp kalmadıkları, bir nikotin metaboliti olan plazma kotinin düzeyi ölçülerek de değerlendirilmiştir. Plazma kotinin düzeyi 12 ng/ml ve üzerinde olanlar çevresel tütün dumanına maruz kalmış olarak kabul edilmiştir (70). Hastaların araştırmaya katılmaları için tüm hastaların ebeveynlerinden, ayrıca dokuz yaşından büyük olan hastaların kendilerinden de onam alınmıştır.

Araştırma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Karar No: 10-793-19. 27 Mayıs 2019) Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 20L0230009).

5.1. Araştırmaya Dâhil Olma Ölçütleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda Haziran 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı tanısı ile takipli 250 hasta araştırmaya dâhil edilmiştir. Araştırmaya dâhil edilme ölçütleri şunlardır:

- Kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı tanısı almış olmak
- 1 ay-18 yaş arasında olmak
- Araştırmaya katılmayı kabul etmek

5.2. Araştırmaya Dâhil Olmama Ölçütleri

- Bir aylıktan küçük veya 18 yaşından büyük olmak
- Kronik akciğer hastalığı ve/veya solunum yolu tanısına sahip olmamak
- Araştırmaya katılmayı kabul etmemek

5.3. Araştırmanın Evreni ve Kullanılan Yöntemler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda Haziran 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı tanısı ile

takipli 250 hasta araştırmaya alınmıştır. Araştırma için Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Bölümü'ne başvurulmuş ve tahsis edilen bütçe en fazla 250 hastanın analizini yapmak için yeterli olduğundan çalışmaya 250 hasta dâhil edilmiştir.

Öncelikle hastaların ebeveynlerine çocuklarının çevresel tütün dumanına ikinci ve üçüncü el maruz kalımlarını belirleyen anket (şekil 5.1) uygulanmıştır Daha sonra hastaların çevresel tütün dumanına maruz kalıp kalmadıkları bir nikotin metaboliti olan kotininin plazma düzeyi ölçülerek de değerlendirilmiştir. Her hastadan alınan 5 cc venöz kan EDTA'lı tüpe alınarak santrifüj edilmiş ve ayrılan plazma örnekleri -80 derecelik buzdolabında saklanmıştır. Toplanan örneklerin plazma kotinin düzeyi ölçümü ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır.

5.4. Plazma Kotinin Düzeyi Ölçümü

Plazma kotinin düzeyi ölçümü için, insan plazma kotinin ELISA kiti kullanılmıştır (Bioassay Technology Laboratory, Çin). Elli µl standart ve 40 µl plazma örnekleri kuyucuklara uygulanmıştır. Örneklerin üzerine 10 µl biotinillenmiş antikor eklenmiştir. Tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP uygulanmıştır. Plağın üzeri koruyucu kâğıt ile kapatılarak 60 dakika 37º'de inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda plak aspire edilerek 5 defa yıkama tamponu ile yıkanmış ve kâğıt havlu üzerinde iyice kurulanmıştır. Her bir kuyucuğa 50 µl substrat solusyonu A ve 50 µl substrat solusyonu B uygulanmıştır. Bu sırada mavi renk oluşumu gözlenmiştir. Plak tekrar koruyucu ile kapatılarak 10 dk karanlıkta ve 37ºC'de inkübe edilmiştir. Süre sonunda 50 µl stop solüsyonu uygulanmış ve 10 dakika içerisinde 450 nm'de spektrofotometrik ölçüm alınmıştır. Plazma kotinin düzeyi birimi olarak ng/ml kullanılmıştır.

5.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (n) ve yüzde (%) kullanılmıştır.

Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. İkiden fazla kategoriye sahip

nitel değişkenin kategorileri arasında nicel değişken bakımından anlamlı çıkan farkı belirlemek için post hoc testi olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde Ki-kare testi kullanılmıştır. İki nicel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Anket Formu

1. Anket No:
2. Hasta adı:
3. Protokol No:
4. Cinsiyet:
   a. Kız
   b. Erkek
5. Yaş:
6. Doğum Haftası:
   a. < 37 hafta
   b. ≥ 37 hafta
7. Doğum ağırlığı:
   a. < 1500 gr
   b. 1500-1999 gr
   c. 2000-2499 gr
   d. 2500-4000 gr
   e. > 4000 gr
8. Vücut ağırlığı(p):
   a. <3p
   b. 3-90p
   c. 90-97p
   d. >97p
9. Boy(p):
   a. <3p
   b. 3-90p
   c. 90-97p
   d. >97p
10. Anne ve babanın eğitim durumu:
    Annenin:

    Okur-yazar değil

    a. İlkokul mezunu
    b. Lise mezunu
    c. Lisans
    d. Yüksek lisans

Babanın:

a. Okur-yazar değil
b. İlkokul mezunu
c. Lise mezunu
d. Lisans
e. Yüksek lisans

11. Nasıl bir evde yaşıyorsunuz?
    a. Diğer evlerden tamamen ayrı bir müstakil ev
    b. Başka bir evle ortak alanı paylaşan bir müstakil ev
    c. Apartman dairesi
12. Hastalığı:
13. Aldığı tedaviler:
14. Evde O2 ihtiyacı var mı?
    a. Evet
    b. Hayır
15. Çocuğunuz senede kaç kez solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvurur?
    a. 0
    b. 1-3 kez
    c. 4-6 kez
    d. > 6 kez
16. Çocuğunuzun senede kaç kez hastanede yatış gerektiren solunum sistemi enfeksiyonu geçirir?
    a. 0
    b. 1-3 kez
    c. 4-6 kez
    d. > 6 kez
17. Evinizde yaşayan veya bebeğe bakım verenler arasındatütün ürünleri kullanan birileri var mı?
    a. Var
    b. Yok
18. Var ise hangi tütün ürünleri kullanılıyor?
    a. Sigara
    b. Elektronik sigara
    c. Nargile
    d. Diğer (….)
19. Son 7 gün içerisinde, çocuğunuz hangi mekanlarda tütün ürünlerine maruz kaldı?
    a. Evde
    b. Arabada
    c. Başka birinin arabasında
    d. Açık alan
    e. Bir akrabanın evinde
    f. Bir arkadaşın evinde
    g. Gündüz bakım evinde (kreş-anaokulu)
    h. Diğer

20. Çocuk ile aynı evde yaşayanlardan kaçı tütün ürünleri kullanıyor?
    a. 0
    b. 1
    c. 2
    d. 3
    e. 4+
21. Siz hariç, evde yaşayanlar arasından kimler tütün ürünleri kullanıyor?
    a. Anne
    b. Baba
    c. 18 yaşının altındaki çocuğunuz
    d. 18 yaşının üzerindeki çocuğunuz
    e. Evde yaşayan diğer yetişkinler
    f. Başka sigara içen yok
22. Evinizin içinde ne sıklıkla tütün ürünleri kullanılıyor?
    a. Her gün
    b. Haftada bir
    c. Ayda bir
    d. Ayda birden daha az
    e. Hiç

***Sonraki 3 soru tütün ürünlerini her gün kullananlar içindir.**

23. Sigara kullanan kişi/kişiler bu ürünleri ne kadar tüketiyor?
    a. Günde 1-4 adet
    b. Günde 5-9 adet
    c. Günde 10-14 adet
    d. Günde 15-20 adet
    e. Günde 1-2 paket arası
    f. Günde 2 paketten daha fazla
24. Elektronik sigara kullanan kişi/kişiler bu ürünleri ne kadar tüketiyor?
    a. Günde 1-4 saat
    b. Günde 5-9 saat
    c. Günde 10-14 saat
    d. Günde 15-20 saat
    e. Günde 20 saatten fazla
25. Nargile kullanan kişi/kişiler bu ürünleri ne kadar tüketiyor?
    a. Günde 1-4 seans
    b. Günde 5-9 seans
    c. Günde 10-14 seans
    d. Günde 15-20 seans
    e. Günde 20 seanstan fazla
26. Hangi seçenek arabanızdaki tütün kullanımını en iyi tanımlar?
    a. Kimse arabamda tütün ürünü kullanamaz.
    b. Sadece özel konuklar arabamda tütün ürünü kullanabilirler.
    c. Sadece çocuğum arabada değilken arabada tütün ürünü kullanılabilir.
    d. Sadece pencereler açıkken arabamda tütün ürünü kullanılabilir.
    e. İnsanlar istedikleri zaman arabamda tütün ürünü kullanabilirler.

f. Arabam yok

27. Evinizdeki hangi alanlarda tütün ürünlerikullanımına izin verirsiniz?
    a. Sadece evin içinde
    b. Evin içinde ve dışında
    c. Sadece evin dışında, balkonda
    d. Sadece evin dışında, bahçede
    e. Sadece evin dışında, garajda
    f. Evin hiçbir yerinde içilmesine izin vermem
28. Tütün ürünleri kullanan kişi/kişiler çoğunuza temas etmeden önce kıyafetlerini değiştirirler mi?
    a. Her zaman
    b. Nadiren
    c. Asla değiştirmezler
29. Hamileyken tütün ürünleri kullandınız mı?
    a. Evet
    b. Hayır
30. Hamileyken başkası tarafından içilen tütün ürünlerine maruz kaldınız mı?
    a. Evet
    b. Hayır

6. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda Haziran 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı tanısı alan ve/veya bu tanılarla takip edilmekte olan 250 olgunun tanılara göre dağılımı Tablo 6.1'de sunulmaktadır.

Tablo 6.1. Araştırma grubunda yer alan hastalıklar

Tanı	**Hasta Sayısı (n)**	**%**
Aspirasyon Sendromları	44	17,6
BPD	37	14,8
Pektus Deformiteleri	33	13,2
KF Dışı Bronşektazi	23	9,2
KF	20	8
Bronşiolitis Obliterans	17	6,8
Santral Hipoventilasyon Sendromları	17	6,8
Nöromuskuler Hastalıklara Bağlı Akciğer ve Solunum Yolu Sorunları	13	5,2
Diğer	46	18,4
- Çocukluk Çağı İnterstisyel ve Diffüz Akciğer Hastalıkları	10	4
-Trakeobronkomalazi	8	3,2
-Konjenital Akciğer Malformasyonları	7	2,8
-Diafragma hernisi	5	2
-Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	5	2
-Subglottik Stenoz	3	1,2
-Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	3	1,2
-Diafragma eventrasyonu	2	0,8
-Hepatopulmoner sendrom	2	0,8
-Plastik Bronşit	1	0,4
Toplam	250	100

6.1. Araştırma Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo 6.2'de hastalara ve ebeveynlerine ait demografik özellikler verilmiştir. Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalına başvuran 52 (%20,8) hasta ilk kez başvuru yapmışken, 198 (%79,2) hasta ise takipli hastadır. Hastaların yaş ortalaması 5,97±5,44 yaş (1 ay-18 yaş) olup hastaların %42,4'ü kızdır. Hastaların %29,2'sinin vücut ağırlığı 3 persantilin (p) altında, %70,8'sinin ise 3p ve üstündedir. Benzer şekilde hastaların %27,2'sinin boyu 3p altında, %72,8'sinin ise 3p ve üstündedir. Hastaların 86'sında (%34,4) prematüre doğum öyküsü (37 haftadan önce) mevcuttur ve 39'unun (%15,6) doğum ağırlığı 1500 gr'dan az, 15'inin (%6,0) 1500-1999 gr arası, 26'sının (%10,4) 2000-2499 gr arası, 161'inin (%64,4) 2500-4000 gr arası ve 9'unun (%3,6) 4000 gr'dan fazladır (Tablo 6.2).

Annelerin 17'si (%6,8) okuryazar değil iken, 178'si (%71,2) temel eğitim seviyesinde ve 55'i (%22) ise lisans ve üstü mezunudur. Babaların ikisi (%0,8) okuryazar değil iken, 175'i (%70) temel eğitim seviyesinde ve 73'ü (%29,2) ise lisans ve üstü mezunudur. Hastaların 31'i (%12,4) müstakil evde yaşarken 219'u (%87,6) apartman dairesinde yaşamaktadır (Tablo 6.2).

Solunum desteği ihtiyacı olan hasta sayısı 70 (%28,0) iken, bu hastaların 30'u (%42,9) invaziv mekanik ventilasyon (İMV), sekizi (%11,4) non-invaziv MV (NİVM), 32'i (%45,7) ise nazal oksijen tedavisi almaktadır (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Hastaların ve ebeveynlerinin demografik özellikleri

Değişkenler		**Tanımlayıcılar**
Başvuru, n (%)	İlk Başvuru	52 (20,8)
	Takipli Hasta	198 (79,2)
Yaş (yıl)	Ort.±SS	5,97±5,44
	Medyan (Min.-Maks.)	4,00 (0,08-18,00)
Cinsiyet, n (%)	Kız	106 (42,4)
	Erkek	144 (57,6)
Vücut Ağırlığı, n (%)	<3p	73 (29,2)
	≥3p	177 (70,8)
Boy, n (%)	<3p	68 (27,2)
	≥3p	182 (72,8)
Doğum Haftası, n (%)	<37 hafta	86 (34,4)
	≥37 hafta	164 (65,6)

Tablo 6.2. (Devamı)

Değişkenler		Tanımlayıcılar
Doğum Ağırlığı, n (%)	<1500 gr	39 (15,6)
	1500-1999 gr	15 (6,0)
	2000-2499 gr	26 (10,4)
	2500-4000 gr	161 (64,4)
	>4000 gr	9 (3,6)
Annenin Eğitim Durumu, n (%)	Okuryazar değil	17 (6,8)
	Temel eğitim	178 (71,2)
	Lisans ve üstü	55 (22)
Babanın Eğitim Durumu, n (%)	Okuryazar değil	2 (0,8)
	Temel eğitim	175 (70)
	Lisans ve üstü	73 (29,2)
Yaşanılan evin özelliği, n (%)	Müstakil	31 (12,4)
	Apartman dairesi	219 (87,6)
Solunum Desteği, n(%)	Yok	180 (72,0)
	Var	70 (28,0)
Solunum Desteği Tipi, n(%)	İnvaziv MV	30 (42,9)
	Non-invaziv MV	8 (11,4)
	Nazal Oksijen Tedavisi	32 (45,7)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

6.2. Anket Sonuçlarına Göre Tütün Dumanına Maruz Kalım Durumu

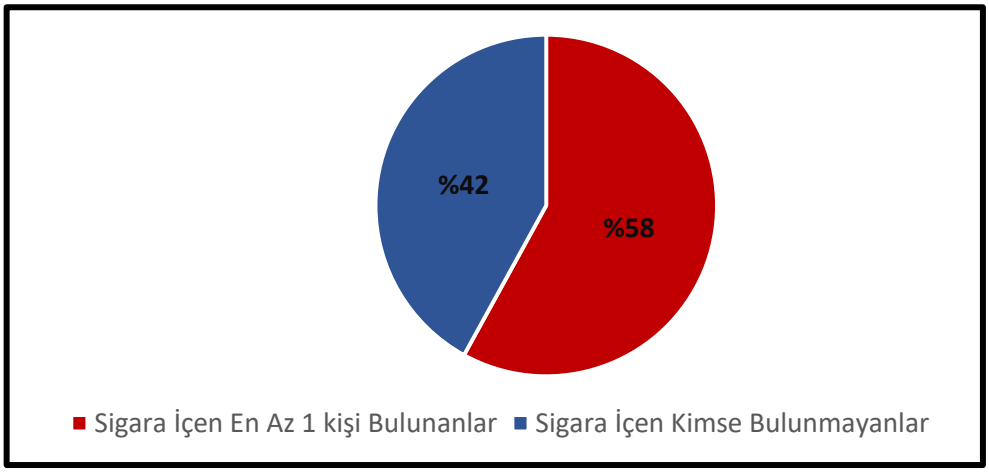
Tütün ürünleri kullanan ebeveynlere hangi çeşit tütün ürünü (elektonik sigara, nargile vb.) kullandıkları sorulmuş ve sadece sigara içtikleri öğrenilmiştir. Yüz kırk beş (%58) hasta sigara içen en az bir kişi ile aynı evde yaşamaktadır (Tablo 6.3 ve Şekil 6.1). Hastaların annelerinin %24,8'si, babalarının ise %43,6'sı sigara içmektedir. Ayrıca hamileyken annelerin %16,4'ü sigara içmiş, %61,2'si ise sigara dumanına maruz kalmıştır. Kendileri içsin veya içmesin ailelerin %41,7'si arabalarında, %82'si ise evlerinde sigara içilmesine izin verdiklerini beyan etmişlerdir. Evde sigara içilmesine izin veren 205 ailenin %84,4'ü sadece evin dışında (balkon, bahçe) sigara içilmesine izin verirken, %15,6'sı evin içinde de sigara içilmesine izin vermektedir. Sigara içen ebeveynlerin %66'sı çocuklarıyla temas öncesi kıyafetlerini değiştirmemektedir (Tablo 6.3).

Hastaların 84'ünün (%33,6) son yedi gün içinde sigara dumanına maruz kaldığı ebeveynleri tarafından beyan edilmiş, maruz kalanların %34,5'inin açık alanlarda, % 65,5'inin ise kapalı alanlarda maruz kaldıkları belirtilmiştir (Tablo 6.3).

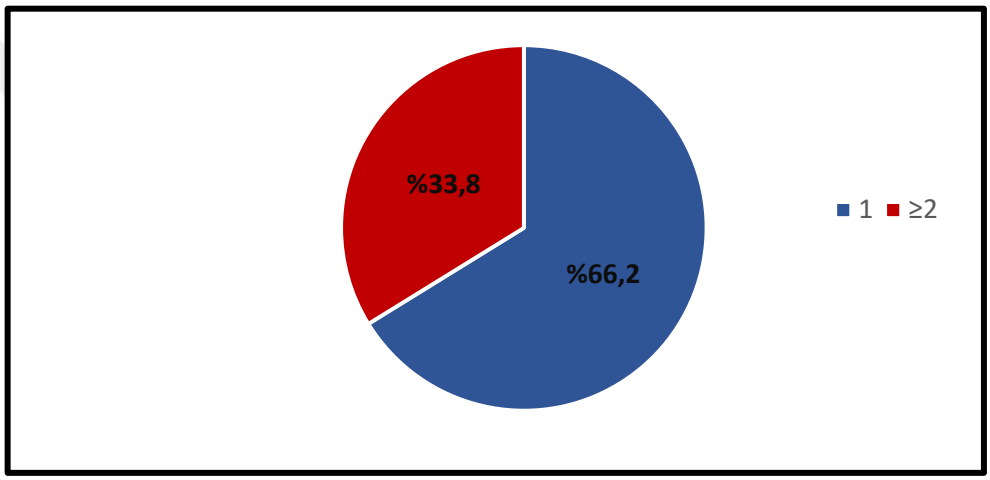
Tablo 6.3. Tütün dumanı maruz kalım durumu (beyana dayalı)

Değişkenler		Tanımlayıcılar
Aynı Evde Yaşayan ve Tütün Ürünü Kullanan Var mı?; n(%)	Yok	105 (42,0)
	Var	145 (58,0)
Anne İçiyor mu?; n(%)	Hayır	188 (75,2)
	Evet	62 (24,8)
Baba İçiyor mu?; n(%)	Hayır	141 (56,4)
	Evet	109 (43,6)
Arabada Tütün Ürünü Kullanımına İzin Var mı?; n(%)	Yok	112 (58,3)
	Var	80 (41,7)
	Arabası yok	58
Evde Tütün Ürünü Kullanımına İzin Var mı?; n(%)	Yok	45 (18,0)
	Var	205 (82,0)
Evde Hangi Alanlarda Tütün Ürünü Kullanımına İzin Veriliyor?; n(%)	Evin İçinde	32 (15,6)
	Evin Dışında	173 (84,4)
Çocuğun Son Yedi Günde Tütün Ürününe Maruz Kalımı Var mı?; n(%)	Yok	166 (66,4)
	Var	84 (33,6)
Çocuğun Son Yedi Günde Tütün Ürününe Maruz Kaldığı Mekânlar; n(%)	Açık Alan	29 (34,5)
	Kapalı Alan	55 (65,5)
Tütün Ürünü Kullananlar Temas Öncesi Kıyafet Değiştirir mi?; n(%)	Asla Değiştirmezler	165 (66,0)
	Değiştirirler	85 (34,0)
Hamileyken Tütün Ürünü Kullanımı Var mı?; n(%)	Hayır	209 (83,6)
	Evet	41 (16,4)
Hamileyken Tütün Ürünü Dumanına Maruz Kalım Var mı?; n(%)	Hayır	97 (38,8)
	Evet	153 (61,2)

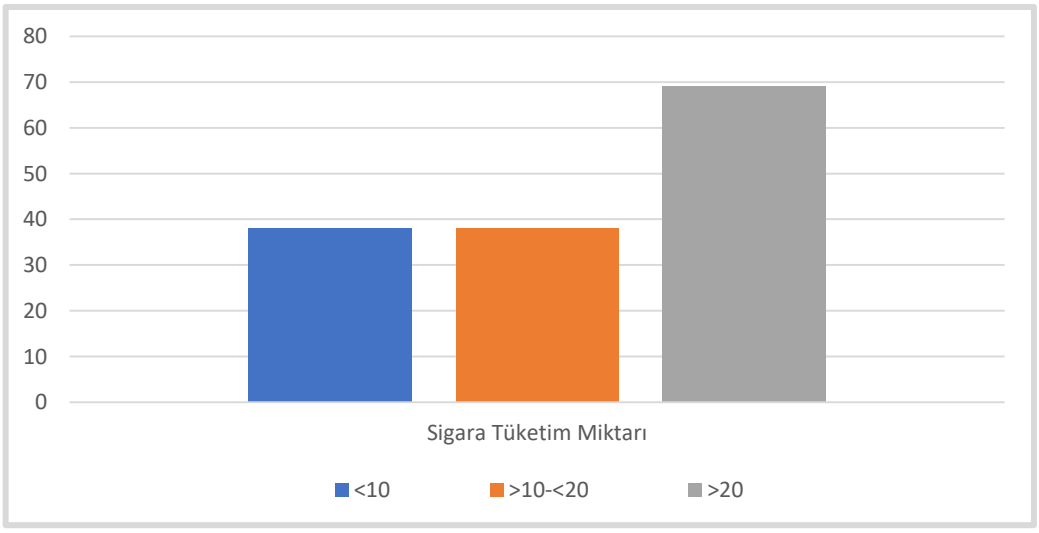
Yüz kırk beş hasta (%58) sigara içen en az bir kişi ile aynı evde yaşamaktadır (Şekil 6.1). Aynı evde sigara içen kişi sayısı bir olan hasta sayısı 96 (%66,2) iken, iki ve ikiden fazla olan hasta sayısı 49 (%33,8)'dur (Şekil 6.2). Sigara içen 145 ailenin 38'inde (%26,2) toplamda günde 10 adetten az, 38'inde (%26,2) günde 10-20 adet arası, 69'unda (%47,6) ise günde 20 adetten fazla sigara içilmekteydi (Şekil 6.3).



Şekil 6.1. Yaşadığı evde sigara içen en az bir kişi bulunma durumu



Şekil 6.2. Sigara içen ailelerde içen kişi sayısı



Şekil 6.3. Sigara içen ebeveynlerin günlük sigara tüketim miktarına göre gruplandırılması (adet/gün)

Araştırmamızda kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı olan hastalar altta yatan hastalıklarına göre gruplandırılmışlar ve bu hasta gruplarının tütün ürünü kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşama, arabada ve evde sigara kullanımı, son yedi gün içinde tütün dumanına maruz kalma değişkenleri yönünden değerlendirilmesi Tablo 6.4'te verilmiştir.

Tablo 6.4. Hastalık gruplarının tütün dumanına maruz kalma değişkenleri yönünden değerlendirilmesi

Hastalık Grupları, (n)	Tütün Ürünü Kullanan En Az Bir Kişi İle Aynı Evde Yaşayanlar, n(%)	Arabada Sigara Kullanımına İzin Veren Ebeveyni Olanlar, n(%)	Evde Sigara Kullanımına İzin Veren Ebeveyni Olanlar, n(%)	Son Yedi Günde Tütün Ürününe Maruz Kalanlar, n(%)
Aspirasyon Sendromları (44)	30(68,1)	16(36)	37(84)	11(25)
BPD (37)	23(62,1)	10(27)	25(67,5)	8(21,6)
Pectus Deformiteleri (33)	16(48,4)	8(24,2)	30(90,9)	14(42,4)
KF Dışı Bronşektazi (23)	14(60,8)	7(30,4)	18(78,2)	9(39,1)
KF (20)	14(70)	7(35)	16(80)	8(40)
Bronşiolitis Obliterans (17)	8(47)	4(23,5)	14(82,3)	4(23,5)
Santral Hipoventilasyon Sendromları (17)	8(47)	3(17,6)	13(76,4)	4(23,5)
Nöromuskuler Hastalıklara Bağlı Akciğer ve Solunum Yolu Sorunları (13)	2(15,3)	3(23)	8(61,5)	1(7,6)
Diğer (46)	31(67,3)	10(21,7)	38(82,6)	10(21,7)

6.3. Plazma Kotinin Düzeyi Sonuçlarına Göre Tütün Dumanına Maruz Kalım Durumunun Karşılaştırılması

Hastaların plazma kotinin değerleri ortalaması 30,02±24,59 ng/ml ve %27,6'sının kotinin değeri 12 ng/ml'nin altında, %72,4'ünün ise 12 ng/ml ve üstündedir (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Hastaların plazma kotinin düzeyleri

Değişkenler		Tanımlayıcılar
Kotinin (ng/ml)	Ort.±SS	30,02±24,59
	Medyan (Min.-Maks.)	20,68 (1,54-101,97)
Kotinin, n(%)	<12 ng/ml	69 (27,6)
	≥12 ng/ml	181 (72,4)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

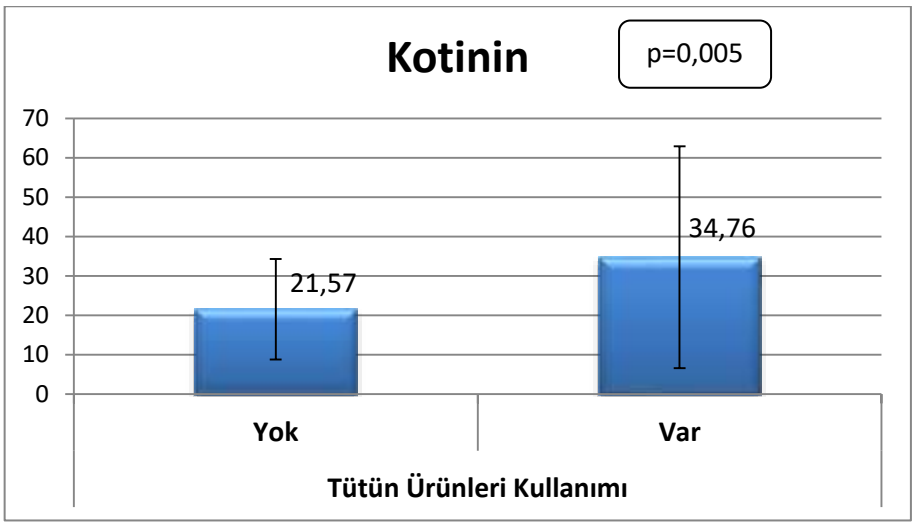
Tütün ürünü kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşayan çocukların plazma kotinin düzeyi ortalaması 34,76±28,16 ng/ml ve yaşadıkları evde hiç tütün ürünü kullanan birey olmayan çocuklardaki plazma kotinin ortalaması ise 21,57±12,76 ng/ml olarak bulunmuştur (Şekil 6.4); tütün ürünü kullanan en az bir kişiyle aynı evde yaşayan çocukların plazma kotinin değerleri, aynı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan çocuklarınkine göre anlamlı ölçüde daha yüksektir (p=0,005) (Tablo 6.6).

Son bir hafta içerisinde tütün dumanına maruz kalan ve kalmayan hastalara ait plazma kotinin ortalamaları ise sırasıyla 42,58±33,61 ve 23,66±14,94 ng/ml olarak bulunmuştur (Şekil 6.5) ve maruz kalanların plazma kotinin düzeyi kalmayanlardan anlamlı ölçüde daha yüksektir (p<0,001) (Tablo 6.6).

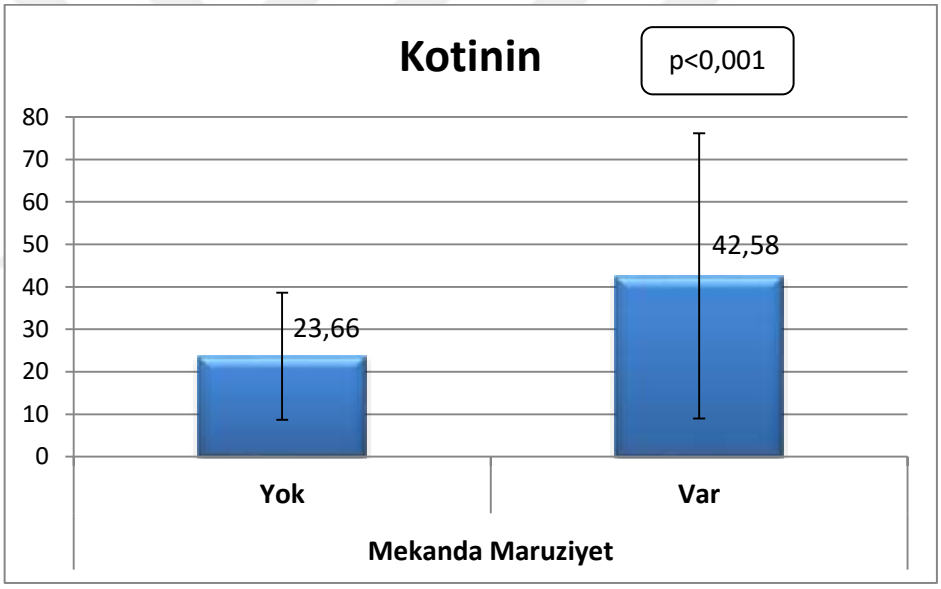
Annesi sigara içen çocukların plazma kotinin düzeyi ortalaması 43,76±35,65 ng/ml iken içmeyen çocukların ise 25,48±17,53 ng/ml'dir (Şekil 6.6). Annesi sigara kullanan çocukların kotinin ortalamaları kullanmayanlarınkine göre anlamlı ölçüde yüksektir (p=0,007) (Tablo 6.6).

Arabalarında sigara içilen ve içilmeyen kişilerin çocuklarına ait plazma kotinin ortalamaları sırasıyla 40,71±30,52 ve 21,00±13,94 ng/ml olarak bulunmuştur (Şekil 6.7). Sigara içilen evde yaşayan çocukların plazma kotinin düzeyi ortalaması 32,12±26,14 ng/ml iken bu ortalama sigara içilmeyen evde yaşayan çocuklarda 20,42±11,80 ng/ml (Şekil 6.8) bulunmuştur; plazma kotinin düzeyleri arabalarında ve evlerinde sigara içilen grupta içilmeyenlere göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla p<0,001 ve p=0,031) (Tablo 6.6).

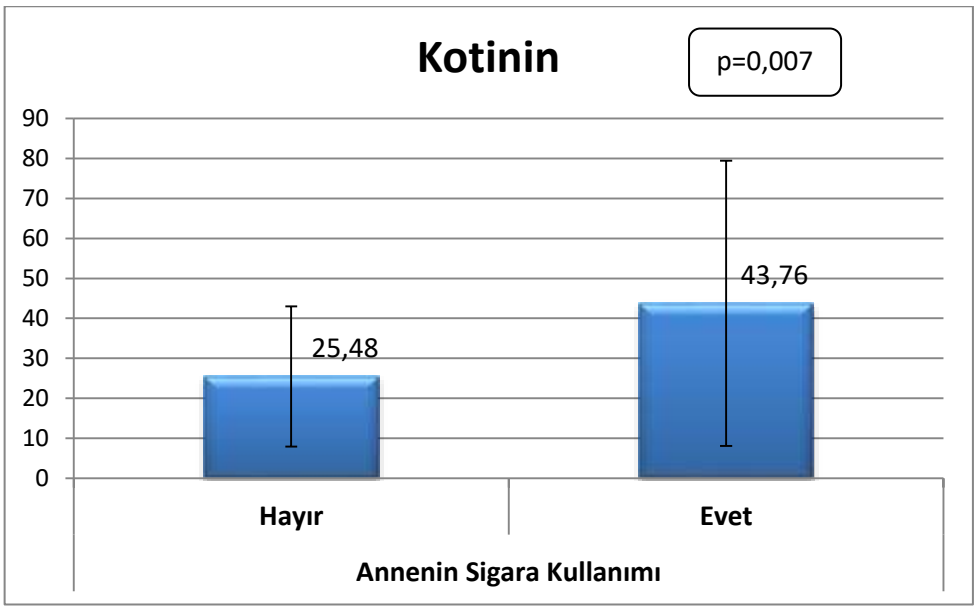
Hasta ile aynı evde yaşayanların tükettikleri sigara miktarları açısından oluşturulan grupların plazma kotinin düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,005). Günde 10 adetten az sigara tüketilen evde yaşayan çocukların plazma kotinin düzeyi ortalaması 20,63±13,86 ng/ml iken, günde 10-20 adet arası sigara tüketilen evde yaşayan çocuklarınki 24,91±18,44 ng/ml, günde 20 adetten fazla sigara tüketilen evde yaşayan çocuklarınki ise 38,82±30,15 ng/ml olarak bulunmuştur (Şekil 6.9). Ayrıca sigara tüketim miktarı kategorileri arasında plazma kotinin düzeyi bakımından anlamlılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile bakıldığında ise sadece 10 taneden az içenler ile 20 taneden fazla içenler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,007) (Tablo 6.6).



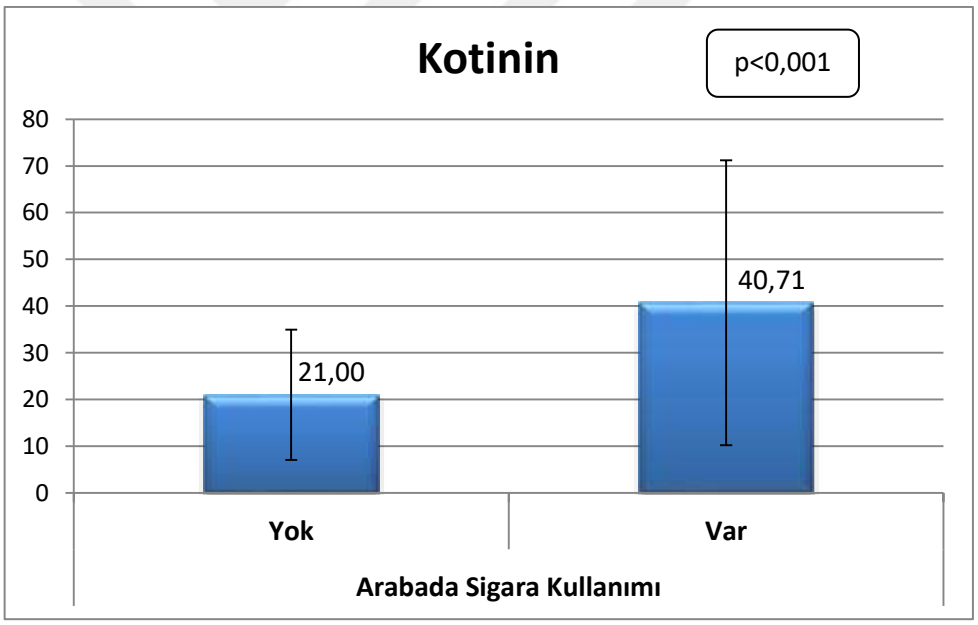
Şekil 6.4. Tütün ürünleri kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşayan ve yaşadığı evde tütün ürünü kullanan kimse olmayan çocukların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması



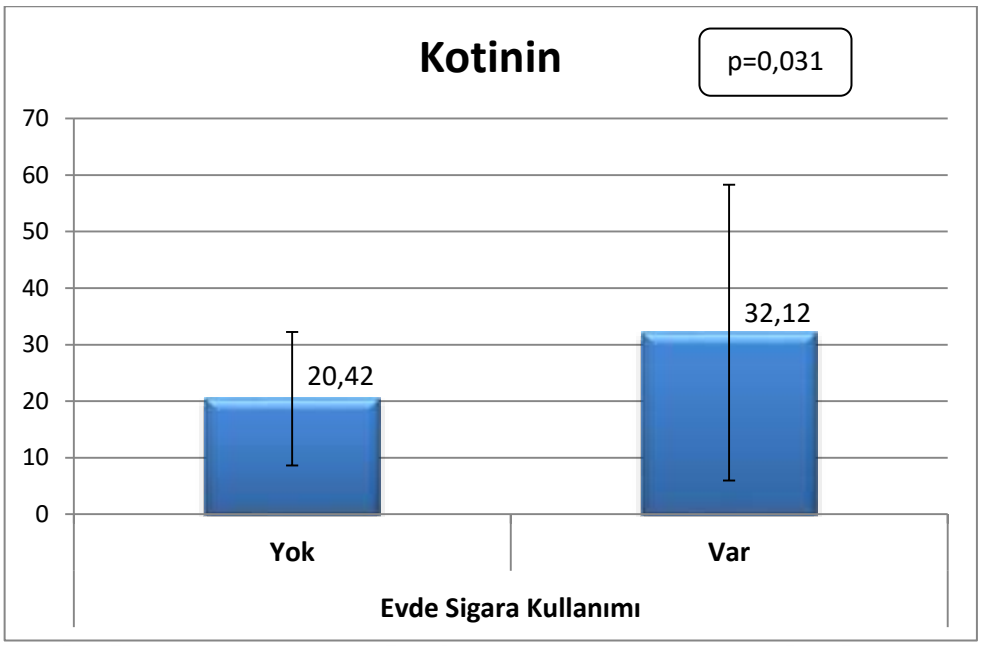
Şekil 6.5. Son yedi gün içinde tütün dumanına maruz kalan ve kalmayan hastaların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması



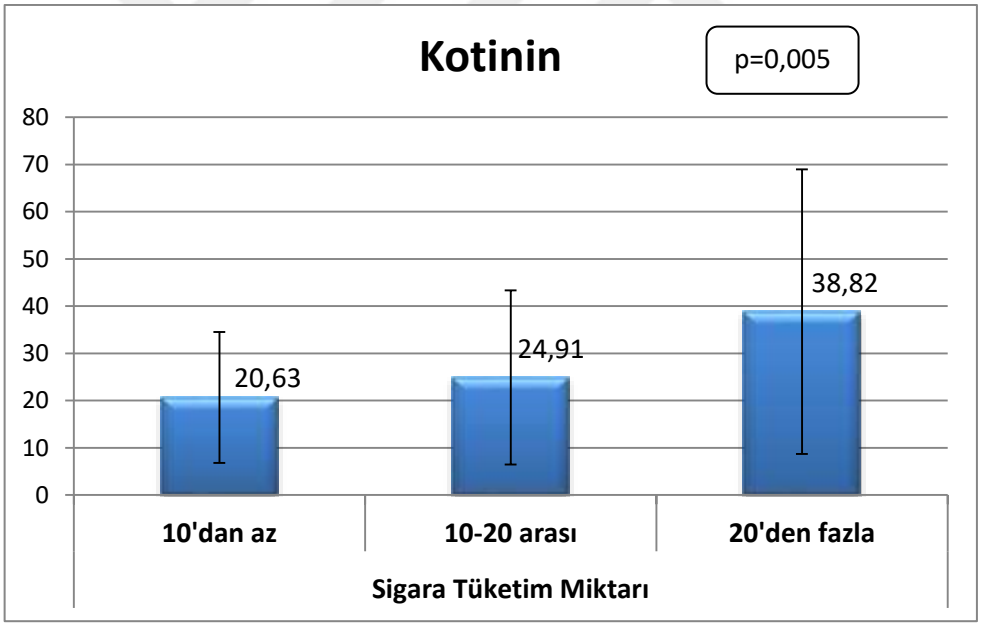
Şekil 6.6. Annesi tütün ürünü kullanan ve kullanmayan hastaların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 6.7. Arabada sigara içilen ve içilmeyen ailelerin çocuklarının plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 6.8. Evde sigara içilen ve içilmeyen ailelerin çocuklarının plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 6.9. Sigara tüketim miktarına göre oluşturulan grupların plazma kotinin düzeylerinin karşılaştırılması

Çocukların cinsiyetleri, vücut ağırlıkları, boyları, babanın sigara içiciliği, annenin ve babanın eğitim durumları plazma kotinin düzeylerinde anlamlı farklılık yaratmamıştır (sırasıyla p=0,267, p=0,183, p=0,480, p=0,301, p=0,085, p=0,757) (Tablo 6.6).

Ayrıca yaşadığı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan 105 çocuğun 80'inin (%76,1) son bir hafta içinde tütün dumanına maruz kalmadığı belirtilen 166 çocuğun 50'sinin (%30,1)

ve tütün ürünü kullanımına izin verilmeyen evlerde yaşayan 45 çocuğun 13'ünün (%28,8) plazma kotinin düzeyi ÇTD maruz kalımı için belirlenen ≥ 12 ng/ml üzerinde saptandı.

Tablo 6.6'da değişkenlerin kategorileri arasında kotinin düzeyleri bakımından fark olup olmadığına bakılmıştır.

Tablo 6.6. Hastaların kotinin düzeylerinin değişkenlerin kategorilerine göre karşılaştırılması

Değişkenler		**Kotinin (ng/ml)**		
		Ort.±SS	**Medyan (Min-Maks.)**	**p değeri**
Cinsiyet	Kız	29,43±26,12	16,74 (4,62-100,15)	0,267[a]
	Erkek	30,45±23,49	23,13 (1,54-101,97)	
Vücut Ağırlığı	<3p	28,42±25,56	16,55 (1,54-100,12)	0,183[a]
	≥3p	30,68±24,22	21,05 (3,97-101,97)	
Boy	<3p	29,40±25,76	19,81 (1,54-100,12)	0,480[a]
	≥3p	30,24±24,21	20,70 (3,97-101,97)	
Annenin Eğitim Durumu	Okur-yazar değil	28,68±27,42	19,14 (5,12-100,12)	0,085[b]
	Temel eğitim	28,08±23,49	16,77 (3,97-101,97)	
	Lisans ve üstü	35,43±25,24	31,15 (1,54-99,57)	
Babanın Eğitim Durumu	Okur-yazar değil	22,28±4,43	22,28 (19,14-25,41)	0,757[b]
	Temel eğitim	29,57±24,76	19,98 (3,97-101,97)	
	Lisans ve üstü	30,36±23,46	20,93 (1,54-99,57)	
Tütün Ürünü Kullanan En Az Bir Kişi İle Aynı Evde Yaşama Durumu	Yok	21,57±12,76	16,90 (3,97-48,35)	**0,005[a]**
	Var	34,76±28,16	25,21 (1,54-101,97)	
Son Bir Hafta İçinde Maruz Kalım Durumu	Yok	23,66±14,94	18,71 (1,54-67,95)	**<0,001[a]**
	Var	42,58±33,61	28,46 (5,99-101,97)	
Annenin Tütün Ürünü Kullanma Durumu	Hayır	25,48±17,53	18,83 (1,54-77,34)	**0,007[a]**
	Evet	43,76±35,65	28,50 (6,04-101,97)	
Babanın Tütün Ürünü Kullanma Durumu	Hayır	31,61±26,29	20,73 (3,97-101,97)	0,301[a]
	Evet	27,96±22,15	19,85 (1,54-95,78)	
Arabada Sigara İçilmesi	Yok	21,00±13,94	16,00 (1,54-53,67)	**<0,001[a]**
	Var	40,71±30,52	31,48 (7,60-101,97)	
Evde Sigara İçilmesi	Yok	20,42±11,80	16,55 (6,57-46,47)	**0,031[a]**
	Var	32,12±26,14	22,03 (1,54-101,97)	
Günlük İçilen Sigara Miktarı	10'dan az	20,63±13,86	15,76 (1,54-47,95)	**0,005[b]**
	10-20 arası	24,91±18,44	17,93 (6,04-77,34)	
	20'den fazla	38,82±30,15	28,24 (7,20-99,54)	
Yaşanılan Ev Tipi	Müstakil	26,84±24,64	15,78 (6,23-100,12)	0,257[a]
	Apartman Dairesi	30,46±24,61	21,05 (1,54-101,97)	
Solunum Desteği	Yok	29,14±23,09	20,85 (3,97-101,97)	0,862[b]
	Var	32,26±28,13	19,76 (1,54-100,15)	
Solunum Destek Durumu	İnvaziv MV	20,57±14,20	15,91 (6,33-72,79)	0,094[b]
	Non-invaziv MV	21,26±32,29	9,87 (1,54-98,30)	
	Nazal Oksijen Tedavisi Alan	32,28±28,43	16,67 (5,99-98,93)	

Tablo 6.6. (Devamı)

Değişkenler		Kotinin (ng/ml)		
		Ort.±SS	Medyan (Min-Maks.)	p değeri
Son Yedi Günde Tütün Dumanına Maruz Kalınan Mekânlar	Açık Alan	31,24±31,60	15,89 (5,99-97,03)	0,420[a]
	Kapalı Alan	33,46±26,44	24,23 (7,33-101,97)	
Aynı Evde Tütün Kullanan Kişi Sayısı	1	31,43±24,89	21,40 (1,54-99,54)	0,184[a]
	≥2	28,40±25,83	15,38 (6,04-99,41)	
Tütün Kullanımına İzin Verilen Alanlar	Evin İçinde	27,84±22,73	18,30 (5,12-99,41)	0,540[a]
	Evin Dışında	31,51±25,83	21,44 (1,54-100,12)	
Tütün Ürünü Kullananların Hasta ile Temas Öncesi Kıyafet Değiştirme Durumu	Asla Değiştirmezler	29,97±24,78	19,14 (1,54-101,97)	0,854[a]
	Değiştirirler	30,10±24,36	21,45 (5,12-100,15)	

a:Mann-Whitney U testi b:Kruskal Wallis H testi, Ort: Ortalama, SS:Standart sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Tablo 6.7'de hastalık gruplarının plazma kotinin ortalamaları verilmiştir.

Tablo 6.7. Hastalık gruplarının plazma kotinin ortalamaları

Hastalık Grupları	Kotinin (ng/ml)	
	(Ort.±SS)	Medyan (Min.-Maks.)
KF	76,11±29,81	29,29 (7,59-100,12)
Bronşiolitis Obliterans	41,91±30,65	28,24 (8,55-100,14)
BPD	40,19±30,16	32,18 (7,57-99,56)
Bronşektazi	34,39±17,94	40,09 (6,03-71,28)
Aspirasyon Sendromları	28,7±25,04	16,89 (3,97-98,98)
Diğer	24,66±21,46	14,62 (4,62-95,78)
Nöromuskuler Hastalıklara Bağlı Akciğer ve Solunum Yolu Sorunları	24,09±18,46	16,02 (7,57-72,79)
Pectus Deformiteleri	21,98±14,06	15,99 (5,02-58,18)
Santral Hipoventilasyon Sendromları	18,49±10,21	16,77 (1,53-37,70)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Ayrı ayrı hastalık gruplarında yer alan hastaların plazma kotinin düzeyine bakıldığında ÇTD maruz kalımı için kesim değeri olarak belirlenen 12 ng/ml ve üzerinde kotinin düzeyi olan hastaların oranları tablo 6.8'de verilmiştir.

Tablo 6.8. Hastalık gruplarının plazma kotinin düzeylerine göre İETD maruz kalım oranları

Hastalık Grupları	**Kotinin ≥ 12 ng/ml (ÇTD Maruz Kalanlar), n(%)**
Bronşektazi	20(86,9)
Bronşiolitis Obliterans	14(82,3)
BPD	30(81)
Pectus Deformiteleri	25(75,7)
Aspirasyon Sendromları	31(70,4)
Diğer	30(65,2)
KF	13(65)
Hipoventilasyona Sekonder	11(64,7)
Nöromuskuler Hastalıklara Bağlı Akciğer ve Solunum Yolu Sorunları	8(61,5)

Hamileyken tütün ürünü kullanan ve kullanmayan anneler ile hamileyken tütün dumanına maruz kalan ve kalmayan annelerin prematüre doğum yapmaları açısından karşılaştırılmasında, her iki açıdan da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0,001 ve p=0,009). Hamileyken tütün ürünü kullanan annelerin %56,1'inin bebekleri 37 haftadan önce doğarken, tütün ürünü kullanmayan annelerin ise %30,1'inin bebekleri 37 haftadan önce doğmuştur. Hamileyken tütün ürününe maruz kalan annelerin %40,6'sının bebekleri 37 haftadan önce doğarken, maruz kalmayan annelerin ise %24,7'sinin bebekleri 37 haftadan önce doğmuştur (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Hamileyken tütün ürünü kullanmanın ve maruz kalmanın doğum haftası ile olan ilişkisi

Değişkenler		**Doğum Haftası**				
		<37 Hafta		**≥37 Hafta**		
		n	**%**	**N**	**%**	**p değeri**
Hamileyken Tütün Ürünü Kullanımı	Hayır	63	30,1	146	69,9	**0,001[a]**
	Evet	23	56,1	18	43,9	
Hamileyken Tütün Dumanına Maruz Kalma	Hayır	24	24,7	73	75,3	**0,009[a]**
	Evet	62	40,6	91	59,4	

a:Ki-kare testi

Araştırmada ayrıca yaş ile kotinin düzeyi arasında negatif yönlü düşük büyüklükte istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (r=-0,249 ve p<0,001). Yaş arttıkça çocuklardaki kotinin düzeyi anlamlı düzeyde düşmektedir.

7. TARTIŞMA

Araştırmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalığı ile takipli 250 hasta çevresel tütün dumanına maruz kalma açısından değerlendirildi. Çocuklarda görülen solunum yolu ve akciğer hastalıkları tüm dünyada önemli bir sorundur. Tütün dumanına maruz kalma çocukların, akciğer gelişimi başta olmak üzere, fiziksel gelişimini olumsuz yönde etkileyerek solunum yolu ve akciğer hastalıklarını da olumsuz yönde etkiler (6). Özellikle kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan çocuklar üzerindeki çevresel faktörler arasında önlenebilir nedenlerden en önemlisi tütün dumanı maruz kalımıdır.

7.1. Anket Sonuçları

Tütün dumanının olumsuz etkilerine rağmen sadece tütün kullanımı değil ikinci ve üçüncü el tütün dumanı maruz kalımı da tüm dünyada oldukça fazladır. Araştırmalar, 2004 yılında küresel olarak çocukların tahminen %40'ının herhangi bir ortamda ÇTD'ye maruz kaldığını göstermektedir (31). Çalışmamızda yer alan 250 hastanın %33,6'sının ÇTD'ye son bir hafta içinde maruz kaldığı ebeveynlerine yapılan anket yardımıyla belirlenmiştir. Maruz kalımın %34,5'i açık alanlarda, %65,5'i ise kapalı alanlarda gerçekleşmiştir. Çalışmamızda saptanan tütün dumanına kapalı alanda maruz kalım ABD (%40,6) (34) ve İngiltere (%12,7) (36) verilerine göre daha yüksek iken KYTA 2016 Türkiye verileri (%61,2) ile benzerdir (30). Evde tütün ürünü kullanımına izin verenlerin (%82), tütün ürünü kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşayanların (%58), arabada tütün ürünü kullanımına izin verenlerin (%41,7) oranına bakıldığında bu oran maruz kalanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, ebeveynlere "Çocuğunuz son bir hafta içinde tütün dumanına maruz kaldı mı?" diye sorulduğunda ebeveynlerin çocuklarının yanında sigara içilmediyse bu soruyu "Hayır"olarak yanıtlamaları ve çocuklarının yanında kullanılmadığı sürece yaşadığı evde, arabada tütün ürünü kullanılmasının veya kendilerinin tütün ürünü kullanıcısı olmalarının çocukları için bir zararı olmadığını düşünmeleri olabilir.

Literatürde kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan çocuklarda tüm gruplarda tütün dumanı maruz kalımını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu hastalık gruplarından BPD ve KF'li hastaların tütün dumanı maruz kalımı ile ilgili çalışmalar literatürde yer almaktadır. Yüz otuz bir BPD'li hastanın ebeveynlerine uygulanan anketle tütün maruz kalım durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada %56'sının tütün dumanına maruz kaldığı

görülmüştür. BPD'li hastaların bu hassas durumlarının aileleri tarafından bilinmesine rağmen; 131 BPD olmayan prematürenin de değerlendirildiği aynı çalışmada, BPD olmayan popülasyonla benzer maruz kalımlarının (%53) olduğu görülmüştür (11). Bu oranlara benzer şekilde çalışmamızda yer alan 37 BPD hastasının %62,1'inin yaşadığı evde sigara içen en az bir kişi bulunurken, %21,6'sının da çeşitli mekânlarda tütün dumanına maruz kaldığı beyan edilmiştir.

Literatürde KF hastalarının ankete dayalı İETD maruz kalımları %10 ile %76 arasında bildirilmiştir (14, 17, 239, 240). Bizim araştırmamızda bulunan 20 KF hastasının %70'i ile aynı evde yaşayan en az bir kişi tütün ürünü kullanırken, maruz kalım oranının da %40 olduğu beyan edilmiştir.

Araştırmamızda tütün ürünü kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşayan 145 (%58) hasta mevcuttu. Ülkemizde 8-12 yaşları arasında 642 sağlıklı çocuğun dâhil edildiği bir çalışmada anket verilerine göre %74 çocuğun evinde ebeveynlerinden en az bir tanesinin sigara içmekte olduğu saptanmıştır (241). Her ne kadar bizim araştırmamızdaki oranlar daha düşük olarak saptanmış olsa da yine de %58 oranı özellikle kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan hastalar açısından oldukça kaygı verici bir orandır.

Ebeveynlerin sigara kullanımlarına bakıldığında anneler arasında bu oran %24,8 iken babalarda bu oran %43,6 olarak saptanmıştır. Hassas olan bu populasyonda sağlıklı populasyondan daha düşük olması beklenen bu oran KYTA 2016 Türkiye tütün kullanım sıklığı (erkeklerde %44.1, kadınlarda %19.2) verileriyle benzerdir (30).

Ev, çocuklar için en büyük ÇTD kaynağıdır. Çocukların evlerinde ÇTD'ye maruz kalmasının Afrika'da %27,6, Güneydoğu Asya'da %34,3, Batı Pasifik'te %50,6 ve Avrupa'da %77,8'e kadar değiştiği bildirilmiştir (8). Birleşmiş Milletler nüfus projeksiyonlarına göre, 21 ülkede yaşayan 15 yaşından küçük çocukların tahminen %48,7'si (507,74 milyon çocuk) evde ÇTD'ye maruz kalmaktadır. Bu çalışmadaki maruz kalım düzeyinin %84,6'sını beş Asya ülkesi (Çin, Hindistan, Endonezya, Bangladeş ve Filipinler) oluşturmaktadır (30). Araştırmamızda evlerinde sigara içilmesine izin verilen çocukların oranı %82 olarak saptanmıştır. Bu evlerin %15,6'sında sadece balkon veya bahçede değil aynı zamanda evin içinde de sigara kullanımına izin verilmektedir. Evde sigara dumanına maruz kalım oranı araştırmamızda diğer ülkelerdeki sağlıklı populasyonla yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Ayrıca yaşadığı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan çocukların %76,1'inin, son bir hafta içinde tütün dumanına maruz kalmadığını belirten çocukların %30,1'inin tütün ürünü kullanımına izin verilmeyen evlerde yaşayan çocukların %28,8'inin plazma kotinin düzeyleri ÇTD'na maruz kaldıklarını gösteren kesim değeri olan 12 ng/ml ve üzerindedir. Bu durum

gösteriyor ki; çocuklar sanıldığının aksine sadece yaşadıkları evlerinde ve ebeveynlerinin kullandığı tütün dumanından değil, birçok farklı mekânda da ÇTD'na maruz kalmaktadırlar, bu yerlerden en önemlilerinden biri arabalardır ve çalışmamızda arabası olan 192 ailenin %41,7'sinin çocukları için arabaları önemli bir ÇTD maruz kalım yeridir.

7.2. Plazma Kotinin Düzeyleri:

Hastaların plazma kotinin değerlerine göre maruz kalımlarına baktığımızda %72,4'ünün ikinci el tütün dumanına maruz kaldığı görülmüştür (plazma kotinin ≥12 ng/ml (70)). ABD'de 2013-2016 yılları arasında sigara içmeyen 17 yaş ve altındaki çocukların İETD maruz kalımlarının plazma kotinini ile saptandığı bir çalışmada İETD maruz kalımı 3-17 yaş arası %35.4, 3-11 yaş arasında %38.1, 12-17 yaş arasında %32.1 olarak saptanmıştır (242). Bu çalışmada, plazma kotinin düzeyleri 0,05-10 ng/ml olanlar ÇTD maruz kalmış olarak kabul edilmiştir. Araştırmamızda, ÇTD maruz kalımı için kabul edilen plazma kotinin değeri sözü geçen çalışmadakine göre daha yüksek olmasına rağmen, ÇTD maruz kalımı kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan bu grupta yüksek bulunmuştur. Ayrı ayrı hastalık gruplarına bakıldığında plazma kotinin düzeyine göre ÇTD maruz kalımlarının %61,5 ile %86,9 arasında değiştiği görülmektedir. ÇTD maruz kalımı normal popülasyona göre daha hassas olan bu grupta var olan akciğer ve solunum yolu hastalıklarını kötüleştirerek mevcut durumu ağırlaştırma potansiyeline sahiptir ve bu durum bilinmesine rağmen araştırmamızda; literatürde bildirilen sağlıklı populasyonun biyobelirteçlere dayalı ÇTD maruz kalım düzeylerine göre daha yüksek bir maruz kalım tespit edilmiştir.

Literatürde kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan çocukların birçok alt grubunun ÇTD maruz kalımlarını aynı anda inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Alt gruplardan biri olan KF hastalarının nikotin metabolitlerinin (idrar veya tükürük kotinini) ölçümüne dayalı tütün dumanı maruz kalımlarını inceleyen bir derlemede %44 ile %54,8 oranları arasında değişen maruz kalımlar olduğu görülmektedir (13). Çalışmamızda KF hastalarının plazma kotinin düzeyine göre ÇTD maruz kalımları literatürdeki oranlara göre daha yüksek (%65) saptanmıştır. Kotinin düzeyinin daha yüksek saptanması, daha yüksek bir maruz kalımı gösterebileceği gibi ırksal farklılıklardan veya hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Tütün ürünü kullanan en az bir kişiyle aynı evde yaşayan çocukların plazma kotinin değerleri, aynı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan çocuklarınkine göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 34,76±28,16 ve 21,57±12,76 ng/ml). Collago ve arkadaşlarının BPD'li hastalardan saç kotinin düzeyi bakılması ile ÇTD maruz kalımlarını belirledikleri bir çalışmada da aynı evde tütün ürünü kullanan en az bir kişi bulunan çocukların saç kotinin

ortalamaları evlerinde tütün ürünü kullanan hiç kimse bulunmayan çocuklarınkine göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 12.2±24.3 ve 1.4±1.4 ng/mg) (243).

Araştırmamızda tütün dumanına son bir hafta içerisinde maruz kalan çocuklara ait plazma kotinin ortalamaları maruz kalmayanlardan anlamlı ölçüde daha yüksektir (sırasıyla 42,58±33,61 ve 23,66±14,94 ng/ml). Anket ile tütün dumanına maruz kalmadığını belirten grupta plazma kotinin ≥ 12 ng/ml olanlar hastaların %30,1'ini oluşturmaktadır. Bu durum ÇTD maruz kalımını belirlemede sadece ankete güvenilemeyeceğini ve anketin biyobelirteçlerle beraber kullanılmasının daha doğru olduğunu göstermektedir. Pattishal ve arkadaşlarının araştırmasında 6-12 yaşları arasında ÇTD'ye maruz kalan çocuklarda serum kotinin düzeyi ortalama 6 ng/ml olarak bulunmuştur (244). Araştırmamızda maruz kalanlar için saptanan plazma kotinin ortalaması 42,58 ng/ml önceki çalışmalarda saptanan değerlerden daha yüksektir. Aynı zamanda yaşadığı evde tütün kullanan biri olmayan, tütün dumanına son bir hafta içerisinde maruz kalmayan, arabalarında ve evlerinde tütün kullanılmayan gruptaki kotinin ortalamaları da ÇTD maruz kalım düzeyinin üzerinde bulunmuştur. Bu durum çocukların tütün dumanına yalnızca evlerinde değil, okullarda, restoranlarda, çocuk bakım ortamlarında, arabalarda, otobüslerde ve diğer halka açık yerlerde de maruz kalması nedeniyle de olabilir.

Araştırmamızda tütün ürünü kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşayanların yaşamayanlara göre, arabada ve evde sigara kullanımına izin veren ebeveynlerin çocuklarının izin vermeyenlerin çocuklarına göre kotinin ortalamaları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Araştırmamızda annesi sigara kullanan çocukların plazma kotinin düzeyleri kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanırken babaların sigara kullanım durumları istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Literatürde de annenin sigara içmesinin çocuklardaki kotinin düzeyleri üzerine olan etkisinin daha güçlü olduğunu ortaya koymuş çalışmalar vardır (244, 245). Bu durum, çocukların bakım verenlerinin daha sıklıkla anneleri olması ve özellikle küçük yaştaki çocukların anneleriyle geçirdiği zamanın daha fazla olması nedeniyle olabilir.

Erken doğumların %15'inden, düşük doğum ağırlıklı doğumların %20-30'undan sigara içen veya maruz kalan annelerin sorumlu olduğu bilinmektedir (246). Çalışmamızda hamileyken tütün ürünü kullananların kullanmayanlara göre ve tütün dumanına maruz kalanların kalmayanlara göre prematüre doğum riskinin daha yüksek olduğu da saptanmıştır. Prematürelik başta BPD olmak üzere birçok kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı açısından risk oluşturduğundan hamilelikte tütün ürünü kullanımı veya maruz kalımı çocuklarda kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı görülme riskini de arttırmaktadır.

Çalışmamızda sigara dumanına açık alan veya kapalı alanda maruz kalanların plazma kotinin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da gösteriyor ki sanıldığı gibi açık alanda daha az maruz kalım söz konusu değildir.

Literatürde kullanılan sigara miktarının artması ile kotinin düzeyinin de anlamlı derecede arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (244, 245). Çalışmamızda da hasta ile aynı evde yaşayanların tükettikleri sigara miktarları açısından oluşturulan grupların plazma kotinin düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

Çalışmamızda yaş arttıkça çocuklardaki kotinin düzeyi düşmektedir. Bu durum; sağlıklı Türk çocuklarında saç kotinin düzeyinin bakıldığı başka bir çalışmada da benzer olarak saptanmıştır (247). Yaş arttıkça çocuklardaki kotinin düzeyinin düşmesinin nedeni yaşı küçük olan çocukların kapalı alanlarda daha fazla zaman geçirmeleri, daha yüksek solunum sayısına sahip olmaları, oral dönemde olmaları nedeniyle İETD ve ÜETD'na sanılandan daha fazla maruz kalmaları olabilir.

7.3. Anket Verileri ile Plazma Kotinin Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Çalışmamızdaki anket ve plazma kotinin düzeyi arasındaki farklılığın nedenlerine baktığımızda, nedenlerinden biri yanlış beyan olabilir. Literatürdeki önceki birçok çalışmada da ebeveyn beyanı ile idrar kotinin ölçümü arasındaki farklılık gösterilmiştir (248, 249). Özellikle adolesanlarda sadece pasif sigara içiciliği değil, aktif sigara içimi de önemli bir sağlık sorunudur. Hastalarımızdan hiçbiri tütün ürünleri kullandığını beyan etmese de kendileri de tütün ürünü kullanıyor olabilirler. Kotinin ölçümü, özellikle kronik akciğer ve/veya solunum yolu hastalıklarına sahip olan bu hassas populasyonda, rutin hale getirilerek tütün dumanına maruz kalımı gösteren objektif bir veri olarak kullanılabilir. Böylelikle ebeveynlerin ve hekimlerin bu konuda daha dikkatli olması sağlanabilir. Bir diğeri, nikotin metabolizmasındaki bilinen ırksal/etnik farklılıklara bağlı olabilir. Benowitz ve ark. 1999-2004 yılları arasında Amerika'da yaşayan farklı etnik gruplar arasında yaptığı çalışmada ırka/etnik kökene özgü sınır değerlerinin kullanılmasını önermiştir (250). Ayrıca, çocuklarda İETD ve ÜETD maruz kalımı için genel kabul gören bir plazma kotinin düzeyi yoktur. İleri çalışmalarda Türk çocuklarına özgü bir kesim değeri belirlenmesi ve verilerin bu kesim değerine göre değerlendirlmesi doğru olacaktır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı olan çocukların yarısından fazlası (%58) sigara kullanan en az bir kişi ile aynı evde yaşamaktadır. Hastaların %33,6'sının son bir hafta içinde sigara dumanına maruz kaldığı ebeveynleri tarafından beyan edilmiştir.
2. Kendileri içsin veya içmesin ailelerin %41,7'si arabalarında, %82'si ise evlerinde sigara içilmesine izin verdiklerini beyan etmişlerdir. Çocukların İETD ve ÜETD maruz kalımları değerlendirilirken sadece ebeveynlerin tütün ürünü kullanımları değil, hastaların yaşadıkları çevrede tütün kullanım durumları da değerlendirilmelidir.
3. Hastaların annelerinin %24,8'si, babalarının ise %43,6'sı sigara içmektedir. Bu hassas populasyonda daha düşük olması gereken bu oran sağlıklı populasyon ile benzerdir.
4. Annelerin %16,4'ü hamileyken sigara içmiş, %61,2'si ise sigara dumanına maruz kalmıştır. Ayrıca çalışmamızda hamileyken tütün ürünü kullanan annelerin kullanmayanlara göre ve tütün dumanına maruz kalan annelerin kalmayanlara göre prematüre doğum yapmaları daha yüksek olarak bulunmuştur. Prematürelik başta BPD olmak üzere birçok kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı açısından risk oluşturduğundan hamilelikte tütün ürünü kullanımı veya maruz kalımı çocuklarda kronik akciğer ve solunum yolu hastalığı görülme riskini de arttırmaktadır.
5. Tütün ürünleri kullanan en az bir kişiyle aynı evde yaşayan çocukların plazma kotinin ortalamaları, aynı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan çocuklarınkine göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Ancak evde tütün ürünü kullanan kişi sayısı çocukların plazma kotinin düzeyini etkilememiştir.
6. Son bir hafta içinde tütün dumanına maruz kalanların plazma kotinin düzeyleri kalmayanlardan anlamlı ölçüde daha yüksektir. Ancak çocukların dış mekânlarda veya iç mekânlarda maruz kalmaları plazma kotinin düzeyleri arasında anlamlı fark oluşturmamıştır. Bu da gösteriyor ki sanılanın aksine sadece kapalı mekânlarda tütün kullanımı değil açık alanlarda kullanılan tütün ürünleri de ÇTD maruz kalımı yönünden risk oluşturmaktadır.
7. Arabalarında ve evlerinde sigara kullanılan grupta kullanılmayanlara göre plazma kotinin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Dumansız ortam politikaları tütün ürünü kullanmayanları İETD ve ÜETD maruz kalımından koruyup evlerde de benzer

kuralların benimsenmesini teşvik etse de, insanları kamuya açık olmayan alanlarda İETD ve ÜETD'na maruz kalmadan tamamen korumak için başka önlemler de gerekmektedir. Bu önlemlerin başında ebeveynlerin eğitim ve danışmanlık yoluyla tutumlarını değiştirmelerine destek, sigarayı bırakma desteği, tütün ürünleri sponsorluklarının kaldırılması ve tütün ürünü vergilerinin artırılması gelmektedir.

8. Annelerin tütün ürünü kullanımı, anneleri tütün ürünü kullanmayan çocuklara göre plazma kotinin ortalamalarını yükseltmiş, babaların tütün ürünü kullanımı ise bir fark oluşturmamıştır. Bu durumun çocukların bakımında annelerin daha fazla rol almasından kaynaklandığı düşünülmüştür.
9. Hasta ile aynı evde yaşayanların tükettikleri sigara miktarları açısından oluşturulan grupların plazma kotinin düzeyleri karşılaştırıldığında, 10'dan az sigara tüketilen evdeki çocukların plazma kotinin düzeyleri 20'den fazla sigara tüketenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu da gösteriyor ki maruz kalınan sigara miktarı arttıkça risk de artmaktadır.
10. Çalışmamızda yer alan hastaların cinsiyetleri, vücut ağırlıkları, boyları, annenin ve babanın eğitim durumları plazma kotinin düzeylerinde anlamlı farklılık yaratmamıştır.
11. Çalışmada yer alan tüm hastaların plazma kotinin düzeylerine bakıldığından çocukların ÇTD maruz kalımı %72,4 olarak bulunmuştur.
12. Yaşadığı evde tütün ürünü kullanan biri olmayan, tütün dumanına son bir hafta içerisinde maruz kalmayan, arabalarında ve evlerinde tütün kullanılmayan gruptaki plazma kotinin ortalamaları da ÇTD maruz kalımı için belirlenen kesim düzeyinin üzerinde bulunmuştur. Maruz kalmadığı düşünülen gruplarda bile plazma kotinin düzeyinin İETD maruz kalım için belirlenen kesim seviyesinin üzerinde saptanması, hastaların tütün dumanına maruz kalımları değerlendirilirken sadece anket sorularına verilen cevapların değil ek olarak plazma kotinin düzeylerinin de rutin olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.
13. Tütün dumanı maruz kalımının objektif bir belirteci olan plazma kotinin düzeyleri ölçülerek hastaların gerçek maruz kalımları ortaya konmalı, hekimlerin ve ailelerin bu konudaki farkındalıkları arttırılmalıdır.
14. Yaş ile kotinin düzeyi arasında negatif yönlü düşük büyüklükte istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun nedeni yaşı küçük olan çocukların kapalı alanlarda daha fazla zaman geçirmeleri, daha yüksek solunum sayısına sahip olmaları, oral dönemde olmaları olduğu düşünülmektedir.

15. Araştırmamızda plazma kotinin değerleri önceki araştırmalarda saptananlardan çok daha yüksek olarak saptanmıştır. Yapılacak ileri çalışmalarla ÇTD maruz kalımı için Türk çocuklarına özgü bir kesim değerinin belirlenmesi uygun olacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Jinot J, Bayard SP. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders: Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development. 1992.
2. Jaakkola M, Jaakkola J. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. European Respiratory Journal. 1997;10(10):2384-97.
3. Hein HO, Suadicani P, Skov P, Gyntelberg F. Indoor dust exposure: an unnoticed aspect of involuntary smoking. Archives of Environmental Health: An International Journal. 1991;46(2):98-101.
4. Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, Sherrod C, Matt GE, Hovell MF, et al. Beliefs about the health effects of "thirdhand" smoke and home smoking bans. Pediatrics. 2009;123(1):e74-e9.
5. Matt GE, Quintana PJ, Destaillats H, Gundel LA, Sleiman M, Singer BC, et al. Thirdhand tobacco smoke: emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda. Environmental health perspectives. 2011;119(9):1218-26.
6. Health UDo, Services H. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2014.
7. Health UDo, Services H. The health consequences of involuntary smoking, 1986.
8. Hwang S-H, Hwang JH, Moon JS, Lee D-H. Environmental tobacco smoke and children's health. Korean journal of pediatrics. 2012;55(2):35.
9. Assessment CEPAOoEHH. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: The Office; 1997.
10. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. Journal of translational medicine. 2018;16(1):1-13.
11. Martinez S, Garcia-Meric P, Millet V, Aymeric-Ponsonnet M, Alagha K, Dubus J-C. Tobacco smoke in infants with bronchopulmonary dysplasia. European journal of pediatrics. 2015;174(7):943-8.

12. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2009;123(6):1562-73.

13. Kopp BT, Ortega-García JA, Sadreameli SC, Wellmerling J, Cormet-Boyaka E, Thompson R, et al. The impact of secondhand smoke exposure on children with cystic fibrosis: a review. International journal of environmental research and public health. 2016;13(10):1003.

14. Verma A, Clough D, McKenna D, Dodd M, Webb AK. Smoking and cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine. 2001;94(40_suppl):29-34.

15. Kuehni CE, Barben J. Protecting children from second-hand smoke. Eur Respiratory Soc; 2015.

16. Kovesi T, Corey M, Levison H. Passive smoking and lung function in cystic fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1993;148(5):1266-71.

17. Kopp BT, Sarzynski L, Khalfoun S, Hayes Jr D, Thompson R, Nicholson L, et al. Detrimental effects of secondhand smoke exposure on infants with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2015;50(1):25-34.

18. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. The Journal of pediatrics. 1979;95(5):819-23.

19. TAŞDEMİR ZA. Tütün Ürünleri. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2016; 4 (1): 27-31

20. Roffo AH. Krebserzeugendes benzpyren, gewonnen aus tabakteer. Zeitschrift für Krebsforschung. 1939;49(5):588-97.

21. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. Therapeutic drug monitoring. 2009;31(1):14.

22. Jacob III P, Benowitz NL, Destaillats H, Gundel L, Hang B, Martins-Green M, et al. Thirdhand smoke: new evidence, challenges, and future directions. Chemical research in toxicology. 2017;30(1):270-94.

23. Matt GE, Quintana PJ, Zakarian JM, Hoh E, Hovell MF, Mahabee-Gittens M, et al. When smokers quit: exposure to nicotine and carcinogens persists from thirdhand smoke pollution. Tobacco control. 2017;26(5):548-56.

24. Organization WH, editor Adoption of the guidelines for implementation of Article 8. World Health Organization, Conference of the Parties to the WHO Framework

Convention on Tobacco Control, second session, decision FCTC/COP2 (7) http://www whoint/gb/fctc/PDF/cop2/FCTC_COP2_DIV9-en pdf (accessed 12 Jan 2009).

25. Organization WH, Control RfIT. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package: World Health Organization; 2008.

26. Kaufman N, Yach D. Tobacco control: challenges and prospects. Bulletin of the World Health Organization. 2000;78(7):867.

27. Organization WH. World health statistics 2010: World Health Organization; 2010.

28. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün kontrolü. Toraks dergisi. 2006;7(1):51-64.

29. Bülteni TTH. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012: Ön sonuçları http://www. tuik. gov. tr/PreHaberBultenleri. do id= 13142. Erişim tarihi Haziran 24.

30. Mbulo L, Palipudi KM, Andes L, Morton J, Bashir R, Fouad H, et al. Secondhand smoke exposure at home among one billion children in 21 countries: findings from the Global Adult Tobacco Survey (GATS). Tobacco control. 2016;25(e2):e95-e100.

31. Oberg M, Jaakkola M, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet.61388-8.

32. Yousuf H, Hofstra M, Tijssen J, Leenen B, Lindemans JW, van Rossum A, et al. Estimated Worldwide Mortality Attributed to Secondhand Tobacco Smoke Exposure, 1990-2016. JAMA network open. 2020;3(3):e201177-e.

33. Warren CW, Jones NR, Asma S. Global youth tobacco surveillance, 2000--2007. 2008.

34. Homa DM, Neff LJ, King BA, Caraballo RS, Bunnell RE, Babb SD, et al. Vital signs: disparities in nonsmokers' exposure to secondhand smoke—United States, 1999–2012. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2015;64(4):103.

35. Ho SY, Wang MP, Lo WS, Mak KK, Lai HK, Thomas GN, et al. Comprehensive smoke-free legislation and displacement of smoking into the homes of young children in Hong Kong. Tobacco Control. 2010;19(2):129-33.

36. Jarvis MJ, Feyerabend C. Recent trends in children's exposure to second-hand smoke in England: cotinine evidence from the Health Survey for England. Addiction. 2015;110(9):1484-92.

37. Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens in the nasopharynx of healthy and otitis media—prone children and their smoking and nonsmoking parents. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2008;117(10):727-30.

38. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. The lancet. 2011;377(9760):139-46.

39. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. Thorax. 1997;52(12):1081-94.

40. Health UDo, Services H. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2006.

41. Maedel C, Kainz K, Frischer T, Reinweber M, Zacharasiewicz A. Increased severity of respiratory syncytial virus airway infection due to passive smoke exposure. Pediatric pulmonology. 2018;53(9):1299-306.

42. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. Thorax. 1997;52(10):905.

43. Colley J, Holland W, Corkhill R. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. The Lancet. 1974;304(7888):1031-4.

44. Levy DE, Winickoff JP, Rigotti NA. School absenteeism among children living with smokers. Pediatrics. 2011;128(4):650-6.

45. Tsimoyianis GV, Jacobson MS, Feldman JG, Antonio-Santiago MT, Clutarlo BC, Nussbaum M, et al. Reduction in pulmonary function and increased frequency of cough associated with passive smoking in teenage athletes. Pediatrics. 1987;80(1):32-6.

46. Collaco JM, Vanscoy L, Bremer L, McDougal K, Blackman SM, Bowers A, et al. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease. Jama. 2008;299(4):417-24.

47. Martins-Green M, Adhami N, Frankos M, Valdez M, Goodwin B, Lyubovitsky J, et al. Cigarette Smoke Toxins Deposited on Surfaces: Implications for Human Health. PLOS ONE. 2014;9(1):e86391.

48. Woodward A, AL-DELAIMY W. Measures of exposure to environmental tobacco smoke: validity, precision, and relevance. Annals of the New York Academy of Sciences. 1999;895(1):156-72.

49. Organization WH. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. Geneva: WHO; 2001.

50. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. American journal of public health. 1994;84(7):1086-93.

51. Becoña E, Vazquez FL. Self-reported smoking and measurement of expired air carbon monoxide in a clinical treatment. Psychological Reports. 1998;83(1):316-8.

52. Hymowitz N, Cummings KM, Hyland A, Lynn WR, Pechacek TF, Hartwell TD. Predictors of smoking cessation in a cohort of adult smokers followed for five years. Tobacco control. 1997;6(suppl 2):S57.

53. Emmons KM, Abrams DB, Marshall R, Marcus BH, Kane M, Novotny TE, et al. An evaluation of the relationship between self-report and biochemical measures of environmental tobacco smoke exposure. Preventive medicine. 1994;23(1):35-9.

54. Dove MS, Dockery DW, Connolly GN. Smoke-free air laws and secondhand smoke exposure among nonsmoking youth. Pediatrics. 2010;126(1):80-7.

55. Akhtar PC, Haw SJ, Currie DB, Zachary R, Currie CE. Smoking restrictions in the home and secondhand smoke exposure among primary schoolchildren before and after introduction of the Scottish smoke-free legislation. Tobacco Control. 2009;18(5):409-15.

56. Nafstad P, Botten G, HAGEN JA, ZAHLSEN K, Nilsen OG, Silsand T, et al. Comparison of three methods for estimating environmental tobacco smoke exposure among children aged between 12 and 36 months. International Journal of Epidemiology. 1995;24(1):88-94.

57. Jurado D, Muñoz C, Luna JDD, Fernández-Crehuet M. Environmental tobacco smoke exposure in children: parental perception of smokiness at home and other factors associated with urinary cotinine in preschool children. Journal of exposure science & environmental epidemiology. 2004;14(4):330-6.

58. Seifert JA, Ross CA, Norris JM. Validation of a five-question survey to assess a child's exposure to environmental tobacco smoke. Annals of epidemiology. 2002;12(4):273-7.

59. Callais F, Momas I, Roche D, Gauvin S, Reungoat P, Zmirou D. Questionnaire or objective assessment for studying exposure to tobacco smoke among asthmatic and healthy children: The French VESTA Study. Preventive medicine. 2003;36(1):108-13.

60. Stevens KR, Muñoz LR. Cigarette smoking: Evidence to guide measurement. Research in nursing & health. 2004;27(4):281-92.

61. Perezstable EJ, Benowitz NL, Marin G. Is serum cotinine a better measure of cigarette-smoking than self-report? Preventive medicine. 1995;24(2):171-9.

62. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. Epidemiologic reviews. 1996;18(2):188-204.

63. Mannino DM, Caraballo R, Benowitz N, Repace J. Predictors of cotinine levels in US children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Chest. 2001;120(3):718-24.

64. Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Goodman KE, Feyerabend C, et al. What determines levels of passive smoking in children with asthma? Thorax. 1997;52(9):766-9.

65. Preston AM, Ramos LJ, Calderon C, Sahai H. Exposure of Puerto Rican children to environmental tobacco smoke. Preventive Medicine. 1997;26(1):1-7.

66. Kohler E, Sollichl V, Schuster R, Thal W. Passive smoke exposure in infants and children with respiratory tract diseases. Human & experimental toxicology. 1999;18(4):212-7.

67. Dempsey D, Jacob III P, Benowitz NL. Nicotine metabolism and elimination kinetics in newborns. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2000;67(5):458-65.

68. Lee P. Relation of urinary cotinine concentrations to cigarette smoking and to exposure to other people's smoke. Thorax. 1991;46(4):274.

69. Ogden MW, Morgan WT, Heavner DL, Davis RA, Steichen TJ. National incidence of smoking and misclassification among the US married female population. Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50(3):253-63.

70. Avila-Tang E, Al-Delaimy WK, Ashley DL, Benowitz N, Bernert JT, Kim S, et al. Assessing secondhand smoke using biological markers. Tobacco control. 2013;22(3):164-71.

71. Marano C, Schober SE, Brody DJ, Zhang C. Secondhand tobacco smoke exposure among children and adolescents: United States, 2003–2006. Pediatrics. 2009;124(5):1299-305.

72. Bernert Jr JT, McGuffey JE, Morrison MA, Pirkle JL. Comparison of serum and salivary cotinine measurements by a sensitive high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method as an indicator of exposure to tobacco smoke among smokers and nonsmokers. Journal of analytical toxicology. 2000;24(5):333-9.

73. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. EPA California. 2004.

74. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. Biomarkers. 2003;8(3-4):187-203.

75. Benkirane S, Nicolas A, Galteau M-M, Siest G. Highly sensitive immuno-assays for the determination of cotinine in serum and saliva. Comparison between RIA and an avidin-biotin ELISA. 1991.

76. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. New England Journal of Medicine. 1967;276(7):357-68.

77. Kair L, Leonard DT, Anderson JDM. Bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics in Review. 2012;33(6):255-63.

78. Coalson JJ, editor Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. Seminars in neonatology; Elsevier. 2003.

79. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. Pediatrics. 2009;123(4):1124-31.

80. De Paepe ME, Patel C, Tsai A, Gundavarapu S, Mao Q. Endoglin (CD105) up-regulation in pulmonary microvasculature of ventilated preterm infants. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;178(2):180-7.

81. Van Marter LJ, editor Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2009: Elsevier.

82. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. Neonatology. 2011;99(2):112-7.

83. Yurdakök M, Özkan BH, Kültürsay N, Sekreter G. TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ. 2009.

84. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatric research. 1999;46(6):641.

85. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(7):1723-9.

86. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. New England Journal of Medicine. 2007;357(19):1946-55.

87. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. Thorax. 2009;64(5):405-10.

88. Northway Jr WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. New England Journal of Medicine. 1990;323(26):1793-9.

89. Özlü TP. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı İstanbul İstanbul Tıp Kitabevi. 2010:813-7.

90. Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. Cystic fibrosis. 2007;3:21-45.

91. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. New England Journal of Medicine. 2015;372(4):351-62.

92. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis· 1: epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.

93. Balfour-Lynn I, Elborn JS. Respiratory disease: infection. Cystic fibrosis. 2007:137-58.

94. Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, Chan F, Robinson TE. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. Chest. 2003;123(5):1655-63.

95. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant Staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis. Jama. 2010;303(23):2386-92.

96. Döring G, Hoiby N, Group CS. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. Journal of Cystic fibrosis. 2004;3(2):67-91.

97. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı Ve Tedavi Rehberi. Turk Thorac J. 2011;12(2):1-140.

98. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. British medical bulletin. 2009;89(1):93-110.

99. Martiniano SL, Nick JA, Daley CL. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis. Clinics in chest medicine. 2016;37(1):83-96.

100. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2003;11(1):41-4.

101. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children: Elsevier; 2019. p. 769-76. e2.

102. Döring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. Jornal de pediatria. 2008;84(1):1-3.

103. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. The Journal of pediatrics. 2008;153(2):S4-S14.

104. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. The Journal of pediatrics. 2017;181:S4-S15. e1.

105. McCallum GB, Binks MJ. The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents. Frontiers in pediatrics. 2017;5:27.

106. Goyal V, Grimwood K, Masters I, Marchant J, Chang A. State of the art: pediatric bronchiectasis. Pediatr Pulmonol. 2016;51(5):450-69.

107. Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(9):715-26.

108. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. The Lancet. 2018;392(10150):866-79.

109. Fakhoury K, Kanu A, Mallory GB, Hoppin AG. Causes of bronchiectasis in children. UpToDate; 2013.

110. Nikolaizik W, Warner J. Aetiology of chronic suppurative lung disease. Archives of disease in childhood. 1994;70(2):141-2.

111. Edwards E, Metcalfe R, Milne D, Thompson J, Byrnes C. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships. Pediatric pulmonology. 2003;36(2):87-93.

112. Santamaria F, Montella S, Pifferi M, Ragazzo V, De Stefano S, De Paulis N, et al. A descriptive study of non-cystic fibrosis bronchiectasis in a pediatric population from central and southern Italy. Respiration. 2009;77(2):160-5.

113. Singleton R, Morris A, Redding G, Poll J, Holck P, Martinez P, et al. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses. Pediatric pulmonology. 2000;29(3):182-7.

114. Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. BMC pediatrics. 2014;14(1):299.

115. Valery PC, Torzillo PJ, Mulholland K, Boyce NC, Purdie DM, Chang AB. Hospital-based case-control study of bronchiectasis in indigenous children in Central Australia. The Pediatric infectious disease journal. 2004;23(10):902-8.

116. Colom AJ, Teper AM. Bronquiolitis obliterante posinfecciosa. Archivos argentinos de pediatría. 2009;107(2):160-7.

117. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. Chest. 2001;120(4):1101-6.

118. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG, Aguiar Á. Pos-infectious bronchiolitis obliterans in children. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). 2007;13(4):495-509.

119. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. Clinics in chest medicine. 1993;14(4):611-22.

120. Smith K, Fan L. Insights into post-infectious bronchiolitis obliterans in children. BMJ Publishing Group Ltd; 2006.

121. Nicod LP. Mechanisms of airway obliteration after lung transplantation. Proceedings of the American Thoracic Society. 2006;3(5):444-9.

122. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. Pediatric pulmonology. 2005;39(3):193-208.

123. Yu J. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. Korean journal of pediatrics. 2015;58(12):459.

124. Mauad T, Dolhnikoff M. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. Pediatric pulmonology. 2002;33(6):466-74.

125. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. Thorax. 2006;61(6):503-6.

126. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. Paediatric respiratory reviews. 2002;3(4):298-302.

127. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. Current opinion in pediatrics. 2008;20(3):272-8.

128. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation. 2011;17(7):1072-8.

129. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, Porto NdS, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. Pediatric pulmonology. 2000;29(5):341-50.

130. Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. International journal of hematology. 2011;93(3):375-82.

131. Ditschkowski M, Elmaagacli A, Koldehoff M, Gromke T, Trenschel R, Beelen D. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic SCT: further insight—new perspectives?, Bone marrow transplantation. 2013;48(9):1224-9.

132. Gleeson K, Maxwell SL, Eggli DF. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. Chest. 1997;111(5):1266-72.

133. Das S, Boesch RP. Aspiration due to swallowing dysfunction in children. 2016.

134. Willig T, Paulus J, Saint JL, Beon C, Navarro J. Swallowing problems in neuromuscular disorders. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1994;75(11):1175-81.

135. Gewolb IH, Vice FL. Abnormalities in the coordination of respiration and swallow in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Developmental Medicine & Child Neurology. 2006;48(7):595-9.

136. Kelly BN, Huckabee M-L, Jones RD, Frampton CM. The early impact of feeding on infant breathing–swallowing coordination. Respiratory physiology & neurobiology. 2007;156(2):147-53.

137. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. Am Acad Pediatrics; 2011.

138. Lefton-Greif MA, Carroll JL, Loughlin GM. Long-term follow-up of oropharyngeal dysphagia in children without apparent risk factors. Pediatric pulmonology. 2006;41(11):1040-8.

139. Sheikh S, Allen E, Shell R, Hruschak J, Iram D, Castile R, et al. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. Chest. 2001;120(4):1190-5.

140. Kasırga E, Gülen F. Çocuklarda Gastroözofageal Reflü Hastalığının Solunum Yolu Belirtileri ve Tanısı, The Journal of Pediatric Research 2014;1(4):180-8.

141. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2000;154(2):190-4.

142. Duncan DR, Mitchell PD, Larson K, Rosen RL. Presenting signs and symptoms do not predict aspiration risk in children. The Journal of pediatrics. 2018;201:141-6.

143. Weir K, McMahon S, Barry L, Masters IB, Chang AB. Clinical signs and symptoms of oropharyngeal aspiration and dysphagia in children. European Respiratory Journal. 2009;33(3):604-11.

144. Strychowsky JE, Dodrill P, Moritz E, Perez J, Rahbar R. Swallowing dysfunction among patients with laryngeal cleft: more than just aspiration?, International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2016;82:38-42.

145. Velayutham P, Irace AL, Kawai K, Dodrill P, Perez J, Londahl M, et al. Silent aspiration: who is at risk?, The Laryngoscope. 2018;128(8):1952-7.

146. Piccione JC, McPhail GL, Fenchel MC, Brody AS, Boesch RP. Bronchiectasis in chronic pulmonary aspiration: risk factors and clinical implications. Pediatric pulmonology. 2012;47(5):447-52.

147. Tanaka N, Nohara K, Ueda A, Katayama T, Ushio M, Fujii N, et al. Effect of aspiration on the lungs in children: a comparison using chest computed tomography findings. BMC pediatrics. 2019;19(1):162.

148. Downing TE, Sporn TA, Bollinger RR, Davis RD, Parker W, Lin SS. Pulmonary histopathology in an experimental model of chronic aspiration is independent of acidity. Experimental Biology and Medicine. 2008;233(10):1202-12.

149. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. Pediatrics. 2006;117(5):e817-e20.

150. Duncan DR, Mitchell PD, Larson K, McSweeney ME, Rosen RL. Association of proton pump inhibitors with hospitalization risk in children with oropharyngeal dysphagia. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2018;144(12):1116-24.

151. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. The Journal of pediatrics. 2009;154(4):514-20. e4.

152. Hurley BP, Jugo RH, Snow RF, Samuels TL, Yonker LM, Mou H, et al. Pepsin triggers neutrophil migration across acid damaged lung epithelium. Scientific reports. 2019;9(1):1-15.

153. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. Otolaryngology--Head and Neck Surgery. 2009;141(5):559-63.

154. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. The Laryngoscope. 2007;117(6):1036-9.

155. Rossi U, Owens C. The radiology of chronic lung disease in children. Archives of disease in childhood. 2005;90(6):601-7.

156. Cielo CM, Marcus CL. Central hypoventilation syndromes. Sleep medicine clinics. 2014;9(1):105-18.

157. Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. Paediatric respiratory reviews. 2004;5(3):182-9.

158. Praud J-P, Redding GJ. Chest wall and respiratory muscle disorders. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children: Elsevier; 2019. p. 1044-61. e2.

159. Arens R, Muzumdar H. Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. Paediatric respiratory reviews. 2010;11(1):24-30.

160. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2008;87(6):461-7.

161. Hoque R. Sleep-disordered breathing in Duchenne muscular dystrophy: an assessment of the literature. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2016;12(6):905-11.

162. Sawnani H, Thampratankul L, Szczesniak RD, Fenchel MC, Simakajornboon N. Sleep disordered breathing in young boys with Duchenne muscular dystrophy. The Journal of pediatrics. 2015;166(3):640-5. e1.

163. Nozoe KT, Moreira GA, Tolino JRC, Pradella-Hallinan M, Tufik S, Andersen ML. The sleep characteristics in symptomatic patients with Duchenne muscular dystrophy. Sleep and Breathing. 2015;19(3):1051-6.

164. Tal A, Maor E, Bar-Ziv J, Gorodischer R. Fatal desquamative interstitial pneumonia in three infants siblings. The Journal of pediatrics. 1984;104(6):873-6.

165. Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. Pediatric and Developmental Pathology. 2009;12(6):421-37.

166. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;176(11):1120-8.

167. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. Pediatric pulmonology. 2005;40(2):157-65.

168. Canakis A-M, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(11):1557-65.

169. Eulmesekian P, Cutz E, Parvez B, Bohn D, Adatia I. Alveolar capillary dysplasia: a six-year single center experience. Journal of perinatal medicine. 2005;33(4):347-52.

170. Deterding R, Evaluating infants and children with interstitial lung disease. Seminars in respiratory and critical care medicine; New York, 2007.

171. Van Hook K, Brody A, Deterding R, Fan L, Young L, editors. Evaluation of a definition of children's interstitial lung disease (chILD) syndrome. Proc Am Thorac Soc; 2006.

172. Deterding R. New Concepts in Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children: Elsevier; 2019. p. 813-6. e2.

173. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and

management of childhood interstitial lung disease in infancy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(3):376-94.

174. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. Pediatrics. 1998;101(1):82-5.

175. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997;156(3):939-42.

176. Sondheimer HM, Lung MCL, Brugman SM, Iklé DN, Fan LL, White CW. Pulmonary vascular disorders masquerading as interstitial lung disease. Pediatric pulmonology. 1995;20(5):284-8.

177. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, Wagner BD, Young LR, Deutsch GH, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. American Journal of Roentgenology. 2010;194(1):238-44.

178. Marshall H, Horsley A, Taylor CJ, Smith L, Hughes D, Horn FC, et al. Detection of early subclinical lung disease in children with cystic fibrosis by lung ventilation imaging with hyperpolarised gas MRI. Thorax. 2017;72(8):760-2.

179. Nogee LM. Genetic basis of children's interstitial lung disease. Pediatric allergy, immunology, and pulmonology. 2010;23(1):15-24.

180. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA, Chatfield BA, Cohen AH, Rothenberg SS. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. The Journal of pediatrics. 1997;131(4):565-9.

181. Bush A, Chitty L, Harcourt J, Hewitt RJ, Nicholson AG. Congenital lung disease. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children: Elsevier; 2019. p. 289-337. e8.

182. Stocker J. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology. 2002;41(2):424-31.

183. Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, Stafford PW, Ruchelli ED, Adzick NS. Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. Journal of pediatric surgery. 1997;32(7):986-90.

184. Zeidan S, Hery G, Lacroix F, Gorincour G, Potier A, Dubus JC, et al. Intralobar sequestration associated with cystic adenomatoid malformation: diagnostic and thoracoscopic pitfalls. Surgical endoscopy. 2009;23(8):1750-3.

185. Bush A. Rare lung diseases: congenital malformations. The Indian Journal of Pediatrics. 2015;82(9):833-40.

186. Rea G, Sezen CB. Chest wall deformities. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020.

187. Sarper A. Demircan A. Konjenital göğüs duvarı anomalileri. Göğüs cerrahisi Ankara: Sim Matbaacılık. 2003:701-24.

188. Blanco FC, Elliott ST, Sandler AD, editors. Management of congenital chest wall deformities. Seminars in plastic surgery; Thieme Medical Publishers, 2011.

189. OTO Ö, HAZAN E, AÇIKEL Ü, ERTÜRK M, SİLİSTRELİ E, KAZAZ H. Ravitch Operasyonu Deneyimlerimiz. Türk Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Dergisi. 1998;6:357-61.

190. Aronson DC, Bosgraaf RP, Merz E-M, van Steenwijk RP, van Aalderen WM, van Baren R. Lung function after the minimal invasive pectus excavatum repair (Nuss procedure). World journal of surgery. 2007;31(7):1518-22.

191. Kaguraoka H, Ohnuki T, Itaoka T, Kei J, Yokoyama M, Nitta S. Degree of severity of pectus excavatum and pulmonary function in preoperative and postoperative periods. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1992;104(5):1483-8.

192. Koumbourlis AC, Stolar CJ. Lung growth and function in children and adolescents with idiopathic pectus excavatum. Pediatric pulmonology. 2004;38(4):339-43.

193. Yüksel M, Yıldızeli B, Yüksel M, Kalaycı G. Göğüs duvarı deformiteleri, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.

194. AKKAŞ Y, PERİ NG, KOÇER B, GÜLBAHAR G, AKSAKAL FNB. The prevalence of chest wall deformity in Turkish children. Turkish Journal of Medical Sciences. 2018;48(6):1200-6.

195. Walner DL, Loewen MS, Kimura RE. Neonatal subglottic stenosis—incidence and trends. The Laryngoscope. 2001;111(1):48-51.

196. Jagpal N, Shabbir N. Subglottic Stenosis. StatPearls [Internet]. 2020.

197. Shiohama T, Fujii K, Shimizu K, Ohashi H, Takatani T, Okamoto N, et al. Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome. Congenital anomalies. 2018;58(3):102-4.

198. Axtell AL, Mathisen DJ. Idiopathic subglottic stenosis: techniques and results. Annals of cardiothoracic surgery. 2018;7(2):299.

199. Hanlon K, Boesch RP, Jacobs I. Subglottic stenosis. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2018;48(4):129-35.

200. Hoetzenecker K, Schweiger T, Klepetko W. Idiopathic Progressive Subglottic Stenosis: Surgical Techniques. Zentralblatt fur Chirurgie. 2016;141:S12-7.

201. Ajose-Popoola O, Su E, Hamamoto A, Wang A, Jing JC, Nguyen TD, et al. Diagnosis of subglottic stenosis in a rabbit model using long-range optical coherence tomography. The Laryngoscope. 2017;127(1):64-9.

202. Abdullah A, Alrabiah A, Habib SS, Aljathlany Y, Aljasser A, Bukhari M, et al. The value of spirometry in subglottic stenosis. Ear, Nose & Throat Journal. 2019;98(2):98-101.

203. Feinstein AJ, Goel A, Raghavan G, Long J, Chhetri DK, Berke GS, et al. Endoscopic management of subglottic stenosis. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2017;143(5):500-5.

204. Shabani S, Hoffman MR, Brand WT, Dailey SH. Endoscopic management of idiopathic subglottic stenosis: factors affecting inter-dilation interval. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2017;126(2):96-102.

205. Guarisco JL, Yang CJ. Balloon dilation in the management of severe airway stenosis in children and adolescents. Journal of Pediatric Surgery. 2013;48(8):1676-81.

206. Loughlin G, Brouillette R, Brooke L, Carroll J, Chipps B, England S, et al. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1996;153(2):866-78.

207. KARADAĞ M. Dünyada ve Türkiye'de Uyku Çalışmaları, Tarihçe. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları-Özel Konular. 2008;1(1):1-4.

208. EVLİCE AT. Obstrüktif uyku apne sendromu. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2012;21(2):134-50.

209. Hill W. On some causes of backwardness and stupidity in children: and the relife of these symptoms in some instances by naso-pharyngeal scarifications. British Medical Journal. 1889;2(1500):711.

210. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation—a Pickwickian syndrome. The American journal of medicine. 1956;21(5):811-8.

211. Sebahat G. YENİ UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI (ICSD-3): ICSD-3 İLE UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI SINIFLAMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.8(31):23-31.

212. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. Chest. 2014;146(5):1387-94.

213. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: an epidemiologic study of lower limit of prevalence. Chest. 1995;107(4):963-6.

214. Shine NP, Coates HL, Lannigan FJ. Obstructive sleep apnea, morbid obesity, and adenotonsillar surgery: a review of the literature. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2005;69(11):1475-82.

215. Schlaud M, Urschitz MS, Urschitz-Duprat PM, Poets CF. The German study on sleep-disordered breathing in primary school children: epidemiological approach, representativeness of study sample, and preliminary screening results. Paediatric and perinatal epidemiology. 2004;18(6):431-40.

216. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. Chest. 2003;124(1):196-203.

217. Obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Dergisi. 2012;13.

218. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Archives of internal medicine. 1994;154(19):2219-24.

219. Chi L, Comyn F-L, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, et al. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. Sleep. 2014;37(10):1689-98.

220. Ward SLD, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in infants and young children. Journal of clinical neurophysiology. 1996;13(3):198-207.

221. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Sleep medicine reviews. 2005;9(2):131-40.

222. Singer LP, Saenger P. Complications of pediatric obstructive sleep apnea. Otolaryngologic clinics of North America. 1990;23(4):665-76.

223. Baxter JD, Dunbar JS. LXXVI tracheomalacia. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 1963;72(4):1013-23.

224. Burden RJ, Shann F, Butt W, Ditchfield M. Tracheobronchial malacia and stenosis in children in intensive care: bronchograms help to predict oucome. Thorax. 1999;54(6):511-7.

225. Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. European journal of respiratory diseases. 1982;63(5):380-7.

226. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. Chest. 2005;127(3):984-1005.

227. Wailoo M, Emery J. The trachea in children with tracheo-oesophageal fistula. Histopathology. 1979;3(4):329-38.

228. Filler RM, Messineo A, Vinograd I. Severe tracheomalacia associated with esophageal atresia: results of surgical treatment. Journal of pediatric surgery. 1992;27(8):1136-41.

229. Blair G, Cohen R, Filler R. Treatment of tracheomalacia: eight years' experience. Journal of pediatric surgery. 1986;21(9):781-5.

230. De Lorimier A. Respiratory problems related to the airway and lung. Pediatric surgery. 1998.

231. Landry AM, Thompson DM. Laryngomalacia: disease presentation, spectrum, and management. International journal of pediatrics. 2012.

232. Olgun Y, Özay H, Çakır A, Erdağ TK. Laryngomalacia: Our Clinical Experience. Turkish Archives of Otorhinolaryngology. 2016;54(4):150.

233. Thompson DM. Abnormal sensorimotor integrative function of the larynx in congenital laryngomalacia: a new theory of etiology. The Laryngoscope. 2007;117(S114):1-33.

234. Carter J, Rahbar R, Brigger M, Chan K, Cheng A, Daniel SJ, et al. International Pediatric ORL Group (IPOG) laryngomalacia consensus recommendations. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2016;86:256-61.

235. Kay DJ, Goldsmith AJ. Laryngomalacia: a classification system and surgical treatment strategy. Ear, nose & throat journal. 2006;85(5):328-36.

236. Richter GT, Thompson DM. The surgical management of laryngomalacia. Otolaryngologic Clinics of North America. 2008;41(5):837-64.

237. Isaacson GC, Friedman E. Congenital anomalies of the larynx. UpToDate. 2018.

238. McCaffer C, Blackmore K, Flood L. Laryngomalacia: is there an evidence base for management?, The Journal of Laryngology & Otology. 2017;131(11):946-54.

239. Sanders DB, Emerson J, Ren CL, Schechter MS, Gibson RL, Morgan W, et al. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age six to seven years in young children with cystic fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2015;12(8):1170-6.

240. Ren CL, Rosenfeld M, Mayer OH, Davis SD, Kloster M, Castile RG, et al. Analysis of the associations between lung function and clinical features in preschool children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2012;47(6):574-81.

241. Karakoç F, Dağlı E, Kut A, Pamukçu A. Çocuklarda pasif sigaraya maruziyetin serum kotinin düzeyi ile değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 1998;7(2):77-82.

242. Brody DJ, Lu Z, Tsai J. Secondhand smoke exposure among nonsmoking youth: United States, 2013–2016. 2019.

243. Collaco JM, Aherrera AD, Breysse PN, Winickoff JP, Klein JD, McGrath-Morrow SA. Hair nicotine levels in children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2015;135(3):e678-e86.

244. Pattishall EN, Strope GL, Etzel RA, Helms RW, Haley NJ, Denny FW. Serum cotinine as a measure of tobacco smoke exposure in children. American Journal of Diseases of Children. 1985;139(11):1101-4.

245. Jarvis M, Russell M, Feyerabend C, Eiser J, Morgan M, Gammage P, et al. Passive exposure to tobacco smoke: saliva cotinine concentrations in a representative population sample of non-smoking schoolchildren. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291(6500):927-9.

246. Çınar N, Topal S, Altınkaynak S. Gebelikte sigara kullanımı ve pasif içiciliğin fetüs ve yenidoğan sağlığı üzerine etkileri. Journal of Human Rhythm. 2015;1(2):52-7.

247. Gunay F, Cullas Ilarslan NE, Bakar-Ates F, Deniz K, Kadioglu YK, Kiran S, et al. Evaluation of hair cotinine and toxic metal levels in children who were exposed to tobacco smoke. Pediatric pulmonology. 2020;55(4):1012-9.

248. Clark S, Warner J, Dean T. Passive smoking amongst asthmatic children. Questionnaire or objective assessment? Clinical & Experimental Allergy. 1994;24(3):276-80.

249. Derauf C, Katz AR, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. American Journal of Epidemiology. 2003;158(7):705-9.

250. Benowitz NL, Bernert JT, Caraballo RS, Holiday DB, Wang J. Optimal serum cotinine levels for distinguishing cigarette smokers and nonsmokers within different racial/ethnic groups in the United States between 1999 and 2004. American journal of epidemiology. 2009;169(2):236-48.