

PREMATÜRE OLGULARIN OKUL ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDEKİ AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ

Gül ÖZKAYA*, Gülay CAN*, Asuman ÇOBAN*, Işık YALÇIN**

ÖZET

Bu çalışma prematüre doğum öyküsü olan çocukların uzun süreli akciğer sekellerini belirlemek ve bronşial hiperreaktivite varlığını saptamak, bunların nedenlerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim dalında 1985-1989 yılları arasında izlenen, doğum tartısı <2000 gr., gestasyon yaşı <37 hafta olan 27 prematüre olgu grubu ile gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubunu ise ilköğretim taramalarında seçilen, miadında doğum öyküsü olan, yaşları 6-10 yaş arasında dağılım gösteren 24 sağlıklı çocuk oluşturmuştur. Bronş hiperreaktivitesini saptamak için tüm olgulara spirometri ile akciğer fonksiyon testleri ve 6 dakika hızlı koşu şeklinde uygulanan egzersiz provokasyon testi uygulanmıştır. 27 prematüre olgu grubunun hiçbirinde neonatal solunum hastalığı olmayıp solunum desteği ihtiyacı duyulmamıştır. Çalışmamızda prematüre olgularımızın zorlu vital kapasiteleri korunurken zorlu ekspiratuar akım indeksleri daha düşük bulunmuştur. Prematüre olgularımızda FEF25-75, FEF25, FEF50, FEF75 ve PEF değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Risk faktörleri arasında prematüre doğum, kız cinsiyet, atopi, çevresel etkiler (annenin hamilelikte sigara içimi) önemli etkenler olarak gösterilmiştir. BHR ise prematüre olgu grubunda %22, kontrol grubunda ise %4 oranında saptanmıştır. BHR prematüre olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla oranda bulunmuştur.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda prematüre olgu grubunun kontrol grubuna oranla havayolu fonksiyonlarının azaldığı gözlenmiştir. En önemli risk faktörünün prematüre doğum olduğu belirtilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematüre, akciğer fonksiyon testleri, bronşial hiperreaktivite.

SUMMARY

Lung function tests and bronchial hyperreactivity of premature cases at the school age. This study was planned with objective of determining long lasting lung sequela and existence of bronchial hyperreactivity in children with premature birth history and investigating their causes.

The study was carried out at neonatology division of pediatry department at İstanbul University Medicine Faculty through observation of 27 premature case group with birth weight below 2000 grams and gestation age under 37 months between 1985 and 1989. The control group was composed of 24 healthy children at the ages ranging from 6 and 10 years old who were born mature. In order to determine bronchial hyperreactivity, lung function test with spirometer and exercise provocation test in the form of fast run for 6 minutes were applied to all cases.

Neither neonatal respiration illness was observed nor respiration support was needed in any of the 27 premature case group. During our study, it was noted that while forced vital capacity of our premature cases was preserved, their forced expiratory flow indexes were found low. The FEF 25-75, FEF 25, FEF50, FEF 75 and PEF values of our premature cases were found to be significantly low compared to the control group ($p<0.05$). Among the risk factors, premature birth, female sex, atopy and environmental influences (smoking during pregnancy) were pointed out as important. BHR was detected at the rate of 22% in the premature case group versus 4% in the control group. Despite being statistically insignificant, the BHR was detected at a higher rate in the premature case group than in the control group.

In conclusion, it was observed that airway function of the premature case group diminished in comparison with the control group in our study. The most important risk factor was designated as premature birth.

Key words: Premature, lung function tests, bronchial hyperreactivity

Mecmuaya geldiği tarih: 24.10.2002

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

GİRİŞ

Prematürelerin akciğer fonksiyonları ile ilgili ileri yaşam sonuçları tartışma konusudur. Bazı çalışmalar (25) okul çağında tamamen normal akciğer fonksiyonları varlığını gösterirken diğerleri daha duyarlı testler ile bazı patolojilerin varlığını bildirmiştir (9,22).

Chan ve arkadaşları (7) yenidoğan solunum hastalıklarından bağımsız olarak düşük doğum ağırlığı ile okul çocukluğu dönemindeki hava yolu fonksiyon bozukluğu arasında yakın ilişki bulmuşlardır. Prematüreliliğin okul çocukluğu döneminde azalmış akciğer fonksiyonları için önemli neden olabileceği başka çalışmalar ile de desteklenmiştir (18,22).

Gelişmesini tamamlamamış akciğer zemininde tekrarlayan solunum yolu hastalıklarının hava yollarına zarar vererek bronş hiperreaktivitesi ve astıma neden olabileceği ileri sürülmüştür (19,22). Ayrıca cins, etnik farklılıklar, genetik özellikler, annenin sigara içimi gibi çevresel faktörlerinde bu fonksiyon bozukluğu üzerine etkisi bildirilmiştir (7,16,25,27).

Yapılan birçok çalışmada solunum güçlüğü sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD) olsun veya olmasın tüm prematürelerin havayolu hiperreaktivitesi açısından risk altında olduğu gösterilmiştir (7,8,13,18,19,22).

Bu çalışma, solunum güçlüğü bulguları olmaksızın sadece prematüre yenidoğanlarda ileri yaş döneminde bronşial hiperreaktivite varlığının olup olmadığını saptamak ve nedenlerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalında 1985-1989 yılları arasında prematüre (<37 hafta) olarak yatırılan ve izlenen 27 olgu üzerinde yapılmıştır. Bu olguların hiçbirinde neonatal solunum hastalığı olmayıp, solunum desteği

ihtiyacı duyulmamıştır. Kontrol grubunu ise ilkökul taramalarından seçilen miadında doğum öyküsü olan, yaşları 6-10 yaş arasında dağılım gösteren sağlıklı, neonatal solunum problemi, astım, tekrarlayan solunum hastalıkları öyküsü olmayan 24 olgu oluşturmuştur.

Çalışma ve kontrol grubu tablo 1'de gösterilmiştir. Ailede atopi öyküsü (egzama, astım, alerjik rinit) anamnez ile değerlendirilmiş olup hamilelik süresinde ve sonrasında evde annenin ve diğer kişilerin sigara tüketimi (>2-3 sigara/gün) belirtilmiştir.

Olguların neonatal dönemden sonraki solunum problemleri, hırıltılı solunum varlığı (wheezy), öksürük hecmeleri, bronşiolit, astım, egzama varlığı anamnez bilgileri ile değerlendirildi.

Olgulara atopi açısından laboratuvar değerlendirilmesi kapsamında içinde total IgE, spesifik IgE (inhalan ve gıda), nasal smear, deri testleri (inhalarlarla), akciğer fonksiyon testleri ve egzersizle provokasyon testleri yapıldı.

Tablo 1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Özellikleri

	Çalışma grubu n=27	Kontrol grubu n=24
Cins (K/E)	13/14	12/12
Gestasyon süresi (hafta)	33.07±2.8	Term
Dağılım	25 5/7-37	38-41
Doğum tartısı (gr)	1606±301	3270±452
Dağılım	960-2000	2500-4000
Yaş (yıl)	7.6±1.2	8.04±1.2
Dağılım	6-10	6-10
Tartı (kg)	25±5.8	26±5.7
Persantil	50-75	50
Boy (cm)	124±7	127±8
Persantil	25-50	50-75

Total IgE için immunoenzimometrik ölçüm DPC (Diagnostic Products Corporation) AlaSTAT kiti kullanılmıştır. Total IgE de 120IU/mlt üzeri değerler pozitif kabul edilmiştir ⁽¹⁴⁾.

Spesifik IgE için Rast prensibine göre hazırlanmış HYCOR spesifik IgE RIA kiti kullanılmıştır. Olgularımıza allerji laboratuvarında aynı eleman tarafından Stallergenes-Pasteur allerjen ekstraktları ile prick deri testleri uygulanarak 3 mm üzerindeki endürasyon anlamlı kabul edildi. Herhangi bir allerjiden en az bir pozitif reaksiyonu olan çocuk atopik olarak değerlendirildi ^(5,12,22).

Nasal smear Hansel boyası ile burun sekresyonundan boyama yapılarak eozinofili açısından (>%10) değerlendirildi ⁽¹¹⁾.

Akciğer fonksiyon testleri zamana bağlı akciğer volümlerini ölçebilen Model 922 spirometri ile yapıldı. Kırk sekiz saattir hiç ilaç almayan ve testten önce bir saat dinlenen çocuklarda oda sıcaklığında zorlu ekspiratuar manevra değerlendirildi. Çocuğun spirometri ile maksimal gücü uyguladığını değerlendirebilmek için test üç kez tekrarlandı. Bu değerlerin en iyisi referans standartlarla karşılaştırılarak seçildi. Vital kapasite (VC), Zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), FEV1/FVC, zirve ekspiratuar akım hızı (PEF), vital kapasitenin %25-%75 indeki zorlu ekspiratuar akım (FEF%25-%75) kaydedildi. VC, FVC, FEV1, FEV1/fFVC, PEF, referans değerlerin %80 ve üzeri, FEF25-75 için %70 ve üzeri normal kabul edildi ^(10,20,21).

Bronşial hiperreaktiviteyi saptamak için egzersiz provokasyon testi uygulanmıştı. Test kış aylarında (Kasım, Aralık, Ocak, Şubat) soğuk havada uygulanmıştır. Tüm çocuklar bahçede 6 dakika hızla koşturuldu kalp tepe atımlarının 160-180/dakika olmasına dikkat edildi. Egzersiz öncesi ve sonrası 2., 5., 10., 15. dakikalarda akciğer fonksiyon testleri

tekrarlandı. Egzersize cevap egzersiz sonrası FEV1 de bazal değere göre maksimal azalma ile değerlendirildi. FEV1 ve PEF de egzersiz öncesi bazal değere göre %10, FEF25-75 de %20 azalma anlamlı kabul edildi ^(6,20). Tüm hesaplamalarda FEV1 deki azalma esas olarak kabul edildi ⁽²⁰⁾.

Olguların akciğer fonksiyon testlerinin bazal değerlerinin farklarının ve yüzdelerinin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Diğer karşılaştırmalarda ise Fisher kesin kıkare testi kullanılmıştır ⁽²⁶⁾.

BULGULAR

Çalışma grubumuz olan prematüre grup ile kontrol grubu arasında çalışmamızın yapıldığı dönemdeki cinsiyet, yaş, boy ve vücut ağırlığı bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ailede bronşial astma ve atopi öyküsü ile gebelikte ve hamilelik sonrası evde sigara içimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Öykülerinden prematüre grupta 15 çocuğun (%55) bronşit, bronşiolit atağı geçirdiği saptandı. Kontrol grubunu ise neonatal solunum problemi olmayan ve astım, bronşit, bronşiolit gibi solunum hastalıkları öyküsü olmayan çocuklar oluşturuyordu.

Atopi değerlendirilmesinde prematüre grupta 10 olguda (%37) atopi saptanmış iken, kontrol grubunda 7 olguda (%29) atopi saptandı (tablo 2). Her 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Egzersiz provokasyon testleri karşılaştırıldığında prematüre grupta 6 olguda, kontrol grubunda ise 1 olguda bronşial hiperreaktivite (BHR) saptandı (tablo 3). Sonuç istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.069$). Egzersiz öncesi bazal değerleri çok düşük olan bir prematüre olgu BHR olan 6 olgu ile birlikte değerlendirildiğinde ise prematüre ol-

Tablo 2. Çalışma grubunda atopik olarak değerlendirilen olguların özellikleri

Olgu	Spesifik IgE	Deri testi	IgE	Nazal Smear (%eo)
1. ÖG	(-)	(+)	86,5	%3
2. MK	(-)	(+)	60	(-)
3. MA	(-)	(+)	500	%10
4. MS	(-)	(+)	100	(-)
5. ÜT	(+)	(+)	28,4	%12
6. EK	(-)	(+)	500	(-)
7. SŞ	(-)	(+)	24	%4
8. BK	(-)	(+)	230	(-)
9. SK	(-)	(+)	280	(-)
10. EE	(-)	(+)	54	%2

guların anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p=0,0369$).

Olguların egzersiz öncesi akciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde prematüre olguların kontrol grubuna oranla FEF25-75, FEF25, FEF50, FEF75 ve PEF değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (tablo 4).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde prematüre kız çocuklarının FEF25-75, FEF50 ve FEF75 değerleri kontrol grubu kız çocuklarından anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Erkek çocukları arasındaki fark anlamlı değildi.

Çalışma grubunda atopi açısından yapılan değerlendirmede atopi saptanan prematüre olguların egzersiz öncesi akciğer fonksiyon testlerinde FEF25 ve FEF50 anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Egzersiz sonrası akciğer fonksiyon testlerinde, atopisi olan ve olmayan prematüre olgular arasında anlamlı fark bulunmadı. BHR olan olgularda ise BHR olan prematüre grubun %50'si (3 olgu) atopik iken kontrol grubunun bir BHR olgusu atopik bulundu. İstatistiksel olarak fark anlamlı değildi.

Prematüre grup içinde hamilelik sırasında anneleri sigara içen olguların egzersiz öncesi

FEF25-75 ve FEF50 değerleri ($p=0,05$, $p=0,02$) içmeyenlere oranla anlamlı olarak daha düşük bulundu. Doğum soması sigara içilen ortamda olan çocukların egzersiz öncesi akciğer fonksiyon testleri ile diğer grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Egzersiz sonrası hiçbir grupta anlamlı azalma saptanmadı.

Prematüre grupta BHR olan olgular semptomlar, ailede astım, atopi öyküsü, olguda atopi, neonatal ve pasif sigara içimi açısından BHR'si olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 3. Bronş Hiperreaktivitesi olan olguların genel özellikleri

	n=6 olgu Ort. \pm SD	Dağılım
Yaş (yıl)	7.50 \pm 1.05	6 - 9
Tartı (kg)	23.84 \pm 4.13	19 - 30
Boy (cm)	122.3 \pm 7.52	111 - 133
DT (gr)	1751 \pm 122	1500 - 1960
Gestasyon süresi (hafta)	33.17 \pm 1.91	32 - 37
Cins (kız/erkek)	2/4	

Tablo 4. Akciğer fonksiyon testleri sonuçları

	Çalışma grubu n=27	Kontrol grubu n=24	P
FVC (% Pred)	92.2 ± 21.3	90.9 ± 14	p>0.05
FEV1 (% Pred)	93.03 ± 22.8	87.5 ± 15	p>0.05
FEV1/FVC (%)	105.18 ± 8.6	101.95 ± 6.3	p>0.05
FEF (25-75) (L/san)	1.60 ± 0.484	2.02 ± 0.549	p<0.05
FEF25 (L/san)	2.08 ± 0.675	2.60 ± 1.077	p<0.05
FEF50 (L/san)	1.75 ± 0.514	2.21 ± 0.634	p<0.05
FEF75 (L/san)	1.05 ± 0.344	1.26 ± 0.322	p<0.05
PEF (L/san) t-testi	2.36 ± 0.648	2.94 ± 1.032	p<0.05

TARTIŞMA

Çalışmamızda prematüre olgularımızın zorlu vital kapasiteleri korunurken zorlu ekspiratuvar akım indeksleri daha düşük bulunmuştur. Bu havayolu disfonksiyonu restriktif olmaktan ziyade obstrüktif özellik taşımaktadır. Prematüre olgularımızda FEF25-75, FEF25, FEF50, FEF75 ve PEF değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar prematüre olgularımızın hem büyük, hem küçük havayolları çaplarında azalma olduğunu göstermektedir. Prematüre doğumun normal akciğer büyüme ve gelişmesini bozabildiği, havayolları ve hava alanları büyümesinde değişikliklere neden olabildiği kabul edilmektedir. Bizim sonuçlarımız okul çocuklarında prematüre doğum öyküsü ile azalmış akciğer fonksiyonları ilişkisini gösteren çalışmalara benzer bulunmuştur (2,8,9,22).

Havayolu yetersizliği birçok nedene bağlı olabilir. Doğum tartısı düşüklüğü, gestasyon süresi, genetik temeli olan konak faktörleri (cinsiyet, atopi), intrauterin faktörler (annenin sigara içimi), neonatal solunum hastalıkları bu nedenler arasında sayılabilir (7).

Cinsiyet açısından prematüre ve kontrol grubu arasında akciğer fonksiyon testleri değer-

lendirildiğinde, erkek çocuklar arasında anlamlı fark bulunmaz iken, prematüre kız çocuklarının havayolu fonksiyonları (FEF25-75, FEF50, FEF75) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Mutius ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada prematüre kız çocuklarının PEF, FEF25, FEF50 değerlerinin term kız çocuklarından anlamlı olarak düşük bulunduğu ve prematüre kız çocuklarında yüksek astım prevalansı olduğu bildirilmiştir (22). Çalışma materyalimizde kız çocukların akciğer fonksiyon testlerinin daha düşük bulunması erkek çocuklara oranla bu olgulardaki atopi bulgusunun (erkeklerde %28,5 kızlarda %46) yüksek olmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır.

Atopinin çocukluk çağı astımı ile sıkı bir ilişkisi vardı (22). Buna karşın bir çok çalışma ile prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda atopik duyarlaşma prevalansının artmamış olduğu gösterilmiştir (6,19,22). Mutius ve arkadaşları özellikle mekanik ventilasyon uygulanan prematüre olgularda azalmış akciğer fonksiyon testleri ve ailelerde artmış astım prevalans varlığını göstermişlerdir (22). Bertrand ve arkadaşları ise RDS gelişmeyen prematüre olgulardaki havayolu sınırlandırılmalarını ailevi havayolu hiperreaktivitesine bağlamışlardır (2). Çalışmamızda 27 preterm 10'unda (%37) 24 kontrol grubunun 7'sinde (%29) atopi saptanmıştır. Bu sonucun istatistiki olarak anlamlı olmamasıyla birlikte sayıca fazla olduğu görülmektedir. Atopisi olan prematüre olguların FEF25, FEF50 değerleri anlamlı olarak düşük (p=0,034, p=0,027) PEF ise (p=0,055) sınırda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Pasif sigara içimi belirlenen prematürelere (6 olgu) akciğer fonksiyon testleri, içmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu konuda çok sayıda yapılmış

çalışma serileri vardır. O'Conner ve arkadaşlarının çalışmasında pasif sigara içiminin akciğer fonksiyon testlerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (23). Frischer ve arkadaşları hayatın ilk yılı içinde annenin sigara içiminin, bronşial hiperreaktivite ile ilişkisini vurgular iken, Tager ve arkadaşları ise postnatal dönemde ve hayatın ilk bir yılı içinde sigara dumanı teması olan çocukların FEV 1'lerinin yıllık artışının anlamlı olarak düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (12,27). Bizim çalışmamızda antenatal dönemde sigara içimi olan olguların ekspiratuvar akım indekslerinde istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Bronş hiperreaktivitesi ise prematüre olgu grubumuzda kontrol olgularına oranla daha fazla görülmüştür (p=0,069). Bronşial uyarıya artmış cevap astım için önemli bir tam yöntemi olarak kabul edilmektedir (22). Birçok çalışma ile prematüre doğan çocukların egzersize ve farmakolojik ajanlara artmış BHR'si olduğu gösterilmiştir (1,3,22). Daha ziyade BPD'li olgular ile yapılan çalışmalarda bronş hiperreaktivitesi saptanmakla birlikte, neonatal akciğer hastalığı olmayan prematüre doğum öyküsü olan yenidoğanlarda bronşial hiperreaktivitenin artmış insidansı gösterilmiştir. İnisyel akciğer hasarı, bilinmeyen faktörler, ailevi predispozisyon neden olarak düşünülebilir (1,3,8,17). Prematürelerdeki bronş hiperreaktivitesini semptomlar, aile öyküsü, atopi açısından değerlendirdiğimizde anlamlı fark saptamadık. BHR olan olgularımızın %83'ü (6 olgunun 5'i) AGA olup gestasyon süresi ortalama 33 hafta bulunmuştur. Bizim olgularımızda bronş hiperreaktivitesi için en önemli etkeni prematüre doğum olarak açıklayabiliriz. Geç çocukluk dönemindeki havayolu fonksiyonlarındaki yetersizliklerin neonatal bir solunum hastalığı veya onun tedavisine bağlı olmadan, sadece prematüre doğumla birlikte olabileceği birçok çalışma ile gösterilmiştir (7,8,18).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda prematüre

re olgu grubunun kontrol grubuna oranla havayolu fonksiyonlarının azaldığı gözlenmiştir. Düşük gestasyon süresi, kız cinsiyet, olguda atopi, çevresel etkiler (antenatal dönemde sigara içimi), önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. BHR ise prematüre olgu grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla oranda bulunmuştur. En önemli risk faktörünün prematüre doğum olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Badr D, Ramos AD, LewCD, Platzker G, Slabile MW, Keens TG: Childhood sequelae of infant lung disease. Exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics* 110: 693 (1987).
2. Berman W, Katz R, Yabek SM, Dillon T, Papile LA: Long-term follow-up of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 109: 45 (1986).
3. Bertrand JM, Riley PS, Popkin J, Coates AL: The long term sequelae of prematurity: The role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 312: 742-745 (1985).
4. Blayney M, Kerem e, Whyte H, O'Brodovich H: Bronchopulmonary dysplasia: Improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr* 118: 201 (1991).
5. Bousquet J, Michel FB: In vivo methods for study of allergy. Skin tests techniques and interpretation. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, ed. *Allergy Principles and practice*. St Louis, Mosby (1993) 579.
6. Chan KN, Elliman A, Bryan E, Silverman M: Respiratory symptoms in children of low birth weight. *Archives of Disease in Childhood* 64: 1294 (1989).
7. Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Silverman M: Lung function in children of low birth weight. *Arch Dis Child* 64: 1284 (1989).
8. Coates AL, Bergsteinsson H, Desmond K, Outerbridge EW, Beaudy PH: Long-term pulmonary sequelae of premature birth with and without idiopathic respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 90: 611 (1977).
9. Doyle LW: Birth weight <1501gr and respiratory health at age 14. *Arch Dis Child* 84: 40 (2001).
10. Ergin H, Tekinalp G, Saraçlar Y ve ark: Mekonyum aspirasyonu sendromu tanısı alan yenidoğanların çocukluk çağında solunum fonksiyonları, bronşial hiperreaktivite ve atopinin araştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 38: 157 (1995).
11. Estelle F, Simons R: Allergic Rhinitis: Recent Advances. *Pediatric Clinics of North America* 35: 1057 (1988).
12. Frischer T, Kuehr J, Meinert R, Karmaus W, Barth R, Hermann-Kunz E, Urbanek R: Maternal smoking in early childhood: A risk factor for bronchial responsiveness to exercise in primary-school children. *J Pediatr* 121: 17 (1992).

13. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalary E: Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 110: 448 (1987).
14. Hamburger HA, Katzmann JA: Methods in laboratory immunology. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, ed. *Allergy Principles and Practice*. St Louis, Mosby (1993) 554.
15. Jarjour NN, Calhoun WJ, Stevens JA, Salisbury SM: Exercise induced asthma is not associated with mast cell activation or airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 89: 60 (1992).
16. Johnston IDA, Bland JM, Anderson HR: Ethnic variation in respiratory morbidity and lung function in childhood. *Thorax* 42: 452 (1987).
17. Kennedy JD: Lung Function outcome in children of premature birth. *J Paediatr Child Health* 35: 516 (1999).
18. Mansell AL, Driscoll JM, James LS: Pulmonary follow-up of moderately low birth weight infants with and without respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 110: 110 (1987).
19. Mirjani Siltanen. Prematurity at birth reduces the long term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 107: 229 (2001).
20. Mueller GA, Eigen H: Pediatric pulmonary function testing in asthma. *Pediatr Clin North Am* 39: 1243 (1992).
21. Mueller GA, Eigen H: Pulmonary function testing in pediatric practice. *Pediatrics in Review* 15: 403 (1994).
22. Mutius E, Nicolai T, Martinez FD: Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 123: 223 (1993).
23. O'Conner GI, Weiss ST, Tager IB, Speizer F: The effect of passive smoking on pulmonary function and non specific bronchial responsiveness in a population-based sample of children and young adults. *Am Rev Respir Dis* 135: 800-804 (1987).
24. Pierson WE: Exercise-induced bronchospasm in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America* 35: 1031 (1988).
25. Shraeder RN, Czaika RN, Kalman DO, McGeady S: Bronchial hyperactivity in survivors of very low birth weight. *J Allergy Clin Immunol* 93: 289 (1994).
26. Şenocak M: Temel Biostatistik. Çağlayan Kitabevi, (1990).
27. Tager IB, Weiss ST, Aivero-Munoz, Rosner B, Speizer FE: Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med* 309: 699 (1983).