



T.C.

**SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI BÖLÜMÜ**

**KRONİK ÖKSÜRÜK ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN
ETİYOLOJİLERİNİN İNCELENMESİ VE HASTA
GRUPLARINDA FRAKSİYONE NİTRİK OKSİTİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin YILDIZ

SAMSUN - 2015

T.C.
SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI BÖLÜMÜ

KRONİK ÖKSÜRÜK ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN
ETİYOLOJİLERİNİN İNCELENMESİ VE HASTA
GRUPLARINDA FRAKSİYONE NİTRİK OKSİTİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Mahir İĞDE

SAMSUN– 2015

TEŞEKKÜR

Hastanemizde bize huzurlu, güvenli ve verimli çalışma ortamı sağlayan Sayın Prof. Dr. Sileyman Sırrı Kılıç 'a, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Sorumlusu ve Tez danıŐmanım Uzm. Dr. Mahir İğde'ye, her zaman maddi manevi destekleri ile tım ylıkimizi hafifleten sevgili BaŐasistanımız Uzm. Dr. Banu Gölcan Öksüz'e, eğitimi sürecimizin vazgeçilmezi olan, bilgi ve tecrübelerini bizimle cömertce paylaŐan yan dal uzmanlarımıza, iş ve mesai ortaklarım asistan doktor arkadaşlarıma, güler yüzlü hemŐire ve yardımlarını esirgemeyen personelimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman ve her Şekilde yanımda olduklarını bildiğim, en büyük zenginliğim canım annem, babam ve kardeŐlerime, sevgili eŐim İlknur Esen Yıldız'a ve bu süreç içinde en büyük fedakarlığı üzerlerine yüklediğim oğlum Furkan Mert'e ve kızım Elif Rana'ya sonsuz Őükranlarımı sunuyorum.

Dr. Yasin YILDIZ

Mart 2015

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
SİMGELER-KISALTMALAR	v

1. GİRİŞ – AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.A. Çocukluk Çağında Öksürük.....	4
2.A.1. Öksürüğün Epidemiyolojisi	5
2.A.2. Öksürüğün Fizyo-patolojisi.....	8
2.A.3. Çocukluk Çağında Öksürüğün Tanım ve Sınıflandırılması	
2.A.3.1. Kronik öksürük.....	10
2.A.3.1.1. Astım.....	13
2.A.3.1.2. Uzamış Bronşit.....	14
2.A.3.1.3. Postenfeksiyöz öksürük.....	14
2.A.3.1.4. Sinüzit.....	15
2.A.3.1.5. Üst Solunum Yolu Öksürük Sendromu.....	15
2.A.3.1.6. Gastro-özofagial reflü hastalığı.....	16
2.A.3.1.7. Konjenital anomaliler.....	16
2.A.3.1.8. Aspirasyon Sendromları.....	17
2.A.3.1.9. Sigara ve Nonallerjik Çevresel İrritanlar	18
2.A.3.1.10. Tüberküloz.....	18
2.A.3.1.11. Kistik fibrozis.....	19
2.A.3.1.12. Primer Siliyer Diskinezi	20
2.A.3.1.13. Psikojenik öksürük	21
2.A.3.1.14. Bronşektazi.....	21
2.A.3.1.15. Alfa-1 antitripsin eksikliği	22
2.A.3.1.16. Kardiovasküler hastalıklar	22
2.A.3.1.17. İlaçlar.....	23
2.A.4. Hastanın Değerlendirilmesi, Tanı ve Algoritma.....	23

2.B. Nitrik Oksit.....	27
2.B.1. Nitrik Oksit Genel Bilgiler.....	27
2.B.2. Ekshale Nitrik Oksit Ölçümü.....	34
2.B.2.1. Ölçüm Tekniği.....	35
2.B.2.2. FeNO Ölçüm Değerleri ve Ayırıcı Tanı.....	37
2.B.2.3. FeNO Sonuçlarına Etki Eden Hastalık Dışı Faktörler.....	40
2.B.3 Kronik Öksürük Etiyolojisinde Nitrik Oksit Ölçümü.....	43
3. MATERYAL-METOD.....	46
3.A. Olgu Seçimi.....	46
3.B. aksiyone Nitrik Oksit Ölçümü.....	47
3.C. Çalışma Protokolü.....	48
3.D. iyolojideki Hastalıklar İçin Tanı Kriterleri.....	48
3.E. İstatistiksel Değerlendirme.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.A. Olguların Özellikleri.....	51
4.B. Kronik Öksürüğün Etiyolojisi.....	59
4.C. Hasta Gruplarının FeNO değerleri.....	63
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
7. ÖZET.....	88
8. ABSTRACT.....	90
9. EKLER	92
10.KAYNAKLAR.....	95

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Öksürüğün yaş ve tipine göre karakteristik özellikleri

Tablo 2: Öksürüğün sınıflandırması

Tablo 3. Yaş gruplarına göre kronik öksürük nedenleri

Tablo 4: Kronik öksürükte öykü ve risk faktörleri

Tablo 5: Nitrik Oksit izoformları ve özellikleri

Tablo 6: Nitrik oksitin ve metabolitlerinin akciğerdeki fonksiyonları

Tablo 7: FeNO seviyesi düşük (yetişkinde <25 ppb; çocukta <20 ppb) olan astım tanılı olan ve olmayan hastalar için algoritma

Tablo 8: Yüksek FeNO (yetişkinde >50 ppb, çocuklarda >35 ppb) düzeyi olan astım tanılı olan ve olmayan hastalar için algoritma

Tablo 9: Hasta grubunun tüm epidemiyolojik verileri

Tablo 10: Tanı testlerinin çalışma grubunda pozitiflik oranları

Tablo 11: Hastaların Aldıkları Tanılar

Tablo 12: Farklı çalışmalarda kronik öksürüğün etiyolojisi

Tablo 13: Tüm hasta gruplarındaki hastaların epidemiyolojik bilgileri

Tablo 14: Hastalık tanılarına göre yaş, FeNO, VKİ karşılaştırılması

Tablo 15: Kontrol ve tüm tanı gruplarının ortalama FeNO değerleri açısından ikili karşılaştırılması (p değerleri)

Tablo 16: Hastaların FeNO değerlerinin tanı grupları ile ilişkisi

Tablo 17: Tüm gruplardaki hastaların laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması

Tablo 18 : Grupların tüm epidemiyolojik, risk faktörleri ve laboratuvar verileri ile FeNO değişimi arasındaki korelasyon

Tablo 19: Tanısal testlerin kronik öksürük etiyolojisinde astım tanısındaki güvenilirlik değerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Öksürük refleksinin mekanizması

Şekil 2: 15 yaş altı çocuklarda Kronik öksürüğe yaklaşım algoritması

Şekil 3: 14 yaş altı çocuklarda Kronik Spesifik öksürük nedenlerine yaklaşım algoritması

Şekil 4: Nitrik Okist sentezi

Şekil 5: NOS izoformları ve fonksiyonları

Şekil 6: TH0 hücrelerin (Doğal CD4+ Thücre) farklı sitokin cevabına göre Th1, Th2, T Reg ve Th17 yönünde farklılaşması

Şekil 7: Tüm hastaların yaş oranları

Şekil 8: Öksürüğe eşlik eden semptomlar (n=90)

Şekil 9: Öksürüğe eşlik eden bulgular (n=90)

Şekil 10: Hasta grubunda öksürüğü tetikleyen çevresel ve risk faktörleri (n=90)

Şekil 11: Kronik öksürük hasta grubu ile kontrol grubunda öksürüğü tetikleyen çevresel faktörler ve risk faktörlerinin karşılaştırılması (%)

Şekil 12: Tanısal testlerin pozitifliklerinin karşılaştırılması (%)

Şekil 13: Tanı gruplarına göre hastaların dağılımı

Şekil 14: Tanı gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 15: Tüm grupların ortalama FeNO değerleri

Şekil 16: Kontrol ve tüm tanı gruplarının ortalama FeNO değerleri açısından ikili karşılaştırılması

(iki grup arasındaki çizgi koyu renk ise iki grup arasında fark olmadığını, açık renk ise fark olduğunu göstermektedir.)

Şekil 17 : Tüm grupların ortalama FeNO değerlerinin ikili olarak karşılaştırılması

ÜHÖS: üst solunum yolu öksürük sendromu, UBB: uzmuş bakteriyel bronşit

*: p= 0,007 değerine göre anlamlı farklılıklar

KISALTMALAR

ACCP : Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği

ATS: Amerikan Toraks Cemiyeti

AR : Allerjik rinit

FEV1 : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

GÖRH : Gastroözofagial reflü hastalığı

İKS : İnhale kortikosteroid

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonisti

MP : Mikoplazma Pnömonisi

PÖ : Psikojenik öksürük

SFT : Solunum fonksiyon testi

TDT : Tüberkülin deri testi

Tbc : Tüberküloz

UBB : Uzamış bakteriyel bronşit

ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ÜSYÖS : Üst Solunum Yolu Öksürük Sendromu

PNAS: Postnazal Akıntı Sendromu

BHR: Bronşiyal Hiperreaktivite

RSV: Respiratuvar Sinsitial Virus

PCD: Primer Silier Diskinezi

eNOS: endotelial Nitrik Oksit Sentaz

nNOS: nöronal Nitrik Oksit Sentaz

iNOS: indüklenbilir Nitrik Oksit Sentaz

IL: İnterlöki

1.GİRİŞ-AMAC

Öksürük hava yollarında bulunan partikül ve sekresyonların temizlenmesini sağlayan, alt hava yollarını koruyan doğal savunma mekanizmalarının en önemlisi olup doktora başvuru nedenlerinin en sık sebeplerindendir ²⁹. Kronik/uzamış öksürüğün standardize bir tanımı olmayıp ²² klasik olarak; 3-8 haftadan daha uzun süren öksürük kronik olarak tanımlanır ^{1, 22, 66}. Çocuklarda kronik öksürükte altta yatan hastalıklar non-spesifik veya spesifik nedenler olarak ayrılacak olursa; toplamda en sık görülen hastalıklar genelde nonspesifik nedenler olup Uzamış Bakteriyal Bronşit (UBB), Üst Solunum Yolu Öksürük Sendromu (ÜSYÖS), doğal iyileşme gibi nedenler başta gelmektedir. Kronik spesifik öksürüğün ise en sık nedeni astımdır ³².

Yapılan çalışmalarda; endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirilen ve vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon yaptığı gösterilen molekülün, Nitrik oksit (NO) ile aynı madde olduğu anlaşılmıştır. NO, düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-arginin aminoasidinin “Nitrik Oksit Sintetaz (NOS)” enzimi sentez edilir ⁶². NO’in fizyolojik dozlarda bronkodilatasyon, arteriyal vazodilasyon, mukosilier klirensin düzenlenmesi ve endotel bütünlüğünün korunması gibi fonksiyonları varken havayollarındaki inflamasyon sonucu yükselen NO konsantasyonları ile bronşiyal vazodilasyonda artış sonucu astımlı hastalarda görülen havayolu hiperemisi ve ödem, sekresyonlarda artış, Th2 aktivasyonundaki artışa bağlı olarak astmatik inflamasyonda artış ve sonuç olarak NO hava yollarında obstrüksiyona neden olan inflamatuvar bir yanıtı neden olmaktadır.

Ekshale Fraksiyone Nitrik Oksit (FeNO) ölçümü, ozon ve NO arasındaki fotokimyasal reaksiyona bağlı olarak kemoluminesans tekniğiyle çalışan cihazlarda ölçülmektedir ⁸¹. FeNO ölçümü; birçok kişisel ve çevresel faktörden etkilenmekle birlikte özellikle havayollarındaki inflamasyonu göstermede başarılı bir tanı yöntemi olarak günümüzde yaygın şekilde kullanılmaktadır.

FeNO genellikle astım, KOAH, bronşektazi hastalarında yüksek iken ^{9, 42, 73, 116} Gastro-Özefageal Reflü Hastalığında (GÖRH), Kistik Fibrozda, Primer silier diskinezi hastalarında düşük ^{10,112,127} diğer kronik öksürük nedenlerinde ise değişen seviyelerde gözlenmektedir.

Kronik öksürüğü olan çocukları değerlendirirken genellikle erişkin rehberleri kullanılmaktadır ¹. Kronik öksürüğe neden olan hastalıkların yetersiz tanımlanması, hastalara uygun olmayan tedavilerin verilmesine neden olmakta ayrıca gereksiz ilaç kullanımına sebebiyet vererek hem hasta sağlığına hem de ülke ekonomisine zararlı etkileri olabilmektedir.

Çalışmamızın amacı ise kronik öksürük ile başvuran hastalarda klinisyeni tanıya götüren, tedavi başarısı hakkında fikir verebilen pratik, hızlı ve non-invaziv bir yöntem olarak FeNO ölçümünün incelenmesidir.

Kronik öksürükle başvuran hastaların %44'ünün²⁷ öksürük şikayetlerine ek olarak hırıltı-hışıltı ile başvurdukları, bunların da yaklaşık %60'ının²⁷ astım tanısı aldığı ve birçok uluslararası kılavuzda astım tanısında FeNO'in kullanılabileceğini önerdiği ^{1,52,139} düşünüldüğünde; kronik öksürük şikayeti olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde ilk başvuru anında FeNO ölçümü faydalı bir tanı yöntemi olacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.A. Çocukluk Çağında Öksürük

Öksürük hava yollarında bulunan partikül ve sekresyonların temizlenmesini sağlayan, alt hava yollarını koruyan doğal savunma mekanizmalarının en önemlisidir. Ayrıca solunum sistemi hastalıklarının önemli bir semptomu olup, çocuklarda hastanelere en sık başvuru sebeplerindendir^{18,19}. Öksürük, solunum sistemi hastalıklarının tek belirtisi olabilir ve öksürüğü dikkate almamak tanıda gecikmeye ve hastalığın ilerlemesine neden olabilir¹⁹. Sonuç olarak öksürüğün temel amacı alt hava yollarına hasar veren endojen sekresyonlar, kan, püy, nekrotik doku gibi materyallerin havayolundan dışarı atılması¹¹⁹ olup öksürüğün kendisi “bir hastalık değil, hayati bir reflektir”⁷⁰

Gün içerisinde sağlıklı çocuklarda öksürük sayısı, 1-34 arasında olup, ortalama 11 kez olabilir⁷⁸. Ayrıca olumsuz çevresel faktörler, hava kirliliği, rutubet ve düşük sosyo-ekonomik durum da öksürüğün artışında rol oynayabilir¹. Daha büyük yaş grubunda görülmek üzere, çocuklar psikolojik problemlerini öksürük olarak yansıtabilir ve genelde herkesin bulunduğu bir ortamda öksürebilirler⁴⁵. Öksürüğün yorumu ile birlikte, pediatrik yaş gruplarında görülen hastalıkların ipuçlarının iyi değerlendirilmesi, altta yatan hastalığın tanı ve tedavisi için çok önemlidir. Çocukluk çağında sık veya nadir görülen kronik öksürüğe neden olan hastalıkların ayırıcı tanısı için, iyi bir öykü ve dikkatli bir fizik muayene ile vakaların çoğunda tanı konabilir ve tedavi edilebilir⁴⁵.

Kronik öksürük aile ve hasta üzerinde olumsuz etki bırakarak yaşam kalitesini bozar ve sık doktor başvurusu nedeni ile yüksek maliyetlere neden olur²⁰. Ayrıca ikincil bir zarar olarak reçetesiz öksürük ilaçları bazı ülkelerde çocuklarda kazayla zehirlenmelerin en önde gelen nedenleri arasındadır¹⁹. ABD’de her yıl 2 trilyon dolar soğuk algınlığı ve öksürük ilaçlarına harcanmakta²² fakat literatürde kronik öksürükte bu ilaçların kullanımı ile ilgili destekleyici veriler yeteri kadar bulunmamaktadır²².

2.A.1. Öksürüğün Epidemiyolojisi

Öksürük doktora başvuru nedenlerinin en sık sebeplerindendir ²⁹. Yapılan çalışmalarda populasyonun % 9-33'ünde görüldüğü tahmin edilmektedir ^{29,76}. İngiltere'de yapılan iki çalışmanın ilkinde okul öncesi çocukların %20' sinde, okul çağındaki çocukların %10' unda aileler öksürük yakınmasını dile getirmekte iken ⁴⁰ diğer çalışmada okul öncesi yaş grubundaki çocukların %35' inde öksürük semptomu olduğu bildirilmiştir ^{21,40}

Çocuklarda kronik öksürük prevalansı konusunda yapılan çalışmalarda 5 yaş altı çocuklarda ÜSYE ilişkisiz reküren öksürük prevalansının %20 olduğu tespit edilmiş ⁶⁸ ve reküren öksürüğün erkeklerde, kızlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur ¹. Diğer çalışmalarda okul çağı çocuklarında (6-12 yaş) kronik öksürük sıklığı %5-10 arasında değiştiği bulunmuş ⁷⁶ ve okul öncesi çocuklarda bu oran daha yüksek olduğu gözlenmiştir ²³. Retrospektif ve prospektif çalışmalarda kliniklerde görülen kronik öksürüklü çocukların büyük çoğunluğunun daha küçük yaşlarda (ortalama 2-3 yaş) olduğu görülmüştür ¹.

Çocukluk çağıında kronik öksürük prevalansında saptanan bu farklılıkların nedeninin, çalışmanın yapıldığı toplumlara ve risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın düzeni, çalışmaya alınan çocukların seçilme kriterleri, izlem oranı, öykü, fizik muayene ve yapılan incelemelerin derinliğine bağlı olarak kronik öksürüğün prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmektedir ²². Sonuçta kronik öksürüğü olan çocuklar için, giderek artan sayıda konsültasyonlar istenmektedir ⁵⁴. Kronik öksürüğü olan çocukların dahil olduğu bir çalışmada çocuk göğüs hastalıkları uzmanına gelmeden önce hastaların %80'inin beş veya daha fazla, %53'ünün ise 10 veya daha fazla kez doktor başvurusu yaptığı gösterilmiştir ²³.

Cinsiyet olarak bakıldığında kronik öksürük 11 yaşına kadar erkekler arasında kızlara göre daha yaygın olup, adölesanlanlarda her iki cinsiyette eşit olarak görülmektedir ¹¹¹.

Yapılan çalışmalarda kronik öksürüğün gelişmiş ülkelerde, gelişmemiş ülkelere nazaran daha fazla görüldüğü bildirilmektedir ²⁹.

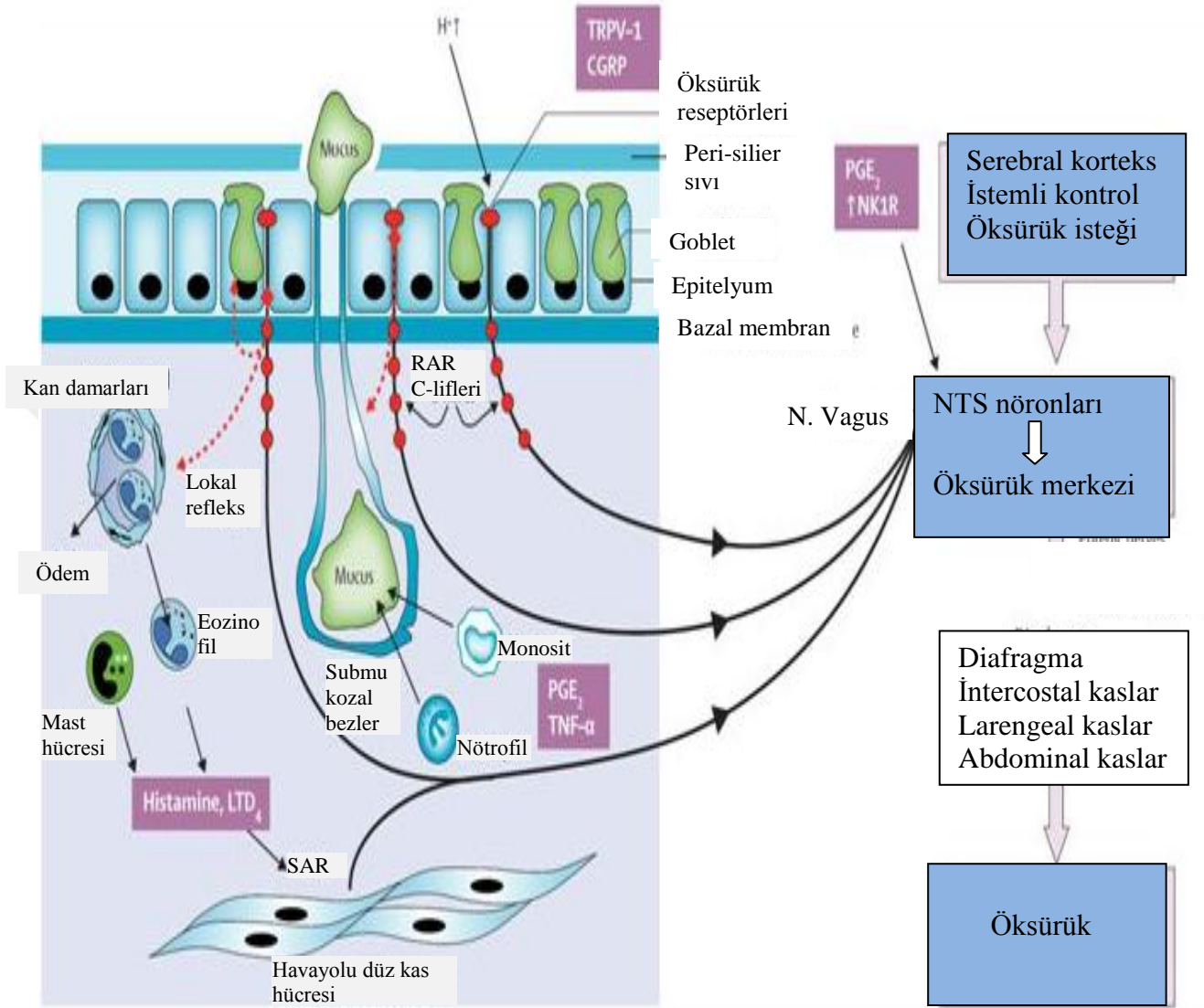
Çocuklarda öksürüğün spontan iyileşme eğiliminin olması, öksürüğün şiddetini ölçmek için kabul edilmiş objektif bir kriterin yokluğu gibi nedenlerden dolayı, çocuk yaş grubunda öksürüğün epidemiyolojik çalışmaları zorlaşmıştır ¹⁸¹⁹.

2.A.2.Öksürüğün Fizyo-patolojisi

Öksürük, hastalar için önemli bir sorun olmakla birlikte solunum sistemindeki sekresyonların ve yabancı maddelerin temizlenmesinde önemli rolü olan koruyucu bir reflektir. Öksürük refleksi; öksürük reseptörleri, afferent sinirler, öksürük merkezi, efferent sinirler ve efektör kaslardan oluşur: ⁴⁹

Öksürük reseptörleri havayollarında larinks distal kısmından segmental bronşlara kadar olan bölümde bulunur ¹⁹. Özellikle trakeanın arka duvarı, karina ve büyük hava yollarının dallanma noktaları bu reseptörlerin sayıca en fazla bulunduğu bölgelerdir, ayrıca dış kulak yolu, timpanik membran, plevra ve perikardiumda da bulunurlar ^{22, 120}. Bu nedenle çocuklarda öksürüğün nedeni araştırılırken bu bölgeler de gözönünde bulundurulmalıdır ¹⁶.

Öksürük reseptörleri serebral korteks ve öksürük merkezine giden vagus ve superior laringeal sinirler aracılığıyla öksürük afferentleri ile bağlantı kurar. Refleksin afferent yolunu vagus siniri oluşturur. Afferent uyarılar vagus, glosssofaringeal ve trigeminal sinirler yoluyla tractus solitarius çekirdeğine, oradan medulla oblangatadaki öksürük merkezine gider. Santral öksürük merkezi daha sonra kaslara verilen cevabı düzenler. Efferent uyarı, beyin sapında ambigius ve retroambigialis çekirdeğinde yerleşmiştir, frenik ve diğer spinal motor sinirler ile solunum kaslarına doğru aşağı iner ¹². Bronşial düz kasları innerve eden vagal efferentler konstriksiyona neden olur ve öksürük meydana gelir ²⁹ (Şekil 1).



Şekil 1: Öksürük refleksinin mekanizması

RAR: Hızlı Adaptasyon Reseptörleri (larenks ve trakeada), NTS: nükleuz Traktus Solitarius, SAR: Yavaş Adaptasyon Reseptörleri (larenks ve trakeada), CGRP: Klasitonin gen ilişkili protein, TRPV-1: Transient reseptör potansiyel vanilloid-1

Öksürüğün istemli olarak gerçekleştirilmesi ise beyin korteksi tarafından idare edilir ¹. Yani serebral korteks, öksürüğün motor yanıtını kontrol eder, böylece çocuk kendi isteği ile öksürüğü başlatabilir ya da inhibe edebilir ¹²⁰.

Öksürük refleksinin tam olarak gelişimi veya olgunlaşması çocuklarda yaklaşık 5 yaş civarında olur. Bu nedenle çocuklarda sekresyonlarını bu yaştan önce kolay çıkaramaz. Bu nedenle çocuklara bu yaştan önce kabuklu yiyecekler verilmemesi önerilir ²¹.

Öksürük refleksinin 4 fazı vardır ¹⁰³ :

1. İnspiratuvar faz: efektif bir öksürük için gerekli volümü derin bir inspirasyonla sağlar. Tipik bir öksürük vital kapasitenin en az %50'si kadar derin bir inspirasyon ile başlar.

2. Kompresyon fazı: Glottisin kapanıp diyafram ve abdominal kasların kontraksiyonu ile intratorasik basınçta hızlı bir yükselme (300 mm Hg'ya kadar yükselir) meydana gelir. Bu basınç vasküler ve serebrospinal boşluğa da yansır. Etkin bir öksürük için glottisin kapanması ekspiratuvar fazın daha güçlü olmasını sağlasa da şart değildir. Örneğin, trakeostomili veya endotrakeal tüplü hastalar da etkin öksürük oluşturabilirler ¹⁰³.

3. Ekspiratuvar faz: Glottisin aniden açılıp yüksek ekspiratuvar hava akımı oluşumu ve öksürük sesi ile sonuçlanır. Bu yüksek akım, mukusun trakeobronşiyal ağaçtan dışarıya hareketini sağlar. Havanın akım hızı, santral hava yollarında en yüksektir. Havayollarının dinamik kompresyonu ekspiratuvar faz boyunca görülür ve havanın yüksek hızlı akışı yol boyunca yer alan artıkları süpürür. Öksürük hem sağlıklı bireylerde hem de akciğer hastalığı olanlarda mukosilier klirensi artırır ⁹²

4. Gevşeme fazı: İntratorasik basınçta azalma olması sonucu göğüs duvarı ve abdominal kaslar gevşer.

Öksürük refleksini, havayolu salgıları gibi endojen maddeler, yabancı cisim aspirasyonu, duman gibi ekzojen maddeler veya kapsaisin, sitrik asit gibi öksürtücü ajanlar da başlatılabilir ¹⁰³.

Öksürüğün laringeal ve trakeabronşial olmak üzere iki temel tipi vardır. Trakeobronşial öksürük larinksin distalinden başlayıp istemli olabilir ve temel fonksiyonu, distal havayollarının klirensi ve mukosilier fonksiyonun devamlılığının sağlanmasıdır ²⁰. Laringeal öksürük mekanizması ile de havayolları aspirasyondan korumaya çalışılır.

Viral enfeksiyondan sonra iki-üç haftalık dönemde öksürük refleksi hiperaktif olur ve koku, aerosol ve ısı değişiklikleri gibi zararsız uyaranlar öksürüğü kolaylıkla ortaya çıkarır ¹⁷.

2.A.3. Çocukluk Çağında Öksürüğün Tanım ve Sınıflandırılması

Öksürüğe neden olabilecek etiyolojik durumların sayısı göz önüne alındığında tanıya giden yolda sağlık çalışanlarının işlerini kolaylaştıracak bir takım algoritmalar, sınıflandırma yöntemleri geliştirilmiştir. Örneğin; klasik öksürükte, seste kabalaşma, kaba öksürük ve stridor olabilir, bu da glottik irritasyonu, subglottik ve trakeal bölgedeki ödeme bağlı daralmayı göstermekte iken ¹, kaba öksürük; viral krup, glottik veya subglottik kist, hemanjiom, vokal kordda nodül, uzun uvula ve trakeomalazi gibi durumlarda görülebilmektedir ²⁹. Ayrıca psikojenik öksürükte de kaba öksürük gözlenmektedir ⁹³. Sık boğaz temizleme hareketi postnazal akıntı sendromunda (PNAS) görülmekte iken ⁹⁸, kuru öksürük genellikle solunum yolunun özgün olmayan irritasyonunda, balgamlı öksürük ise genellikle alt solunum yollarında enfeksiyon, inflamasyon ve mukus hipersekresyonu olduğunda görülmektedir ¹⁸. Tablo 1’de öksürüğü olan çocukların yaşlara göre dağılım özellikleri ve öksürüğün karakteristik yapıları gösterilmiştir ⁵⁰.

Tablo 1: Öksürüğün yaş ve tipine göre karakteristik özellikleri

Yaş	Öksürük tipi	Olası Etiyoloji
Sütçocuğu	Havlar tarzda	Krup, trakeomalasi ve solunum anatomik anomaliler
	Kuru, kesik öksürük	Klamidya
	Yaş(balgamlı)	Uzamış bronşit, sinüsit
Çocukluk	Havlar tarzda	Krup
	Spazmotik/paroksizmal	Boğmaca benzeri öksürük sendromu
	Yaş(balgamlı)	Persistan bronşit/sinüzit
Adölozan	Havlar tarzda	Psikojenik öksürük
	Spazmotik/paroksizmal	Boğmaca benzeri öksürük sendromu
	Yaş (balgamlı)	Pnömoni, persistan bronşit, sinüzit

Bu sınıflandırma her ne kadar yaşa göre belirleyici özellik gösterse de hastaların ayırımında yeterli olamamaktadır. Daha kapsamlı olması nedeniyle hastanın öksürüğünün farklı özellikleri ile ele alınması ve öksürüğün niteliği, spesifitesi ve süresine göre sınıflandırılması klinisyenin tanıya giden yolda daha çok işine yarayacaktır. Tablo 2’de öksürüğün süre, etiyoloji ve niteliğine göre sınıflandırması gösterilmektedir.

Tablo 2: Öksürüğün sınıflandırması ⁶⁵

Niteliğine göre	Etyolojiye göre	Süresine göre
Klasik öksürük	Beklenen öksürük	Akut öksürük: öksürüksüresi <2-3 hafta
Balgamlı (yaş, prodüktif) veya kuru öksürük	Spesifik öksürük	Uzamış akut öksürük: öksürük süresi 3-8 hafta arasındadır
Uzamış bronşit	Non-spesifik öksürük	Kronik öksürük: öksürük süresi > 4-8 hafta

Kronik/uzamış öksürüğün standardize bir tanımı yoktur ²². Klasik olarak; 3 haftadan daha az süren öksürük akut, 3 haftadan daha uzun süren öksürük kronik olarak tanımlanırken ⁶⁶ American College of Chest Physicians (ACCP) ve İngiliz Toraks Topluluğu (BTS) 8 haftayı aşan öksürüğü kronik öksürük olarak tanımlamıştır ²². Başka yayınlarda ise öksürüğün 4 haftadan uzun sürmesi kronik öksürük olarak tanımlanmaktadır ¹.

2.A.3.1. Kronik öksürük

Kronik öksürük, herhangi bir nedene bağlı olmaksızın bulunabileceği gibi ciddi bir hastalığın ilk belirtisi de olabilir. Akut öksürükte uyarının nedeni çoğu zaman bilinmekte iken kronik öksürük için primer bir uyarının olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Öksürüğün uzayarak devam etmesinde, genetik (örn. bronşiolite genetik yatkınlık) ve çevresel faktörlerin, inflamasyonun, spesifik mikrobiyal ajanların (örn. boğmaca) ve konakçı faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir¹⁸. Ayırıcı tanıda çocuğun yaşı göz önüne alınarak farklı etiyojiler düşünülebilir (Tablo 3)⁹³.

Tablo 3. Yaş gruplarına göre kronik öksürük nedenleri

İnfant	Okul öncesi	Okul çağı/Adölesan
Gasroözofagial reflü	Postviral öksürük	Astım
Enfeksiyon	Yabancı cisim	Post nazal akıntı
Konjenital malformasyon	Astım	Aktif sigara içiciliği
Konjenital kalp hastalığı	Pasif sigara içimi	Akciğer tüberkülozu
Pasif sigara içimi	Gastroözofagial reflü	Bronşektazi
Çevresel kirlilik	Bronşektazi	Psikojenik öksürük
Astım	İnterstisyel pnömoni	Primer siliyer diskinezi
Kistik fibrozis	Pulmoner hemosiderozis	İnterstisyel pnömoni
		İlaçlar

Kronik öksürükle birlikte hırıltı, hışıltı, nefes darlığı, balgam, çomak parmak, stridor, büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, göğüs duvarı deformitesi, oskültasyonda patolojik sesler, kalp anomalileri gibi semptomlardan herhangi birinin olması, altta yatan bir hastalığı düşündürmektedir⁶⁵. Çocuklarda kronik öksürüğün etiyojisini araştıran yayınlarda farklı bulgular elde edilmiştir. Altta yatan hastalıklar non-spesifik veya spesifik nedenler olarak ayrılacak olursa; toplamda en sık görülen hastalıklar

genelde nonspesifik nedenler olup Uzamış Bakteriyal Bronşit (UBB), Üst Solunum Yolu Öksürük Sendromu (ÜSYÖS), doğal iyileşme gibi nedenler başta gelmektedir.

Kronik spesifik öksürüğün ise en sık nedeni astımdır ³². Astım dışında diğer spesifik nedenleri; gastroözofageal reflü, pertussis, tüberküloz gibi enfeksiyonlar, immün yetmezlik, primer siliyer diskinezi, trakeo-bronkomalazi, trakeo-özofageal fistül, büyük damarlarda veya kalpte konjenital anomaliler, yabancı cisim aspirasyonu ve psikojenik öksürük olarak sıralanabilir ²⁸.

Yapılan çalışmalarda; Seear ve arkadaşları tarafından daha önce tanı almamış ve kronik balgamlı öksürükle müracaat eden çocukların çoğunda öksürük nedeninin astım olduğu saptanmıştır ¹⁰⁴. Spellman ve ark.'nın çalışmasında kronik veya rekürren öksürüğü olan 106 çocuğun %67' sinin astım tanısı aldığı bildirilmiştir ¹⁴. Marchant ve ark.'nın çalışmasında kronik öksürüğün en sık nedeni UBB (%40) olarak bulunmuştur ⁶⁹. Avustralya'da yapılan bir çalışmada ise, kronik öksürük ile bronşial hiperreaktivite (BHR) arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir ¹⁰². Türkiye'de İzmir'den yapılan bir çalışmada, kronik öksürüğü olan 6-14 yaş arası 108 çocuk incelenmiş, hastaların %25' i astım, %23.4' ü uzamış bronşit, %20.3' ü ÜSYÖS ve %4.6' sı GERH tanısı almıştır ⁵. Bir diğer çalışmada ise % 39'luk oran ile UBB en sık neden olarak bulunmuştur ⁹²

Evde sigara içilmesinin kronik öksürük prevalansını etkilediği birçok çalışma ile ilişkilendirilmiştir. Ailede sigara içen bir kişinin bulunması ile 11 yaş altındaki çocukların %50' sinde kronik öksürüğün görülebileceği bildirilmektedir ¹¹³. Benzer şekilde kronik öksürük ile başvuran hastaların incelendiği bir çalışmada çocukların %41'inde pasif sigara içiciliği saptanmıştır ⁹²

Adölesanlarda kronik öksürüğe neden olan psikojenik öksürüğün prevalansı da %10 olarak bildirilmiştir ¹¹⁵.

Kronik öksürük ve etiyojisindeki hastalıklar düşünüldüğünde hasta veya hasta yakınlarından alınacak olan öykünün ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Öncelikle hastanın epidemiyolojik özellikleri ve öksürüğün karakteri sorgulanmalıdır. Şikayetlerin başlangıç yaşı, seyri, gece-gündüz farkı, semptomların süresi, tekrarlama sıklığı, eşlik eden bulgular, burun akıntısı, burun tıkanıklığı,

balgam, hırıltı, hışıltı, ağız açık uyuma, horlama, postnazal akıntı, gözlerde kaşıntı, boğaz ağrısı, yutkunmada güçlük, dispne, siyanoz, çomak parmak ve göğüs ağrısı gibi şikayetler sorgulanmalıdır. Alınacak bilgileri hastanın ön tansının konulasında kilit rol oynayabileceği unutulmamalıdır.

Yiyecekler, ilaç, kokular veya mevsimsel değişiklikler (polenler) semptomları etkileyebilir. Ev içi (sigara dumanı, odun sobası) ve ev dışı (endüstriyel zehirlenme) ortamlarda, allerjen veya iritan inhale ajanlara maruz kalmak, hastanın respiratuvar semptomlarını tetikleyebilir, arttırabilir ya da semptomların uzun sürmesine neden olabilir¹⁷¹. büyük çocuklarda merdiven çıkma esnasında solunum güçlüğünün varlığı egzersiz toleransının değerlendirilmesi için önemlidir ¹¹¹⁰⁹. Tablo 4’de tanı için öyküde ipucu sağlayabilecek anahtar semptomlar ve risk faktörleri verilmiştir.

Tablo 4: Kronik öksürükte öykü ve risk faktörleri

Gece öksürüğü	Astım, ÜSYÖS, bronşektazi (sabah erken)
Beslenme	Aspirasyon
Egzersiz veya soğuk hava	hava yolu aşırı duyarlılığı
Kuru öksürük	viral üst solunum yolu enfeksiyonu, alerjen teması
Balgam	Akciğer enfeksiyonu (balgamın niteliği sorgulanmalıdır)
Neonatal dönem	konjenital malformasyonlar
Büyüme geriliği	kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi ve kronik enfeksiyon
Aile öyküsü	Astım, rinit, tüberküloz, kistik fibrozis
Temas öyküsü	Tüberküloz, M. Pnömonia, B. Pertussis, S. Pnömonia vs.
Eşlik eden hastalıklar	Kalp yetmezliği, ilaçlar, Kistik Fibrozis, Alfa-1 antitripsin eksikliği
Sigara	Astım, viral ÜSYE, ÜSYÖS, bronşektazi

Kronik öksürüğe neden olan klinik durumları tek tek incelemek gerekirse:

2.A.3.1.1. Astım

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik hava yolu inflamasyonu, “yeniden yapılanma” olarak bilinen yapısal ve işlevsel değişiklikler ile sonuçlanan, bronş epitelinde hasarlanma ve iyileşme ile ilişkilidir ¹⁴. Patogenezinde hava yollarının inflamatuvar hücreler (eozinofiller, mast hücreleri, nötrofiller, T lenfositleri ve makrofajlar) ile infiltrasyonu, mukozal ödem, hava yolu düz kaslarında hipertrofi, bazal membranda kalınlaşma rol oynamaktadır ¹⁴.

Sensitize olmuş kişilerde hava yollarındaki bu inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, hırıltı, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissine neden olmakta ve yakınmalar genellikle gece sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Astımlı hastada bu semptomlara neden olan diffüz hava yolu obstrüksiyonu, değişik derecelerde olup, genellikle geri dönüşümlüdür.

Kronik inflamasyon sonucu havayollarında meydana gelen aşırı duyarlılık (BHR) nedeni ile; viral ÜSVE, ev içi ve ev dışı alerjenler, egzersiz, çevre ve mekan değişiklikleri, evde, okulda ve sokakta maruz kalınan iritanlar (sigara, temizlik malzemeleri, parfümler ve çeşitli spreylere çıkan kokular, egzoz), psikolojik faktörler, gıdalar ve katkı maddeleri, hava, ısı ve nem değişiklikleri havayollarını uyarak bronkokonstrüksiyon meydana getirir ¹¹². Alerjik rinit, ekzema, alerjik konjonktivit, ürtiker gibi diğer atopik hastalıklar eşlik edebilir ve astım tanısını destekler ¹¹².

Astım okul öncesi ve okul çağında her yaşta çocuklarda görülebilir. Erken çocukluk döneminde astımın ilk semptomu viral enfeksiyonlar ile tetiklenen öksürük ve hırıltıdır. Tekrarlayan öksürük ve/veya hırıltı ataklarının olması astımı düşündürmelidir. Astım tanısı klinik olarak konulmaktadır. Laboratuvar incelemeleri daha çok ayırıcı tanıda kullanılır ¹¹².

Asemptomatik dönemde solunum fonksiyon testleri normal olabilir. Kısmi havayolu obstrüksiyonunu gösteren BHR’ nin varlığı, egzersiz, metakolin veya histamin inhalasyonu gibi bronş provokasyon testleri ile gösterilebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığı, eozinofilik inflamasyon, atopi ya da astım ilaçları ile tedaviye iyi yanıt

alınması gibi kriterlerden bir ya da birkaçının olması, kronik öksürük şikayeti ile gelen çocuklarda astım tanısının koyulmasında yardımcı olur ¹¹⁸.

2.A.3.1.2. Uzamış bronşit

Uzamış bronşit, izole kronik yaş öksürük, uygun antibiyotik tedavisi ile öksürüğün çözülmesi ve spesifik öksürüğü destekleyen herhangi bir bulgunun bulunmaması ile karakterize klinik bir durumdur ¹. Benzer hastalığı tanımlamak için “uzamış bakteriyel bronşit”, “protracted bronchitis”, “kronik bakteriyel bronşit” gibi terimler kullanılmaktadır ³⁹. Uzamış bronşit çocuklarda genel olarak şu şekilde tanımlanmaktadır:

- İzole kronik balgamlı öksürüğün varlığı,
- Uygun antibiyotik tedavisi ile öksürükte düzelme,
- Spesifik öksürüğe ait semptom ve bulguların yokluğu.

Bazı araştırmacılar tanı kriterleri arasında, bronkoalveolar lavaj (BAL) kültüründe üremeyi de saymaktadır ⁶⁹.

Bu hastaların yanlılıkla astım tanısı aldığı ancak genellikle astım tedavisinden fayda görmedikleri ve etken bakteriyi uygun antibiyotikle eradike etmenin, tedavinin esasını oluşturduğu bildirilmiştir ³⁹. En sık üreyen mikroorganizmalar, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae olarak bildirilmektedir ⁶⁹. Tekrarlayan kronik bronşit durumunda (yılda ikiden fazla) bronşektazi açısından ileri araştırma önerilmektedir ²⁷. UBB'nin hala bronşektazi veya yetişkin KOAH için risk faktörü olup olmadığı belirsizdir ¹⁰⁶.

2.A.3.1.3. Postenfeksiyöz öksürük (Postenfeksiyöz Bronşial Hiperreaktivite, Doğal İyileşme)

Öksürük genellikle enfeksiyon ile başlar ve primer hastalık düzeline kadar haftalar veya aylar boyunca sürebilir. Bu tablodan sıklıkla respiratuvar virüsler (respiratuvar sinsityal virüs ve parainfluenza virüs gibi) ve atipik bakteriler (Mycoplasma pneumoniae, Klamidya pneumoniae ve Bordetella pertussis) sorumlu tutulmaktadır. Uzamış öksürüğü olan 5 yaşından büyük çocukların yaklaşık üçte

birinde boğmaca etken olarak bulunmuş ve bu hastaların ortalama 4 haftaya yaklaşan öksürük süreleri gözlenmiştir ¹. Atipik pnömoni etkeni üzerine yapılan bir çalışmada kronik öksürüğü olan hastaların %38.5' nda mycoplazma IgM veya G pozitifliği bulunmuş fakat immün-assay yöntemle bunların yarısının gerçek enfeksiyon olduğu gösterilmiştir ¹²¹. RSV bronşiolitinin neden olduğu havayolu inflamasyonu sonucu gelişen bronşial hiperreaktivite, uzamış öksürüğün temel nedenidir. Enfeksiyon sonrası iki ay içinde yapılan bronş provokasyon testleri şüpheli sonuç verir. Bronkodilatör cevabı (reversibilite test), altta yatan bir astım olduğunda tanıya yardımcıdır ^{32, 77}.

2.A.3.1.4. Sinüzit

Sinüzit, paranasal sinüslerde inflamasyon ve enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır ve solunum sistemi alerjisi olan çocuklarda oldukça sık görülür ⁶⁴. Alerjik rinit semptomları ile yakın ilişkilidir, burun tıkanıklığı ya da burun akıntısı ve postnazal akıntı eşlik edebilir. İnflamasyon söz konusu olduğu için, sinüzit astımda tetikleyici bir faktördür.

Kronik öksürüğün değerlendirilmesinde, ayırıcı tanıda sinüzit düşünülmelidir ³². Sinüzit, klinik olarak kistik fibrozis ve primer silier diskinezi gibi hastalıkların bir komponenti olarak da saptanabilir.

Radyolojik olarak sinüslerde hava sıvı seviyeleri, mukozal kalınlaşma (>6mm) veya opasite görülebilir ⁴⁸. Paranasal sinüs tomografisi, tanı için altın standarttır ⁶⁴. Fakat kronik öksürük ve baş ağrısı şikayeti olan çocuklar üzerinde yapılan bir araştırma, 1 aydan daha uzun süren öksürüğü olan çocukların % 65 anormal Water's görünümü olduğunu göstermiştir. Özellikle anormal sinüs X-ray görünümü ile pürülan rinore, post-tusif kusma, geniz akıntısı ilişkili bulunmuştur ve bu üç semptomun bir arada olduğu hastalarda radyolojik tetkiğin gerekli olmadığı savunulmuştur ¹²¹.

2.A.3.1.5 Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu (ÜSYÖS, PNAS)

Geçmişte postnazal drip sendromu olarak bilinen klinik tablonun son zamanlarda oluşturulan kılavuzlarda ÜSYÖS şeklinde tanımlanmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir ⁹⁸. Çalışmalarda en fazla oranda sinüzitin (%8-64) sonra da sırasıyla pereniyal ve alerjik olmayan rinitin (%37), alerjik rinitin (%23), postinfeksiyöz rinitin (%6), vazomotor rinitin (%2), çevresel iritanların (%2) ÜSYÖS'na neden olduğu görülmüştür ⁵⁴. Dolayısıyla postnazal akıntı burundan ya da paranazal sinüslerden sekresyonun farenkse değişik klinikler sonucu drene olması ile karakterize bir "sonuç tablosudur" ¹. Muköz ya da müko-pürülan bir akıntı vardır.

ÜSYÖS ilişkili öksürüğün patogeneğinde, nazal sekresyonun inflamatuvar doğası veya burundan hipofarenkse akan sekresyonun öksürük reseptörlerini direkt mekanik olarak uarması rol oynamaktadır ⁸⁵. Nazal sekresyonun orofarinkse, nazofarinkse, larinkse drenajı öksürüğe neden olur ⁶⁴.

2.A.3.1.6. Gastro-Özofagial Reflü Hastalığı (GÖRH)

Uzun süren öksürüğü olan veya açıklanamayan akciğer hastalığı olan çocuklarda reflü hastalığı düşünülmelidir. Öksürük bu hastalarda genellikle nonproduktif ve uzun sürelidir. Özellikle süt çocuklarında beslenme sonrası meydana gelir, fakat bu şart değildir. Ayrıca, %75 hastada öksürüğün tek belirti olabilmesi, sessiz GÖR hastalarında, çok yanlıcıdır ⁸⁹.

GÖR infant döneminde fizyolojiktir. Sağlıklı infantlarda GÖR prevalansı %40-65 arasında değişmektedir. GÖR büyüme geriliği ve gelişme geriliğine neden olabilir. Beslenme gücülüğü öyküsü, beslenme sırasında öksürme ve boğulur gibi olma kronik aspirasyonu destekler. Semptomlar genellikle yemek sonrası dönemde dikkat çekicidir. Ayrıca astım gibi respiratuvar hastalıklar reflüyü arttırabilir ⁸⁹.

GÖR iki yol ile öksürüğe neden olur:

1- Refleks yol: Özofagusun alt ucundaki reseptörler vagal yol ile öksürük ve bronkokonstriksiyona neden olur. Özofajit varlığında da bu yol ile öksürük görülebilir. Respiratuvar semptomlar ile reflü arasındaki ilişki oldukça komplekstir.

Bazen minimal reflü sonucu belirgin respiratuvar semptomlar olabilir ve tedavi ile düzelebilir.

2- Mide içeriği farenks distaline ulaşır ve aspirasyonu önlemek için öksürük başlar. Mikroaspirasyonlar aynı zamanda larengeal inflamasyona ve bronşite hatta aspirasyon pnömonileri ile sonuçlanabilir. GÖR varlığında, 24 saatlik pH monitorizasyonu ile hipofarenkse reflü olduğu gösterilebilir.

GER hastalarında yatarken başın yükseltilmesi, besinlerin koyulaştırılması yararlı olabilir. Sigara alt özofagus sfinkter basıncını azaltarak reflüye katkıda bulunabilir, bu nedenle çocuğun sigarasız ortamda bulunması önerilmelidir²⁸.

2.A.3.1.7. Konjenital anomaliler

Konjenital malformasyonlardan trakea-eosofagial fistül, laringeal yarık, damak yarığı veya vokal kord paralizisi aspirasyona yol açarak öksürüğe neden olabilir⁶³. Ayrıca bronkojenik kist, kistik adenomatoid malformasyon, trakeobronkomalazi, konjenital mediastinal tümörler, sekestre lob gibi durumlarda, enfekte ya da nonenfekte sekresyonun drenajı öksürüğe neden olabilir⁶¹.

Trakea-ösofagial fistülün en sık görülen H tipi fistüldür. Yenidoğan döneminde, ağızda sekresyon fazlalığı dikkati çekebilir. Semptomlar beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sırasında ösofagustan trakeaya kaçan mama öksürüğü başlatır ve siyanoz meydana gelir. Şüpheli bebeklerin beslenme öncesi ve beslenme sonrası akciğer sesleri farklıdır. Beslenme sonrasında raller duyulur ve takipne meydana gelir. Aspirasyon sonucu pnömoni olan hastalarda akciğer grafisinde lezyon genellikle sağ üst zondadır³².

Kronik bakteriyel bronşit kliniği olan çocukların neredeyse dörtte üçünde havayolu malazisi (trakea, bronş) ilişkisi gözlenmiş ve bu hastalarda tekrarlayan antibiyotik tedavilerinin gerekli olduğu bildirilmiştir⁶³.

Trakeobronkomalazi izole bir anormallik olarak veya VACTERL (vertebra anomalisi, anal atrezi, kardiak anomali, trakeözafagial fistül, renal ve radial anomaliler) gibi bir sendromun parçası olarak görülebilir ve zamanla trakeal kıkırdaklar sertleşir, öksürük düzelir⁶¹.

Konjenital lobar anfizem, akciğerlerin distorsiyonuna ve normal akciğer dokusunda kompresyon atelektazisine neden olur ve bu çocuklar öksürük ile gelebilir. Aort koarktasyonu veya pulmoner arter sling ve diğer vasküler ringler, hava yoluna bası yaparak inspiratuvar stridora veya kronik respiratuvar semptomlara neden olabilir ³².

2.A.3.1.8. Aspirasyon Sendromları

Öksürük refleksi hava yolunun korunmasında önemli bir etkidir. Bu nedenle başlangıçta tanısı gözden kaçan yabancı cisim aspirasyonunun daha sonra kronik öksürüğe yol açabileceği unutulmamalıdır. Sıklıkla dört yaş altında ve erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Herhangi bir şikayeti olmayan çocukta akut başlayan bulgular vardır ²².

Hastanın fizik muayenesinde ve akciğer grafisinde her iki akciğer arasında havalanma farklılığı yabancı cisimi düşündürmelidir. Çoğu çocukta bulgular 24 saat içinde ortaya çıkarken %20'sinde yabancı cisim aspirasyonundan bir hafta sonra görülür. Besinler aspire edilen maddelerin %80'ini oluşturur. Bunun da %50'si kuruyemiştir. Solunum yolundaki yabancı cisim genellikle öksürüğe neden olmakla birlikte sekonder enfeksiyon gelişmedikçe bulgu vermeyebilir. Hareketli yabancı cisim siyanotik epizotla giden nöbet tarzında öksürüğe ve stridora neden olabilir ²².

2.A.3.1.9. Sigara ve nonallerjik çevresel iritanlar

Pasif sigara içimi çocuklarda önemli bir öksürük nedenidir. Sigara içen annelerin çocukları artmış hava yolu hiperreaktivitesine sahiptir. Pasif sigara içiminin pulmoner fonksiyonları zayıflatarak akciğer enfeksiyonu gelişiminde büyük risk oluşturduğu aynı zamanda akciğerdeki reseptörleri daha uyarılır hale getirdiği gösterilmiştir ¹¹³. Sigara maruziyeti olan çocuklarda, sigara maruziyeti olmayanlara göre kronik öksürüğün daha fazla gözlenmiştir ²².

Çevresel sigara dumanına maruz kalmak FEV1'de düşüş yaparak, nonspesifik bronşial reaktiviteyi arttırmakta ve bu durum bazı çocuklarda astımın gelişmesinde

rol oynamaktadır. Çocukların sigaraya maruz kalmaları akciğer enfeksiyonu gelişiminde yüksek risk teşkil etmektedir³⁷.

Çocuklarda, sigara içmek öksürük ve balgam nedeni olabildiği gibi, ailenin sigara alışkanlığı da benzer bulgulara neden olabilir³⁷. Adolesan yaşta sigara içiminde büyük bir artış vardır. Hong-Kong'da 8-12 yaş arası sigara içme prevalansı %5.5'dir. Bu nedenle sigara mutlaka sorgulanmalıdır²⁸.

Çocuklarda başta tütün dumanı olmak üzere öksürüğü arttıran tüm çevresel maruziyetin (Trafik kirleticileri gibi) önlenmesi en uygunudur¹⁹. Özellikle çocukların ve altta kronik hastalığı olan yaşlılar üzerinde hava kirliliğinin birçok olumsuz etkileri vardır. İtalya'da hava kirliliğinin sağlıklı ve astımlı hastalar üzerine etkilerinin araştırıldığı 777 olguluk bir çalışmada; trafik yoğun bölgeler ile astım alevlenmesi, solunum yolu enfeksiyonları ve tekrarlayan hışıltı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hatta asemptomatik hastaların % 45.3' ü trafik yoğun bölgede yaşarken astımlı hastaların % 58.5 inin bu tip yerlerde yaşadığı bulunmuştur. Ters olarak asemptomatik hastaların % 68.8 inin yeşil alan yoğun bölgede yaşadığı gözlenmiştir⁴⁶. Bir diğer çalışmada; yüksek kirlilik bölgesinde yaşayan kız hastaların geceleri öksürük riskinin daha yüksek olduğu, PM₁₀ ve Nitröz oksit yoğun bölgelerde yaşayan erkek hastaların ise hırıltılı solunum ve balgam riskinin yüksek olduğu bulunmuştur¹.

2.A.3.1.10. Tüberküloz

Tüberküloz çocuklarda ve adölesanlarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olup, daha çok gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Tüberküloz basili inhale edildikten sonra akciğer parankimine yerleşir, çocuklarda saptanan tüberküloz büyük oranda (% 60- 80) primer pulmoner tüberkülozdur³¹.

Tüberküloz, çocuklarda az sayıda basil ile meydana gelir ve kavitasyon beklenmez. Büyük çocuklarda ve adölesanlarda tüberküloz plörezi olarak ortaya çıkabilir. Parenkimal lezyon ya da büyümüş lenf nodlarının basısı ile öksürük meydana gelmektedir. Çocuklarda kronik ve tekrarlayan öksürüklerde ayırıcı tanıda tüberküloz düşünülmelidir. Çocukların yarısından fazlasında semptomlar

nonspesifiktir ve özellikle hastalığın erken döneminde olguların %50'si asemptomatik seyrederek yada öksürük tek bulgu olabilir¹⁰⁷.

Klinikte anahtar bulgular; erişkin tüberkülozlu vaka ile temas öyküsü, klinik semptom ve bulgular (uzamış öksürük, antibiyotiğe cevapsız kronik solunum sistemi semptomları, ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk), pozitif tüberkülin deri testi (TDT) ve akciğer grafisidir. Şüpheli vakalarda açlık mide suyu ve diğer vücut sıvılarının incelenmesi ile kanıt sağlanabilir³¹.

2.A.3.1.11. Kistik fibrozis

Kistik fibrozis beyaz ırkta sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, ekzokrin glandların etkilendiği multisistemik bir hastalıktır. Pulmoner tutulum mortalite ve morbiditenin major nedenidir, her yaşta görülebilir. Epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan ve klor kanalı olarak rol oynayan “kistik fibrozis transmembran regülator” (CFTR) proteinin defektif yapımı söz konusudur³⁸.

Enfeksiyon-inflamasyon, koyu mukus sekresyonu, mukosilyer temizliğin bozulması, submukozal kalınlaşma ve havayolu çapının daralması öksürüğe neden olur. Kronik solunum yolu hastalığına büyüme gelişme geriliği, malabsorpsiyon eşlik ediyorsa kistik fibrozis akla gelmelidir. Yağlı-kötü kokulu gaita, mekonyum ileusu, çomak parmak ve nazal polip bu hastalarda görülebilir¹²³.

Hastaların %40-50' sinde atopi mevcuttur¹. Balgamda Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa üremesi, benzer kardeş şikayetleri ve akraba evliliği kistik fibrozisi hatırlatmalıdır¹²³.

2.A.3.1.12. Primer Siliyer Diskinezi (PCD)

Otozomal resesif geçişli herediter bir hastalıktır. Siliyer disfonksiyon nedeniyle havayollarında mukosilyer temizliğin bozulması sonucu yenidoğan döneminden itibaren semptomlar görülebilir. Primer siliyer diskinezili hastaların %50' sinde situs inversus vardır ve ekokardiografi ile prenatal tanı konabilir. Kronik sinüzit, dekstroardi ve bronşektazi üçlüsü Kartagener sendromu olarak bilinir¹¹⁴.

Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı immün yetmezlikler ve kistik fibrosis de olduğu gibi bronşektazi gelişir ³².

Siliyer fonksiyonun bozulması ve mukusun havayollarında birikmesi öksürüğe neden olur. Kronik öksürük, pürülan burun akıntısı, kronik otit, sinüzit, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ayırıcı tanıda PCD düşündüren bulgulardır ³².

2.A.3.1.13. Psikojenik öksürük

Psikojenik öksürüğün birkaç ayırıcı karakteristiği vardır; aynı formda, çok yüksek sesli, havlar tarzda ve solunum sistemi hastalığı olan çocukların öksürüklerinden çok daha gürültülüdür. Öksürük genellikle boğaz temizleme sesine benzer ⁹⁰.

Hastalığın altında genellikle kişisel veya ailesel psikiyatrik problemler mevcuttur. Uzun süreli takipte, öksürük bir başka semptom ile yer değiştirmez ve hışıltı yada balgam gibi ilave semptom olmaz. Adölesanlarda siktir ve kronik öksürüğü olan çocuklarda %10 oranında görüldüğü bildirilmektedir ¹¹⁵.

Tanı için önemli bir ipucu öksürüğün stres sırasında kötüleşmesi ve gece veya dikkat isteyen bir iş sırasında kesilmesidir ⁵³. Öksürük genellikle tek semptom olup, uykuda kaybolur. Bazı hastalar Tourette sendromunun bir parçası olarak veya obsesif-kompulsif bozukluk olarak tanımlanır ⁵³.

2.A.3.1.14. Bronşektazi

Bronşektazi primer bir hastalık tablosu olmayıp genellikle sonradan gelişir. Öksürük, bronşlarda aşırı sekresyon üretimine, bozulmuş klirens ve tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir ⁶⁷. Bronşektazi nedenleri pertussis, akciğer tüberkülozu, rekürren aspirasyonlar, primer siliyer diskinezi, immün yetmezlik, yabancı cisim aspirasyonu, kimyasal maddelerin inhalasyonu, alfa 1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis olabilir.

Bronşektazinin patogenezi konağın savunma mekanizmalarında oluşan bozukluktan kaynaklanmaktadır. Bronşların temizlenmesi ve mukosiliyer transport mekanizmasında bozukluk sonucu, inflamatuvar cevap oluşur ve mikroorganizmalar

tarafından hava yollarının kronik kolonizasyonu meydana gelir. Trakeomalazi, bronkomalazi, granülomlar, dıştan bası gibi anatomik lezyonlar, mukosilyer temizliğin bozulmasına neden olarak, lokal enfeksiyon, bronşial kıkırdaklarda hasar ve kalıcı bronşektaziye yol açabilir⁵⁷.

Öksürük bronşektazili çocukların %97' sinde tek başına olabileceği gibi, diğer semptomlar ile (hemoptizi, hışıltı, dispne, kilo alımında azlık) birlikte de bulunabilir. Akciğer grafisinde bronşiyal dilatasyon, bronş duvarında incelme ve kompensatuvar aşırı havalanma görülebilir. Bronşektazili çocuklarda yüksek rezolusyonlu toraks BT, sensitivitesi ve spesifitesi açısından tercih edilen bir tetkiktir⁵⁷.

2.A.3.1.15. Alfa-1 antitripsin eksikliği

Alfa-1 antitripsin, karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Akciğer dokusunun, nötrofil elastazı ile yıkımını önlemektedir. Alfa-1 antitripsinin yokluğu veya fonksiyon bozukluğu, akciğerde proteaz-antiproteaz dengesinde bozulmaya yol açar ve amfizem gelişmesine neden olur. Bu çocuklarda dispne ön planda olup, öksürük daha az görülür. Akciğer hastalığının başlangıcı genellikle 2- 3. dekatta meydana gelir¹⁰⁵. Çocuklarda rapor edilmiş vaka sayısı azdır.

2.A.3.1.16. Kardiovasküler hastalıklar

Öksürük, pulmoner ödemli konjestif kalp yetersizliğinin bir bulgusu olabilir. Bu daha ziyade infantlarda yaygındır. Kompanse yetmezlikte (pulmoner yetmezlik yok) büyüyen sol atriumun sol ana bronşa basısı ile öksürük meydana gelebilir. Vasküler malformasyonlar (vasküler ring vb.) da yine hava yoluna bası yaparak öksürük nedeni olabilir. Hışıltı ile birlikte stridor bu durumlarda sık görülür. Ayrıca soldan-sağa büyük şantlar, miyokardit ve kardiyomiyopati sonucu büyüyen kalp, büyük hava yollarında obstrüksiyona neden olarak öksürük sebebi olabilir³.

2.A.3.1.17. İlaçlar

Epilepsi tedavisi ve davranış bozukluğunda kullanılan antikonvülzanlar ve nöroleptik ilaçlar farengeal kas tonusunu etkileyerek tekrarlayan aspirasyonlara ve kronik öksürüğe neden olur.

Beta blokerler: Hipertansiyon ve migren için kullanılır. Astımı uyarabilir.

ACE inhibitörleri: Öksürüğün bradikinin, prostaglandinler ve P maddesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öksürük kuru ve tek tek öksürük şeklinde olabilir.

Aspirin: Araşidonik asitten, COX-1/COX-2 yolu ile, antiinflamatuvar etkileri olan prostoglandinler üretilir. Aspirin, COX yolunu inhibe eder ve araşidonik asit metabolitleri lipooksijenaz (LO) yoluna döner. Astım semptomları artar, atak gelişebilir. Astımlı popülasyonda aspirin intoleransı %10-20 olup, kadınlarda daha sıktır.

Antineoplastik ilaçlar: Pulmoner toksisiteye neden olur.

Nitrofurontoin: Akut ve subakut pulmoner toksisite riski taşır⁶⁵.

2.A.4. Hastaların Değerlendirilmesi, Tanı ve Algoritma

Çocuklarda kronik öksürüğün etiyolojik nedeni ve tedavileri erişkinlerden farklıdır, bu nedenle tanı ve tedavi amacı ile çocuklara özgü kılavuzlar kullanılmalıdır. Tanı koymak için kullanılan akış şemaları genellikle klinik deneyimlere dayanmaktadır. Değerlendirmede belirti ve bulguların nedenleri, öksürüğün aile ve çocuğa etkileri, öksürüğü arttırıcı faktörler olup olmadığı ve hangi araştırmalarla, hangi tedavi şeklinin gerekli olduğu konularına yanıt aranmalıdır¹⁹.

Bizim kronik öksürüğe yaklaşım klavuzu olarak aldığımız 2006 ACCPKılavuzunun modifiye şekline göre (Şekil 2)^{22,54};

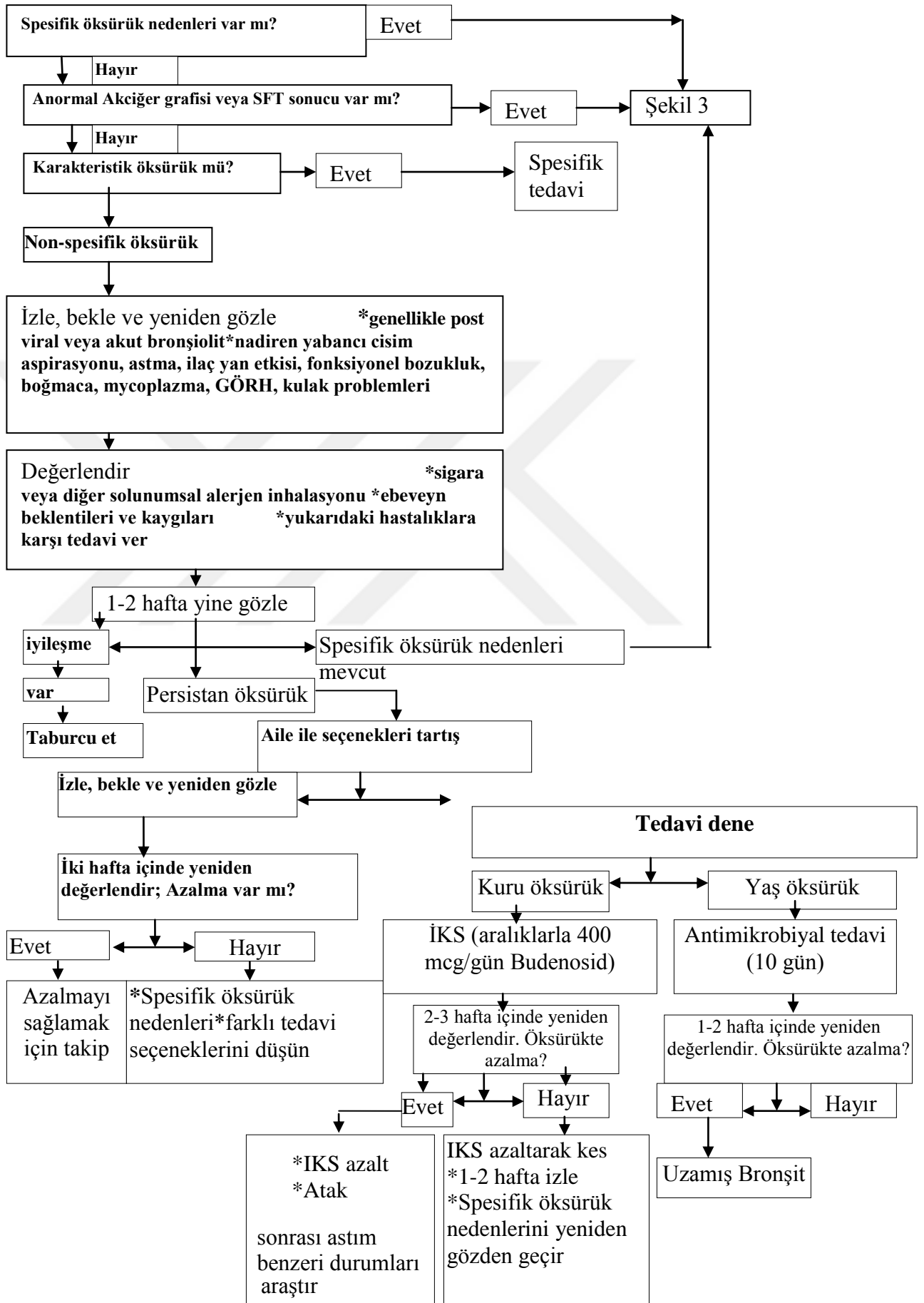
Nonspesifik öksürük diyebilmek için spesifik ve beklenen öksürük tanılarından uzaklaşmak gerekir. Nonspesifik öksürük düşünülen hastada **kuru öksürük** ve klinik olarak şüphe varsa boğmaca ve mikoplazma açısından tetkik edilir. Kuru öksürükte persistan rinit semptomları, yabancı cisim aspirasyonu açısından ise ani solunum sıkıntısı ve morarma öksürüğe eşlik ediyorsa, karakteristik öksürük şekilleri açısından klinik olarak değerlendirilir. Nonspesifik öksürük düşünülüp kuru

öksürüğü olan hastada bunlardan hiçbiri etiyojide düşünülmezse iki üç hafta gözleme, bekleme devresinde sigara ve diğer çevresel kirleticilere maruziyet, çocuğun aktivitesi ailenin beklenti ve kaygıları gözden geçirilir. Hasta bu dönemin ardından yeniden değerlendirilir. Bu süreç içinde öksürük çözülmüşse doğal iyileşme olarak kabul edilir. Son yıllarda yayınlanan Cochrane review yayınlarında yeni bakış açıları verilmiş olup, kronik kuru veya non-spesifik öksürük tedavisinde anti-histaminik, inhale kortikosteroidler (İKS), beta 2 agonistler, lökotrien reseptör antagonistleri veya gastroözofageal reflü tedavileri için çok az kanıt olduğu sonucuna varılmış, yüksek doz İKS bazı faydaları olabileceği ama muhtemel yan etkileri açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir¹⁰⁰. Nonspesifik öksürüğü tanımlamak için kullanılan hava yolu aşırı duyarlılığını gösteren testlerin ise (metakolin ile bronkoprovakasyon testi gibi) pediatriye uygulanabilirliği sınırlıdır²⁰.

İkinci seçenek tedavi denemesidir ve yaş öksürük varlığında, uzamış bakteriyel bronşit açısından yukarıda söz edildiği şekilde antibiyotik tedavisi verilir. Kuru öksürük varlığında, inhale kortikosteroid 400µg budesonid veya eşdeğeri inhalan tedavi başlanır ve hasta iki üç hafta sonra yeniden değerlendirilir. Öksürük çözüldü ise astım olma ihtimali düşünülür ve inhale kortikosteroid kesilir. Sonrasında iki hafta içinde tekrar değerlendirilir. Kuru öksürüğü olan hasta inhale kortikosteroid tedavisinden fayda görmezse tedavi kesilir ve spesifik öksürük açısından hasta yeniden değerlendirilir¹⁹.

Nonspesifik kronik öksürük düşünülen hastanın değerlendirmesinde hastada **yaş öksürük** varsa iki hafta antibiyotik tedavisi verilir ve öksürük çözülmüşse uzamış bakteriyel bronşit lehine değerlendirilir. Öksürükte çözüme olmazsa antibiyotik tedavisi yinelenir ve buna rağmen öksürük devam ediyorsa spesifik öksürük nedenleri tekrar gözden geçirilir.

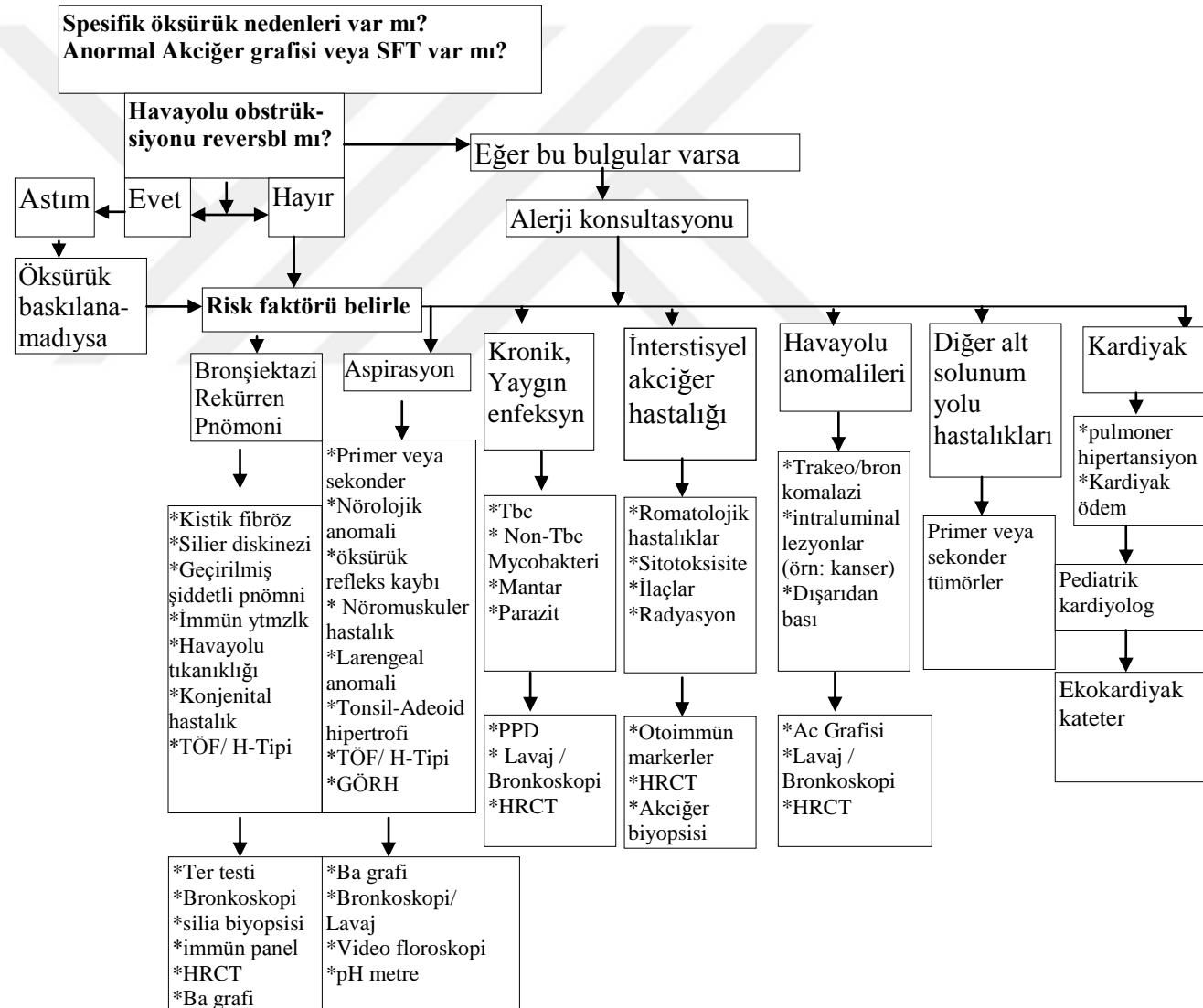
Öksürük düzelmezse aile ile seçenekler gözden geçirilir. Birinci seçenek olarak iki üç hafta gözleme, bekleme ve yeniden değerlendirme aşaması seçilebilir ve öksürük çözülmüşse yine doğal iyileşme olarak kabul edilir. Öksürük çözülmüşse spesifik öksürük açısından hasta değerlendirilip spesifik öksürük düşünülmezse tedavi denemesi uygulanır⁴⁹.



Şekil 2: 15 yaş altı çocuklarda Kronik öksürüğe yaklaşım algoritması

Başlangıçta akciğer grafisi ve altı yaş üstünde geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığının varlığı açısından spirometrik incelemeler istenmeli anormal spirometri veya göğüs grafisi bizi spesifik öksürük nedenlerine yönlendirmelidir.

Hikaye, fizik muayene ve bulgular spesifik öksürüğe işaret ediyorsa öksürüğün yapısı ve fizyolojisi de dahil olmak üzere solunum sisteminin ve altta yatan sistemik anomalilerin incelenmesi gerekir. 14 yaş altı çocuklarda spesifik öksürük nedenlerine yaklaşım algoritması Şekil 3 de verilmiştir ²²;



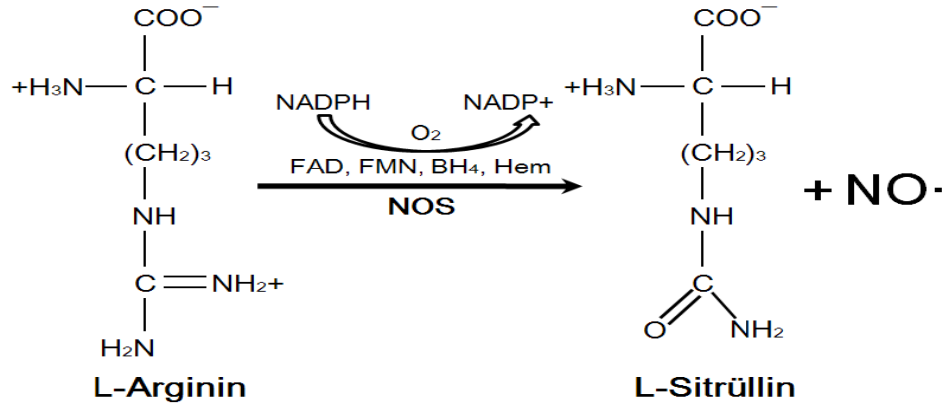
Şekil 3: 14 yaş altı çocuklarda Kronik Spesifik öksürük nedenlerine yaklaşım algoritması

2.B. Nitrik Oksit

2.B.1. Genel Bilgiler

Daha önce endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirilen ve vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon yaptığı gösterilen molekülün, yapılan çalışmalarda Nitrik Oksit (NO) ile aynı madde olduğu anlaşılmıştır. Moleküler yapısının küçük olması, lipofilik özellikte olması ve etkisinin kısa süreli olması nedeniyle Nitrik Oksitin ideal bir intraselüler ve transselüler mesajcı molekül olduğu anlaşılmıştır⁶².

NO, düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-arginin aminoasidinin “Nitrik Oksit Sentetaz (NOS)” enzimi ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir (Şekil 4) (144).



Şekil 4: No sentezi

NOS: Nitrik oksit sentetaz, FAD: Flavin adenin dinükleotid, FMN: Flavin mononükleotid, BH₄: Tetrahidro biopterin, NADP⁺: İndirgenmiş Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

Nitrik oksit sentezleyen enzimin 3 farklı izoformu olup her üçü de insan solunum sisteminde bulunmaktadır⁶²;

1-Nöral NOS (nNOS, tip I) : Nöronların sitozollerinde bulunan bu izoenzim nörotransmisyonunda görev alır. Ayrıca iskelet kaslarında da az miktarda olduğu bilinmektedir. İntaselüler Ca⁺⁺ akımı ile hemen aktive olurlar ve NO üretirler. nNOS, bronş duvarındaki nöral düz kas hücrelerinde dilatasyon yaptığından nNOS en çok burada bulunur. Bu sinir liflerinin yoğunluğu trakeadan küçük bronşlara doğru azalır⁹⁹.

2-İnduklenebilir NOS (iNOS, tip II) : iNOS diğer izoformlara göre 1000 kat fazla NO üretebilmektedir. Hepatosit, makrofaj, nötrofil, vasküler düz kas hücrelerinde, kondrositlerde, myokard, endokard ve immün hücreler gibi pek çok hücrede saptanır. Endojen mediatörler (kemokin ve sitokinler gibi) ile eksojen faktörler (bakteriyel toksinler, virüs enfeksiyonu, alerjenler, ozon, oksidatif stres, silika gibi çevresel kirlenmeler ile hipoksi ve tümör) iNOS'un transkripsiyonel aktivasyonuna neden olur. Ayrıca interferon-gama, TNF-alfa gibi sitokinlerce ve lipopolisakkaritler tarafından indüklenmekte iken glukokortikoidlerce inhibe edilmektedir⁹⁹.

3-Endotelial NOS (eNOS, tip III) : eNOS tarafından üretilen NO endotel kaynaklı gevşetici faktör ile aynıdır. Bronşial endotel hücrelerinde ve tip-II pnömositlerde eksprese edilen ¹eNOS vasküler endotelial hücreler, plateletler, miyokardium, mast hücreleri ve nötrofillerdeki hücre membranlarına bağlanarak düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlar. eNOS'un bronşial epiteldeki silier mikrotübüllerin bazal membranında bulunduğunu ve silial hareket sıklığının düzenlenmesine katkıda bulunduğu görülmüştür⁹¹. Ayrıca bu NO'nun antitrombotik etkisi de vardır. İzoformlar ve özellikleri Tablo 4' de ¹ ve Şekil 5'de verilmiştir⁹.

Tablo 5: Nitrik Oksit izoformları ve özellikleri

NOS İzoform	Diğer Adı	Salınım	Kaynak	Regülasyon	NO Miktarı
Tip I	nNOS	Devamlı	Sinir hücreleri	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (picomol)
Tip II	iNOS	İndüklen diğinde	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, miyokard, endokard, hepatosit, immün hücreler, hava yolu epitelyumu	Sitokinler, endotoksin ve oksidanlarca indüklenme	Yüksek (nanomol)
Tip III	eNOS	Devamlı	Vasküler endotel hücreleri, plateletler, miyokard ve endokard, mast hücres, nötrofil	Kalsiyuma bağımlı	Düşük (picomol)

Vasküler endotel tarafından sentezlenen nitrik oksit, hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek, cGMP miktarını artırır. Oluan bu biyokimyasal olay ile düz kas kasılması, vasküler tonüs ve kan akısının düzenlenmesinde önemli rol oynar vazodilatatör etki ile kan basıncını düzenler ¹⁰¹. Aynı mekanizma ile trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltır. Solunum yollarında en fazla bulunan izoenzim iNOS'tur ⁷³.

Nitrik oksitin yarılanma ömrü oldukça kısadır. Hızla okside olarak nitrit (NO₂) ve nitrata (NO₃) dönüşür. İnsan vücudunda nitrik oksit hemoglobine oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır bağlanmakta ve inaktive olmaktadır ⁸⁶. Ayrıca nitrik oksit serbest radikal süperoksit tarafından da inaktive edilir.

NO vasküler hasarlanmaya cevap olarak vasküler tonusun regülasyonunda ve hemostaziste önemli bir fizyolojik rolü vardır. Ayrıca noradrenerjik nonkolinerjik sinirlerde nörotransmitter olarak davranır ve antimikrobiyal, immünolojik ve proinflamatuvar aktiviteleri vardır ⁸⁶.

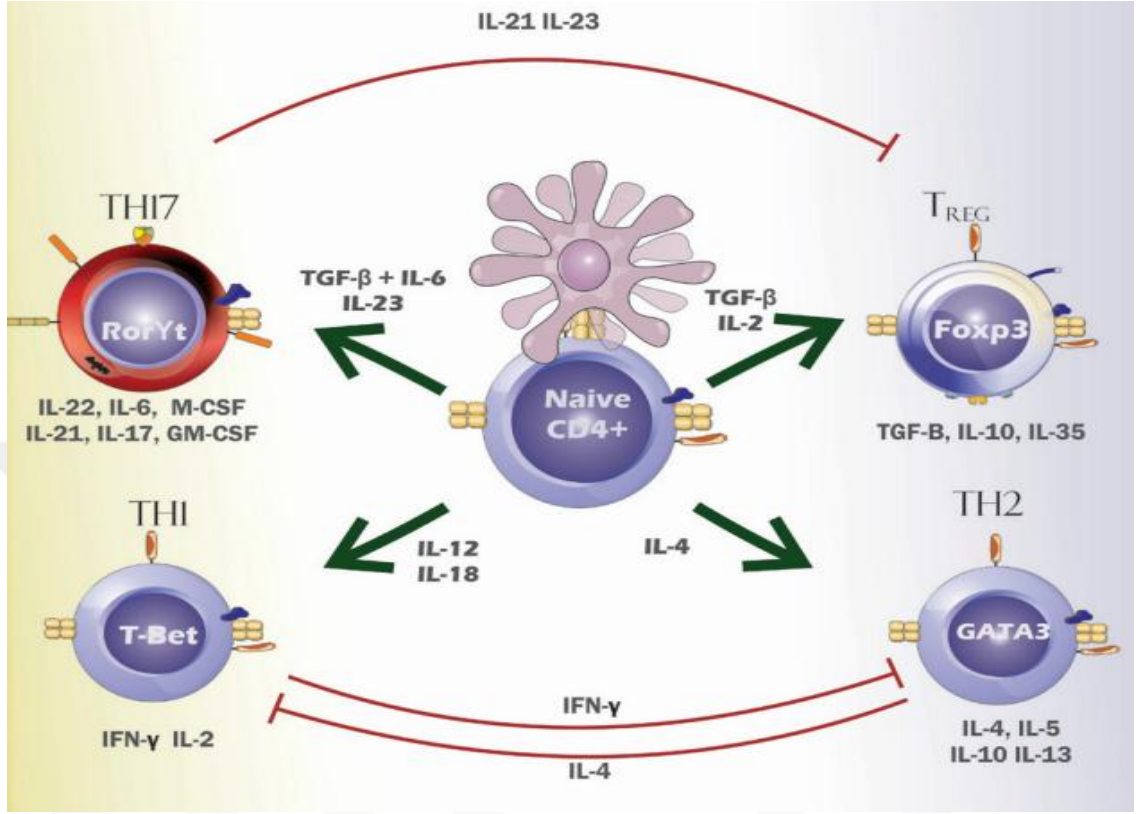
NO, proinflatuar veya antienflatuar etkileriyle akut ve kronik enflamasyonda önemli bir role sahiptir. Nitrik oksidin süperoksitle reaksiyonu sonunda peroksinitrit (ONOO- oluşur ki bu, oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir. Bu oksidan özelliği nedeniyle bakterisid ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki ile savunma sisteminin bir parçasıdır. Nitrik oksidin birçok zararlı etkisi de süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. İnflatuar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitelyum hasarına, medyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır². Ancak aynı özellikler astımda görülen enflamasyonun da bir nedeni olabilmektedir. Enflatuar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, medyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Enflatuar sitokinler, özellikle IFN- γ , hava yolu epitelinde NOS-II sentezini indüklemektedir¹

Kortikosteroid ve LT antagonistleri gibi antienflatuar ilaçların uygulanması ekspirasyonda NO seviyelerini ve NOS-II sentezini azaltmaktadır⁸⁰. Artan NO aynı zamanda vazodilasyon özellikleri nedeniyle bronşiyal dolaşımdaki kan akışını artırarak hava yolu ödemeine neden olur. Astımdaki aşırı NO artışı ayrıca ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna da neden olabilmektedir. Bazı durumlarda NO, ortamdaki süperoksit ve diğer reaktif oksijen radikallerini bağlayarak antioksidan özellik de göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında belki de enflatuar süreçlerde NO artışı koruyucu bir antioksidan özellik olarak kabul edilebilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar NO'in antijen işleme ve sunumu, Th hücrelerinin fonksiyonları ve hücre-aracılı bağışıklık sisteminin gelişmesi için kritik olduğunu göstermektedir^{75, 79, 97}.

Adaptif bağışıklık sistemi olarak adlandırılan kazanılmış immün sistem farklı sayısız patojenkarşı koruma amaçlı farklı tepkiler şeklinde gelişmiştir. Hücre içi mikroorganizmalar ya da virüslere yanıt olarak, CD4 + Th hücreleri ürettikleri sitokinler ile fonksiyonel olarak farklı alt gruplara (Th1 ve Th2) farklılaşırlar⁹⁷. Saf öncü CD4 + T hücrelerinden Th1 ve Th2 hücrelerine farklılaşması genetik faktörlere,lokalsentezlenen sitokin tipi ve antijen dozu kombinasyonuna bağlıdır. Yani sitokinler olumlu ya da olumsuz fonksiyonlarla Th alt kümeleri gelişimini düzenlerler; IL-12 ve IL-18 T hücrelerinin Th1 yönünde farklılaşmasını sağlarken⁷⁹IL-4, Th2 yönünde farklılaşmayı sağladığı gözlenmiştir. Dolayısıyla IL-4; IL-13,IL-10 ve IL-5 oluşumunu sağlayarak immunitiyi baskılayıcı veya düzenleyici bir rol izlerken,IL-12; INF- γ sekresyonunu artırıp T lenfositleri Th1 fenotipine yönlendirerek T ve NK lenfositlerin sitotoksik etkilerini artırır. Ayrıca Th1 ve Th2 hücreleri de birbirlerini bazı sitokinler aracılığı ile etkilemektedirler (Örn: IL-4, INF- γ).

Nitrik oksit ise IL-12 üretimini inhibe ederek⁹⁷,TGF- β üretimini indükleyerek özellikle sitotoksik yöndeki farklılaşmayı inhibe eder. Böylece T Regulator hücreler ile de etkileşim sağlanmış olur. Bu veriler, kronik enfeksiyon sırasında adaptif bağışıklık sonucu üretilen NO'nin yıkıcı inflamatuvar yanıtı ayarlama konusunda gerekli olduğunu göstermekle birlikte⁷⁵hem myeloid hem de lenfoid hücrelerinin sayılarında regülatuar rol oynaması nedeniyle gelecekte yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olacağını göstermektedir⁵⁵. Şekil 6'da farklı kimyasal, hormonal ve sitokin salınımına bağlı olarak Doğal T Hücrelerinin farklı hücre tiplerine dönüşümü gösterilmiştir⁵⁵.



Şekil 6: TH0 hücrelerin (Doğal CD4+ T hücre) farklı sitokin cevabına göre Th1, Th2, T Reg ve Th17 yönünde farklılaşması⁵⁵

Sonuç olarak NO'in akciğer fizyolojisindeki yerini özetlemek gerekirse;

a. Vasküler Etkiler

Güçlü bir vazodilatör olan NO'nun vasküler düz kaslarda gevsemeye yol açan etkileri çok net ortaya konmuştur ⁶⁵. Yüksek seviyede NO olması hipotansiyona neden olurken, NO sentezi azaldığında pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda soluk havasında NO düzeyleri belirgin olarak düşüktür . NO'nun antitrombotik etkisi nedeni ile NO inhalasyonu sonrası tromboembolik pulmoner hipertansiyondaki trombozların aktivasyonunun azaldığı gösterilmiştir ⁸⁸.

b. Havayollarındaki Etkileri

NO, bronkodilatör etkiye sahiptir. NO'nun bronkodilatör etkisi, doğrudan bronş düz kas hücresindeki cGMP oranını arttırarak, dolaylı olarak ise inhibitör non-adrenerjik non-kolinerjik nöronların nörotransmitteri olarak ortaya çıkmaktadır⁸⁸.

c. İnflamasyondaki Rolü

NO'nun, proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etkileri olması nedeni ile hem akut hem de kronik inflamasyonda önemli rol oynar. NO, kendisi ve/veya metaboliti olan peroksinitrit yoluyla oksidan etki gösterir. Bu etkisi sayesinde akciğerde sitotoksik (bakterisid ve anti-tümör etki) özellik gösterir ve immün cevabın bir parçası olarak görev yapar⁷⁴. Tersine astımda ise zararlı bir etki olarak inflamasyona katkıda bulunur.

İnflamatuvar sitokinler içinde özellikle IFN- γ bronş epitelinde iNOS sentezini indükler. Glukokortikoidler ve lökotrien reseptör antagonistleri gibi antiinflamatuvar ilaçlar, NO düzeyini ve iNOS sentezini azaltır⁷³. Tersine viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve bronş provakasyon testleri sonucu sentezi artır¹. NO'nun artması vazodilatasyona neden olduğundan, bronşial kan akımı artar. Bu ise bronş ödemeine neden olur⁹⁹.

Astım kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalarda havayolu inflamasyonunun bir belirteci olarak, ekshalasyon havasında FeNO düzeyleri artar. İnflamatuvar sitokinler, özellikle IFN- γ hava yolu epitelinde NOS II sentezini indüklemektedir. Kortikosteroid ve lökotrien antagonistleri gibi antiinflamatuvar ilaçların uygulanması FeNO seviyelerini ve NOS II sentezini azaltmaktadır¹.

NO'nun ve metabolitlerinin akciğerlerdeki faydalı ve zararlı fonksiyonları Tablo 5'de özetlenmiştir².

Tablo 6: Nitrik oksitin ve metabolitlerinin akciğerdeki fonksiyonları

Faydalı	Zararlı
Bronkodilatasyon	Semptomlarda ve hava yolu obstrüksiyonunda artışneden olan inflamatuvar yanıt
Arteryal vazodilasyon	Bronşiyal vazodilatasyon, astımlı hastalarda görülen havayolu hiperemisi
Mukosilier klirensin düzenlenmesi	Th2 aktivasyonunda dolaylı artışa bağlı olarak astmatik enflamasyonda artış
Endotel bütünlüğünün korunması	Doğrudan veya submukozal bezlerdeki kan akışını artırarak mukus sekresyonunda artışı, Post-kapiller venüllerdeki kan akımını artırarak hava yollarında ödem

2.B.2. Ekshale Nitrik Oksit Ölçümü

2.B.2.1. Ölçüm Tekniği

Ekshale NO ölçümü, ozon ve NO arasındaki fotokimyasal reaksiyona bağlı olarak kemolüminesans tekniğiyle çalışan cihazlarda ölçülmektedir ⁸¹. Bu cihazlar çok düşük (≤ 1 ppb) NO değerlerini güvenli bir şekilde ölçebilecek hassasiyette olmalı ve ölçüm öncesi mutlaka kalibrasyonları yapılmalıdır.

FeNO, solunum havasında NO'nin litre başına nanolitreye denk olan, ppb (parts per billion-milyardaki parça miktarı) cinsinden ifadesidir. Soluk akış hızının (expiratory flow rate) birimi ise litre/saniye olarak ifade edilir ⁹⁰.

NO, direkt olarak bir ağızlık yoluyla kemolüminesans cihazla (on-line) veya uygun toplama kaplarında biriktirilen havadan (off-line) ölçülebilir ⁹⁰. Off-line analizde ekspiryum havası bir kapta (balonda) toplandıktan sonra NO ölçümü yapıldığından değişik derecelerde NO kaybı olmaktadır. On-line analiz ise gerçek zamanlı bir analiz sağladığından günümüzde off-line analiz önerilmemektedir ⁹⁰.

Dış ortam kontaminasyonundan korunmak için en ideal yöntem ölçümlerden önce NO içermeyen hava inhale etmektir ($NO < 5$ ppb). Bunun için rahat pozisyonda oturan hastaya "ağız filtresi" kullanılarak 2-3 sn boyunca total akciğer kapasitesine kadar nitrik oksitsiz hava solutulduktan sonra, nefesini tutmadan 0.05 L/sn lik akım

hızı ile ağız parçacığı tarafından oluşturulan 5- 20 cm H₂O'luk basınca karşı nefesini verir. Rezistansa karşı yapılan ekspirasyonla, levator veli palatini kası kasılır ve yumusak damak kapanarak nasal NO kontaminasyonu önlenmiş olur ⁸¹. Bu yöntem uygulandığında dış ortam NO'sunun ekspiryum havasındaki NO ölçümüne etkisinin ihmal edilebilecek düzeyde olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ⁸¹. Eğer dış ortamdaki NO düzeyi 40 ppb'den yüksek ise ölçüm öncesi NO içermeyen hava inhale edilmesi önerilmektedir ¹.

Nitrik oksit solunum yolunun farklı bölgelerinde farklı konsantrasyonlarda bulunur; Paranasal sinüs (1000–30000 ppb), nazal hava (15–40 ppb), oral hava (5-15 ppb), trakeal hava (<3 ppb) ⁵¹. Ortamda solunan havadaki NO'nunda ekshale fraksiyone NO ölçümünde etkisi vardır (<5 ppb) ⁵². Bu nedenle ölçüm esnasında nefes tutma tavsiye edilmemektedir ⁶. Ekshalasyon süresi erişkinlerde 6 sn'nin, çocuklarda 4 sn'nin üzerinde olmalıdır. Bu süre plato konsantrasyonuna ulaşılması için gerekli süredir. Plato değeri birbiri ile % 10 uyum içinde olan en az iki ölçümün ortalaması sonuç değerini verir ⁶.

FeNO ölçümünden kısa süre önce yapılan spirometrik ölçüm testleri, balgam indüksiyonları ve aşırı duyarlılık testleri FeNO seviyelerini düşürür ⁹⁶. Ölçüm yapılırken tüm bu etmenler göz önünde bulundurulmalıdır.

2.B.2.2. FeNO Referans Değerleri ve Ayırıcı Tanı

FeNO klinik olarak kullanışlı bir araç haline gelmeden önce bazı konuların çözümlenmesi gerekmektedir. Ölçümün klinik dizaynı ve sorulara uygun bir sınır değer seçmek önemlidir. FeNO 'ya aittir değerlerinin ve normal değer aralıklarının belirlenmesine ve karışıklığa sebep olan faktörlerin tanımlanmasına ilişkin geniş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmuştur⁸⁷. Fakat FeNO değerlerinin birçok etkene bağlı olarak değişkenlik göstermesi referans değerlerini belirlemede hem araştırmacıları hem de klinisyenleri oldukça uğraştırmaktadır. Çünkü FeNO değerlerini etkileyen faktörler, genetik, yaş, cinsiyet, atopi, kilo ve boy, sigara kullanma durumu ve diet gibi değişkenlerden bir veya birden fazlasını kapsamaktadır⁴³. Sonuç olarak 2011 yılında Amerikan Torakas Cemiyeti tarafından 'Resmi ATS Klinik Uygulama Kılavuzu: Klinik Uygulamalar için Ekshale Nitrik Oksit (FeNO) Yorumlanması' isimli kılavuz yayınlanarak hem yetişkinler hem de çocuklar için referans aralıkları, ayırıcı tanı ve hastalara yaklaşım hakkında bilgiler sunulmuştur. Komite, aşağıda da belirtildiği gibi, FeNO değerlerinin yorumlanmasında referans değerlerin belirlenmesi yerine klinik olarak daha fazla anlamı olan sınır değerlerin belirlenmesinin daha uygun olacağı kanısına varmıştır⁴³:

FeNO değeri 5 ppb'nin altında sonuç çıkarsa primer siliyer diskinezi, kistik fibroz, prematürenin kronik akciğer hastalığı ve sigara maruziyeti düşünülebilir.

FeNO değeri <20 ppb olan çocuklarda. eozinofilik hava yolu inflamasyonunun olmadığı düşünülür. Gastro-özofageal reflü, kulak burun boğaz hastalıkları, nötrofilik astım, vokal kord disfonksiyonu, anksiyete / hiperventilasyon, immün yetmezlik olasılıkları araştırılmalıdır¹.

FeNO değeri 20-35 ppb arası normal sınırlar olarak kabul edilmektedir. Buna göre normal değer olarak eozinofilik olmayan hava yolu inflamasyonuna ya da hava yolu inflamasyonu olmadığına işaret edip, <20 ppb olan çocuklarda ayırıcı tanı Tablo 6' da verilmiştir⁴³.

Tablo 6: FeNO seviyesi düşük (yetişkinde <25 ppb; çocukta <20 ppb) olan astım tanılı olan ve olmayan hastalar için algoritma

Tanı	İzlem
Semptomatik bir hastada (>6 hafta) semptomlar ilk defa gözleniyorsa, hastanın inhale kortikosteroid tedavisinden yarar göreceği düşünülmez, muhtemel etyolojiler şöyle olabilir:	<u>Astım tanısı almış semptomatik bir hastada muhtemel etyolojiler şöyledir:</u>
Rinosinüzit, Eozinofilik olmayan astım Reaktif havayolu disfonksiyon sendromu KOAHA, Bronşiektazi, Kistik fibroz, primer siliyer diskinezi, Ses telleri disfonksiyonu post-viral bronşiyal aşırı reaksiyon sendr	Astım: Eozinofilik olmayan astım (muhtemelen steroide yanıt vermeyen)
Pulmoner olmayan sebepler: Anksiyete-hiperventilasyon Gastroözofageal reflü hastalığı Kalphastalığı Pulmoner hipertansiyon pulmoner emboli	Ek veya alternatif tanı? Ses telleri disfonksiyonu Anksiyete-hiperbentilasyon Bronşiektazi, Kalp hastalığı, Rinosinüzit Gastroözofageal reflü hastalığı
Karışıklığa sebep olan faktörler: Sigara içme Obezite	<u>Astım tanılı asemptomatik hastada:</u> *Uygun dozun kullanıldığını ve antiinflamatuvar tedaviye uyumun iyi olduğunu gösterir *İnhale kortikosteroid dozu azaltılabilir (bu yargıyı doğrulamak için 4 hafta sonra FE _{NO} ölçümünü tekrarlayın; hala düşükse hastalığın tekrar etmesi söz konusu değildir).

Yüksek FeNO (yetişkinde >50 ppb, çocuklarda >35 ppb) veya yükselen FeNO (daha önce stabil olan değerden %40 fazla): kontrol edilememiş veya kötüye giden eozinofilik hava yolu inflamasyonuna işarete eder ve Yüksek FeNO düzeyi olan hastanın ayırıcı tanısı Tablo 7’ de verilmiştir ⁴³.

Tablo 7: Yüksek FeNO (yetişkinde >50 ppb, çocuklarda >35 ppb) düzeyi olan astım tanılı olan ve olmayan hastalar için algoritma

Tanı	İzlem
<p>Semptomatik bir hastada (>6 hafta boyunca kronik öksürük ve/veya hırıltı ve/veya kısa nefes alma) semptomlar ilk defa gözleniyorsa, muhtemel etyolojiler şöyle olabilir:</p> <p>Atopik astım Eozinofilik bronşit Karışık inflamatuvar fenotipli KOAH</p>	<p>Daha önce astım tanısı almış semptomatik bir hastada muhtemel etyolojiler şöyle olabilir:</p> <p>*Yüksek düzeyde ısrarcı allerjene maruz kalma *İnhale kortikosteroid alma problemleri:</p> <p>Yetersiz uyum Yetersiz inhalasyon tekniği Proksimal ilaç birikimi, tedavi edilmemiş distal hava yolu /alveolar inflamasyon ile birlikte</p> <p>*Yetersiz inhale kortikosteroid dozu:</p> <p>İnhale kortikosteroid dozunda artışa ya da prednison'a yanıt verecektir</p> <p>Nadiren: gerçek steroide dirençli astım (sistemik steroid kullanımı bunu doğrulayacaktır:FE_{NO} yüksek değerinde kalacaktır)</p> <p>Nadiren: Churg Strauss sendromu, pulmoner eozinofili</p>
<p>Hasta çalışmadan ya da inhale kortikosteroid tedavisinden fayda görebilecektir</p>	<p>Asemptomatik bir hastada:</p> <p>İnhale kortikosteroid dozunda değişim yok, ancak bireysel hasta bazında zaman içindeki FE_{NO} eğilimine bakınız. İnhale kortikosteroidin kesilmesi muhtemelen tekrarla sonuçlanacaktır.</p> <p>Bazı hastalar asemptomatik olduklarından, tedavinin artırılması endikedir, ancak FE_{NO} değerinin yüksek oluşu ilerideki bir kötüleşme durumu için risk faktörüdür.</p> <p>“Yüksek” FeNO düzeyi, popülasyonun belli bir kısmında normal olabilir</p>

2.B.2.3. FeNO Sonuçlarına Etki Eden Hastalık Dışı Faktörler

FeNO değeri yas, cinsiyet, solunum manevraları, nefesin tutulması, sigara, beslenme, alkol, menstrüel siklus, üst ve alt solunum yolu infeksiyonları, ilaçlar ve egzersiz gibi çeşitli faktörlerden etkilenir ⁴. Bu faktörler tek tek incelenecek olursa:

Yaş ve Cinsiyet:

Erişkinlerde FeNO değerleri ile yaş arasında tutarlı bir ilişki kurulamamıştır. Ancak çocuklarda FeNO seviyelerinin yaş bağımlı olduğu ve yaşla arttığı bildirilmiştir. ^{6, 8}. Sağlıklı çocuklarda FeNO düzeyleriyle boy ve yas arasında önemli ilişki mevcuttur ⁴. Benzer olarak erkeklerde FeNO seviyeleri kadınlardan daha yüksektir ¹.

2014 yılında Kore’ de yapılan bir çalışmada toplumda atopisi olan ve olmayan sağlıklı çocuklar araştırılmış ve erkeklerde (ortalama 12.82) kızlardan (ortalama 11.95) daha yüksek FeNO değerlerine ulaşılmıştır. Benzer şekilde yaş oranlarına bakılmış ve 6 yaşta ortalama FeNO değerini 10.38 ppb iken 12 yaşındaki çocuklarda ortalama 15.83 ppb olarak bulunmuştur ²⁶

Solunum Manevraları:

Spirometrik manevraların NO düzeylerini geçici olarak azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle spirometrik ölçümler NO ölçümünden sonra yapılmalıdır ¹²².

Havayolu Çapı:

Havayolu obstrüksiyonun derecesi ve bronkodilatör kullanımı ile FENO düzeylerinin değişebileceği gösterilmiştir ⁶.

Boy arttıkça FeNO değerlerinin azaldığı saptanmıştır. Boyla ilişkili bu değişimin nedeninin geniş hava yolu çapı olabileceği düşünülüyor ¹²².

Obezite:

Erişkinlerde vücut kitle indeksi artışı yüksek FeNO seviyeleri ile ilişkilidir. Bunun sebebi obezitenin düşük seviyede sistemik bir inflamasyon oluşturarak hava

yollarında bir inflamasyona neden olmasıdır ³³. Obezite aynı zamanda astım prevalans artışı ile ilişkilidir. Bu ilişki kadınlarda erkeklerden daha kuvvetlidir. FeNO ölçülerek bakılan hava yolu inflamasyonu kadın ve erkekte vücut yağı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur ²⁶. Obezitenin kadınlarda hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Yiyecek ve İçecekler:

FeNO ölçümü öncesinde tüketilen yiyecek ve içecekler FeNO değerlerini değiştirmektedirler. Nitrat ve nitrit içeren ıspanak, marul ⁸³ gibi yiyeceklerin alımından 1-2 saat sonra FeNO düzeylerinde %40-60 arasında yükselme, kafein içeren sıvı tüketiminin ise FeNO düzeylerinde azalmaya (geçici) yol açabileceği gösterilmiştir^{13, 30}. Bu nedenle ölçümden bir saat öncesine kadar bir şey yenip içilmemelidir. Ölçüm yapılmadan önce ağız (tercihen NaHCO₃ ile) çalkalandığında bu gıdaların etkilerini azaltmak mümkündür ⁸¹. Alkol kullanımı ise gerek sağlıklı kişilerde gerekse astımlılarda FeNO düzeylerini azaltır ⁵⁹.

Sigara:

Halen aktif olarak sigara içenlerde FeNO düşüktür. Yapılan çalışmalarda günlük sigara tüketimine bağlı olarak FeNO düzeyinin % 30-60 azaldığı gözlenmiştir ³⁰. Ölçüm yapılmadan önce hastaların sigara içip içmedikleri sorgulanmalı ve kaydedilmelidir. Hastalar, işleminden bir saat öncesine kadar sigara içmemelidir ⁶.

Enfeksiyon:

Üst ve alt solunum yollarının viral enfeksiyonları özellikle astımlı hastalarda FeNO düzeylerinin yüksek çıkmasına neden olur ⁵⁹. Bu artış oranının % 50-150 arasında değiştiği ve en az 14 gün sonra tekrar ölçüm gerektiği bildirilmiştir ³⁰. Bu nedenle FeNO ölçümleri iyileşme olana kadar ertelenmeli, ertelenmiyorsa mutlaka enfeksiyon varlığı kaydedilmelidir ⁶.

İlaçlar:

Hastaların kullandıkları ilaçların FeNO üzerindeki etkileri göz ardı edilemez ve bu yüzden uygulanan bütün ilaçlar ve zamanı kaydedilmelidir. İKS ve/veya oral steroid ve NOS inhibitörü kullanılması ile FeNO düzeyi düşer. LTRA (Lökotrien Reseptör Antagonistleri) kullanımı ile de FeNO düzeyleri düşer. NO analogu L-argininin oral, IV ve inhale kullanımı ile FeNO düzeyleri artar. Histamin veya metakolin oluşturulan bronkokonstriksiyondan hemen sonra FeNO düşer¹.

Bu nedenle FeNO İKS tedavisinin etkinliği – doz ayarlaması¹, hasta uyumu ve öksürük- hışıltılı hastalıkların ayırıcı tanısı gibi durumlarda kullanılabilir¹.

Astımlı hastalarda antiinflamatuvar özellikleri olmadığından, genel olarak kısa ve uzun etkili β 2-agonistlerin FeNO düzeylerini etkilemez²¹²³. Kısa etkili bir β 2-agonist olan salbutamol verildiğinde ilk 20 dakika içinde FeNO seviyelerinde % 10–20 lik geçici bir düşme saptanmıştır¹.

Egzersiz:

Egzersiz sonrası öksürük hiç de nadir olmayan bir durum olup ve astımın bir göstergesi olarak kullanılır. Fakat yapılan çalışmalarda ilginç olarak egzersiz sonrası anlamlı bir FeNO düşüklüğü gösterilmiştir¹. Hatta FeNO ve nazal NO düzeylerinin düştüğü bu etkinin bir saat sürdüğü belirtilmiştir⁹⁴. Bu nedenle FeNO ölçümünden bir saat öncesine kadar ağır egzersiz yapılmaması ihtiyatlı bir davranış olacaktır⁶.

Yukarıdaki bilgiler ışığında **FeNO ölçümünde dikkat edilmesi gerekenler** aşağıda belirtilmiştir⁶;

1. Ölçüm öncesinde hastaların FeNO sonucunu etkileyecek tüm bilgileri kaydedilmelidir. Kontaminasyondan kaçınmak için tüm önlemler alınmalıdır. Mümkünse ölçümlerden önce ortam NO kaydedilmelidir.

2. Hasta rahat olmalı, dik pozisyonda oturmalı ve burun mandalı takılmamalıdır. Çünkü hava yollarında NO'nun primer üretim yeri nazal kavitedir. Burun mandalı nazal kavitedeki basıncı artırarak kontaminasyona yol açar. Mandal takılmadığında nazal ve orofaringeal hava burundan atılacağından kontaminasyon engellenmiş olur.

3. Ortam NO'sunun etkisini ekarte etmek için bir ağız parçasından total akciğer kapasitesine kadar "NO içermeyen hava" inhale edilmelidir.

4. ERS/ATS ortak rehberinin önerisi doğrultusunda, 50 mL/sn akım hızı ile ölçüm yapılması, hasta konforu ve ölçüm hassasiyeti için en makul hızdır. Bu hız ile 5-20 cmH₂O'luk basınca karşı tek bir ekshalasyon yapılmalıdır. FeNO konsantrasyonunun akım hızı ile ters ilişkili olduğu gösterildiğinden sabit akım hızında ekspirasyon önerilmektedir.

5. Ekspiryum süresi yeterli olmalıdır. Bu süre, 12 yaşından küçük çocuklar için en az 4 saniye, 12 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için en az 6 saniye olmalıdır. NO konsantrasyonunun hesaplanması için en az 3 saniyelik NO platosu yapılmalıdır.

6. En az 2 ölçüm yapılmalıdır. Ölçümler arasında en az 30 saniyelik tidal hacmi yapılarak hastanın dinlendirileceği aralar olmalıdır.

2.C. Kronik Öksürük Etiyolojisindeki Hastalıklarda FeNO Ölçümü

Kronik öksürüğün etiyojisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olmakla birlikte genel olarak ilk sıralarda; astım, post viral öksürük, uzamış bakteriyel bronşit, üst solunum yolu öksürük sendromu gibi hastalıklar bulunmaktadır⁹². Bu nedenlerin sıklıklarının bilinmesi hekimin tanıda işini kolaylaştıracaktır.

Çalışmamızda amacımız, hem kronik öksürük ile başvuran hastalarda etiyojiiyi araştırmak hem de bu hastalarda FeNO'in tanıda klinisyene bir faydasının olup olamayacağını araştırmak olduğundan etiyojideki klinik durumların FeNO ile ilişkilerinin irdelenmesi gerekmektedir:

Astımda NO, büyük oranda alt solunum yollarından ve NOS II aktivasyonundaki artışla oluşmaktadır. Nitrik oksit ölçümleri astım için özgül değilse

de artmış NO oranları, astımın diğer kronik öksürük nedenlerinden ayrılmasında yararlı olabilmektedir. Çocuklarda FeNO eşik değeri 15 ppb olarak alındığında astım tanısı için özgüllük % 90 ve pozitif tahmin değeri % 95 olarak saptanmıştır⁴². Şiddetli astımı olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin (TNF- α ve IL-8) serum seviyeleri ile FeNO düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur¹⁰⁸. FeNO seviyeleri şiddetli astımı olan çocuklarda orta-hafif astımı olan çocuklara göre daha yüksektir⁷³.

Astımda FeNO ölçümünün bir diğer kullanım alanı ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Normal koşullarda balgamda eozinofil sayısı veya serumda medyatör ve diğer inflamasyon ölçütlerinin araştırılması gibi invaziv sayılabilecek yöntemler yerine bir tek FeNO ölçümü daha pratik görünmektedir. Çünkü FeNO değerlerindeki artış, inflamasyon göstergelerindeki artışla paralellik göstermektedir¹. Bu yolla gereksiz yüksek dozda steroid kullanımının önlenmesi önemli bir avantajdır⁷². Nitrik oksit ölçümünün astımdaki diğer kullanım alanı subklinik formların (SFT normal, bronkodilatör yanıt negatif, fakat balgam eozinofilik katyonik protein yüksek) saptanıp steroidle tedavi edilmesi ve klinik olarak hastalık tablosunun ortaya çıkmasının önlenmesidir.

Bronşektazi hastalarında, bronşektazi kliniğinin önemi ile korele olacak şekilde FeNO düzeyleri yüksek bulunmaktadır¹¹⁶. Bunun nedeni aktif bir inflamasyonun olmasıdır. Ayrıca astım gibi steroid tedavisiyle FeNO düzeylerinin normale dönebileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır⁵⁹. İlginç olarak bazı çalışmalarda bu hastalarda FeNO düzeyinin normal olduğu gözlenmiş ve bunun nedeninin solunum yollarındaki artmış sekresyonun NO'nun ekshale edilmesine engel olabileceği düşünülmüştür¹¹⁶.

Kistik Fibroz hastalarında, inflamasyon ve kronik bakteriyel enfeksiyon olmasına rağmen FeNO seviyeleri hem erişkin hem de çocuklarda düşük olarak bulunmuştur¹¹². Ayrıca FeNO'nun çocuklarda Kistik Fibrozisin şiddeti ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu düşüklük, hastalardaki iNOS yetersizliğinden dolayıdır¹¹⁸.

PHT'lu hastalarda FeNO seviyesi düşüktür. FeNO'nun vazodilatör ve damar düz kasında antiproliferatif etki göstermesi ve bu hastalarda FeNO seviyesinin düşük

saptanması, FeNO'nun bu hastalığın patogenezinde bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir⁸⁸.

Alerjik ve viral riniti olan hastaların mukoza sürüntülerinde ve kronik sinüzitli hastalardan alınan burun biyopsi materyallerinde iNOS aktivitesi saptanmıştır⁸². Dolayısıyla nazal NO kontaminasyonun egellenmesi FeNO düzeylerinin optimal ölçümü için önem arz etmektedir⁶.

FeNO seviyeleri ile prick deri testi pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmış ve ev tozu akarına reaktif deri testi ve FeNO seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca alerjik rinitli hastalarda FeNO seviyeleri ile serum total IgE arasında da pozitif bir korelasyon vardır⁵⁸. Genel olarak bakıldığında hava yolu eozinofilik inflamasyonu ile FeNO arasında pozitif bir ilişki mevcuttur⁴⁵.

Sigara içimi sonucu NOS enzimi negatif yönde etkilenir (sigara dumanındaki yüksek NO, eNOS etkinliğini azaltır) ve buna bağlı olarak FeNO düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında sigara içenlerde FeNO seviyeleri % 50 daha düşüktür¹.

Artmış nötrofilik inflamasyon ve oksidan/antioksidan dengesizliğine bağlı olarak, kontrol altında olmayan semptomatik KOAH'lılarda FeNO yüksek saptanır⁹.

Primer silier diskinezi hastalarında FeNO seviyeleri düşük olarak bulunur. Bunun sebebi olarak nazal NOS düzeyinde azalma ayrıca burun ya da paranazal sinüslerin tıkanması veya hipoplazisi sonucu NO salımının azalması gösterilmiştir¹⁰.

Viral bronşioliti olan hastalarda FeNO seviyesinde ılımlı bir yükselme olduğu gözlenmiş ve üç hafta sonra tekrar kontrol olduğunda bu seviyelerin önemli ölçüde azaltıldığı görülmüştür⁵⁹.

3. MATERYAL VE METOD

3.A. Olgu Seçimi

Çalışmaya, 1 Kasım 2013- 30 Ekim 2014 tarihleri arasında Pediatrik İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Polikliniği'ne dört haftadan uzun süredir devam eden öksürük şikayeti ile başvuran 6 -17 yaş arası 90 hastadahil edildi. Ayrıca kontrol grubu olarak öksürük şikayeti olmayıp herhangi bir nedenle alerji polikliniği dışında diğer polikliniklerimize başvuran hastalardan 30 hasta seçildi. Bu hastalar için çalışmaya dahil edilme kriteri olarak öyküsünde atopik semptomlar olmaması ve çalışmadan dışlama kriterleri uygulandı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Erken doğum hikayesi ve uzun süreli ventilatör desteği almış olmak
2. Nöromotor gelişme geriliği,
3. Bilinen kronik akciğer hastalığı ve kalp hastalığı olan hastalar
4. Son dört haftada sistemik kortikosteroid tedavi alan hastalar,
5. Göğüs deformitesi olan hastalar
6. Herhangi bir kronik hastalığı (astım, kistik fibroz, hipertansiyon, otoimmünite, malignite vb.) olmak
7. İmmünoterapi almış olmak

Bu kriterlere uyan hastalarla ilk olarak ' hasta bilgi formu' (Ek 1) dolduruldu ve tüm bilgileri, risk faktörleri vs. kayıt altına alındı. Tüm hastaların boy ve ağırlık persentiline bakıldı ve tam bir fizik muayene yapıldı. Tedavinin ikinci ve dördüncü haftasında Çocuk Alerji polikliniğinde semptomların kontrolü açısından tekrar değerlendirildi

Çalışmaya dahil edilen çocukların ailelerinden yazılı onam alındı.

Çalışmaya alınan hastaların ilk muayeneleri yapılırken aynı zamanda hastaların FeNO ölçümü gerçekleştirildi.

Hasta dosyalarından, anamnezlerinden ve cevaplandırılan form vasıtası ile hastaların bilgileri ayrıntılı olarak elde edildi.

Tüm hastalara ilk başvuruda enfeksiyon veya atopi durumlarını değerlendirmek için hemogram (Eozinofili kriteri olarak total beyaz küre sayısının %4'ten fazlası olarak alındı) , periferik yayma, C-reaktif protein (CRP) ve total IgE (IgE yüksekliği olarak >150 IU/ml olarak alındı) bakıldı, PA akciğer grafisi çekildi. Solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı. PEF ölçümleri beklenen değerin altında olan hastalara bronkodilatör (salbutamol 0.15mg/kg/doz nebulizatör ile) verilerek reversibilite test yapılıp, bronkodilatör sonrası zirve akım hızında %12 ve üzerinde değişiklik saptanan hastaların astım tanıları desteklendi. Gerekli görülen astım hastalarına alerji testleri uygulandı. Ayırıcı tanıda tüberküloz düşünülen hastalara tüberkülin deri testi, açlık mide suyunda ARB incelemesi ve mikobakteri kültürü yapıldı. Kistik fibrosis düşünülen hastalara ter testi, immun yetmezlik düşünülen hastalara immunglobulinler ve IgG subgrupları bakıldı.

3.B. Fraksiyone Nitrik Oksit Ölçümü

Çalışmada FENO ölçümü on-line yöntemle yapıldı. Bunun için kemolüminesans analizör (NIOX-MINO, Aerocrine AB, Stokholm, İsveç) kullanıldı.

Hastaların öncelikle akciğerlerindeki havayı mümkün olduğunca dışarı vererek boşaltması sağlandı. Eş zamanlı ölçümde rahat pozisyonda oturan hastaya “ağız filtresi” kullanılarak 2-3 sn boyunca nitrik oksitsiz hava inhalasyon yaptırıldı. Hasta total akciğer kapasitesine kadar soluduktan sonra, nefesini tutmadan 0.05 L/sn lik akım hızı ile ağız parçacığı tarafından oluşturulan 5-20 cmH₂O'luk basınca karşı 6-10 saniye boyunca (12 yaş altında 6 sn, 12 yaş üstünde 10 sn) ekspirasyon yaptırılarak soluk havasındaki NO değeri (FeNO) kaydedildi.

3.C. Çalışma Protokolü

Bu çalışmada, Kronik öksürüğe yaklaşım klavuzu olarak 2006 ACCP (*American College of Chest Physicians*) kılavuzu örnek alındı ⁵⁴

FeNO düzeylerinin değerlendirmesi, ayırıcı tanıya ve hastaya yaklaşım-hastanın yönetimi için Amerikan Toraks Cemiyeti 2011 kılavuzu örnek alındı ⁴³

Hastaların fizik muayeneleri öksürük hafifleyene ya da düzelene kadar iki-dört hafta aralıklarla yapıldı.

Çalışmamız için Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Komisyonu tarafından 11.07.2013 tarihli ve 2013/13 numaralı karar ile Etik Kurul izni alınmış ve bilimsel araştırma fonu tarafından maddi olarak desteklenmiştir.

3.D. Etiyolojideki Hastalıklar İçin Tanı kriterleri

Çalışmamızın temel amacı kronik öksürüğe sebep olan hastalıkları irdelemek ve hasta gruplarının FeNO değerlerini karşılaştırmak olduğundan bu şikayet ile gelen hastaların ayrımının yapılabilmesi için her hastalık için tanı kriterleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur. Buna göre:

1. Astım: Reküren veya kronik öksürük, hırıltı, hışıltı veya nefes darlığının eşliketmesi, bu semptomların ÜSYE veya aeroallerjenler ile tetiklenmesi, atak nedeniyle hastaneye müracaat veya hospitalizasyon, tedaviye yanıt (öksürük ilişkili astım dahil) Bronkodilatör tedaviye (400µg salbutamol veya eşdeğeri) cevap veren ikiden fazla hışıltı ve/veya dispne atağının bulunması ve/veya spirometri ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1)'de %12 ve üzerinde düzelme olması astım olarak değerlendirildi ⁵⁰.

Modifiye astım tahmin indeksine göre tekrarlayan hışıltıları olan çocuklarda bir majör risk faktörü (ebeveynde astım ve/veya atopik dermatit, hastada atopik dermatit, hastada aerosollere karşı duyarlılık) veya iki minör risk faktörü (besin

duyarlılığı, soğuk algınlığı olmaksızın hışıltı, \geq %4 eozinofili) varlığında hastalar astım olarak değerlendirildi ⁴⁷.

2. Tüberküloz: Klinik bulguların (nonspesifik tedaviye cevapsız uzamış ateş, temas öyküsü, iştah azalması veya kilo kaybı) olması, radyolojik bulgular, aşılı olanlarda (skar olanlarda) 15 mm üstü deri reaksiyonu, skar olmayanlarda 10 mm üstü deri reaksiyonu tüberkülin deri testi pozitifliği olarak değerlendirildi ⁶⁹.

3. GÖRH: Kronik öksürüğü olan çocukta retrosternal yanma ve ağza ekşi su gelmesi, Normal postero-anterior akciğer grafisi, günlük PEF (peak expiratory flow) değişkenliğinin normal olması, tedaviye cevapsız respiratuar semptomların olması, Domperidon ve Ranitidine 2 hafta için de yanıt, reflüye bağlı olduğu kabul edildi ⁶⁵.

4. Üst Solunum Yolu Öksürük Sendromu (Postnazal Akıntı Sendromu): tanıyla uyumlu hikaye ve fizik muayenede farinks veya nazal mukozada hiperemi, postnazal akıntı gibi bulguların olması, nazal salın solüsyonu ve oral veya nazal dekonjestan tedavisine yanıt alınması durumunda üst solunum yolu öksürük sendromu tanısı konuldu ²⁹.

5. Psikojenik öksürük: Organik sebeplerin dışlandığı, gündüz kaba gürültülü öksürüğün olması, aktiviteyle veya gece uykuda öksürüğün kesilmesi ve yapılan tetkiklerde altta yatan bir hastalık bulunmaması ³⁹.

6. Uzamış bakteriyel bronşit: İzole öksürük olan çocuklarda, uygun antibiyotikle iki-dört haftada öksürüğün düzelmesi ve spesifik öksürüğün alternatif nedenlerinin olmaması halinde UBB tanısı kondu ¹⁸.

7. Gözlem altında iken tedavi vermeden öksürükte düzelme olması durumu ise doğal iyileşme olarak isimlendirildi ¹.

3. . İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda kronik öksürük ile başvuran hastaların tanı grupları belirlendi ve her grubun FeNO seviyeleri, aynı hasta grubunda farklı yaş, cinsiyet, ailede sigara tüketimi, tüketilen gıdalar, egzersiz vs. gibi değişkenlerin FeNO üzerine etkileri için istatistiksel analizlere başvuruldu. Güç analizi yapıldığında; %90 güç, %5 tip 1 hata ve $d=1.26$ ile araştırmaya alınması gereken minimum hasta sayısı 24 olarak bulunmuştur¹²⁶.

Verilerin analizi IBM SPSS 21.0 paket programına girilerek analiz edildi. Tüm veriler; aritmetik ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu.

Hasta gruplarının FeNO değerlerinin karşılaştırılması için normal dağılım varsayımında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis testi ile kullanıldı. FeNO değerlerine göre hastaların sınıflandırılmasında Multinomial Logistik Regression kullanıldı. FeNO değerleri ile hastaların etiyolojik, risk faktörleri, laboratuvar verilerinin karşılaştırılması için Pearson ve Spearman Korelasyonları kullanıldı. Astım grubunda FeNO seviyeleri ile diğer tanısal testlerin astım açısından güvenilirlikleri Roc Analizi ile değerlendirildi.

Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen bulgular aşağıda belirtildiği üzere farklı başlıklar altında gruplanarak analiz edilmeye çalışılmıştır:

A. Olguların Özellikleri

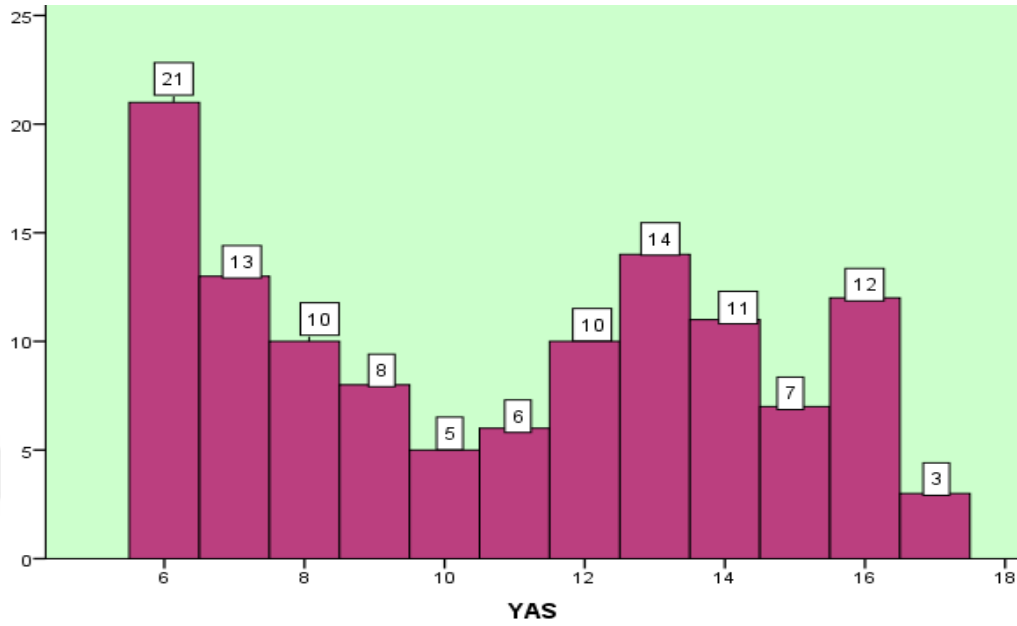
B. Kronik Öksürük Etiyolojisi

C.Hasta Gruplarının FeNO Dağılımı

4.A. Olguların Özellikleri

Çalışmaya alınan 120 olgunun (kontrol grubu dahil) % 48,3'u (n=58) kız, %51,7'i (n=62) erkek olup, hasta grubu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0.46).

Öksürük başlama yaşı ortalama $10,5 \pm 3,67$ (4-17) yaş olup ortalama öksürük süresi ise $12,7 \pm 30,6$ (4-240) hafta olarak bulunmuştur. Tüm hastaların yaş ortalaması $10,8 \pm 3,6$ (6-17) yaş olarak bulunmuş olup (Şekil 7), hasta grupları ile yaş ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney U Testi ile analiz edilmiş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,263).



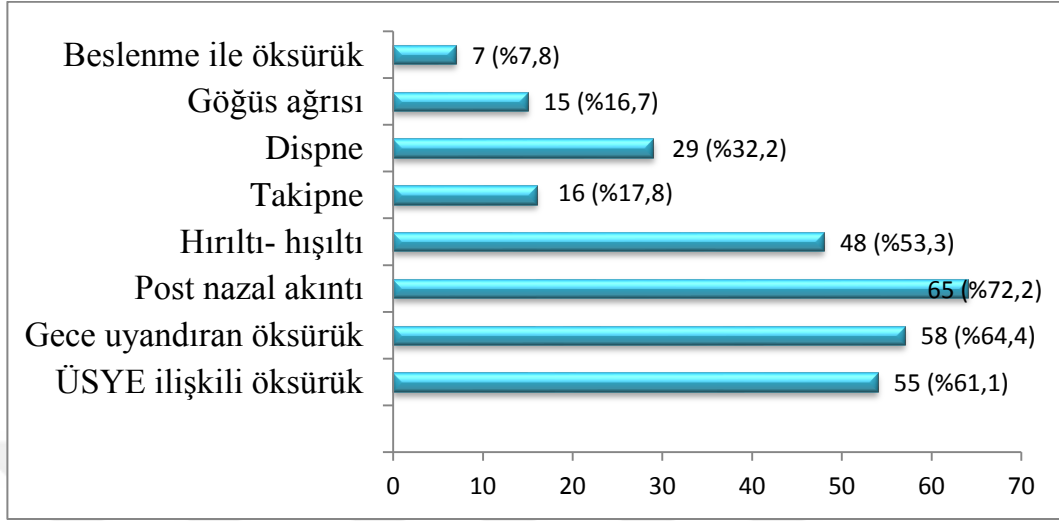
Şekil 7: Tüm hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (n=120)

Hasta grubunun 43'ünde (% 47,8) gece, 20'sinde (% 22,2) gündüz öksürüğü mevcut olup, 27 hastada (% 30) ise öksürüğün hem gündüz hem gece olduğu tespit edilmiştir.

Öksürükle ilişkili olarak, ÜSYE ilişkili kronik öksürük, gece uykudan uyandıran öksürük gibi semptomların dağılımı, ayrıca öksürüğe eşlik eden hırıltı, hışıltı, takipne, dispne gibi eşlik eden semptomların dağılımı incelenmiş ve sonuçlar Tablo 8 ve Şekil 8'de verilmiştir.

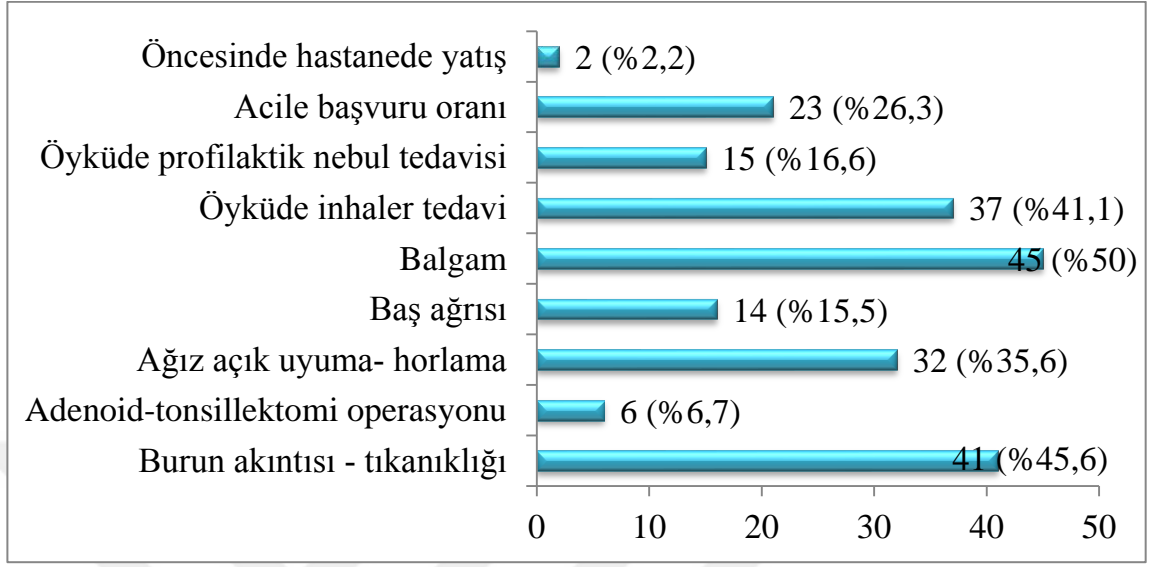
Tablo 8: Hasta grubunun tüm epidemiyolojik verileri

Epidemiyolojik Veriler	Sayı (n=90)	%
Göğüs ağrısı	15	16,7
Dispne	29	32,2
Takipne	16	17,8
Hırıltı- hışıltı	48	53,3
Post nazal akıntı	65	72,2
Gece uyandıran öksürük	58	64,4
ÜSYE ilişkili öksürük	55	61,1
Burun akıntısı – tıkanıklığı	41	45,6
Beslenme ile öksürük	7	7,8
Mevsimsel öksürük	45	50,0
Egzersiz ile öksürük	31	34,4
Atopik aile öyküsü	61	67,8
Ev hayvanı varlığı	14	15,6
Sigara maruziyeti	40	44,4
Adenoid-tonsillektomi operasyonu	6	6,7
Ağız açık uyuma- horlama	32	35,6
Baş ağrısı	14	15,6
Balgam	45	50,0
Öyküde inhaler tedavi	37	41,1
Öyküde profilaktik nebul tedavisi	15	16,7
Acile başvuru oranı	23	26,3
Öncesinde hastanede yatış	2	2,2



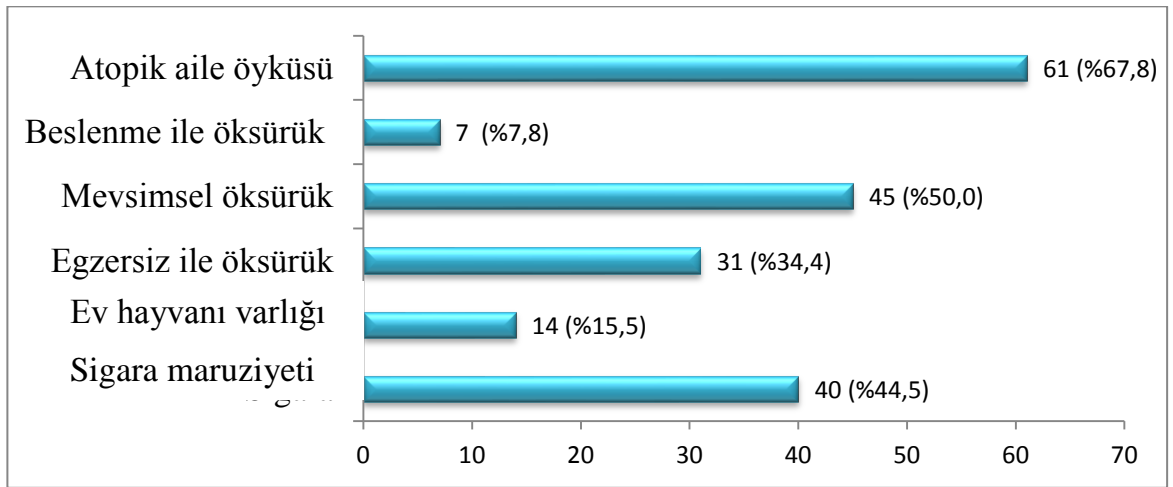
Şekil 8: Öksürüğe eşlik eden semptomlar (n=90)

Kliniğimize başvuran hastaların öksürük şikayetlerine eşlik eden semptomları sorgulanmıştır. İşitme problemi olan hasta gözlenmezken 6 (%6,7) hastanın tekrarlayan respiratuvar semptomlar nedeniyle kliniğimize müracaat öncesinde adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonu geçirdiği tespit edilmiştir. İki hastada öksürük nedeniyle daha önceden hastanede yatış öyküsü varken 21 (%23,5) hastanın acil servise başvurduğu tespit edildi. 15 (%16,9) hastadageçmişte solunum sıkıntıları nedeniyle profilaktik inhaler tedavi uygulandığı 37 (%41,1) hastanın ise inhaler tedavi aldığı tespit edilmiştir. Bubulguların dışında burun akıntısı- tıkanıklığı, ağız açık uyuma-horlama, balgam gibi eşlik eden semptomlar Tablo 8 ve Şekil 9’da verilmiştir.



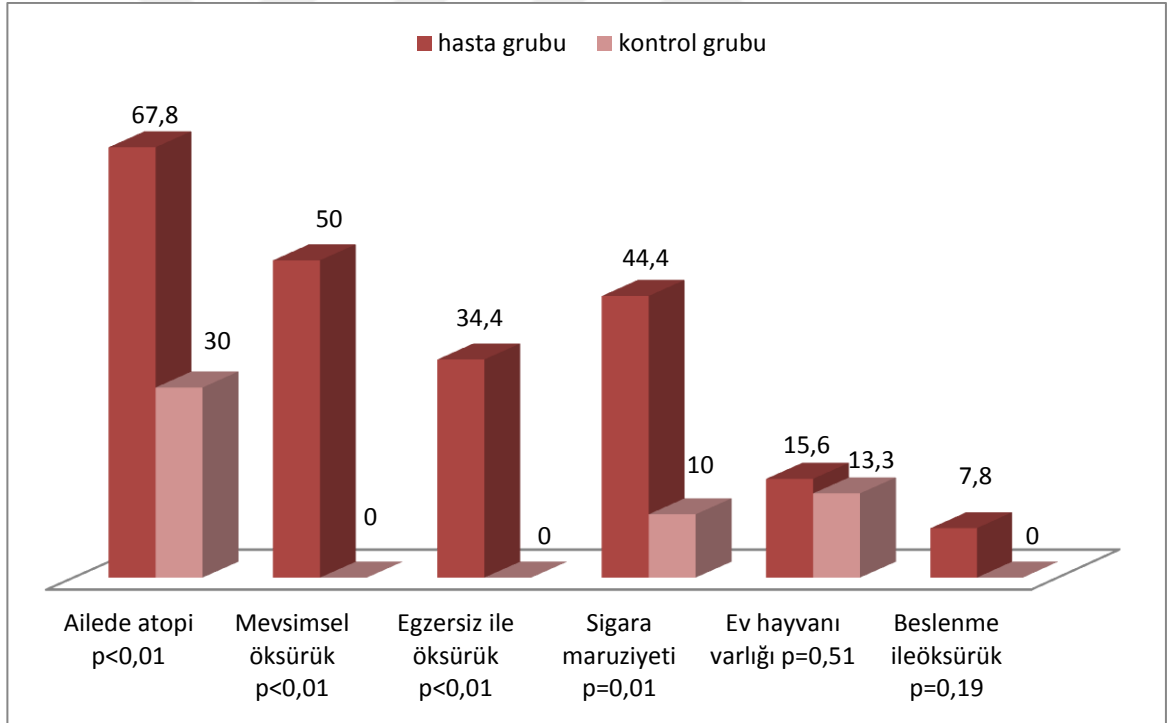
Şekil 9:Öksürüğe eşlik eden bulgular (n=90)

Çalışmamızda sigaraya maruz kalma, ev hayvanı (kedi, köpek, kuş gibi), egzersiz, mevsimsel öksürük, atopik aile öyküsü gibi öksürüğü tetikleyici çevresel ve kişisel etmenler incelenmiş olup hastaların hiçbirinde yabancı cisim aspirasyonu öyküsü saptanmamıştır. Üç hastada aktif olarak sigara içimi mevcut olup (2-5 adet/gün) bu hastalar 16 ve 17 yaşlarında idi. 37 (% 41,1) hastanın öyküsünde ise pasif sigara içiciliği tespit edilmiştir. Sonuçlar Tablo 8 ve Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10: Hasta grubunda öksürüğü tetikleyen çevresel ve risk faktörleri (n=90)

Kronik öksürük etiolojisindeki risk faktörleri öksürük şikayetiolan ve olmayan hasta gruplarında karşılaştırıldığında; sigara maruziyeti öksürük hasta grubunda % 44,4 (n=40) iken kontrol grubunda % 10 (n=3) gözlenmiş olup aradaki fark Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Ev hayvanı varlığıöksürük hasta grubunda % 15,6iken (n=14) kontrol grubunda % 13,3 (n=4) gözlenmiş oluparadaki fark Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve istatiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0.51). Ailede atopi varlığı açısından bakıldığında öksürük hasta grubunda % 67,8 iken (n=61) kontrol grubunda % 30 (n=9) gözlenmiş olup iki grup arasındaki fark Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve istatiksel olarak fark bulunmuştur (p<0,001). Bulgular Şekil 11’te gösterilmiştir.



Şekil 11: Kronik öksürük hasta grubu ile kontrol grubunda öksürüğü tetikleyen çevresel faktörler ve risk faktörlerinin karşılaştırılması (%)

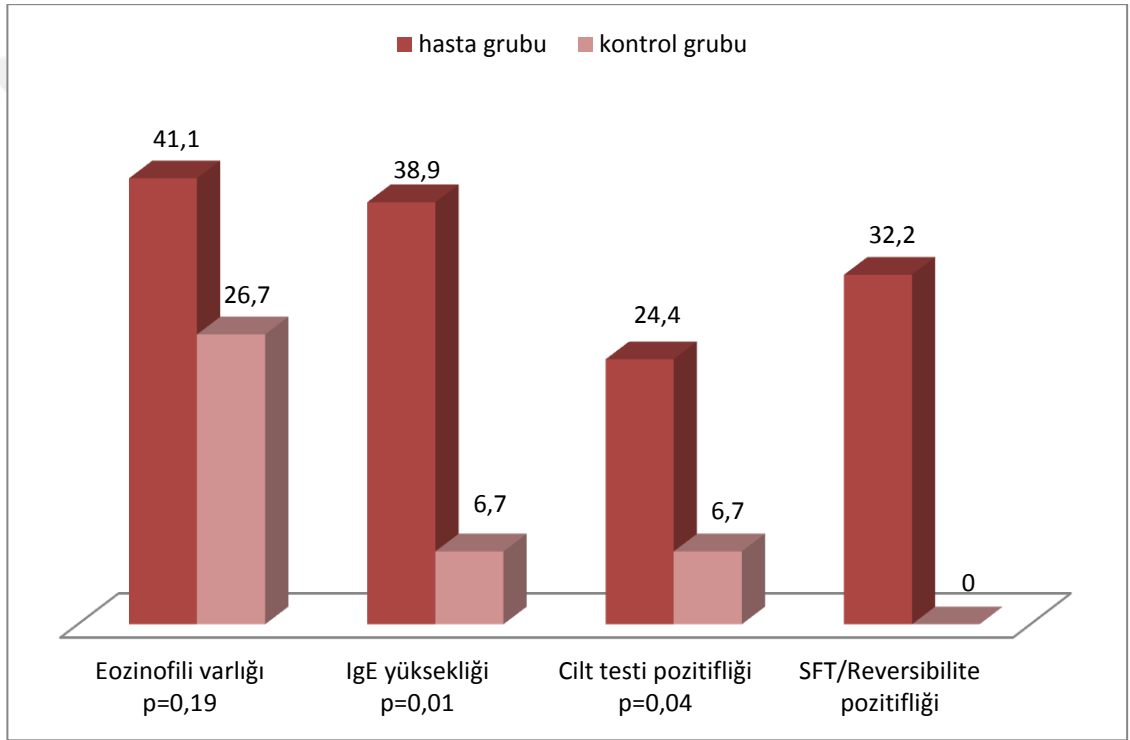
Hastaların başvuruda alınan anamnezlerinden daha önceki doktor başvurularında aldıkları tanılar ve tedaviler sorgulanmış olup; hastaların % 55,1' ine (n=49) bronşit, % 48,3'üne (n=44) üst solunum yolu enfeksiyonu, % 23,6'sına (n=20) astım ve sinüzit, % 15,7'sine (n=14) rinit, % 13,5'ine (n=12) pnömoni, % 9' una (n=8) ise farenjit tanısı konulduğu tespit edilmiştir. Aldıkları tedaviler incelendiğinde ise tüm hastaların en az bir kez antibiyotik tedavisi aldıkları gözlenmiş olup ikinci sıklıkla % 67,4 oranla antitusif, mukolitik ilaç kullandıkları tespit edilmiştir. Daha sonra sırayla oral antihistaminikler (% 29,2), dekonjestanlar (% 25,8), inhale kortikosteroidler (%22,5) (kısa süre ile), nazal kortikosteroidler (%20,2) ve oral bronkodilatör (%12,4) kullandıkları tespit edilmiştir.

Kliniğimize kronik öksürük şikayeti ile başvuran hastalara uygulamış olduğumuz tanısal testlerde; hastaların 22'sinde (%24,4) prick deri testi pozitif bulunmuştur. Spirometrik incelemeler ve Reversibilite testi uygulanan hastaların ise 29' unda (%32,2) pozitiflik saptanmıştır. Tüberkülin deri testi (TDT) bir hastada pozitif bulunmuş olup hasta başka bir ilden başvurduğu için ikame ettiği ilin Verem Savaş Dispanseri' ne yönlendirilmiştir. Hiçbir hastada aktif tüberküloz bulunamamıştır. Uygulanan hiçbir hastada Ter Testi pozitifliği gözlenememiştir. Bulgular Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Tanı testlerinin çalışma grubunda pozitiflik oranları

Tanı Testi	Hasta Grubu (n=90)		Kontrol Grubu (n=30)		p
	n	%	n	%	
SFT/Reversibilite pozitifliği	29	32,2	0	0	-
Cilt testi pozitifliği	22	24,4	3	10	0,04
IgE yüksekliği	35	38,9	2	6,7	0,01
CBC' de eozinofili varlığı	37	41,1	8	26,7	0,19
PPD testi pozitifliği	1	1,1	0	0	-
Ter Testi pozitifliği	0	0	0	0	-

Kronik öksürük grubu ile kontrol grubu arasında tanısal testler açısından fark olup olmadığı incelendiğinde pozitiflik oranları kronik öksürük grubuna göre düşük bulunmuştur. Her iki grup arasında tanısal testler Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve CBC’de eozinofili dışında diğer testler anlamlı olarak farklı bulunmuştur (cilt testi pozitifliği $p=0,04$, eozinofili varlığı $p=0,19$, IgE yüksekliği $p=0,01$) (Tablo 9 ve Şekil 12).



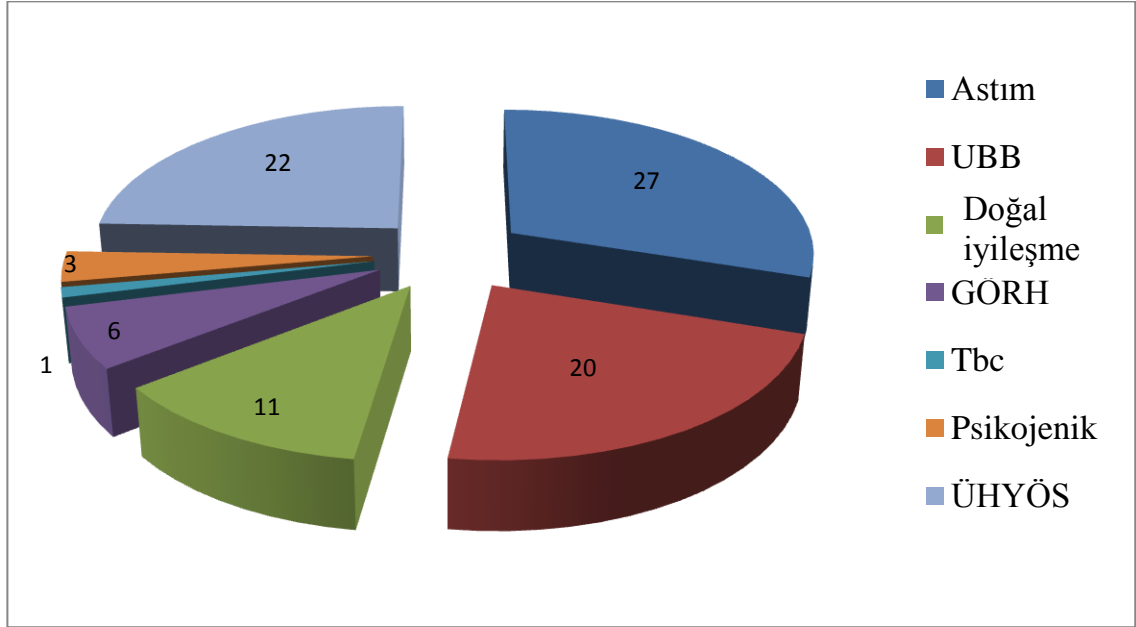
Şekil 12: Tanısal testlerin pozitifliklerinin karşılaştırılması (%)

4.B. Kronik Öksürük Etiyolojisi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen kronik öksürük nedenleri; 27 hastada (%30) astım, 22 hastada (%24,4) üst solunum yolu öksürük sendromu, 20 hastada (%22,2) uzamış bakteriyel bronşit olarak gözlenmiş olup Tablo 10'da ve Şekil 13'te hastaların aldıkları tanılar ve ortalama yaşları gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların Aldıkları Tanılar

Son Tanı	Hasta Sayısı (n)	%	Yaş Ortalaması (yıl)
Astım	27	30,0	11,2±3,7 (6-16)
UBB	20	22,2	9,7±3,6 (6-16)
Doğal iyileşme	11	12,2	11,5±2,6 (6-14)
GÖRH	6	6,7	12,3±4,6 (7-17)
Tbc	1	1,1	---
Psikojenik	3	3,3	12,0±4,0 (8-16)
ÜSYÖS	22	24,4	9,6±3,8 (6-16)



Şekil 13: Tanı gruplarına göre hastaların dağılımı

Tablo kronik öksürük etiyojisi ile ilgili yapılan diğer çalışmalar ile bizim çalışmamızdaki oranlar gösterilmiştir.

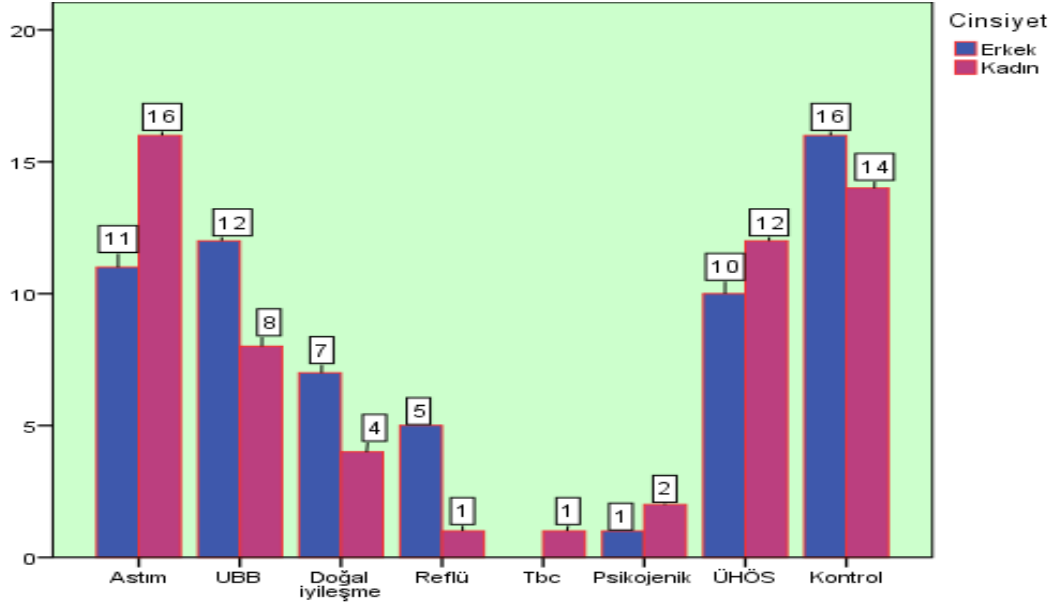
Tablo 18: Farklı çalışmalarda kronik öksürüğün etiyojisi

Tanı	Marchant ve ark 2006 ⁶⁹	Asilsoy ve ark. 2008 ³⁶	Chang ve ark. 2012 ²⁵	Bizim çalışmamız
UBB	% 39.8	% 23.4	% 41.0	% 22,2
ÜSYÖS	% 2.8	% 20.3	% 1.4	% 24,4
Doğal iyileşme	% 22.2	% 1.8	% 13.9	% 12,2
Astım	% 3.7	% 25	% 15.9	% 30
Mikoplazma Pnomonisi	% 1.8	% 0.9	% 1.4	-
Psikojenik öksürük	% 0.9	-	% 4.3	% 3,3
Bronşektazi	% 5.5	% 2.7	% 9.0	-
GÖRH	% 2.8	% 4.6	-	% 6,7
Boğmaca	% 0.9	-	%3.5	-
Tüberküloz	% 0.9	%0.9	-	% 1,1
Konjenital malformasyon	-	%0.9	%6,1	-
Tanı konulamayan-takipten çıkan	%9,4	-	-	-

UBB: Uzamış bakteriyel bronşit, ÜSYÖS: Üst solunum yolu öksürük sendromu, Tbc: Tüberküloz, GÖRH: Gastroözofagial reflü hastalığı. Doğal iyileşme: Postenfeksiyonel bronşial hiperreaktivite

Hasta grubunun cinsiyet dağılımları incelendiğinde kız/erkek oranı 44/46 (%48,9/%51,1) iken kontrol grubunda 14/16 (% 46,7 /% 53,3) olarak gerçekteşmiştir. Tanı grupları cinsiyetlerine göre ayrıldığında ise kızlarda en sık astım 16 hastada (%36,36) görülürken erkeklerde en sık uzamış bakteriyel bronşit 12 hastada (%26,08) gözlenmiştir. Cinsiyetlerin hastalara konulan son tanılar ile ilişkisi Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve cinsiyetin tanılar ile ilişkisi bulunamamıştır (p=

0,67). Şekil 14’de her iki cinsiyet için tanılarının gözlenme oranları gösterilmiştir (Kontrol grubu dahil).



Şekil 14: Tanı gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Tüm gruplar yaş, cinsiyet, öksürük başlangıç yaşı, öksürük süreleri, VKİ gibi epidemiyolojik verileri, başvuruda eşlik eden semptom gibi bulgular Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11:Tüm hasta gruplarındaki hastaların epidemiyolojik bilgileri

Epidemiyolojik Özellik	Astım	UBB	Doğal iyileşme	Reflü	ÜSYÖS	Kontrol grubu	Psiko-jenik	Tbc
Cinsiyet (E/K) ^a	11/16	12/8	7/4	5/1	10/12	16/14	1/2	0/1
Öksürük Başlama yılı ^{a,c}	11±3,5 (6-16)	9,5±3,5 (6-16)	11,5±2,6 (6-14)	12,2±2,9 (6-17)	9,6±3,9 (6-16)	-	12±4 (8-16)	13
Öksürük süresi (hafta) ^{a,c}	14,3±24,2 (4-120)	18,1±52,3 (4-240)	5,9±2,7 (4-12)	6,5±2,6 (4-11)	11,9±24,3 (4-120)	-	56,3±0,6 (6-7)	12
Burun akıntısı – tıkanıklığı (%) ^b	33,3	50	37,5	83,3	63,6	11,1	0	0
Adenoid,tonsil- lektomi op ^b	0,04	0,05	0,2	16,6	0,05	0	0	0
Ağız açık uyuma ^b	33,3	35,0	18,2	83,3	40,9	13,3	0	0
Baş ağrısı ^b	14,8	15,0	27,3	33,3	9,1	16,7	0	0
Balgam (%) ^b	25,9	85,0	36,4	16,7	72,7	10,0	0	100
Mevsim ilişkili öksürük ^b	74,1	50	27,3	50	40,9	0	0	0
Ailede atopi öyküsü ^b	85,2	60	63,6	66,7	63,6	30	0	100
Evcil hayvan varlığı ^b	18,5	25	18,2	0	0	13,3	33,3	100
Beslenme ile öksürük ^b	0	0	0	100	4,5	0	0	0
Sigara maruziyeti ^b	59,3	45	27,3	50	36,4	10	0	100
Nefes darlığı ^b	48,1	45	18,2	16,7	13,6	6,7	0	100
Hırıltı/hışıltı varlığı ^b	81,5	40	18,2	33,3	18,2	10	0	100
Egzersiz ile öksürük ^b	63	30	9,1	33,3	22,7	0	0	0
Hastanede yatış öyküsü(%) ^c	0,7	0	0	0	0	-	0	0
Acil Servise başvuru(%) ^c	37,0	30	0,0	0,0	18,2	-	0	100
Doktor başvuru sayısı ^c	4,9±3,2 (1-12)	4,2±3,2 (1-15)	1,5±1,1 (1-4)	1,5±0,5 (1-2)	1,9±2,2 (1-10)	-	4,7±1,5 (3-6)	4

a:Sürekli veriler ortalama±Standart Sapma (minimum-maksimum), **b:**Sürekli olmayan veriler var/yok şeklinde (%) belirtilmiştir: Kontrol grubu dahil edilmemiştir

4.C. FeNO Ölçüm Sonuçları

Çalışmaya alınansağlıklı kontrol grubunun FeNO değerleri ortalama $15,5 \pm 9,3$ (9-50) ppb olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızın giriş kısmında belirtilen FeNO seviyesini etkileyen faktörler gözden geçirilmiş ve hastaların VKİ, cinsiyet, yaş, sigara maruziyeti gibi değişkenler Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve analiz edilmiştir;

Buna göre; kontrol grubundaki kızların ortalama FeNO değerleri $20,6 \pm 13,9$ (10-50) ppb iken erkeklerin ortalama FeNO değerleri $15,4 \pm 7,6$ (9-41) ppb olarak bulunmuş ve her iki cins arasında FeNO değerleri açısından bir fark bulunamamıştır ($p=0,133$). Benzer şekilde kontrol grubundaki hastalarda yaş ve VKİ ile FeNO arasında da bir ilişki saptanamamıştır (p değerleri sırasıyla 0,16; 0,26).

Kontrol grubundaki hastaların sigara maruziyetleri karşılaştırıldığında sigaraya maruz kalan grupta ortalama FeNO değeri $18,7 \pm 0,6$ ppb (18-19) iken diğer grupta ortalama FeNO değeri $17,7 \pm 11,7$ ppb (9-50) olup sigaraya maruz kalan ve kalmayan grupların ortalama FeNO değerleri arasındaki fark Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,61$).

Hasta grubunun tamamının ortalama FeNO değeri $21,5 \pm 19,3$ (5-104) ppb olarak ölçülmüş olup kızların ortalama FeNO değerleri $21,8 \pm 18,5$ (6-103) ppb iken erkeklerin ortalama FeNO değerleri $21,3 \pm 20,3$ (5-104) ppb olarak bulunmuştur. Her iki cins arasında FeNO değerleri açısından farklılık Mann Whitney U Testi ile test edilmiş ve bir fark bulunamamıştır ($p=0,505$). Benzer şekilde hasta grubunun yaş ve VKİ ile ortalama FeNO arasındaki ilişki Mann Whitney U Testi ile değerlendirilmiş ve bir ilişki saptanamamıştır (p değerleri sırasıyla 0,239 ve 0,9).

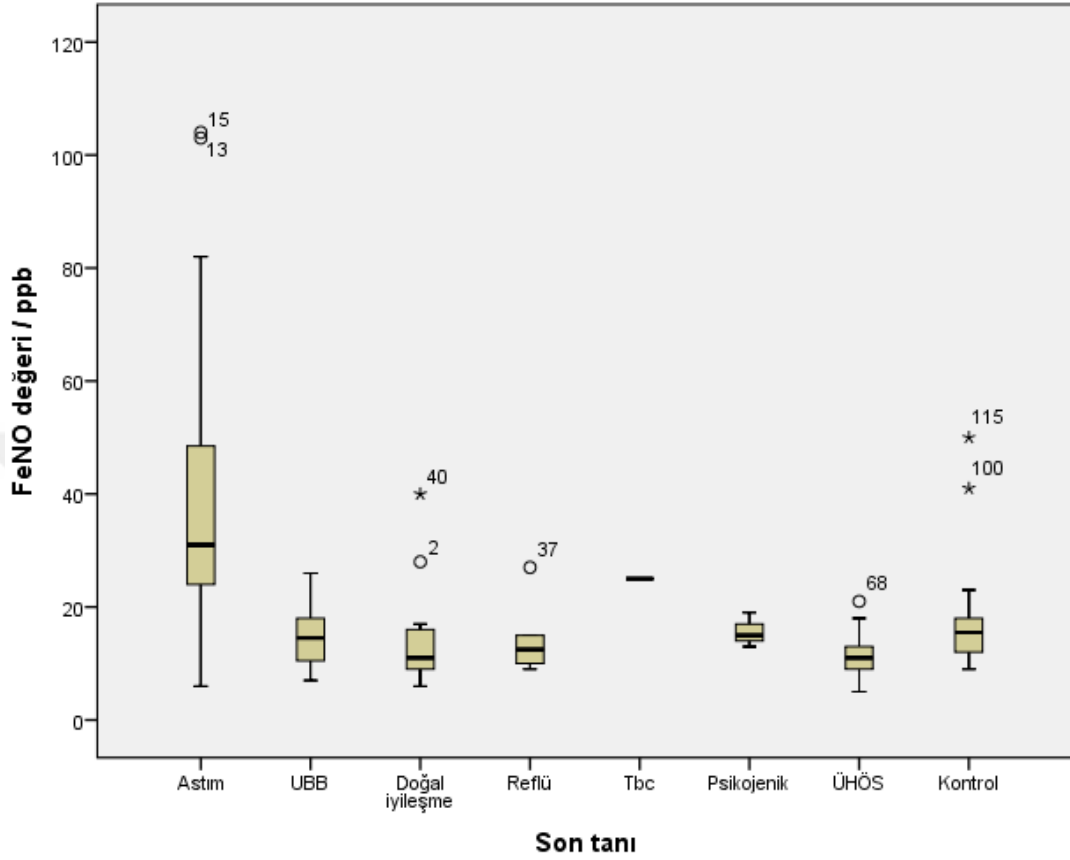
Fakat çalışmaya alınan tüm hastaların sigara maruziyetleri karşılaştırıldığında sigaraya maruz kalan grupta ortalama FeNO değeri $27,4 \pm 23,8$ (5-104) ppb iken diğer grupta ortalama FeNO değeri $16,9 \pm 13,3$ ppb (6-82) olup sigaraya maruz kalan ve kalmayan grupların ortalama FeNO değerleri arasındaki ilişki Mann Whitney U Testi ile değerlendirilmiş ve fark bulunmuştur ($p=0,005$).

Sonuç olarak hasta ve kontrol grubunun FeNO ortalamaları kıyaslandığında; kontrol grubunun ortalama FeNO değeri $17,03 \pm 11,02$ (9-50) ppb iken hastaların tamamının ortalama FeNO değeri $21,52 \pm 19,33$ (5-104) ppb olarak ölçülmüştür. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında FeNO değerleri açısından ölçüm olarak fark gözlenirse de istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,971$) (Mann Whitney U Testi uygulanmıştır).

Hastalık tanılarına göre ayrı ayrı ortalama FeNO değerleri incelendiğinde ise ortalama FeNO değerlerinin en yüksek $39,5 \pm 26,6$ ppb (6-104) ile astım grubunda iken en düşük $11,6 \pm 4,0$ ppb (5-21) ile ÜSYÖS grubunda olduğu gözlenmiştir. Tüm tanı grupları ile kontrol grupları FeNO ortalamaları açısından Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Tüm tanı gruplarının FeNO Tablo 12 ve Şekil 15'te, yaş ve VKİ ortalamaları Tablo 12'te verilmiştir.

Tablo 12: Hastalık tanılarına göre yaş, FeNO, VKİ karşılaştırılması

Tanı	Hasta Sayısı (n)	FeNO değeri (ppb)	Yaş Ortalaması (yıl)	VKİ
Astım	27	$39,5 \pm 26,6$	$11,2 \pm 3,7$	$19,5 \pm 2,9$
UBB	20	$14,6 \pm 4,7$	$9,7 \pm 3,6$	$19,83 \pm 3,3$
Doğal iyileşme	11	$15,1 \pm 10,2$	$11,5 \pm 2,6$	$20,6 \pm 4,1$
Reflü	6	$14,3 \pm 6,6$	$12,3 \pm 4,6$	$19,0 \pm 3,6$
Tbc	1	25	13	21,3
Psikojenik	3	$15,7 \pm 3,1$	$12,0 \pm 4,0$	$19,5 \pm 2,6$
ÜSYÖS	22	$11,6 \pm 4,0$	$9,6 \pm 3,8$	$19,6 \pm 4,2$
Kontrol grubu	30	$17,8 \pm 11,1$	$11 \pm 3,4$	$19,3 \pm 4,8$
P		<0,001	0,53	0,78

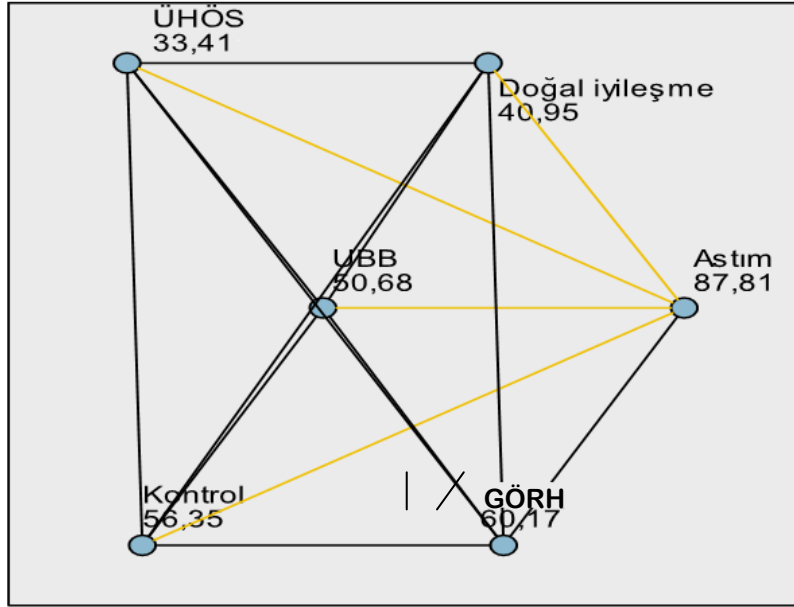


Şekil 15: Tüm grupların ortalama FeNO değerleri

Tüm gruplar arasında ortalama FeNO değerleri arasında fark gözlemlendiğinden hangi gruplar arasında fark olduğunu incelemek amacıyla gruplar kendi aralarında Mann-Whitney U testi ile ikişer ikişer değerlendirilmiştir (p değeri düzeltilmiş olarak 0,007 alınmıştır). Buna göre; astım grubu ile kontrol grubu, ÜSYÖS grubu, UBB ve Doğal iyileşme grupları arasında fark saptanırken diğer gruplar arasında fark saptanamamıştır(p değerleri sırasıyla 0,004; <0,001; 0,002; 0,001) (Tablo 13, Şekil 16 ve 17).

Tablo 13: Kontrol ve tüm tanı gruplarının ortalama FeNO değerleri açısından ikili karşılaştırılması (p değerleri)

P değerleri	Astım	UBB	Doğal iyileşme	Reflü	ÜSYÖS	Kontrol grubu
Astım	-	0,002	0,001	0,17	<0,001	0,004
UBB	0,002	-	0,43	0,64	0,88	0,55
Doğal iyileşme	0,001	0,43	-	0,38	0,62	0,18
Reflü	0,17	0,64	0,38	-	0,18	0,85
ÜSYÖS	<0,001	0,88	0,62	0,18	-	0,12
Kontrol grubu	0,004	0,55	0,18	0,85	0,12	-



Şekil 16: Kontrol ve tüm tanı gruplarının ortalama FeNO değerleri açısından ikili karşılaştırılması (iki grup arasındaki çizgi koyu renk ise iki grup arasında fark olmadığını, açık renk ise fark olduğunu göstermektedir.)

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj. Sig.
ÜHÖS-Doğal iyileşme	7,545	12,078	,625	,532	1,000
ÜHÖS-UBB	17,266	10,105	1,709	,088	1,000
ÜHÖS-Kontrol	-22,941	9,181	-2,499	,012	,187
ÜHÖS-Psikojenik	26,758	20,130	1,329	,184	1,000
ÜHÖS-Astım	54,406	9,394	5,792	,000	* ,000
Doğal iyileşme-UBB	9,720	12,278	,792	,429	1,000
Doğal iyileşme-Kontrol	-15,395	11,529	-1,335	,182	1,000
Doğal iyileşme-Psikojenik	-19,212	21,304	-,902	,367	1,000
Doğal iyileşme-Astım	46,860	11,699	4,005	,000	* ,001
UBB-Kontrol	-5,675	9,442	-,601	,548	1,000
UBB-Psikojenik	-9,492	20,250	-,469	,639	1,000
UBB-Astım	37,140	9,649	3,849	,000	* ,002
Kontrol-Psikojenik	3,817	19,805	,193	,847	1,000
Kontrol-Astım	31,465	8,676	3,626	,000	* ,004
Psikojenik-Astım	27,648	19,905	1,389	,165	1,000

Şekil 17 : Tüm grupların ortalama FeNO değerlerinin ikili olarak karşılaştırılması
 ÜHÖS: üst solunum yolu öksürük sendromu, UBB: uzmuş bakteriyal bronşit

*: p= 0,007 değerine göre anlamlı farklılıklar

Buna bağılı olarak kronik öksürük ile başvuran hastalarda, ortalama FeNO değerleri ile tanı grupları arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı incelenmiş olup; tüm gruplarının Astım grubundan farklı olduğu bulunmuştur (Referans kategori olarak Astım grubu alınmıştır) (Tablo 16). Ayrıca hasta gruplarında (Tbc ve Psikojenik öksürük grubu hariç) FeNO ölçümleri incelendiğinde; FeNO değerinde bir birimlik artış olduğunda hastanın hangi tanı grubunda olabileceği ihtimali de bulunmuştur (Multinomial Logistik Regression kullanılmış ve Referans kategori olarak Astım grubu alınmıştır) (Tablo 14). Örneğin; FeNO değerinde bir birimlik artış olduğunda hastanın UBB olma ihtimali Astım olma ihtimaline göre $1-0,864=0,136$ kat daha azdır.

Tablo 14: Hastaların FeNO değerlerinin tanı grupları ile ilişkisi ^a

Tanımlar ^b	OR	P
UBB	0,864	0,002
Doğal İyileşme	0,873	0,012
Reflü	0,858	0,036
ÜSYÖS	0,777	<0,001

OR: Odds Oranı, UBB: uzamış bakteriyel bronşit, ÜSYÖS: üst solunum yolu öksürük sendromu

^a:Referans kategori Astım olarak alınmıştır, ^b:Yeterli hasta sayısı olmadığından Tbc ve Psikojenik Öksürük grupları çıkarılmıştır

Çalışmaya alınan tüm gruplarda FeNo dışındaki diğer tanısal testler açısından pozitiflik oranları incelendiğinde; SFT/Reversibilite pozitifliği açısından tüm tanı grupları ile kontrol grupları Ki-kare Testi ile karşılaştırıldıklarında iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p<0,001$). Cilt testi pozitifliği, Ig E yüksekliği ve CBC'de eozinofili varlığı parametreleri açısından tüm tanı grupları ile kontrol grupları Ki-kare Testi ile karşılaştırıldıklarında iki grup arasında istatistiksel olarak fark gözlenememiştir (p değerleri sırasıyla 0,947; 0,76 ve 0,262) (Tablo 15).

Tablo 15: Tüm gruptaki hastaların labaratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması

Tanısal Test	Astım	UBB	Doğal iyileşme	GÖRH	ÜSYÖS	Kontrol grubu	Psiko-jenik	Tbc	p
Eozinofili varlığı ^a	52	45	0	0	59,1	26,7	0	100	0,262
Cilt Testi Pozitifliği ^a	30	30	0	33,3	27,3	6,7	0	0	0,947
SFT/Reversibilite pozitifliği ^a	81	20	9,1	0	4,5	3,3	0	100	<0,001
Ig E yüksekliği ^a	59	35	0	0	50	6,7	0	100	0,76
FeNO değeri (ppb) ^b	39,5±26,6	14,6±4,7	15,1±10,2	14,3±6,6	11,6±4,0	17,8 ± 11,1	15,7±3,1	25	<0,001

^a: Sürekli olmayan veriler var/yok şeklinde (%) belirtilmiştir

^b: Sürekli veriler ortalama±Standart Sapma (minimum-maksimum) şeklinde belirtilmiştir

UBB; Uzamış Bakteriyel Bronşit, ÜSYÖS; Üst Solunum Yolları Öksürük Sendromu, GÖRH; Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı

Astım, Hasta ve Kontrol gruplarının; epidemiyolojik verileri, risk faktörleri ve laboratuvar verileri gibi değişkenler ile FeNO arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla parametrik veriler için Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır (Tablo 16). Buna göre her üç grupta da ortalama FeNO değerleri ile; yaş, cinsiyet, öksürük süreleri, gece öksürük artışı, postnazal akıntı, hırıltı varlığı, ailede atopi varlığı, ev hayvanı varlığı, ağzı açık uyuma-horlama, balgam varlığı, öyküde inhaler tedavi, hastaneye yatış öyküleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (Tablo 16). Fakat ortalama FeNO değerleri ile mevsim ilişkili öksürük arasında hasta grubunda anlamlı bir ilişki (OR= -0,381 ve p= <0,001) varken astım grubunda bulunamamıştır (OR= -0,242 ve p= 0,22). Egzersizle öksürük artışı ile kontrol ve astım gruplarında anlamlı korelasyon yokken (değerler sırasıyla OR= 0,11 ve p= 0,57 ve OR= -0,15 ve p= 0,45) hasta grubunda anlamlı bir negatif korelasyon gözlenmiştir (OR= -0,355 ve p= <0,001). Aynı şekilde sigara maruziyeti ile ortalama FeNO değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde hasta ve astım gruplarında anlamlı bir negatif korelasyon varken (değerler sırasıyla OR= -0,248 ve p= 0,02 ve OR= -0,392 ve p= 0,04) kontrol grubunda korelasyon gösterilememiştir (OR= -0,14 ve p= 0,47). Ortalama FeNO değerleri ile beslenme ilişkili öksürük arasında hasta grubunda anlamlı bir ilişki (OR= -0,271 ve p= 0,01) varken astım grubunda bulunamamıştır (OR= -0,29 ve p= 0,14). (Tablo 16).

Tablo16 : Grupların tüm epidemiyolojik, risk faktörleri ve laboratuvar verileri ile FeNO değişimi arasındaki korelasyon

		Yaş	Cinsiyet	Öksürük Süresi	Gece öksürük artışı	Postnazal akıntı	Mevsim ilişkili öksürük	Egzersiz ile öksürük	Hırıltı varlığı	Beslenme ile öksürük	Sigara Maruziyet
Hasta Grubu (Total)	Korelasyon katsayısı	0,01	0,05	-0,10	0,268	0,00	-0,381	-0,355	0,12	-0,271	-0,248
	p	0,91	0,61	0,36	0,11	0,97	**<0,001	**<0,001	0,27	**0,01	**0,02
Kontrol Grubu	Korelasyon katsayısı	0,17	*	*	*	0,31	*	*	0,33	*	-0,14
	p	0,36	*	*	*	0,40	*	*	0,42	*	0,47
Astım Grubu	Korelasyon katsayısı	-0,28	0,14	-0,16	0,19	-0,23	-0,242	-0,159	0,11	-0,29	-0,392
	p	0,15	0,49	0,44	0,36	0,24	0,22	0,45	0,57	0,14	0,04
		Ailede atopi	Ev hayvanı varlığı	Ağızı açık uyuma-horlama	Balgam	Öyküde inhale tedavi	Öyküdehanede yatış	CBC euzinofili varlığı	IgE yüksekliği	cilt testi bulgusu	SFT / Reversibilite bulgusu
Hasta Grubu (Total)	Korelasyon katsayısı	0,07	-0,14	0,275	-0,17	0,06	-0,14	-0,252	-0,215	-0,527	0,01
	p	0,54	0,20	0,21	0,10	0,55	0,19	**0,02	**0,04	**<0,001	0,89
Kontrol Grubu	Korelasyon katsayısı	0,06	0,14	0,19	-0,34	*	0,06	-0,12	-0,12	-0,07	0,35
	p	0,75	0,47	0,32	0,27	*	0,74	0,54	0,54	0,70	0,06
Astım Grubu	Korelasyon katsayısı	0,14	0,02	0,09	0,14	0,21	-0,15	-0,24	-0,431	-0,21	0,05
	p	0,50	0,91	0,67	0,48	0,30	0,45	0,23	**0,02	0,30	0,81

* Kontrol grubu dahil edilmemiştir

** : p=0,05 değerine göre anlamlı korelasyonlar

Çalışmamızın amacı; kronik öksürük şikayetiyle başvuran hastaların tanılarının konulma aşamasında yardımcı tanısal test olarak FeNO ölçümü olup, bahsi geçen hastalıklardan özellikle astımda FeNO seviyelerinin artması nedeniyle bu bölümde tanısal testlerin astım açısından güvenilirlikleri Roc Analizi ile değerlendirilmiştir. Her testin duyarlılığı (sensitivitesi), özgüllüğü (spesifitesi), Pozitif Prediktif değeri (PPİ) ve Negatif Prediktif değeri (NPİ) ayrı ayrı hesaplanmıştır. Buna göre kronik öksürük ile başvuran hastalarda astım tanısı konulmasında duyarlılığı ve NPD en yüksek test SFT/Reversibilite (sırasıyla 0,81 ve 0,92) iken özgüllüğü ve PPD en yüksek test (sırasıyla 0,81 ve 0,91) FeNO ölçümü olarak gerçekleşmiştir (Tablo 17).

Tablo 17: Tanısal testlerin kronik öksürük etiolojisinde astım tanısındaki güvenilirlik değerleri

Test	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
FeNO*	0,78	0,92	0,81	0,91
SFT/Reversibilite	0,81	0,89	0,76	0,92
Ig E yüksekliği	0,60	0,70	0,46	0,80
Cilt Testi	0,30	0,78	0,37	0,72
Eozinofili varlığı	0,52	0,64	0,34	0,75

PPD: Pozitif Prediktif değer, NPD: Negatif Prediktif değer

* FeNO değeri pozitifliği için 24 ppb ve üzeri kabul edilmiştir

5. TARTIŞMA

Öksürük hava yollarında bulunan partikül ve sekresyonların temizlenmesini sağlayan, alt hava yollarını koruyan doğal savunma mekanizmalarının en önemlisidir. Ayrıca solunum sistemi hastalıklarının önemli bir semptomu olup, çocuklarda hastanelere en sık başvuru sebeplerindendir ¹. Sonuç olarak öksürüğün kendisi “bir hastalık değil, hayati bir reflektir”¹²⁵ ve öksürüğün temel amacı alt hava yollarına hasar veren endojen sekresyonlar, kan, püy, nekrotik doku gibi materyallerin havayolundan dışarı atılmasıdır.

Akut öksürükte uyarının nedeni çoğu zaman bilinmekte iken kronik öksürük için primer bir uyarı olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Öksürüğün uzayarak devam etmesinde, genetik (örn. bronşiolite genetik yatkınlık) ve çevresel faktörlerin, inflamasyonun, spesifik mikrobiyal ajanların (örn. boğmaca) ve konakçı faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir ¹.

Kronik öksürüğe neden olan hastalıkların çoğu tedavi edilebilir, bu nedenle öksürüğün tanımlanması ve değerlendirilmesi; altta yatan hastalığın tanısı ve tedavisi için önemlidir. Ancak kronik öksürüğe neden olan hastalığın yetersiz tanımlanması, hastalara uygun olmayan tedavilerin verilmesine neden olmakta ayrıca gereksiz ilaç kullanımına sebebiyet vererek hem hasta sağlığına hem de ülke ekonomisine zararlı etkileri olabilmektedir. İşte bu noktada kronik öksürüğü olan çocuklarda tanı aşamasında hekimlerin işlerini kolaylaştıracak algoritmalar ve tanı yöntemleri önem kazanmaktadır.

Kronik öksürüğü olan çocukları değerlendirirken genellikle erişkin rehberleri kullanılmaktadır. Çocuklarda öksürüğün spontan iyileşme eğiliminin olması, öksürüğün şiddetini ölçmek için kabul edilmiş objektif bir kriterin yokluğu gibi nedenlerden dolayı, çocuk yaş grubunda öksürüğün epidemiyolojik çalışmaları zorlaşmıştır ¹. Sonuç olarak çocuk hastalarda farklı veya daha kısa yoldan tanı konulabilecek yeni tanı yöntemlerine veya algoritmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın amacı da bu ihtiyaca destek olmak amacıyla; kronik öksürük ile başvuran hastalarda klinisyeni tanıya götüren, tedavi başarısı hakkında fikir verebilen pratik, hızlı ve non-invaziv bir yöntem olarak FeNO ölçümünün incelenmesidir. Kronik öksürükle başvuran hastaların %44’ünün²⁷

öksürükşikayetlerine ek olarak hırıltı-hışıltı ile başvurdukları, bunların da yaklaşık %60'ının²⁷ astım tanısı aldığı ve birçok uluslar arası kılavuzda astım tanısında FeNO'nin kullanılabileceğini önerdiği^{1,52,139} düşünüldüğünde; kronik öksürük şikayeti olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde ilk başvuru anında FeNO ölçümü faydalı bir tanı yöntemi olacaktır.

Çocuklarda kronik öksürük prevalansı konusunda yapılan çalışmalarda cinsiyet olarak bakıldığında; 5 yaş altı çocuklarda yapılan bir çalışmada reküren öksürüğün erkeklerde, kızlara göre daha fazla olduğu bulunmuş⁶⁸ başka bir çalışmada kronik öksürük 11 yaşına kadar erkeklerde kızlardan daha yaygın iken adölesanlarda her iki cinsiyette eşit olduğu görülmüştür¹. Bizim çalışmamızda cinsiyet açısından fark gözlenmemiştir (p= 0,67).

Kronik öksürüğün okul öncesi yaş grubu çocuklarda daha sık gözlendiği (%36.8) hatta kliniklerde görülen kronik öksürüklü çocukların büyük çoğunluğunun daha küçük yaşlarda (ortalama 2-3 yaş) olduğu görülmüştür^{21, 69}. Yapılan çalışmalarda okul çağı çocuklarında (6-12 yaş) kronik öksürük sıklığı %5-10 arasında değişmektedir²¹. Çalışmamıza spirometrik ölçümler için 6 yaş üstü çocukları almamız nedeniyle yaş ortalamamız literatürdeki araştırmaların üzerinde gerçekleşmiştir [10,65 ± 3,66 (6-17) yaş].

Kronik öksürüğün gelişmesini ve ortaya çıkmasını etkileyen risk faktörleri ve etkileşim mekanizmaları oldukça karmaşıktır. Kronik öksürük etiolojisindeki risk faktörleri; hastanın kendine ait olan ve çevresel risk faktörleri olarak sıralanabilir. Konak faktörleri, genetik faktörler (atopi gelişmesine yatkınlık yaratan genler, hava yolu aşırı duyarlılığının gelişmesine yatkınlık yaratan genler) iken çevresel faktörler ise ev içi/ev dışı allerjenleri, infeksiyonlar (özellikle viral), meslekselduyarlılaştırıcılar, sigara dumanı (pasif/ aktif içicilik), ev dışı/ ev içi hava kirliliği, hayvanlarla temas veya evde hayvan varlığı, VKİ ve beslenme olarak sıralanabilir²⁴.

Obezite, göğüs ekspansiyonunu engelleyerek öksürüğe neden olabilmektedir. Ülkemizde yapılan ve ilköğretim çocuklarını kapsayan bir çalışmada obez olan çocuk oranı %8,4 iken fazla kilolu olan öğrenci oranı %26,7 olarak belirlenmiştir⁴⁴. ABD'de çocukların %15'inin, erişkinlerin ise %30'unun obez olduğu bildirilmiştir³⁶. Bizim

çalışmamızda ise hastaların VKİ ortalamaları $19,7 \pm 3,46$ (14,2-32,8) olup hastaların %5,6' sı obez, %1,'i aşırı obez olarak gözlenmiştir. Ayrıca kontrol grubunun VKİ ortalama $21,2 \pm 4,7$ (13,9-35,9) olup hasta grubu ile kontrol grubu VKİ'leri arasında da bir fark gözlenememiştir ($p=0,78$).

Atopik anne babanın çocuklarında solunum yolu enfeksiyonları ve tekrarlayan hışıltı veya astım bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup⁴⁶ ailede astım, atopi öyküsü olanlar ve apartmanda oturanlar daha çok risk altındadır⁷. Ülkemizden yapılan bir çalışmada aeroallergen duyarlılığı olan hastaların (relatif risk, 2,86; 95% CI, 1,17-6,99) ve geçmişte kronik öksürük öyküsü olan (relatif risk, 2,68; 95% CI, 1,10-6,49) hastaların astım açısından yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir¹²⁴. Egzemave atopik bulgular astımlı hastalarda daha yüksek oranlarda bulunmuştur (sırası ile %14,4, %42,3)¹²⁵. Çalışmamızda hastaların ailede atopi öyküsünün varlığı sorgulanmış olup hastaların %67,8' inde pozitif aile öyküsü alınırken kontrol grubunda bu oran %30 olarak alınmış olup istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,001$).

Solunum yolu hastalıkları; yiyecekler, ilaç, kokular veya mevsimsel değişiklikler (polenler), ev hayvanı (kedi, köpek, hamster, kuş), yatak, yastık veya döşemeleri malzemeleri (yün, kuş tüyü, kaz tüyü, ördek tüyü) gibi çevresel faktörlerden sıklıkla etkilenir^{7,18,149}. Dolayısıyla öykü alınırken dikkatle sorgulanmalıdır. Çalışmamızdahasta grubumuzda evde hayvan beslenmesi veya hayvanlarla yoğun temas (kümes veya ahır besiciliği gibi) sorgulanmış ve diğer risk faktörlerine göre daha düşük bir oran bulunmuştur (%15,6). Kontrol grubunda ise bu oran %13,3 olarak gözlenmiş olup istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,52$).

Benzer şekilde öksürük şikayetiile başvuran hastaların belli dönemlerde şikayetlerinin arttığı yani öksürüğün mevsimsel değişim gösterdiği tespit edilmiş olup bir çalışmada bu oran %54,6olarak belirtilmiştir¹²⁵. Bizim çalışmamızda farklı mevsimlerde alerjik problemler veya öksürük şikayetlerinin olup olmadığı sorgulandığında hasta grubunun%50'sinde mevsimsel değişim varken,kontrol grubundaki hastalarda bu soruya pozitif yanıt alınamamıştır (bu nedenle istatistik yapılamamıştır). Bu sonuçlar kronik öksürük etiolojisinde atopinin ve çevresel etmenlerin önemini göstermektedir.

Sigara, öksürük tetikleyicileri arasında önde gelen nedenlerden biri olup sigara içmenin veya pasif olarak sigara dumanına maruz kalmanın kronik öksürük prevalansını etkilediği birçok çalışma ile gösterilmiştir; ailede sigara içen bir kişinin bulunması ile 11 yaş altındaki çocukların %50' sinde kronik öksürüğün görülebileceği bildirilmektedir. Benzer şekilde kronik öksürük ile başvuran hastaların incelendiği bir çalışmada çocukların %41'inde pasif sigara içiciliği saptanmıştır⁹². Sigara içilen evlerde yaşayan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu görülme riskinin iki kat arttığı ve bu çocukların solunum sistemi hastalığı nedeni ile hospitalizasyon açısından büyük risk altında olduğu bildirilmekte olup çocuk hastaların %67' sinin sigara dumanına maruz kaldığı bulunmuştur⁶⁹. Tüm bu verilere rağmen pasif sigara içiciliği önlenabilir bir risk faktörüdür ve alınacak tedbirler hem öksürük hem de sigaraya bağlı diğer zararların önlenmesinde çok önemli olacaktır. Ayrıca adölesan dönemdeki çocukların aktif içici olabilecekleri unutulmayıp¹¹³ öyküde sorgulanmalıdır. Bizim çalışmamızda ise 2 hastanın aktif olarak sigara içmekte olduğu öğrenilmiş olup toplamda 40 hastanın (%44,4) literatürle uyumlu olarak sigara dumanına maruz kaldığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran 3 hasta (%10) olarak gerçekleşmiş olup istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca FeNO seviyeleri ile sigara maruziyetleri arasındaki korelasyon incelendiğinde astım grubunda hasta grubundan daha yüksek olmak üzere negatif anlamlı korelasyon gözlenmiştir (değerler sırasıyla OR= -0,392 ve $p = 0,04$ / OR= -0,248 ve $p = 0,02$). Bu durum literatürle uyumlu olarak sigara içiminin FeNO üzerine olan negatif etkisini doğrulamaktadır^{6,30}.

Solunum sistemi hastalıklarına eşlik eden semptomlar çoğu zaman etiyolojisi aydınlatmakta klinisyen için önemli ipuçlarıdır. Burun kaşıntısı, şeffaf burun akıntısı, sabahları olan yoğun aksırık, burun tıkanıklığı, ağız açık uyuma ve horlama, astım bulgularının veya sinüzitin eşlik etmesi alerjik rinitte ipucu olabileceği gibi benzer şekilde horlama veya ağız açık uyuma adenoid varlığı hakkında bilgi verecektir³⁵. Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grupları arasında bu etkenler karşılaştırılmış ve ailede atopi varlığı, mevsimsel değişim gösteren öksürük, egzersiz ile öksürük artışı gibi etkenlerde literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Benzer şekilde hasta, kontrol, astım gruplarının FeNO seviyeleri ile bahsedilen etkenler arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Mevsim ilişkili öksürükte ve egzersiz

ile öksürük artışında hasta grubunda anlamlı negatif korelasyon (değerler sırasıyla OR: -0,381 ve $p < 0,001$ / OR: -0,355 ve $p < 0,001$), astım grubunda anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (değerler sırasıyla OR: -0,24 ve $p = 0,22$ / OR: -0,15 ve $p = 0,45$). Egzersiz ile FeNO düzeylerinde düşüş literatürdeki diğer yayınlarda da bildirildiği^{6,77,94} gibi bizim çalışmamızda da FeNO değerleri ile negatif korele bulunmuştur. Bu nedenle FeNO ölçümünden 1-2 saat öncesine kadar egzersiz yapılmamış olması önerilmektedir. Mevsimle değişen öksürük ile FeNO arasındaki negatif korelasyon ise çalışmamızın yapıldığı zaman dilimi ile açıklanabilir. Çalışmalarda öksürüğün mevsim ilişkisi; özellikle eşlik eden nazal semptomların nedeni olan alerjik rinit varlığı ile⁷⁷, enfeksiyon etkenlerine maruziyetin (dolayısıyla astım bulgularının atması) daha çok kış mevsiminde gerçekleşmesi² ile veya hava kirliliğinin kış mevsiminde daha fazla olması^{2, 19, 77} ile açıklanabilir. Çalışmamız bir yıllık süre içerisinde tamamlansa da hastaların büyük çoğunluğunun Haziran-Eylül ayları arasında kabul edildiğinden, bahsi geçen risk faktörleri yaz mevsiminde minimal seviyede risk teşkil etmiş yani hastaların FeNO seviyeleri yüksek iken mevsimsel etkilenme düşük oranda gözlenmiştir.

Benzer şekilde FeNO değerleri ile beslenme ilişkili öksürük arasında hasta grubunda anlamlı negatif bir korelasyon (OR= -0,271 ve $p = 0,01$) varken astım grubunda bulunamamıştır (OR= -0,29 ve $p = 0,14$). Her iki hasta grubunda da FeNO değerleri ile beslenme ilişkili öksürük arasında negatif bir korelasyon olması literatür ile uyumlu olarak^{1, 2, 7, 128} bulunmuştur. GÖRH astımı tetikler fakat bunu reflüye bağlı larenjit, rinosinüzit gibi mekanik nedenlerle gerçekleştirir¹²⁷. Eozinofilik bir inflamasyon gerçekleşmediğinden NO artışı gözlenmemektedir¹²⁸.

Kronik öksürük etiyolojisindeki hastalıkların gözlenme oranları ve bu hastalıkları tek tek incelemek gerekirse;

Nefes darlığında artış, öksürük, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi veya bu semptomların birlikte bulunması astım atağı veya akut astım olarak adlandırılmaktadır. Akut astım atağında neden; bir grup etkene aşırı duyarlı olan hava yollarının bu etkenlerle karşılaşma durumunda; inflamatuvar hücrelerden mediatör salınması ve nöral reflekslerin uyarılması ile daralmasıdır. Yani astım solunum yollarının kronik

inflamatuar bir hastalıdır ve kronik spesifik öksürüğün en sık nedenidir ³². Çalışmaların çoğunda astım altta yatan en sık neden olarak bulunmuş ¹⁰⁴, Avrupa ve Amerika Toraks Derneklerinin yayınlamış olduğu güncel rehberlerde, rekürren/kronik öksürüğün ayırıcı tanısında astımın ilk sıralarda düşünülmesi gerektiği önemle vurgulanmıştır ^{22, 66}. Çalışmalarda kronik öksürük ile başvuran hastalarda astım sıklığı % 3.7- 64.1 arasında bulunmuştur ^{25, 56, 69, 92, 125}. Bizim çalışmamızda ise astım % 30 ile ilk sırada gözlenmiştir.

Uzamış bakteriyel bronşit; havayollarının kronik bir enfeksiyonu olup 4 haftadan uzun süren, antibiyotiğe yanıtı yaş öksürükle karakterize klinik bir tablodur ⁸². Özellikle küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının etkenlerinin daha çok viral olduğu bilgisi hekimlerin bu tür hastalarda antibiyotik kullanma oranını azaltmasına rağmen farkındalığın artışıyla çocuklara giderek artan sayıda UBB tanısı konulmaktadır ³¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da kronik öksürükle başvuran çocuklara en sık konulan 3 tanıdan biri uzamış bakteriyel bronşit olarak gerçekleşmiştir. Hem Marchant ve ark. hem de Chang ve ark. çalışmalarında UBB' i ilk sırada gözlemlemişlerdir ^{25, 69}. Ülkemizden yapılan çalışmalarda UBB, astımdan sonra ikinci sırada (%23,4 ve % 39) gözlenmiştir ^{5, 92}. Bizim çalışmamızda da UBB ikinci sıklıkta olup % 22,2 oranında gözlenmiştir.

Üst solunum yolu öksürük sendromu; erişkinlerde de çocuk hastalarda da astım ve GÖR ile birlikte kronik öksürüğün üç ana nedeninden biridir. Üst solunum yolu hastalıklarının yetersiz tedavisi kronik bir postnazal akıntı durumuna yol açabilir. Sinüzit, alerjik ve alerjik olmayan rinit, vazomotor rinit, postinfeksiyöz rinit, çevresel iritanlar PNAS'ın önde gelen nedenleridir ⁵⁴ ve nazal sekresyonun orofarinkse, nazofarinkse, larinkse drenajı öksürüğe neden olur ⁶⁴. ÜSYÖS kronik öksürüğün sık görülen nedenlerinden biri olup ve Chang ve ark. yaptığı çalışmada ÜSYÖS bulunmayıp ²⁵, Marchant ve ark. yaptıkları çalışmada ÜSYÖS oranı % 2,8 olarak görülmüştür ⁶⁹. Asilsoy ve ark. % 20.3, Pedük ve ark çalışmasında ise alerjik rinit ve ÜSYÖS toplam olarak % 28 oranında gözlenmiştir ^{5, 92}. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ÜSYÖS oranı %24,4 olarak gözlenmiştir. Diğer çalışmalarda bu oranın düşük olmasının; çalışmaya alınan hastaların median yaşlarının daha düşük olması (2,6 ve 4,5 yaş) ve o dönemde kronik sinüzit gibi postnazal akıntıya yol açan hastalıkların daha az

sıklıkta gözlenmesi, çalışmanın yapıldığı toplumlara ve risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kronik öksürük şikayeti ile başvuran hastalar öksürük tiplerine göre ayrılmadığında yaklaşık %13'ünde, kuru öksürüğü olan hastaların ise yaklaşık %25'inde herhangi bir tedavi başlanmaksızın bir-iki haftalık bekleme süresi sonunda öksürük kaybolmaktadır. Bu görüş ACCP rehberinde kronik öksürüğü olan çocuklarda "gözle, bekle ve yeniden değerlendir" şeklindeki yaklaşımını da desteklemektedir. Bir başka çalışmada ise kronik nonspesifik öksürüğü olan hastaların %71'inin nonspesifik olarak 2 haftalık İKS kullanımı ile kliniklerinin düzeldiği gözlenmiştir¹²⁴. Marchant ve ark.'nın yaptığı çalışmada doğal iyileşme ikinci sıklıkta görülürken⁶⁹, Chang ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çalışmada doğal iyileşme üçüncü sıklıkta görülmüştür¹. Bizim çalışmamız ve bu iki çalışmadaki sonuçlar birbirini destekler nitelikte olup doğal iyileşme (bronşiyal hiperreaktivite) 4. sırada olup %12,2 oranında görülmüştür.

Uzun süren öksürüğü olan veya açıklanamayan akciğer hastalığı olan, tekrarlayan otit atakları olan çocuklarda gastro-özofageal reflü hastalığı düşünülmelidir. Öksürük bu hastalarda genellikle nonproduktif ve uzun süreli olup, %75 hastada GÖR'ün tek belirtisinin öksürük olabileceği unutulmamalıdır⁸⁹. Yapılan çalışmalarda kronik öksürük hastalarında GÖRH varlığı %0,6- %10 arasında değişmekte olup^{25, 56, 69, 92, 125} bizim çalışmamızda da benzer şekilde %6,7 olarak bulunmuştur

Çocukluk çağında kronik öksürük ile başvuran hastalarda medikal tedaviye rağmen şikayetleri azalmayan hastalarda tüberküloz akla gelmelidir. Bu nedenle tedavi edilemeyen öksürük hastalarında, özellikle endemik bölge ya da az gelişmiş bölgelerde veya temas öyküsü olan hastalarda ayırıcı tanıda tüberkülozun düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir³⁵. Kronik öksürüklü çocuklarda yapılan çalışmalarda tüberküloz tanısı hem Marchant ve ark. hemde Asılsoy ve ark.'nın çalışmasında %0,9 olarak saptanmıştır^{5, 69}. Çalışma grubumuzda tüberküloz tanısı %1,1 oranında bulunmuş olup bu sonucun literatürde bildirilen sonuçlara yakın olduğu gözlenmiştir.

Stres ile artış gösteren, dikkat çekici ve gürültülü öksürükle karakterize, uykuda veya dikkat isteyen bir iş sırasında kaybolan öksürük psikojenik öksürük olarak tanımlanmaktadır⁹³. Özellikle adölesanlarda kronik öksürüğe neden olan psikojenik öksürüğün prevalansı %10 olarak bildirilmiştir¹¹⁵. Chang ve ark.'nın çalışmasında

kronik öksürüğü olan çocukların % 4,3'ü psikojenik öksürük olarak tanımlanmıştır ²⁵. Çalışma grubumuzda da benzer olarak hastaların % 3,3'ünde psikojenik öksürük saptanmıştır.

Kronik öksürüklü çocuklarda yapılan laboratuvar incelemelerinin derinliği klinik bulgular ve şüphelenilen etiyolojiye bağlıdır. Ayırıcı tanıda düşünülen hastalıklara ve tercih sırasına göre gerekli incelemeler yapılabilir ⁷¹;

Atopi, kabaca IgE yapımına yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. IgE ise çevresel alerjenlere duyarlılığı gösteren bir antikordur. Kronik öksürüğe eşlik eden atopinin değerlendirilmesinde ve atopik astım düşünülen hastalarda serum total IgE değerine bakılması oldukça faydalıdır ¹. Alerjik astım ile kronik öksürük arasında IgE'nin farkı üzerine yapılan bir çalışmada alerjik astımı olan çocuklarda kronik öksürük sendromu olan çocuklara göre daha yüksek total IgE düzeyi olduğu bulunmuş ve astımlı hastalarda spesifik IgE'nin total IgE'ye göre tanıda daha iyi olduğu gösterilmiştir (astımlı grupta % 100 yüksek iken diğer grupta %21.7 yüksek) ⁴¹. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da benzer şekilde astım tanısı alan hastaların %52,6' sında IgE düzeyleri yüksek saptanırken BHR'li grubun %21,6' sında IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur ¹²⁵. Bizim çalışmamızda ise hasta grubu tanılarına yönelik incelendiğinde ise IgE yüksekliği en yüksek astım grubunda iken (%60) diğer gruplarda % 0-50 arasındadeğişmekte olup rakamsal olarak fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p= 0,76). Fakat hasta grubunda IgE yüksekliği %38,9 iken kontrol grubunda %6,7 olarak tespit edilmiş olup arada istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0,001). Bu durum kronik öksürük ile başvuran hastalarda IgE yüksekliğinin önemini göstermektedir.

FeNO ile Total IgE ilişkisi incelendiğinde; astımı olan erişkinlerde atopi ve FeNO düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ⁸⁴. Steroid almayan astımlılarda FeNO düzeyleri ile deri testi skorları ve total IgE arasında anlamlı korelasyon saptanmış ve atopik astımlılarda, atopik olmayanlara olmayanlara göre FeNO'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ⁶⁰. Hatta astmatik çocuklarda alerjen maruziyetinden sonra FeNO seviyelerinde anlamlı yükselme bulunmuş, sonrasında plasebo ve inhale steroid verilmiş, inhale steroid alan grubun FeNO seviyeleri düşmüştür ⁹⁵. Çalışmamızda FeNO ölçümü ile IgE yüksekliği arasındaki korelasyon incelenmiş olup FeNO ölçümü ile IgE

yüksekliği arasındaki korelasyon katsayısı hasta grubunda -0,215, kontrol grubunda -0,12 iken astım grubunda -0,431 olarak bulunmuştur. Hasta ve astım gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon varken (p değerleri sırasıyla 0,04 ve 0,02) kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (p=0,54). FeNO ile IgE arasındaki bu negatif korelasyon hastaların atopi durumları ile ilişkili olabilir. Atopik astımlı hastalarda IgE düzeylerinin TNF- α ve IFN- γ ile ilişkili olarak yüksek olabileceği, non-atopik astımlı hastalarda ise IgE düzeylerinin normal olarak bulunabileceği gözlenmiştir¹³⁰. Yani IgE her zaman astımdaki inflamasyonun göstergesi değildir. Zaten Total IgE astım dışında birçok faktörden etkilenmekle birlikte Astım Prediktif İndeks gibi astım gelişme riskinin belirlenmeye çalışıldığı yöntemlerde de Total IgE yer almamaktadır¹²⁸

Alerjik cilt testleri, alerji polikliniklerinde yoğun olarak kullanılan atopik duyarlılığı gösteren testlerdir. AACP tarafından yayınlanan rehberde, çocuklarda kronik öksürüğün değerlendirilmesinde kullanılan akış şemasında cilt testi rutin tetkikler arasında yer almamakta⁵⁴ ve ayırıcı tanıda alerjik cilt testlerinin seçilmiş vakalar dışında mutlak yapılması önerilmemektedir⁶⁶. Fakat bizim çalışmamızda kronik öksürük ile başvuran hastalara rutin olarak cilt testi uygulanmış olup, hasta grubunda %24,4 oranında pozitiflik saptanırken kontrol grubunda bu oran %6,7 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,04).Hasta grubu tanılara yönelik incelendiğinde cilt testi pozitiflikleri tüm gruplarda %6,7-33,3 arasında değişmekte olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,97).

Hava yollarındaki inflamasyonun şiddeti ile astım kontrolü arasında ilişki olup inflamasyon belirteçleri (örn: eozinofiller) kontrolsüz astımı olan kişilerde arttığı gözlenmiştir¹⁵. Hava yollarındaki inflamasyon, mukus sekreyonu, ödem, epitelyal hasar; hava yollarındaki düz kasların kasılması ile sonuçlanır. Sonuç olarak atopik astımlı kişilerde hava yollarının epitelyal bütünlüğü ile eozinofillerin konsantrasyonları arasında ters bir korelasyon vardır⁵⁸. Astımlı olgularda FeNO ve diğer inflamasyon belirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada periferik kandaki eozinofil sayısının astım şiddeti ve FeNO ile korele olduğu böylece eozinofilinin, alerji ve astımı ayrıca havayollarındaki inflamasyonu gösterebileceği belirtilmiştir⁵⁸. Çalışmamızda hasta grubunda eozinofili varlığı %41,1 iken kontrol grubunda %26,7 olarak gözlenmiş

olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,19$).Hasta grubu tanılara yönelik incelendiğinde eozinofili pozitiflikleri tüm gruplarda %0-59,1 arasında değişmekte olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır($p=0,26$).

Astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada FeNO düzeyleri ile bronşiyal biyopsi ve indükte balgamdaki eozinofili arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Pek çok çalışmada, indüklenmiş balgam, BAL ve bronşiyal biopsi ile astımlı hastalarda FeNO'nun eozinofilik inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{5,110,81}. FeNO değeri yüksek ölçülen hastalardan alınan BAL örneklerinde daha yüksek oranda nötrofil ve eozinofil bulunmuş ve özellikle eozinofil sayısında anlamlı bir yüksek saptanmıştır (yüzdeler ortanca değerler sırayla 2,1; 0,6 ve $p<0,01$)¹³⁰. Okul çocuklarındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, dikkate değer bir şekilde FeNO ile respiratuar semptomlar, bronşiperreaktivitesi ve kandaki eozinofili ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sadece atopisi olan hastalarda FeNO ile kan eozinofilisi arasında dikkate değer bir ilişki bulunmuştur¹¹⁰. Bizim çalışmamızda FeNO ölçümü ile eozinofili arasındaki korelasyon incelenmiş olup FeNO ile eozinofili arasındaki korelasyon katsayısı hasta grubunda -0,252, kontrol grubunda -0,12 iken astım grubunda -0,24 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon varken ($p=0,02$) kontrol ve astım gruplarında anlamlı bir korelasyon gözlenememiştir (p değerleri sırasıyla 0,54 ve 0,23). Serum eozinofil sayısı ve FeNO yükseklikleri arasındaki bu negatif korelasyon; inflamasyonun lokal veya sistemik (farklı sitokinler tarafından uyarılırlar) olup olmaması ve kliniğin başlama süresi ile açıklanabilir. Serum eozinofilisi daha çok Th-2 ve IL-5 ile ilişkili (IL-5 ile sistemik ve humoral yanıt) iken NO daha çok inflame bronş epitelinden lokal olarak sentezlenir²⁹. Sonuç olarak akut astım ataklarında FeNO yüksekliği ve eozinofili birlikte gözlenirken kronik durumlarda eozinofil sayısı normal seviyelere gerilerken lokal sentezlenen FeNO seviyeleri yüksek seyretmeye devam edecektir. Çalışmamıza aldığımız hastaların en az 4 hafta öksürük şikayetlerinin olması serum eozinofilisi açısından önem arz ederken havayollarının “lokal inflamasyon” göstergesi olan FeNO seviyeleri bu süreden etkilenmez.

Kronik öksürük etiyolojisinin aydınlatılması amacıyla yapılan testlerin en önemlilerinden biri de SFT/Reversibilite olup birçok astımlı hastada spirometrede reversibilite gösterilemeyebilir, bu nedenle farklı zamanlarda tekrar ölçümlerle

reversibilite varlığı araştırılmalıdır ¹¹⁷. Çalışmamızda ise astım tanısı; aeroallerjenler ile tetiklenen, bronkodilatör tedaviye cevap veren ikiden fazla hışıltı ve/veya dispne atağının bulunması ve/veya spirometri ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1)'de %12 ve üzerinde düzelme olması ⁵⁰şeklinde kabul edilmiş olup kronik öksürükle başvuran tüm hastalara rutin olarak SFT, ihtiyaç duyulanlara ise Reversibilite testi uygulanmıştır. Sonuçta hasta grubunda 29 hastada (%32,2) pozitiflik saptanırken kontrol grubunda pozitiflik saptanamamıştır. Hasta grubu tanılara yönelik incelendiğinde SFT/Reversibilite astım grubunda %81 pozitif iken diğer tüm gruplarda %0-20 arasında değişmekte olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,001). Astım olmadığı halde Reversibilite testi pozitif olarak alınan hastaların biri tüberkuloz, biri ÜSYÖS kalını ise UBB tanılarını almış olup bu durum; bronşiyal hiperaktivite ile açıklanmıştır. Çünkü bu hastalıklarda enfeksiyon, pürülan akıntı vs gibi nedenlerden dolayı bronşlarda inflamasyon sonucu bronkospazm oluşma ihtimali meydana gelmektedir.

Kronik öksürük şikayeti ile başvuran hastalarda tanı aşamasında yukarıda bahsedilen teknikler; zaman alıcı (örn: SFT/Reversibilite), invaziv (örn: cilt testi, kan tetkikleri), endoskopi gerektiren (örn: BAL gibi) ve maliyeti yüksek olan yöntemlerdir¹³². Solunum yollarındaki inflamasyonun ekshale havadaki belirteci olan nitrik oksit ölçümü basit, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir noninvaziv bir yöntemdir ⁶. Nitrik oksitin bronkodilatasyon ve bronşial hiperreaktivite ile hava yolu inflamasyonundaki rolleri nedeni ile astım patogenezinde önemli bir yer aldığı gösterilmiştir ⁵⁹. Çalışmamızda kontrol grubunun ortalama FeNO değeri 16,73 ± 11,02 (9-50) ppb iken hastaların tamamının ortalama FeNO değeri 21,52 ± 19,33 (5-104) ppb olarak ölçülmüş olup iki grup arasında FeNO değerleri açısından ölçüm olarak fark gözlenirse de istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0,87). Hasta grupları tek tek incelendiğinde ise ortalama FeNO değerleri en yüksek Astım grubunda 39,5±26,6 (6-104) ppb iken en düşük ortalama FeNO değerleri 11,6±4,0 ile ÜSYÖS grubunda ölçülmüş olup hasta grupları tüm tanılara göre bölünüp incelendiğinde gruplar arasında ortalama FeNO değerleri arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir (p<0,001).

Gruplar ikili olarak ortalama FeNO değerleri açısından karşılaştırıldığında ise astım grubunun; kontrol, ÜSYÖS, UBB ve doğal iyileşme gruplarından farklı olduğu (p değerleri sırasıyla 0,004; <0,001; 0,002; 0,001), kalan tüm gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında fark olmadığı bulunmuştur (p>0,05).

Astım tanısında SFT hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitreyi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular veya tanı koydurur ¹. Benzer şekilde bir çok uluslararası dernek ve kılavuz astım tanısı koymada FeNO ölçümünün kullanılabilereğini belirtmiştir ^{1,8,82}. Astım tanısının konulması aşamasında FeNO ölçümü hakkında veya SFT/Reversibilite ile FeNO arasında birçok çalışmada korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubu, klinik bulgusu olmayan astım hastaları ve akut astım atağında olan hastaların FeNO düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; FeNO düzeyleri kontrol grubunda 8.2 ± 0.5 ppb, stabil astımlı hastalarda 8.8 ± 1.5 ppb ve akut astımlı hastalarda 15.0 ± 1.0 ppb olarak ölçülmüş ve FeNO'in akut astım ataklarının değerlendirilmesinde gelecek vaat eden klinik bir araç olduğu vurgulanmıştır.Ülkemizden yapılan bir çalışmada atopisi olanlarda FeNO düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş ($28,7 \pm 21,4$ ve $15,9 \pm 9,7$) ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ⁵⁸. FeNO ile BHR ve akciğer fonksiyonları arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada FeNO ile % FEV₁ arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ³⁴. Hava kirliliğinin yol açtığı havayollarındaki inflamasyonu göstermek için sağlıklı kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada solunum fonksiyon testleri (FEV₁, FEV₁/FVC) ve FeNO ile diğer belirteçlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada SFT ve FeNO ölçümlerinin havayollarındaki inflamasyonu göstermekte başarılı oldukları ve iki parametrenin birbiri ile korele olduğu gösterilmiştir ¹. Avital ve arkadaşları benzer şekilde astmatik genç çocukların non-astmatik vakalardan ayırımının FeNO ile yapılabileceğini göstermiştir ⁸. Bizim alışmamızda ise FeNO ölçümü ile SFT/Reversibilite pozitifliği arasındaki korelasyon incelenmiş olup FeNO ile SFT/Reversibilite pozitifliği arasındaki korelasyon katsayısı hasta grubunda 0,01 iken astım grubunda 0,05 olarak bulunmuştur. Hasta ve astım gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenememiş (p değerleri sırasıyla 0,06 ve 0,81) fakat korelasyonun pozitif yönde 5 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir.

FeNO ölçümünün kronik öksürük etiyojisinde en sık gözlenen astım tanısındaki istatistiksel anlamı veya gücü de benzer şekilde çalışmalarda incelenmiştir. Dupont ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; astmatik vakalar ile non-astmatik olanları FeNO ölçümü ile %85 sensitivite ve %90 spesifite oranları ile ayırt edebileceklerini göstermişlerdir ⁴². Ülkemizden yapılan bir çalışmada FeNO için sınır 25 ppb olarak alındığında FeNO ölçümünün astım kontrolunu belirlemedeki sensitivitesi % 72,2, spesifitesi % 75, Pozitif Prediktif değeri % 96,2 ve Negatif Prediktif değeri % 23 olarak hesaplanmıştır⁵⁸. Bizim çalışmamızda ise FeNO ölçümünün Roc Analizi sonucu astım tanısında sensitivitesi %78, spesifitesi %92, Pozitif Prediktif değeri % 81 ve Negatif Prediktif değeri % 91 olarak hesaplanmıştır. SFT/ reversibilite pozitif olup Astım grubunda değerlendirildiği halde 4 hastada FeNO seviyeleri düşük tespit edilmiştir. Bu hastaların intrinsik astım veya astımın diğer fenotiplerinden olabileceği tahmin edilmekte olup bu hastaların havayollarında geçici daralma olmasına rağmen mukozal bölgede enflamasyon olmadığı için FeNO seviyelerinin düşük ölçüldüğü düşünülmüştür. Kontrol grubunda ise iki hastanın FeNO değerleri 24 ppb üzerinde ölçülmüştür (Şekil 15). Bu hastalardan ilki 13 yaşında erkek olup endokrin polikliniğinde obezite nedeniyle takip edilmekte ve VKİ 35,8 olarak hesaplanmıştır. Hastanın FeNO yüksekliğinin yaşı ve obezitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İkinci hastamız göğüs ağrısı nedeniyle kardiyoloji polikliniğimize başvuran 17 yaşındaki kız hasta olup hastanın yapılan tüm tetkikleri, VKİ normal ve risk faktörlerinin negatif olarak bulunmuştur. Sonuç olarak hastanın FeNO yüksekliği herhangi bir nedenle ilişkilendirilememiştir.

SFT/ reversibilite testinin ise sensitivitesi %81, spesifitesi %89, Pozitif Prediktif değeri % 76 ve Negatif Prediktif değeri % 92 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak kronik öksürük ile başvuran hastalarda astım tanısında ekshale havada Nitrik oksit ölçümü ve “Gold Standart” olarak bildirilen SFT/Reversibilite testi ile neredeyse aynı sonuçlar elde edilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan birçok çalışmada FeNO ölçümünün; öksürük, hırıltılı solunumu olan veya astım hastalarının tanısında ve tedavinin takibinde faydalı bir tanısal test olarak kullanılabileceği önerilmekle birlikte literatürde henüz “kronik öksürük etiyolojisinde FeNO kullanımına” dair bir yayın bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olup literatüre katkıda bulunabilecek olumlu sonuçlar mevcuttur. Buna göre:

- 1- Kronik öksürük şikayeti ile Çocuk Alerji Hastalıkları Polikliniğinde değerlendirilen hastaların altta yatan hastalıkları incelendiğinde; en sık astım bulunmuştur.
- 2- Hastaların başvuru öncesi öksürük süreleri değerlendirilmiş; astım hastalarında $14,3 \pm 24,2$ hafta iken diğer hasta gruplarında bu süre $8,3 \pm 14,8$ hafta olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 3- Ayrıca geçmişte astım tanısı almış hastaların çalışmamıza alınmamasına rağmen konulan tanılara bakıldığında astımın ilk sırada olması hekimlerimiz tarafından yeteri kadar astım tanısı konulamadığını, hastaların tanı aşamasında zaman kaybettiklerini göstermektedir.
- 4- Hastaların kliniğimize müracaatları öncesinde kullandıkları ilaçlar sorgulandığında; hastaların “tamamının” antibiyotik kullandığı öğrenildi. Bu sonuç; dış merkezlerde kronik öksürüğü olan çocuklara gereksiz yere fazla miktarda antibiyotik reçete edildiğini göstermektedir.
- 5- Kronik öksürükle başvuran hastaların genel olarak sekizde biri, kronik kuru öksürüğü olanların ise dörtte biri herhangi bir tedavi vermeden bir-iki hafta içinde düzelmektedir (Doğal iyileşme). Bu nedenle hastalarda dikkatli bir fizik muayene ve yapılan tetkikler sonucunda tedavi kararı verilmelidir.
- 6- FeNO seviyesi kişisel faktörlerden (yaş, obezite, boy) ve hava kirliliğinden (sigara maruziyeti, çevresel etmenler) etkilenmektedir. Bu nedenle yüksek FeNO değerleri klinik ile birlikte değerlendirilmelidir.

- 7- Literatürdeki yayınlar eşliğinde; erkeklerde kızlara oranla FeNO seviyelerinin daha yüksek olduğu, yaş büyüdükçe FeNO seviyelerinin yükseldiği, VKİ ile FeNO doğru orantılı olduğu, sigara içimi ile ters orantılı olduğu göz önüne alındığında bizim çalışmamızda istatistiksel olarak fark olmamakla birlikte kızlarda FeNO seviyelerinin daha yüksek olduğu, VKİ ve yaş ile FeNO seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, sigara dumanına maruziyet ile FeNO seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu bulunmuştur.
- 8- Atopi öyküsü olan hastalarda FeNO seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek bulunmuştur ($22,3 \pm 20,1$ ppb / $17,6 \pm 12,2$ ppb).
- 9- Yüksek FeNO saptanması halinde özellikle bronşiyal hiperreaktivite ve astım düşünülmelidir. Ayrıca hastanın atopi açısından araştırılması gerekmektedir
- 10- Literaturdeki kılavuzlar incelendiğinde FeNO üst sınır çocuklar için 35 ppb olmakla birlikte birçok yayında bu sınır 20-25 ppb olarak alındığında o çalışma için anlamlı olmaktadır.. Bizim çalışmamızda da FeNO sınırı olarak 24 ppb alındığında; astım tanısı koymakta sensitivitesi %78, spesifisitesi %92, Pozitif Prediktif değeri % 81 ve Negatif Prediktif değeri % 91 olarak bulunmuştur.
- 11- Astımın klinik değerlendirmesinde ve kontrolünün takibinde çeşitli parametreler mevcuttur. Güncel yaklaşım daha basit, hızlı, tekrarlanabilir, noninvaziv yöntemler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu amaç ile astımdaki inflamasyonun biyolojik belirteci olarak FeNO kullanılabilir.
- 12- Kronik öksürük etiyojisinde birçok hastalık olmakla birlikte bu klinik durumlardan en sık görülen astımda diğer hastalıklardan farklı olarak FeNO düzeyleri artış göstermektedir. Noninvazif (Bronkoalveolar lavajdan farklı olarak), ilaç kullanım ihtiyacı olmaması (SFT/Reversibilite testinden farklı olarak) ve yüksek pozitif prediktif değerleri nedeniyle kronik öksürük şikayeti ile başvuran hastalarda FeNO ölçümü hızlı ve güvenilir bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Ancak maliyet-etkinlik araştırmaları yapılarak rutin kullanım için uygunluğu araştırılmalıdır.

7.ÖZET

Giriş: Öksürük; alt hava yollarına hasar veren endojen sekresyonlar, kan, pü, nekrotik doku gibi materyallerin havayolundan atılması¹¹⁹ sağlayan“bir hastalık değil, hayati bir reflekstir”⁷⁰. Çeşitli kılavuzlarda 3-8 haftayı aşan öksürük kronik öksürük olarak tanımlamıştır²⁷¹⁷⁸. Kronik spesifik öksürüğün ise en sık nedeni astımdır³¹. Astım dışında diğer nedenler; uzamış bakteriyel bronşit, üst solunum yolu öksürük sendromu, Gastro-özefageal Reflü Hastalığı, pertussis, tüberküloz gibi enfeksiyonlar, psikojenik öksürük olarak sıralanabilir²⁷.

Nitrik Oksit (NO); vasküler düz kaslarda relaksasyon⁶⁵, bronkodilatasyon⁸⁸, sitotoksik (bakterisid ve anti-tümör etki)⁷⁴, metaboliti olan peroksinitrit yoluyla oksidan etki gösterir. NO'nun artışı inflamasyona, vazodilatasyona ve bronş ödemine neden olur⁹⁹.

Metod: Çalışmaya, 1 Kasım 2013- 30 Ekim 2014 tarihleri arasında Pediatrik İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Polikliniği'ne dört haftadan uzun öksürük şikayeti olan 6-17 yaş arası 90 hasta ve kontrol grubu olarak 30 hasta seçildi. Erken doğum hikayesi ve uzun süreli ventilatör desteği alan, nöromotor gelişme geriliği olan, kronik akciğer hastalığı ve kalp hastalığı olan, son dört haftada sistemik kortikosteroid tedavi alan, göğüs deformitesi olan, herhangi bir kronik hastalığı (astım, kistik fibroz, hipertansiyon, otoimmünite, malignite vb.) olan, immünoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik öksürüğe yaklaşım kılavuzu olarak Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği 2006 kılavuzu, FeNO düzeylerinin değerlendirmesi, hastanın yönetimi için Amerikan Toraks Cemiyeti 2011 kılavuzu örnek alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 90 hastada en sık 27 hastada (%30) astım, 22 hastada (%24,4) üst solunum yolu öksürük sendromu, 20 hastada (%22,2) uzamış bakteriyel bronşit olarak gözlemlendi. FeNO değerleri en yüksek $39,5 \pm 26,6$ ppbastım grubunda iken en düşük $11,6 \pm 4,0$ ppb ÜSYÖS grubunda ve kontrol grubunda ise $17,8 \pm 11,1$ olduğu gözlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur($p < 0,001$).

FeNO ölçümünün astım tanısında sensitivitesi %78, spesifisitesi %92, Pozitif Prediktif değeri % 81 ve Negatif Prediktif değeri % 91 olarak hesaplanmıştır.

Tartışma:Kronik öksürük etiyojisinde birçok hastalık olmakla birlikte en sık görülen astımda diğer hastalıklardan farklı olarak FeNO düzeyleri artış göstermektedir. Noninvazif, ilaç kullanım ihtiyacı olmaması, pratik ve yüksek pozitif prediktif değerleri nedeniyle kronik öksürük şikayeti ile başvuran hastalarda FeNO ölçümü hızlı ve güvenilir bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Ancak maliyet-etkinlik araştırmaları yapılarak rutin kullanım için uygunluğu araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik öksürük, astım, Fraksiyone Ekshale Nitrik ioksit



8. ABSTRACT

Introduction: Cough is a vital reflex, not an illness that allows the disposal of materials such as endogenous secretions which damage the lower airways, blood, pus, necrotic tissues. Cough exceeding 3-8 weeks was defined as chronic cough in various guides. Asthma is the most common cause of chronic specific cough. The reasons other than asthma can be classified as; prolonged bacterial bronchitis, upper airway cough syndrome (UACS). Infections such as pertussis and tuberculosis, psychogenic cough.

NO; causes vascular smooth muscle relaxation, bronchodilatation, cytotoxic (bactericidal and anti-tumor effect), and oxidant effect via its metabolite peroxynitrite. The increase of NO causes inflammation, vasodilatation and bronchial edema.

Method: The study group was 90 patients aged between 6-17 selected from patients who admitted to the Clinic of Pediatric Immunology and Allergy Diseases with complaints of four weeks long cough between November 1, 2013- October 30, 2014, and as a control group there were 30 patients. Patients who had a history of premature birth and long-term ventilatory support, neuromotor retardation, chronic lung disease and heart disease, systemic corticosteroid therapy in the last four weeks, a chest deformity, any chronic disease (asthma, cystic fibrosis, hypertension, autoimmunity, malignancy etc.), taken immunotherapy were excluded from the study. For chronic cough approach to guide the 2006 ACCP guidelines, for evaluation of FeNO levels and patient management, the American Thoracic Society (ATS) 2011 guide was modeled.

Results: In the 90 patients included in this study the most common complaints were in 27 patients (30%) asthma, 22 patients (24.4%) upper airway cough syndrome (UACS), 20 patients (22.2%) prolonged bacterial bronchitis.

FeNO values were the highest in asthma group with 39.5 ± 26.6 ppb, while the lowest in UACS group with 11.6 ± 4.0 ppb and the values in control group were observed 17.8 ± 11.1 ppb that there was no statistical difference ($p < 0.001$) between the groups.

Discussion: The etiology of chronic cough includes many diseases although the most common etiology asthma have increasing levels of FeNO unlike other diseases. FeNO measurement can be used as a quick and reliable diagnostic method in patients presenting with chronic cough due to practical and high positive predictive value because it is a non-invasive method, it have no need for medication use, practical. However, the cost-effectiveness research for its suitability in routine use should be investigated.

Key words: Chronic cough, asthma, fractional exhaled nitric oxide

9. EKLER

EK-1: Hasta bilgi formu

Samsun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Çocuk Allerji Bölümü
Kronik öksürük Anket Formu
Dr. Yasin Yıldız

Adı Soyadı: telefon:
Yaş: Dosya no: tarih:
Boy: VA:

1. Öksürük:Başlangıç yaşı: (ay olarak) -Süresi: (ay olarak)

2-Daha önce hiç 4 haftayı geçen öksürüğü oldu mu? 1: e 2: h

3-Zamanı: 1: gündüz mü? 2:Gece mi? 3: Hem gece hem gündüz mü?

4-Şiddeti:Gece uykudan uyandıran öksürük var mı? e/h
Öksürük sonrası kusma oluyormu?e/h

5- geniz akıntısı ve boğaz temizleme hareketi oluyor mu? e/h

6-ÜSYE veya herhangi bir solunum yolu enf ile ilişkisi var mı? e/h

7-Öksürük azalıp artarak mı gidiyor? e/h

8-Mevsim ilişkili öksürük var mı? e/h

9-Egzersiz ile veya hareketi arttığı zaman öksürük var mı? e/h

10-Hırıltısı var mı? (kedi gibi) e/h

11-Hışıltısı var mı? (yaprak sesi, ıslık sesi gibi uzaktan gelen ses) e/h

12-Takipne var mı? e/h Nefes darlığı oldu mu? e/h

13- Tbc ve diğer temas öyküsü var mı?

14-Göğüs ağrısı oluyor mu? e/h

15. Beslenme ilişkili (sırasında) öksürük oluyor mu? e/h

16-Beslenme sonrası öksürük oluyor mu? e/h

17- Kilo kaybı var mı? e/h dispepetik şikayet: e/h

18- yaşadığı ortam: Sigara içiliyor mu? e/h -Ev hayvanı var mı? e/h

- Kuş tüyü eşya var mı? e/h -Tüylü oyuncakları var mı? e/h
- Halifleks var mı ?e/h -Pişik e/h
- 19- Ailede; Alerji e/h -Atopi e/h - atopi var mı? e/h -Egzema e/h
- 20- Sürekli burun tıkanıklığı var mı? e/h Sürekli burun akıntısı var mı? e/h
- 21- 10 günü geçen pürülan burun akıntısı oldu mu? e/h
- 22- Kulak ağrısı, kulak akıntısı oldu mu? e/h İşitme ile ilgili problemi var mı? e/h
- 23- Adenoid veya tonsil operasyonu oldu mu? e/h
- 24- Baş ağrısı var mı? e/h
- 25- Ağzı açık uyuma var mı ?e/h Uykuda nefes tutar mı? e/h
- Horlaması var mı? e/h Gece huzursuz uyuması var mı? (yatakta sık sık döner mi?) e/h
- 26- Çocuğunuz balgam çıkarıyor mu? e/h
- Rengi -İçinde kan var mı? -Başlangıç yaşı
- Süresi -Sıklığı
- Zamanı -Miktarı
- 27- Öksürük nedeniyle daha önce doktora götürüldü mü? e/h
- 28- Öncesinde yapılan tetkikler:
CBC: Sedim: CRP:
PA AC: Sinüs grafisi: Ig E:
BT: Cilt testi:
PPD: GER sintigrafisi
- 29- Öncesinde aldığı tanılar: ÜSYE, bronşit, astım, BHR, farenjit, larenjit, pnömoni, sinüzit, GER
- 30- Öncesinde aldığı tedaviler:
Antibiyotikler, antitusif ve mukolitik ilaçlar, lökotrien
antagonistleri, Dekonjestan, antihistaminik,
bronkodil.Surup, mast hücre stabilizatörü PPI
- 31- Daha önce inhale tedavi aldı mı?

- Acil bronkodilatör mü? profilaksi mi?

-uygun spacer ile mi ? teknik uygun mu ?doz uygun mu?

Öncesinde nebul tedavisi aldı mı? e/h

Öncesinde aldığı inhale tedavi Sürekli mi? e/h Düzensiz mi ?e/h
Lüzum hali mi? e/h

Önceki tedaviden fayda gördü mü? Evet: Hayır:

32- Öncesinde öksürük nedeniyle hastanede yattı mı? e/h

33- Öksürük nedeniyle acile müracaat sıklığı nedir? (sayı olarak)

34- Polikliniğe müracaat sonrası ayırıcı tanıya yönelik yapılan tetkikler:

İmmunglobulinler,
PA AC,
cilt testi,
PEF, SFT,
TDT,
ter testi,
ARB, mikobakteri kültürü,
bronkoskopi,
pH monitorizasyonu

35- Öntanılar:

35- Son tanı:

36- FENO DEĞERİ:

NOTLAR:

10. KAYNAKLAR

- 1 Ats Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Feno) for Clinical Applications', *Am J Respir Crit Care Med*, 184 (2011), 602-15.
- 2 Acembekaroğlu S, 'İnhalan Allerjenlere Duyarlı Allerjik Astımlı Çocuklarda Ekshale Nitrik Oksit Düzeyinin Mevsimsel Değişimi', *Tez çalışması, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi*, (2012).
- 3 Akalın F, 'Çocuklarda Kalp Hastalıklarının Akciğer Komplikasyonları', *Çocuk Göğüs Hastalıkları*, 1. Baskı . (2007), 357-68.
- 4 Alving K., C. Janson, and L. Nordvall, 'Performance of a New Hand-Held Device for Exhaled Nitric Oxide Measurement in Adults and Children', *Respir Res*, 7 (2006), 67.
- 5 Asilsoy S., E. Bayram, H. Agin, H. Apa, D. Can, S. Gulle, and S. Altinoz, 'Evaluation of Chronic Cough in Children', *Chest*, 134 (2008), 1122-8.
- 6 ATS Documents, 'Ats/Ers Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005', *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (2005), 912-30.
- 7 Avcı B, 'Obez Astım Hastalarında Egzersiz Öncesi Ve Sonrası Fraksiyonel Ekshale Nitrik Oksit Miktarlarını Ölçerek Artış Miktarının Değerlendirilmesi', *İstanbul Tıp Fakültesi*, tez çalışması (2011).
- 8 Avital A., K. Uwyyed, N. Berkman, E. Bar-Yishay, S. Godfrey, and C. Springer, 'Exhaled Nitric Oxide Is Age-Dependent in Asthma', *Pediatr Pulmonol*, 36 (2003), 433-8.
- 9 Belvisi M G Barnes P J, 'Nitric Oxide and Lung Disease', *Thorax*, 48 (1993), 1034-43.
- 10 Bergström King TE S, Hollingsworth H, , 'Primary Ciliary Dyskinesia (Immotile-Cilia Syndrome)', *Literature review current through* (2014).
- 11 Black P, 'Evaluation of Chronic or Recurrent Cough', *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*, Philadelphia, , Saunders Company (1993), 143-54.
- 12 Bolser DC, and Davenport P W., 'Functional Organization of the Central Cough Generation Mechanism', *Pulm Pharmacol Ther*, 15 (2002), 221-5.
- 13 Bruce C., D. H. Yates, and P. S. Thomas, 'Caffeine Decreases Exhaled Nitric Oxide', *Thorax*, 57 (2002), 361-3.
- 14 Busse W.W., O'Byrne, P.M., and Holgate, S.T. , 'Asthma Pathogenesis ' , *Middleton's Allergy, Principles & Practice*. (2003), 1175–207.
- 15 Buyukozturk S., A. A. Gelincik, S. Genc, H. Kocak, Y. Oneriyidogan, S. Erden, M. Dal, and B. Colakoglu, 'Acute Phase Reactants in Allergic Airway Disease', *Tohoku J Exp Med*, 204 (2004), 209-13.
- 16 Canning B J, 'Anatomy and Neurophysiology of the Cough Reflex: Accp Evidence-Based Clinical Practice Guidelines', *Chest*, 129 (2006), 33s-47s.
- 17 Celebi S, 'Çocuklarda Öksürüğe Yaklaşım. ', *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 5(2011), 253-57.
- 18 Chang A B, L. I. Landau, P. P. Van Asperen, N. J. Glasgow, C. F. Robertson, J. M. Marchant, and C. M. Mellis, 'Cough in Children: Definitions and Clinical Evaluation', *Med J Aust*, 184 (2006), 398-403.
- 19 Chang A B, 'Chronic Non-Specific Cough in Children', *Paediatrics and Child Health*, 18 (2008), 333-39.
- 20 Chang A B, 'Cough', *Pediatric clinics of North America*, 56 (2009), 19-31.

- 21 Chang A B, and Berkowitz R G., 'Cough in the Pediatric Population', *Otolaryngol Clin North Am*, 43 (2010), 181-98, xii.
- 22 Chang A B, and W. B. Glomb, 'Guidelines for Evaluating Chronic Cough in Pediatrics: Accp Evidence-Based Clinical Practice Guidelines', *Chest*, 129 (2006), 260s-83s.
- 23 Chang A. B., 'Pediatric Cough: Children Are Not Miniature Adults', *Lung*, 188 Suppl 1 (2010), S33-40.
- 24 Chang A. B., J. T. Gaffney, M. M. Eastburn, J. Faoagali, N. C. Cox, and I. B. Masters, 'Cough Quality in Children: A Comparison of Subjective Vs. Bronchoscopic Findings', *Respir Res*, 6 (2005), 3.
- 25 Chang A. B., C. F. Robertson, P. P. van Asperen, N. J. Glasgow, I. B. Masters, L. Teoh, C. M. Mellis, L. I. Landau, J. M. Marchant, and P. S. Morris, 'A Cough Algorithm for Chronic Cough in Children: A Multicenter, Randomized Controlled Study', *Pediatrics*, 131 (2013), e1576-83.
- 26 Cho H J, Y. H. Jung, S. I. Yang, E. Lee, H. Y. Kim, J. H. Seo, J. W. Kwon, B. J. Kim, H. B. Kim, S. Y. Lee, D. J. Song, W. K. Kim, G. C. Jang, J. Y. Shim, and S. J. Hong, 'Reference Values and Determinants of Fractional Concentration of Exhaled Nitric Oxide in Healthy Children', *Allergy Asthma Immunol Res*, 6 (2014), 169-74.
- 27 Cho Y. J., H. J. Lim, J. S. Park, J. H. Lee, C. T. Lee, and H. I. Yoon, 'Measurement of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Stable Bronchiectasis', *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 74 (2013), 7-14.
- 28 Chow P. Y., and D. K. Ng, 'Chronic Cough in Children', *Singapore Med J*, 45 (2004), 462-8; quiz 69.
- 29 Chung K. F., and I. D. Pavord, 'Prevalence, Pathogenesis, and Causes of Chronic Cough', *Lancet*, 371 (2008), 1364-74.
- 30 Corren J., R. F. Lemanske, N. A. Hanania, P. E. Korenblat, M. V. Parsey, J. R. Arron, J. M. Harris, H. Scheerens, L. C. Wu, Z. Su, S. Mosesova, M. D. Eisner, S. P. Bohlen, and J. G. Matthews, 'Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma' (2011) [Accessed 12 365].
- 31 Cruz A. T., and J. R. Starke, 'Clinical Manifestations of Tuberculosis in Children', *Paediatr Respir Rev*, 8 (2007), 107-17.
- 32 J. C. de Jongste, and M. D. Shields, 'Cough . 2: Chronic Cough in Children', *Thorax*, 58 (2003), 998-1003.
- 33 De Winter-de Groot K. M., C. K. Van der Ent, I. Prins, J. M. Tersmette, and C. S. Uiterwaal, 'Exhaled Nitric Oxide: The Missing Link between Asthma and Obesity?', *J Allergy Clin Immunol*, 115 (2005), 419-20.
- 34 Del Giudice Brunese FP MM, Piacentini GL, Pedullà M, Capristo C, Decimo F, Capristo AF., 'Fractional Exhaled Nitric Oxide (Feno), Lung Function and Airway Hyperresponsiveness in Naïve Atopic Asthmatic Children. ', *J Asthma*, 41 (2004), 759-65.
- 35 Demirsoy MS, 'Göğüs Duvarı Ve Akciğerler. ', *Propedötik, Çocuk Hastalıklarında Fizik Muayene ve Ayırıcı Tanı, Ankara* (2001), 225-48.
- 36 Denzer C., Reithofer, E., Wabitsch, M., Widhalm, K. , ' The Outcome of Childhood Obesity Management Depends Highly Upon Patient Compliance. ', *Eur J Pediatr*, 163 (2004), 99-104.

- 37 DiFranza J. R., C. A. Aligne, and M. Weitzman, 'Prenatal and Postnatal Environmental Tobacco Smoke Exposure and Children's Health', *Pediatrics*, 113 (2004), 1007-15.
- 38 Doğru D, ' Kistik Fibrozisli Hastalarda Solunum Sistemi Tedavisi', *Çocuk Göğüs Hastalıkları*, 1. Baskı (2007), 231-36.
- 39 Donnelly D., A. Critchlow, and M. L. Everard, 'Outcomes in Children Treated for Persistent Bacterial Bronchitis', *Thorax*, 62 (2007), 80-4.
- 40 Doull Williams A. A I. J, N. J. Freezer, and S. T. Holgate, 'Descriptive Study of Cough, Wheeze and School Absence in Childhood', *Thorax*, 51 (1996), 630-1.
- 41 Drkulec V., B. Nogalo, M. Perica, D. Plavec, M. Pezer, and M. Turkalj, 'Sensitization Profile in Differential Diagnosis: Allergic Asthma Vs. Chronic (Nonspecific) Cough Syndrome', *Med Sci Monit*, 19 (2013), 409-15.
- 42 Dupont L. J., M. G. Demedts, and G. M. Verleden, 'Prospective Evaluation of the Validity of Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Asthma', *Chest*, 123 (2003), 751-6.
- 43 Dweik R. A., P. B. Boggs, S. C. Erzurum, C. G. Irvin, M. W. Leigh, J. O. Lundberg, A. C. Olin, A. L. Plummer, and D. R. Taylor, 'An Official Ats Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Feno) for Clinical Applications', *Am J Respir Crit Care Med*, 184 (2011), 602-15.
- 44 Ece A., Ceylan, A., Gürkan, F., Dikici, B., Bilici, M., Davutoğlu, M. ve diğerleri, 'Diyarbakır Ve Çevresi Okul Çocuklarında Boy Kısaldığı, Düşük Ağırlık Ve Obezite Sıklığı.', *Van Tıp Dergisi*, 11 (2004), 128-36.
- 45 Karadağ B. Ersu R, 'Çocukluk Çağında Kronik Öksürük. ', *Klinik Çocuk Forumu-Çocuk Göğüs Hastalıkları Özel Sayısı*, 3 (2003), 45-51.
- 46 Esposito S., C. Galeone, M. Lelii, B. Longhi, B. Ascolese, L. Senatore, E. Prada, V. Montinaro, S. Malerba, M. F. Patria, and N. Principi, 'Impact of Air Pollution on Respiratory Diseases in Children with Recurrent Wheezing or Asthma', *BMC Pulm Med*, 14 (2014), 130.
- 47 Fitch P. S., V. Brown, B. C. Schock, R. Taylor, M. Ennis, and M. D. Shields, 'Chronic Cough in Children: Bronchoalveolar Lavage Findings', *Eur Respir J*, 16 (2000), 1109-14.
- 48 Fontana G. A., and M. Pistolesi, 'Cough. 3: Chronic Cough and Gastro-Oesophageal Reflux', *Thorax*, 58 (2003), 1092-5.
- 49 Giniş Doğru M T, Özmen S, Bostancı İ., 'Çocuklarda Öksürük', *Çocuk Dergisi* 10 (2010), 110-15,.
- 50 Goldsobel A. B., and B. E. Chipps, 'Cough in the Pediatric Population', *J Pediatr*, 156 (2010), 352-8.
- 51 Göçmen A, 'Solunum Sistemi.', *Çocuk Sağlığı Propedötik* (2003), 115-35.
- 52 Palazzo RM Haddad GG, 'Diagnostic Approach to Respiratory Disease.', *In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB; Nelson Textbook of Pediatrics* (2004), 1243-64.
- 53 Holinger L. D., and A. D. Sanders, 'Chronic Cough in Infants and Children: An Update', *Laryngoscope*, 101 (1991), 596-605.
- 54 Irwin R. S, 'Introduction to the Diagnosis and Management of Cough: Accp Evidence-Based Clinical Practice Guidelines', *Chest*, 129 (2006), 25s-27s.
- 55 Jayaraman P., M. G. Alfarano, P. F. Svider, F. Parikh, G. Lu, S. Kidwai, H. Xiong, and A. G. Sikora, 'Inos Expression in Cd4+ T Cells Limits Treg Induction

- by Repressing Tgfbeta1: Combined Inos Inhibition and Treg Depletion Unmask Endogenous Antitumor Immunity', *Clin Cancer Res* (2014).
- 56 Karabel M., S. Kelekci, D. Karabel, and M. F. Gurkan, 'The Evaluation of Children with Prolonged Cough Accompanied by American College of Chest Physicians Guidelines', *Clin Respir J*, 8 (2014), 152-9.
- 57 Karadağ B, 'Bronşektazi. ', *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. , 1. Baskı (2007), 197-202.
- 58 Keskin O, 'Asthmalı Olgularda Ekshale Nitrik Oksit Ölçümünün Önemi Ve Ölçümü Etkileyen Faktörler', *Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Çalışması* (2010).
- 59 Kharitonov S. A., D. Yates, and P. J. Barnes, 'Increased Nitric Oxide in Exhaled Air of Normal Human Subjects with Upper Respiratory Tract Infections', *Eur Respir J*, 8 (1995), 295-7.
- 60 Khatri S. B., M. Ozkan, K. McCarthy, D. Laskowski, J. Hammel, R. A. Dweik, and S. C. Erzurum, 'Alterations in Exhaled Gas Profile During Allergen-Induced Asthmatic Response', *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (2001), 1844-8.
- 61 Kıyan G, 'Alt Solunum Yolları Doğumsal Anomalileri ', *Çocuk Göğüs Hastalıkları*, 1. Baskı (2007), 339-48.
- 62 Kobzik L., D. S. Brecht, C. J. Lowenstein, J. Drazen, B. Gaston, D. Sugarbaker, and J. S. Stamler, 'Nitric Oxide Synthase in Human and Rat Lung: Immunocytochemical and Histochemical Localization', *Am J Respir Cell Mol Biol*, 9 (1993), 371-7.
- 63 Kompare M., and M. Weinberger, 'Protracted Bacterial Bronchitis in Young Children: Association with Airway Malacia', *J Pediatr*, 160 (2012), 88-92.
- 64 Lack G., 'Pediatric Allergic Rhinitis and Comorbid Disorders', *J Allergy Clin Immunol*, 108 (2001), S9-15.
- 65 Landau L. I., 'Acute and Chronic Cough', *Paediatr Respir Rev*, 7 Suppl 1 (2006), S64-7.
- 66 Leconte S., D. Paulus, and J. Degryse, 'Prolonged Cough in Children: A Summary of the Belgian Primary Care Clinical Guideline', *Prim Care Respir J*, 17 (2008), 206-11.
- 67 Lemiere C., A. Efthimiadis, and F. E. Hargreave, 'Occupational Eosinophilic Bronchitis without Asthma: An Unknown Occupational Airway Disease', *J Allergy Clin Immunol*, 100 (1997), 852-3.
- 68 Luyt D. K., P. R. Burton, and H. Simpson, 'Epidemiological Study of Wheeze, Doctor Diagnosed Asthma, and Cough in Preschool Children in Leicestershire', *Bmj*, 306 (1993), 1386-90.
- 69 Marchant J. M., and A. B. Chang, 'Re: Evaluation and Outcome of Young Children with Chronic Cough', *Chest*, 130 (2006), 1279-80; author reply 80.
- 70 Massie J., 'Cough in Children: When Does It Matter?', *Paediatr Respir Rev*, 7 (2006), 9-14.
- 71 McGarvey L. P., 'Cough . 6: Which Investigations Are Most Useful in the Diagnosis of Chronic Cough?', *Thorax*, 59 (2004), 342-6.
- 72 İsmail Y Metin Ö, 'Nitrik Oksit Ve Akciğerler', *Türk Toraks Dergisi*, 4 (2003), 088-94.
- 73 Meyts I., M. Proesmans, and K. De Boeck, 'Exhaled Nitric Oxide Corresponds with Office Evaluation of Asthma Control', *Pediatr Pulmonol*, 36 (2003), 283-9.

- 74 Michl R. K., J. Hentschel, C. Fischer, J. F. Beck, and J. G. Mainz, 'Reduced Nasal Nitric Oxide Production in Cystic Fibrosis Patients with Elevated Systemic Inflammation Markers', *PLoS One*, 8 (2013), e79141.
- 75 Mishra B. B., V. A. Rathinam, G. W. Martens, A. J. Martinot, H. Kornfeld, K. A. Fitzgerald, and C. M. Sasseti, 'Nitric Oxide Controls the Immunopathology of Tuberculosis by Inhibiting Nlrp3 Inflammasome-Dependent Processing of Il-1beta', *Nat Immunol*, 14 (2013), 52-60.
- 76 Morice A., 'Chronic Cough: Epidemiology', *Chron Respir Dis*, 5 (2008), 43-7.
- 77 Morice A. H, G. A. Sovijarvi Fontana, A. R. Pistolesi, M., K. F. Chung, J. Widdicombe, F. O'Connell, P. Geppetti, L. Gronke, J. De Jongste, M. Belvisi, P. Dicpinigaitis, A. Fischer, L. McGarvey, W. J. Fokkens, and J. Kastelik, 'The Diagnosis and Management of Chronic Cough', *Eur Respir J*, 24 (2004), 481-92.
- 78 Munyard P, Bush A. 'How Much Coughing Is Normal? ', *Arch Dis Child*, 74 (1996), 531-4.
- 79 Murphy K. M., W. Ouyang, J. D. Farrar, J. Yang, S. Ranganath, H. Asnagli, M. Afkarian, and T. L. Murphy, 'Signaling and Transcription in T Helper Development', *Annu Rev Immunol*, 18 (2000), 451-94.
- 80 Nathan C., 'Inducible Nitric Oxide Synthase: What Difference Does It Make?', *J Clin Invest*, 100 (1997), 2417-23.
- 81 Oğuzülgen İK, 'Hava Yolu Hastalıklarında Ekspirasyon Havasındaki İnflamasyon Göstergeleri', *Toraks Dergisi*, 1 (2000), 65-70.
- 82 Okur E, İnanç F, Yıldırım İ, Kılıç MA, Kılınç M., 'Nazal Mukoza Ve Nazal Polip Dokularında Nitrik Oksit Düzeyleri', *KBB-Forum*, 4 (2005).
- 83 Olin A. C., A. Aldenbratt, A. Ekman, G. Ljungkvist, L. Jungersten, K. Alving, and K. Toren, 'Increased Nitric Oxide in Exhaled Air after Intake of a Nitrate-Rich Meal', *Respir Med*, 95 (2001), 153-8.
- 84 Olin A. C., A. Rosengren, D. S. Thelle, L. Lissner, B. Bake, and K. Toren, 'Height, Age, and Atopy Are Associated with Fraction of Exhaled Nitric Oxide in a Large Adult General Population Sample', *Chest*, 130 (2006), 1319-25.
- 85 Oliveira C. A., D. Sole, C. K. Naspitz, and G. S. Rachelefsky, 'Improvement of Bronchial Hyperresponsiveness in Asthmatic Children Treated for Concomitant Sinusitis', *Ann Allergy Asthma Immunol*, 79 (1997), 70-4.
- 86 Otterbein L. E., M. P. Soares, K. Yamashita, and F. H. Bach, 'Heme Oxygenase-1: Unleashing the Protective Properties of Heme', *Trends Immunol*, 24 (2003), 449-55.
- 87 Ozkan M, Dweik RA 'Nitric Oxide and Airway Reactivity', *Clin Pulm Med* 8(2001), 199-206.
- 88 Ozkan M., R. A. Dweik, D. Laskowski, A. C. Arroliga, and S. C. Erzurum, 'High Levels of Nitric Oxide in Individuals with Pulmonary Hypertension Receiving Epoprostenol Therapy', *Lung*, 179 (2001), 233-43.
- 89 Özdemir Ö, 'Çocuklarda Gastroözefageal Reflü-İlişkili Öksürük (Reflü Öksürüğü): Güncel Yaklaşım', *Asthma Allergy Immunol* (2013), 1-14.
- 90 Özkısa T, 'Genç Erişkin Erkeklerde Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit (Feno) Düzeylerinin Değerlendirilmesi', *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi*, Tez Çalışması (2012).
- 91 Pechkovsky D. V., G. Zissel, T. Goldmann, M. Einhaus, C. Taube, H. Magnussen, M. Schlaak, and J. Muller-Quernheim, 'Pattern of Nos2 and Nos3 Mrna

- Expression in Human A549 Cells and Primary Cultured Aec II', *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 282 (2002), L684-92.
- 92 Pedük Y, 'Çocuklarda Kronik Öksürük Nedenlerinin Değerlendirilmesi', in *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi* (2013).
- 93 Pekcan S, Kiper N, 'Kronik Öksürük', *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49 (2006), 247-55.
- 94 Petsky H. L., J. A. Kynaston, M. McElrea, C. Turner, A. Isles, and A. B. Chang, 'Cough and Exhaled Nitric Oxide Levels: What Happens with Exercise?', *Front Pediatr*, 1 (2013), 30.
- 95 Piacentini G. L., A. Bodini, S. Costella, L. Vicentini, P. Mazzi, Y. Suzuki, D. Peroni, and A. L. Boner, 'Exhaled Nitric Oxide in Asthmatic Children Exposed to Relevant Allergens: Effect of Flunisolide', *Eur Respir J*, 15 (2000), 730-4.
- 96 Piacentini G. L., A. Bodini, S. Costella, L. Vicentini, Y. Suzuki, and A. L. Boner, 'Exhaled Nitric Oxide Is Reduced after Sputum Induction in Asthmatic Children', *Pediatr Pulmonol*, 29 (2000), 430-3.
- 97 Pore D., N. Mahata, and M. K. Chakrabarti, 'Outer Membrane Protein a (Ompa) of Shigella Flexneri 2a Links Innate and Adaptive Immunity in a Tlr2-Dependent Manner and Involvement of Il-12 and Nitric Oxide', *J Biol Chem*, 287 (2012), 12589-601.
- 98 Pratter M. R., 'Chronic Upper Airway Cough Syndrome Secondary to Rhinosinus Diseases (Previously Referred to as Postnasal Drip Syndrome): Accp Evidence-Based Clinical Practice Guidelines', *Chest*, 129 (2006), 63s-71s.
- 99 Ricciardolo F. L., P. J. Sterk, B. Gaston, and G. Folkerts, 'Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System', *Physiol Rev*, 84 (2004), 731-65.
- 100 Russell Kelly, Anne B. Chang, Michelle Foisy, Denise Thomson, and Katrina Williams, 'The Cochrane Library and the Treatment of Chronic Cough in Children: An Overview of Reviews', *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 5 (2010), 1196-205.
- 101 Sade K. and S. Kivity, 'Nitric Oxide in Asthma', *Isr Med Assoc J*, 4 (2002), 196-9.
- 102 Salome C. M., J. K. Peat, W. J. Britton, and A. J. Woolcock, 'Bronchial Hyperresponsiveness in Two Populations of Australian Schoolchildren. I. Relation to Respiratory Symptoms and Diagnosed Asthma', *Clin Allergy*, 17 (1987), 271-81.
- 103 Sant'Ambrogio G. and J. Widdicombe, 'Reflexes from Airway Rapidly Adapting Receptors', *Respir Physiol*, 125 (2001), 33-45.
- 104 Seear M. and D. Wensley, 'Chronic Cough and Wheeze in Children: Do They All Have Asthma?', *Eur Respir J*, 10 (1997), 342-5.
- 105 Senn O., E. W. Russi, M. Imboden, and N. M. Probst-Hensch, 'Alpha1-Antitrypsin Deficiency and Lung Disease: Risk Modification by Occupational and Environmental Inhalants', *Eur Respir J*, 26 (2005), 909-17.
- 106 Shields D, Doherty G M. 'Chronic Cough in Children', *Paediatric Respiratory Reviews* (2013), 100-06.
- 107 Shingadia D. and V. Novelli, 'Diagnosis and Treatment of Tuberculosis in Children', *Lancet Infect Dis*, 3 (2003), 624-32.
- 108 Silvestri M., M. Bontempelli, M. Giacomelli, M. Malerba, G. A. Rossi, A. Di Stefano, A. Rossi, and F. L. Ricciardolo, 'High Serum Levels of Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-8 in Severe Asthma: Markers of Systemic Inflammation?', *Clin Exp Allergy*, 36 (2006), 1373-81.

- 109 Smyth A, 'Taking a History: Symptoms. In Silverman M, O Callaghan
Christopher. Eds:' *Practical Paediatric Respiratory Medicine* (2001), 5-14.
- 110 Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren
H, Opperhuizen A, Brunekreef B, van Amsterdam JG. , 'Relationship between
Exhaled No, Respiratory Symptoms, Lung Function, Bronchial
Hyperresponsiveness, and Blood Eosinophilia in School Children. ', *Thorax* 58
(2003), 242-5.
- 111 Stein R. T., C. J. Holberg, D. Sherrill, A. L. Wright, W. J. Morgan, L. Taussig,
and F. D. Martinez, 'Influence of Parental Smoking on Respiratory Symptoms
During the First Decade of Life: The Tucson Children's Respiratory Study', *Am J
Epidemiol*, 149 (1999), 1030-7.
- 112 Stein R. T. and F. D. Martinez, 'Asthma Phenotypes in Childhood: Lessons from
an Epidemiological Approach', *Paediatr Respir Rev*, 5 (2004), 155-61.
- 113 Stocks J., and C. Dezateux, 'The Effect of Parental Smoking on Lung Function
and Development During Infancy', *Respirology*, 8 (2003), 266-85.
- 114 Şirvancı S, 'Karadağ B. Primer Silyer Diskinezi. ', *Çocuk Göğüs Hastalıkları*, 1.
Baskı (2007), 247-52.
- 115 Tan H., M. Buyukavci, and A. Arik, 'Tourette's Syndrome Manifests as Chronic
Persistent Cough', *Yonsei Med J*, 45 (2004), 145-9.
- 116 Tsang K. W., R. Leung, P. C. Fung, S. L. Chan, G. L. Tipoe, G. C. Ooi, and W. K.
Lam, 'Exhaled and Sputum Nitric Oxide in Bronchiectasis: Correlation with
Clinical Parameters', *Chest*, 121 (2002), 88-94.
- 117 TTD, 'Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavî Rehberİ', (2014), 67-78.
- 118 Türkteş İ, 'Çocukluk Astımında Tanı', *Çocuk Göğüs Hastalıkları* (2007), 77-91.
- 119 Uyan A P, ' Hikaye Ve Fizik Muayene', *Çocuk Göğüs Hastalıkları*, 4 (2007), 21-
31.
- 120 Widdicombe J G, 'Afferent Receptors in the Airways and Cough', *Respir Physiol*,
114 (1998), 5-15.
- 121 Wilson N. W., M. B. Hogan, C. B. Harper, K. Peele, S. Budhecha, V. Loffredo,
and V. Wong, 'Sinusitis and Chronic Cough in Children', *J Asthma Allergy*, 5
(2012), 27-32.
- 122 Wong G. W., E. K. Liu, T. F. Leung, E. Yung, F. W. Ko, D. S. Hui, T. F. Fok, and
C. K. Lai, 'High Levels and Gender Difference of Exhaled Nitric Oxide in
Chinese Schoolchildren', *Clin Exp Allergy*, 35 (2005), 889-93.
- 123 Yalçın E, Dağlı E Karakoç F., 'Kistik Fibroziste Klinik Bulgular Ve Tanı.', *Çocuk
Göğüs Hastalıkları*. , 1. Baskı (2007), 225-30.
- 124 Yılmaz Ozlem, Arzu Bakirtas, Hacer Ilbilge Ertoy Karagol, Erdem Topal, and
Ipek Turktas, 'Children with Chronic Nonspecific Isolated Cough', *Chest*, 145
(2014), 1279-85.
- 125 Yolcu C, 'Kronik Öksürük Nedeni Ile Müracaat Eden Hastaların Önceki Tanı Ve
Tedavileri Ile Son Tanı Ve Tedavilerinin Karşılaştırılması', *Abant İzzet Baysal
Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi*, Tez Çalışması (2009).
- 126 Banovcin P, Jesenak M, Michnova Z, Babusikova E, Nosal S at all. Factors
attributable to the level of exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur J Med
Res*. 2009 Dec 7;14 Suppl 4:9-13.
- 127 Ishizuka T, Hisada T, Kamide Y, Aoki H, Seki K at all, The effects of
concomitant GERD, dyspepsia, and rhinosinusitis on asthma symptoms and FeNO

- in asthmatic patients taking controller medications, *Journal of Asthma and Allergy* 2014;7 131–139
- 128 Mirić M, Turkalj M, Nogalo B, Erceg D, Perica M, Plavec D, Lung diffusion capacity in children with respiratory symptoms and untreated GERD, *Med Sci Monit*, 2014; 20: 774-781
- 129 Pavord, I. D. Bafadhel, M. Exhaled nitric oxide and blood eosinophilia: independent markers of preventable risk, *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132/828-9.
- 130 Subrahmanyam RM, Srikantaiah C, Krishna P, Delphine Silvia CR, Devi K, Rao M, Kumar V. Can bronchial asthma be classified based on the immunological status? *Lung India*. 2011 Apr;28(2):110-3. doi: 10.4103/0970-2113.80323.

