



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER SİLYER DİSKİNEZİ TANILI HASTALARDA İMPULSE
OSİLOMETRİ, AKCİĞER KLİRENŞİ TESTİ VE SOLUNUM FONKSİYON
TESTLERİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTANIN
KLİNİK DURUMU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. UTKU BATU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2020



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER SİLYER DİSKİNEZİ TANILI HASTALARDA İMPULSE
OSİLOMETRİ, AKCİĞER KLİRENSİ TESTİ VE SOLUNUM FONKSİYON
TESTLERİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTANIN
KLİNİK DURUMU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. UTKU BATU
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. ELA ERDEM ERALP

İSTANBUL 2020

TEŐEKKÖR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hekimi olmamda emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Perran BORAN olmak üzere tüm hocalarıma; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimi hazırlarken her ihtiyacım olduğuunda bilgi ve deneyimlerini eksik etmeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent KARADAĞ ile Doç. Dr. Yasemin Gökdemir ve tezin her aşamasında yakından ilgilenererek doğru sonuçları öğrenerek elde etmemi sağlayan tez hocam Doç. Dr. Ela Erdem ERALP'e ve tüm çocuk göğüs hastalıkları uzmanlarına; tez danışmanım olan Prof. Dr. Serap TURAN hocama, bu zorlu eğitim sürecini keyifli hale getiren asistan arkadaşlarıma ve dostlarıma teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi, uzmanlık eğitimimin ve tez sürecimin tamamında, benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan değerli aileme ve sevgili eşim Bahar ve tez boyunca hiç aksatmadan yaramazlık yapan oğlum Ege'ye çok teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Utku BATU

ÖZET

Primer silyer diskinezi (PSD), silyer hareketin kusurlu olmasıyla ortaya çıkan, mukosiliyer hareketin bozulması ile karakterize, genetik bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı, PSD tanılı ve hastalığı ve/veya semptomu olmayan, sağlıklı çocuklarda akciğer klirens testi (LCI), spirometri ve impulse osilometri (IOS) testleri yapıp, sonuçları karşılaştırarak, LCI ve spirometri gibi IOS'un da hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilecek bir solunum fonksiyon testi olduğunu göstermektir.

Çalışmada, Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde izlenen 32 PSD tanılı çocuk ve Hasta Çocuk polikliniğine başvuran 44 sağlıklı çocuğa yer verildi. Çocuklara; LCI, spirometri ve IOS testleri aynı anda yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

PSD tanılı ve sağlıklı çocuklara yapılan testler karşılaştırıldı; hasta çocukların IOS' ait R5, R10, R15, R20, Fres değerlerinin sağlam gruba göre yüksek; X5 değerinin ise sağlam gruba göre düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta grup için IOS, LCI ve spirometri kıyaslandığında; FEV1'in X15, X20, Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile, FVC'nin X15, X20 Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile, FEV1/FVC'nin Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile anlamlı korele olduğu görüldü ($p<0.05$). Yaş arttıkça R5, R10, R15, R20 değerlerinin anlamlı düzeyde düşük ($p<0.05$) ve X5, X10, X15, AX değerlerinin ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Boy ve kiloya göre değerlendirildiğinde IOS ve LCI parametrelerinde anlamlı fark saptanmazken, LCI içinse yaş ile anlamlı fark sadece FRC parametresinde saptandı ($p=0.001$). Sonuçlar vücut kitle indeksine göre değerlendirildiğinde; zayıf hastaların X5, FRC ve VTmean değerlerinin anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). LCI %2.5 ile FEV1 kıyaslandığında anlamlı korele olduğu ($p=0.001$) ve FEV1 normalken LCI %2.5 değeri %46.5 hastada yüksek bulunmuş ve bu veri LCI'nin spirometriden daha erken tanı amaçlı kullanılabileceğine göstermiştir.

Çalışmamız, PSD tanılı çocuklarda LCI, IOS ve spirometrinin karşılaştırıldığı ilk klinik çalışmadır. Çalışmamız; PSD tanılı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre spirometre, LCI ve IOS değerlerinde anlamlı farklılıklar olduğunu, LCI'nin PSD hastalarında spirometriye göre havayolu anomalilerini daha erken tespit edebileceğini, IOS ve LCI'nin PSD tanı ve takibinde kullanılabilecek değerli bir bir solunum fonksiyon testi olduğu göstermiştir.

SUMMARY

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a genetic disease characterized by impairment of mucociliary movement due to defective ciliary movement. The aim of this study is to perform lung clearance index (LCI), spirometry and impulse oscillometry (IOS) tests in healthy children who have no disease with children with PCD and compare the results to show that it is a valuable respiratory function test that can be used.

In the study, 32 children with PSD who were followed up in the Marmara University Pediatric Chest Diseases outpatient clinic and 44 healthy children who were admitted to the child outpatient clinic were included. LCI, spirometry and IOS tests were performed on the sick and healthy children and the results were compared.

Tests of PSD and healthy children were compared; R5, R10, R15, R20 and Fres values of sick children among the IOS were higher than the healthy group; The X5 value was found to be lower than the healthy group ($p<0.05$). When tests were compared for the patient group; FEV1 with X15, X20, Fres., LCI 2.5%, LCI 5%, FVC with X15, X20 Fres., LCI 2.5%, LCI 5%, FEV1/FVC with Fres., LCI %2.5, LCI %5 were found to be significantly correlated ($p<0.05$). As age increased, R5, R10, R15, R20 values were found to be significantly lower ($p<0.05$) and X5, X10, X15, AX values were found to be significantly higher ($p<0.05$). When evaluated according to height and weight, there was no significant difference in IOS and LCI parameters, while for LCI, a significant difference with age was found only in the FRC parameter ($p=0.001$). When the results are evaluated according to body mass index; X5, FRC and VTmean values of lean patients were found to be significantly lower ($p<0.05$). LCI was significantly correlated with 2.5% when compared to FEV1 ($p=0.001$) and while FEV1 was normal, the LCI value was found to be higher in 46.5% of the patients, and this data showed that LCI can be used for earlier diagnosis than spirometry.

Our study is the first clinical study comparing LCI, IOS and spirometry in children with children with PCD. Our study; It has shown that there are significant differences in spirometer, LCI and IOS values in children with PCD compared to healthy controls, LCI can detect airway anomalies earlier than spirometry in PCD

patients, IOS and LCI are a valuable respiratory function test that can be used in the diagnosis and follow-up of PCD.



İÇİNDEKİLER

ÖZE

T.....	i
SUMMARY.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SEMOLLER / KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Primer Silyer Diskinezi Tanımı.....	4
2.2 Primer Silyer Diskinezi Epidemiyolojisi.....	5
2.3 Primer Silyer Diskinezi Etiyolojisi.....	6
2.4 Primer Silyer Diskinezi Patogenezi.....	6
2.5 Primer Silyer Diskinezi Patofizyolojisi.....	6
2.6 Primer Silyer Diskinezide Semptomlar ve Klinik Bulgular.....	8
2.7 Primer Silyer Diskinezi Tanı Testleri.....	10
2.7.1 Primer Silyer Diskinezi Tanısal Testler.....	12
2.7.1.1 Yüksek Hızlı Videomikroskop ile Silya Vuruş Paterni Ve Frekans Analizi.....	13
2.7.1.2 Elektron Mikroskopisi (EM).....	14
2.7.2 Primer Silyer Diskinezi Tarama Testleri.....	19
2.7.2.1 Nazal Nitrik Oksit (NO) Düzeyi Ölçümü	19
2.7.2.2 Sakkarin Testi	20
2.7.2.3 Radioaerosoller ile Mukosiliyer Temizleme Testi	20
2.7.3 Tanıya Yardımcı Diğer Yöntemler	21
2.7.3.1 İmmunfloresan Yöntemi ile Dinein Kolların Lokalizasyonu Analizi.....	21
2.7.3.2 Hücre Kültürü Yöntemi	22
2.7.3.3 Genetik Testler	23
2.7.4 Primer Silyer Diskinezi Tedavisi	25

2.7.4.1	Akciğer Fonksiyonlarının İzlenmesi	25
2.7.4.2	Medikal Tedavi Yöntemleri	26
2.7.5	Solunum Fonksiyon Testleri.....	29
2.7.5.1	Spirometri.....	30
2.7.5.2	İmpulse Osilometri.....	36
2.7.5.3	Akciğer Klirensi Testi.....	43
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	47
4.	BULGULAR.....	51
5.	TARTIŞMA.....	80
6.	KAYNAKÇA.....	89
7.	EKLER.....	98

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Primer Silyer Diskinezi hastalığında saptanan genetik defektler ve anlamları.	8
Tablo 2. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Çocuklarda Semptomlar ve Bulgulardan En Sık Görülenleri.....	10
Tablo 3. PICADAR anket soruları.....	13
Tablo 4. PICADAR testinin Primer Silyer Diskinezi tanısı öngörme becerisinin grafik ile gösterimi.....	14
Tablo 5. Silyer bozukluk nedenleri.....	17
Tablo 6. Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri ve Solunum fonksiyon bozukluklarında beklenen değerler.....	36
Tablo 7. İmpulse osilometri parametreleri için kullanılan tanımlamalar, kısaltmalar ve normal değerler.....	41
Tablo 8. Fuchs ve ark. Yaptığı Çalışmada Saptanan Akciğer Klirens Testi Normal Değerleri.....	45
Tablo 9. Beklenen FEV1 ve FVC yüzde değerlere göre hastalık şiddeti sınıflandırması.....	49
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.....	52
Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalar ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksinin dağılımı.....	52
Tablo 12. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubu Arasındaki Boy ve Kilo Persantillerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 13. Primer Silyer Diskinezi Hastalarının Tanı Metotlarına Göre Dağılımı.....	54
Tablo 14. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların, Semptom ve Tanı Sürelerine İlişkin Dağılımları.....	55
Tablo 15. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Tanı Anında Malnütrisyon Durumlarının Dağılımı.....	55
Tablo 16. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastalarda Tanı Anına Kadar Görülen Semptom ve Bulguların Dağılımları.....	56
Tablo 17. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalarda Öksürük ve Balgam Şikayetlerinin Birlikteliğinin İncelendiği Dağılımlar.....	57
Tablo 18. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalarda Öksürük ve Hırıltı Şikayetlerinin Birlikteliğinin İncelendiği Dağılımlar.....	57
Tablo 19. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Tanı Anına Kadar Geçirdiği Hastalıkların Dağılımı.....	58

Tablo 20. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Doğum Haftası ve Doğum Tartısı Dağılımları.....	58
Tablo 21. Primer Silyer Diskinezi Tanılı ve Kontrol Grubu Hastalarında Yenidoğan Yoğun Bakım Öyküsünün Dağılımları.....	59
Tablo 22. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Soygeçmiş Özelliklerin Dağılımları.....	59
Tablo 23. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Solunum Sistemine İlişkin Bulgularının Dağılımları.....	60
Tablo 24. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Kan Gazı ve Pulse Oksimetre Değerlerine Ait Veriler.....	60
Tablo 25. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Akciğer Tomografisi Bulgularının Dağılımı.....	61
Tablo 26. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Balgam Kültürü Sonuçları.....	62
Tablo 27. Çalışmaya katılan Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Düzenli Aldığı Tedavilerin Dağılımları.....	62
Tablo 28. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Son Bir Yılda Antibiyotik Kullanım Sayısı.....	63
Tablo 29. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastaların LCI, Spirometri ve Impulse Osilometri sonuçlarının dağılımı.....	64
Tablo 30. Çalışmada Değerlendirilen Sağlıklı Çocukların Spirometri, Impulse Osilometri ve Akciğer Klirens Testi Parametrelerinin Sonuçlarının Dağılımı.....	65
Tablo 31. Çalışmaya katılan Primer Silyer Diskinezi Tanılı Çocuklar ve Kontrol Grubunun Spirometri, Akciğer Klirens Testi ve Impulse Osilometri sonuçlarının karşılaştırılması.....	66
Tablo 32. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalarda cinsiyet ve yaşa göre Spirometri, Akciğer Klirens Testi ve Impulse Osilometri sonuçlarının dağılımı.....	68
Tablo 33. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalarda boy persentiline göre Spirometri, Akciğer Klirens Testi ve Impulse Osilometri sonuçlarının dağılımı.....	70
Tablo 34. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalarda kilo persentiline göre Spirometri, Akciğer Klirens Testi ve Impulse Osilometri sonuçlarının dağılımı.....	71
Tablo 35. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastalarda Beden Kitle İndeksi grubuna göre Spirometri, Akciğer Klirens Testi ve Impulse Osilometri sonuçlarının dağılımı.....	73
Tablo 36. Akciğer Klirens testi ve FEV1 değerlerinin PSD Tanılı Hastalarda Dağılımı.....	74
Tablo 37. Impulse Osilometri ve FEV1 değerlerinin PSD Tanılı Hastalarda Dağılımı.....	75
Tablo 38. Er ve arkadaşları tarafından 3-7 yaş arası Türk çocuklarda saptanan IOS parametrelerinin normal değerleri.....	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal ve kol kaybı olan silyalar	6
Şekil 2. Primer silyer diskinezide tanı algoritması	10
Şekil3.Aksonemkesitinde 9+2 yapısını gösteren diyagram	15
Şekil 4. Normal bir silyanın elektron mikroskopisindeki görüntüsü.....	15
Şekil 5. Periferik mikrotübül fazlalığı ve dış dinein kolu eksikliği.....	17
Şekil 6. Periferik mikrotübül translokasyonu, iç ve dış dinein kolu yokluğu, periferik mikrotübül fazlalığı.....	18
Şekil 7. Merkezi mikrotübül fazlalığı, iç ve dış dinein kolu yokluğu.....	18
Şekil 8. Bileşik silya.....	19
Şekil 9. Merkezi mikrotübül eksikliği ve merkezi mikrotübül yokluğu.....	19
Şekil 10. Silyaların immunfloresan ile görünümü.....	22
Şekil 11. Kartagener sendromu tanılı hastada kistik bronşiektazi görünümü ve dekstrokardi.....	24
Şekil 12. Situs inversus totalisi olan Primer Silyer Diskinezi tanılı hasta.....	24
Şekil 13. Akciğer hacim ve kapasiteleri.....	31.
Şekil 14. Spirometri ile ölçülebilen parametrelerin diagram ile gösterilişi.....	32
Şekil 15. Obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarının sırasıyla akım-volüm-zaman eğrisindeki görünümleri.....	35
Şekil 16. Reaktans, rezistans, rezonans frekansı ve reaktans alanının gösterildiği Goldman grafiği.....	39
Şekil 17. Normal, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı olan hastaların IOS ve spirometri grafiklerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 18. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hastaların Beden Kütle İndeksi Değerine Göre Dağılımları.....	58
Şekil 19. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastaların FEV1 değeri ile Impulse Osilometri sonuçları arasındaki ilişki.....	78

Şekil 20. Primer Silyer Diskinezi tanılı hastaların FVC değeri ile Impulse Osilometri ve Akciğer Klirens Testi sonuçları arasındaki ilişki.....79

SEMBOLLER / KISALTMALAR

AX: Reaktans alanı

MBW: Multiple Breath Washout (Çoklu Nefes Temizleme)

SBW: Single Breath Washout (Tekli Nefes Temizleme)

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BE: Bronşektazi

BKI: Beden kitle indeksi

FEV1: 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

Fres: Rezonans frekansı

FVC: Zorlu vital kapasite

KF: Kistik Fibrozis

IOS: İmpulse Osilometri

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

PEF: Zirve akım hızı

PSD: Primer silyer diskinezi

R: Rezistans (Direnç)

SFT: Solunum fonksiyon testi

ODA / IDA: Outer Dynein Arm (dış dynein kol), İnnner dynein arm (iç dynein kol)

X: Reaktans (Genişleyebilme)

AX: Reaktans alanı

Z: Rezistans

HRCT/YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

PSD, vücudun çeşitli yerlerinde olan (sperm, vasdeferens, solunum yolu epiteli vb.) silyaların fonksiyonel ve/veya yapısal anormallikleri sonucu meydana gelen genetik ve multisistemik bir hastalıktır. Hastalık, silyer hareketin bozulması nedeniyle, yenidoğan döneminden itibaren başlayabilen; tekrarlayan alt ve üst solunum yolu hastalıkları, otitis media, sinüzit, ilerleyen zamanlarda ise bronşiektazi (BE) ve infertilite ile klinik oluşturabilmektedir. Bazı vakalarda ise antenatal ultrasonografi veya postnatal tetkiklerde çoğunlukla insidental olarak situs inversus totalis veya parsiyalis görünümü saptanabilmektedir. PSD son derece nadir görülen bir hastalıktır. Dünya çapında insidansı 1/20.000 olarak tahmin edilmektedir. Ülke veya bölge temelinde düşünüldüğünde ise PSD, genetik bir hastalık olduğu da göz önüne alındığında, akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha sık olabileceği düşünülmektedir (1).

PSD hastalığı için henüz kür sağlayan, hastalığa yönelik bir tedavi bulunamamıştır. Bu nedenle hastalığın tedavisinde temel amaç, hastalığın ilerlemesinin engelleyerek veya yavaşlatarak hastanın hayat kalitesini arttırmaya yöneliktir. Bu nedenle erken tanı koymak ve tedaviye erken başlamak hastalığın morbiditesi açısından büyük önem arz etmektedir. Erken tanı açısından hekimlerin üzerine düşen en önemli görev ise PSD hastalığından şüphe etmektir. Kesin tanı, klinik bulgu varlığına ek olarak, nazal silya biyopsisinde, elektron mikroskopu ile spesifik yapısal patoloji saptanması veya yüksek hızlı videomikroskop ile normal dışı fonksiyon gösteren silya gösterilmesi ve genetik testler ile konur bu nedenle tanısı oldukça güç bir hastalıktır ve özel tetkikler gerektirmektedir (2). Tanıda en önemli basamaklardan biri olmaya başlayan genetik çalışmalar sayesinde PSD'ye neden olan bugüne dek 40'dan fazla farklı mutasyon saptanmıştır ve saptanan mutasyon sayısı da giderek artmaktadır (3). Hastalarda saptanan mutasyonları açısından %38'ini kapsayarak büyük kısmını oluşturan mutasyonlar ise; DNAH5 ve DNAI1 genlerindeki mutasyonlardır (4-5). Genetik testler hariç tüm yapılan tetkiklerin yanında ışık mikroskopisinde normal motilitesi ve elektron mikroskopisinde de normal ultra-strüktürel yapısı olup, PSD'nin klinik özelliklerini taşıyan hastalarda mevcuttur. Bu hasta grubunda saptanan en sık mutasyon ise DNAI1 mutasyonudur ve genetik tanının PSD için önemini göstermektedir (6). Hastalık

bilindiği kadarı ile çoğunlukla otozomal resesif kalıtlı olmakla beraber nadiren X'e bağlı resesif geçişte gösterebilmektedir.

PSD tanısı, öykü ve fizik muayenede alınan bilgiler doğrultusunda, klinik şüphe halinde yukarı da bahsi geçen yöntemler ile konmaktadır. Solunum fonksiyon testleri ise tanı koymaktan ziyade daha çok PSD hastalarının klinik takibinde kullanılan, akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, obstrüksiyon varlığının, alevlenme döneminin ve ciddiyetinin saptanmasında faydası olan noninvazif testlerdir (7-8). Kullanılan ve yeni geliştirilen yöntemler ile ilgili detaylar aşağıda anlatılmıştır.

İlk kez 1853 yılında üretilen, SPIRO (nefes almak) ve METER (ölçü birimi) kelimelerinin birleştirilmesi ile ismini alan, spirometri, PSD tanılı hastalarının takibinde dünya çapında en sık kullanılan solunum fonksiyon testi olarak karşımıza çıkmaktadır. Spirometri kısaca, testi yapanın ne kadar hızlı nefes alıp-verebildiğini ölçen, saptadığı birim zamandaki zorlu ekspirasyon hacmi, zorlu ekspirasyon süresi, tidal kapasite gibi parametreler sayesinde hastanın havayollarının obstrüksiyon ve restriksiyon açısından durumu hakkında bilgi veren bir testtir. Ancak testi yapanın ileri derecede kooperasyonunu ve eforunu gerektirmesi ile bazı durumlarda kontraendike oluşu spirometrinin en önemli dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu dezavantajlar özellikle küçük yaş grubu çocuklar ile kronik hastalığı olan bazı hastaların testi yapamamasına neden olmaktadır (9).

LCI, geçmiş 50 yıl öncesine kadar uzanan "multiple breathe washout" (MBW) testinden esinlenerek geliştirilen, bir diğer solunum fonksiyon testidir. Bu testin bir modifikasyonu da "single breathe washout" (SBW)'dur ancak üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. LCI testinde amaç, akciğerler tarafından metabolize edilemeyen ve hiç değişmeden atılan bir gazın, nefes alış-verişi ile akciğerlerden temizlenmesi için kullanılan hava hacminin bir cihaz vasıtasıyla ölçümüne bağlı olarak havayolundaki patolojilerin durumunu saptamaktır. Bu testte, spirometride olduğu gibi hasta uyumuna ihtiyaç göstermekte ve bu nedenle komutları yerine getiremeyen küçük yaş grubu hastalarda yapılamamaktadır. Ek olarak ölçüm çok hassas detektörlerle ve tekrarlayan testlerle doğruluğu sağlanarak yapıldığı için, hasta uyumuna ek olarak başarılı bir şekilde sonuçlanması uzun zaman alan bir solunum fonksiyon testidir (10).

Yukarıda anlatılan iki testle kıyaslandığında, en son çıkan testlerden biri olan IOS, pasif hasta kooperasyonu ile gerçekleştirilebilen, test süresi kısa, sonuçların kabul

edilebilirliği yeterli ise tekrar testlere ihtiyaç duymayan bir solunum fonksiyon testi olma avantajları ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca IOS'un, distal havayollarındaki obstrüksiyonları değerlendirerek spirometriye oranla daha erken dönemde tanısal bilgi verdiği düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan çalışmalar ise ilerleyen bölümlerde daha detaylı anlatılmıştır. Bu yapılan çalışmalarda, IOS'un kistik fibrozis ve astım tanımlı çocuk hastalarda spirometri ile korelasyonu gösterilmiştir (11-13). PSD tanımlı çocuk hastalarda ise, IOS, LCI testleri uygulanarak spirometri ile sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

PSD tanımlı hastalarda, hastanın şikayetleri ile fizik muayene bulgularına ek olarak yapılan; laboratuvar tahlilleri, radyolojik çalışmalar ve solunum fonksiyon testleri ile hastalığın şiddeti belirlenebilir ve tedavisi düzenlenebilir. PSD hastalığında; göğüs fizyoterapisi, havayollarındaki mukusun atılımını arttıran medikal yöntemler ve antimikrobiyal tedavi ile hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak başlıca tedavi yöntemleridir. Bunların yanında hastanın kliniği ve ihtiyacına göre düzenlenen, sıklıkla kullanılan, diğer tedavi yöntemleri; havayolu hidrasyonu, antiinflamatuvar ajanlar, bronkodilatör ajanlar, beslenmenin desteklenmesi (vitamin, kalori vb.) ve koruyucu önlemler (sigaradan uzak durmak, grip aşısı vb.) olarak sıralanabilir. Akciğer nakli ise, son seçenek olarak, PSD tanımlı hastalarda tercih edilebilen bir tedavi yöntemi olarak yer almaktadır ancak sonuçlar istenildiği kadar iyi olmamakta, nakil sonrası 5 yıllık sağkalım ancak %50 civarında seyretmektedir bu nedenle zorunda olmadıkça tercih edilmemesi önerilmektedir (14).

PSD kronik ve henüz kür sağlayacak tedavisi olmayan bir hastalıktır. Bu nedenle hastalara erken tanı konulması ve tedaviye başlanmasının yanında, hastanın takip ve tedaviye uyumunun sağlanması ve gerektiğinde yeterli sosyal ve psikolojik desteğin sağlanması da önem arz etmektedir.

Bizde çalışmamızda, PSD tanımlı çocukların takibinde IOS ve LCI testlerinin tanısal değerini ve takipte kullanılabilirliğini spirometre ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. PSD tanımlı hastalarda ve sağlıklı çocuklarda IOS ve LCI testlerinin sonuçlarını spirometri sonuçları ile kıyasladık ve çalışmamızın sonuçlarını göz önünde bulundurarak; PSD tanımlı ve sağlıklı çocuklar arasında FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF75, FEF50, FEF25, FEF7525, R5, R10, R15, R20, X5, Fres., FRC, LCI %2.5, LCI %5 değerlerinde anlamlı fark bulduk. Yapılan çalışmalar ve sonuçlarımızı

kıyaladığımızda; LCI ve IOS'un spirometri yapılamayan hastalarda takip ve hastalığın şiddetini belirleme de alternatif testler olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Primer Silyer Diskinezi Tanımı

PSD temelde silyar fonksiyonların bozulmasına sekonder gelişen birçok sistemde hastalığa neden olabilen genetik bir hastalıktır. Silyalar ise; epitel kaynaklı olan, paranazal sinüsler ve burnun arka üçte birlik kısmından bronşiollelere kadar olan tüm solunum yollarında, orta kulakta, spermin kuyruk kısmında, fallopi tüplerinde, vasa efferentiada, merkezi sinir sistemindeki ependimal tabakada bulunan saçaksı, hareketli ve bulunduğu organa özel olarak birçok fonksiyonu bulunan, hücresel uzantılardır. Hastalıkta özellikle silyaların görev aldığı bu bölgelerde şikayetlere ve klinik sonuçlara yol açmaktadır. Silyalar, yüksek hareket kabiliyeti sayesinde organa özel fonksiyonların gerçekleşmesini sağlayan karmaşık, mikroskobik yapılardır. Silyalar görev aldığı alanda milimetreye yüz binlerce olacak şekilde konumlanan, organize hareketler yaparak fonksiyonlarını yerine getiren kompleks makromoleküllerdir. Solunum yollarındaki silyaların başlıca görevi ise mukusun doğru şekilde ve miktarda taşınmasında görev almaktır. Mukosiliyer taşıma denen bu olay, solunum yolları açısından en önemli savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Organize ve sistematik silyer atım hareketi sayesinde, silyalar, solunum yolunun mukus, yabancı cisim ve mikroorganizmalardan temizlenmesinde başlıca rol oynayan en önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Silyaların yapı ve/veya fonksiyonlarındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan hastalıklar genel olarak silyer diskinezi olarak adlandırılmakta ve primer ile sekonder silyer diskineziler olarak ikiye ayrılmaktadır (3). PSD; silyaların çevresel faktörler ve patojenlerden bağımsız olarak, dinamik ve/veya ultrastrüktürel yapısındaki primer patolojiler nedeniyle mukosiliyer taşımanın bozulması ile seyreden, genetik hastalık grubunu oluşturmaktadır. Nadiren X'e bağlı geçiş göstermekle birlikte genellikle otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Oldukça nadir bir hastalık olup sıklığı 1:20.000 olarak bilinmekle beraber otozomal resesif genetik geçiş göz önüne alındığında, akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık rastlanılabileceği düşünülmektedir (1). Bu güne kadar PSD'ye sebep olan 40'dan fazla farklı mutasyon saptanmıştır ve zamanla daha fazla mutasyon saptanması beklenmektedir (4). Hastaların

%38'inde saptanan DNAH5 ve DNAI1 genlerindeki mutasyonlar PSD ile ilişkili en sık karşımıza çıkan mutasyonlar olma özelliğini korumaktadır (5-6). Fakat DNAH11 gen mutasyonuna sahip hastalarda, ışık mikroskopisinde normal motilite, elektron mikroskopisinde normal ultra-strüktürel yapı görülse de, PSD hasta fenotipi ve kliniği görülmesi nedeniyle genetik tanının önemi gösteren en önemli hasta grubudur (7). PSD'de temel problem, epitelde bulunan silyaların patolojik hareketidir. PSD hastalarının önemli bir kısmında, embriyonik dönemde silyaların bozukluğuna bağlı olarak görülen situs inversus totalis veya parsiyalis (iç organların ayna görüntüsü şeklinde konumlanması) görülebilmektedir. Silya hareketindeki bozukluğa sekonder, hastalık kendini; antenatal dönemde situs inversus totalis veya parsiyalis, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, erken çocukluk döneminde tekrarlayan rinosinüzit, otitis media, alt ve üst havayolu infeksiyonları; yaş büyüdükçe ise BE, işitme kaybı ve infertilite ile gösterebilmektedir.

PSD hastalığının tarihçesine bakıldığında; PSD'nin özelliklerini taşıyan bir hasta, ilk kez Siewert tarafından, 1904 yılında sunulmuştur (8-9). BE, nazal polipozis ve kronik sinüzit birlikteliği olan hastaların situs inversusa da sahip oldukları görülmüş ve ilk kez Kartagener Sendromu olarak ancak 1933 yılında sunulmuştur (15). Sonrasında Afzelius, Kartagener Sendromu tanısı olan hastaların; solunum yollarındaki epitelin silyalarında hareket bozukluğuna ek, erkek hastaların spermelerinde de hareket sorunu olabileceğini ve buna bağlı olarak bu hastalarda infertilite görülebileceğini göstermeyi başarmıştır (16-17).

2.2 Primer Silyer Diskinezi Epidemiyolojisi

PSD hastalığının dünya çapında insidansı 1/16.000-20.000 olarak hesaplanmaktadır. Ancak yanlış ve/veya eksik tanımlar ile sosyokültürel faktörler (akraba evliliği, tanı olanaklarının yetersizliği vb.) nedeniyle insidans verilerinde bölgesel değişiklikler görülmektedir. PSD hastalığı, yapılan araştırmalara göre ırk, cinsiyet, yaş ayrımı gözetmemektedir (18). PSD hastalığının önemli bir kısmını oluşturan Kartegener sendromu ise yaklaşık 1/32.000-40.000 doğumda görülmektedir. Günümüzdeki oranlar geçmişle karşılaştırıldığında ise, akraba evliliklerinde azalmanın PSD insidansını azaltması beklenirken, yeni tanı yöntemlerinin henüz tanı alamamış PSD hastalarının tanı almasını sağlayarak insidans ve prevelansını arttırmış olabileceği de düşünülmektedir (19).

2.3 Primer Silyer Diskinezi Etiyolojisi

PSD bireyin genetiğindeki bir bozukluk sonucu silyalarında ortaya çıkan fonksiyonel ve/veya yapısal bozukluk ile klinik bulgular veren bir hastalıktır. PSD ile ilişkili olduğu görülen bugüne dek 40'dan fazla gen tanımlanmıştır ve tanımlanmaya devam edeceği düşünülmektedir. Nadiren X'e bağlı geçiş görülse de sıklıkla otozomal resesif geçiş gösteren hastalık için bugüne dek sebep olarak en sık görülen iki gen; DNAI1 ve DNAH5'tir. Bu genler, silyalarda bulunan dinein yapıları kodlamakla görevlidir. Bu iki mutasyon tüm PSD tanılı hastaların yaklaşık %38'inde bulunması ile sıklık olarak ilk sırada yer alır. PSD hastalığının büyük kısmını yukarıda belirtilen iki gen oluştursa da henüz tüm genlerin tanımlanamadığı düşünülmektedir (20-23).

2.4 Primer Silyer Diskinezi Patogenezi

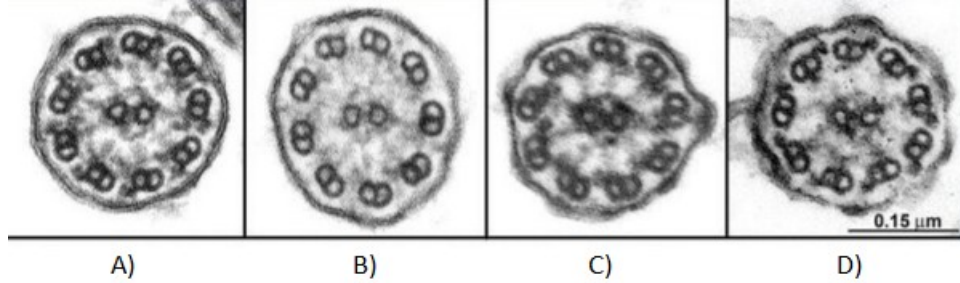
PSD, silyaların doğru şekilde yapılması ve fonksiyon kazanması için gerekli olan protein yapıların herhangi birinde veya birkaçında kusur meydana gelmesi ile ortaya çıkan, oldukça heterojen klinik tablolara yol açan bir hastalıktır (24). Hastalıkta silyadaki kusurun nedenine göre farklı klinik bulgular gelişmekte ve farklı seyir görülebilmektedir. (25).

Silyalar vücudun birçok yerinde bulunmaktadır. Üst ve alt solunum yolu epiteline ait silyalar ise; tubulinin alfa ve beta monomerlerinin, iç ve dış dinein kolların radyal uzantıları ve nexin bağlantılarının aksonemal yapısından oluşan mikrotübüllere sahip yapılardır (şekil 1). Solunum epitel hücrelerinin her birinde, solunum salgılarının taşınması için koordineli bir şekilde çalışan ortalama 200 silya bulunur. Silyaların aksonemal yapısını ve/veya diğer bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar PSD'ye neden olabilir. Bu mutasyonlardan bazıları silyaların yapısının bozulmasına bağlı bazıları ise anormal fonksiyon gören silyalara bağlı hastalık kliniği oluşturmaktadır (26).

2.5 Primer Silyer Diskinezi Patofizyolojisi

Araştırmalar mukusun havayollarında silyalar vasıtasıyla taşınmasındaki en önemli faktörlerden birinin dinein kolların atım frekanslarının olduğunu göstermektedir.

Dinein kolları iç ve dış kollardan oluşmaktadır. Ve yapılan çalışmalarda, atım frekansında etkili olan esas faktöründe dinein kollara ait dış kolların olduğunu göstermektedir (27).



Şekil 1. A.Normal silya B. İç ve dış kol kaybı olan silya C. Dış dinein kol kaybı olan silya D. İç dinein kol kaybı olan silya.

Yüksek çözünürlükte, dijital, yüksek hızda kayıt yeteneğine sahip video kayıt cihazları vasıtasıyla PSD hastalarında, silyaların her vuruşları kare kare, 3 farklı düzlemde incelenebilmiştir. En önemli tanı yöntemlerinden biri olan bu test ile incelemesi yapılan bir grupta siliyer hareketin yavaş, düşük genlikte, sert ve titrek hareket ile neredeyse hareketsiz olduğu görülmüştür. Bu özelliklere sahip silyada, iç ve dış dinein kollarda beraber patoloji veya izole dış dinein kolda patoloji olduğu görülmüştür. Diğer bir grupta ise, silyalar azalmış bir genlikte, sert ve düzlemsel, ileri-geri hareket yaparken görülmüş ve izole bir iç dinein kol patolojisi veya radyal bir uzantı patolojisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir diğer grupta ise, silyaların, silyumun tabanında, efektif olmayan, büyük bir dairesel dönme hareketi yaptığı ve mukus taşınmasının bu nedenle patolojik olduğu gözlenmiştir. Bu grup transpozisyon kusuru olarak adlandırılmıştır.

Yukarı da belirtildiği üzere PSD hastalığının oluşması için fonksiyonel ve/veya yapısal silya patolojileri gerekmektedir. Günümüze dek tanımlanan anormallikler ve bağlı olduğu genetik kusurlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (tablo 1) (28).

Tablo 1. Primer silyer diskinezi hastalığında saptanan genetik defektler ve anlamları

Dış dinein kol (ODA) kusurları	DNAH5, DNAH9, DNAH11, DNAI1, DNAI2, DNAL1, TXNDC3 (NME8)
Dış dinein kol (ODA) sabitleme kompleksi kusurları	ARMC4, CCDC103, CDC151, TTC25, CCDC114
Oda ve Ida (iç dinein kol) kusurları	LRRC50 (DNAAF1), KTU (DNAAF2), DNAAF3, CCDC103, HEATR2, LRRC6, ZMYND10, DYX1C1, HEATR2, SPAG1, CFAP298, PIH1D3, CFAP300
Merkezi mikrotübüler anormallikler	HYDIN, STK36, SPEF2
Radyal çıkıntı kusurları	RSPH4A, RSPH9, RSPH1, RSPH3, DNAJB13
İnce ultrastrüktürel anormallikler	DNAH11, HYD1N, CCDC 164, CCDC65
Diğer PSD ile ilişkili bulunmuş genler	GAS2L2, LRRC56

2.6 Primer Silyer Diskinezide Semptomlar ve Klinik Bulgular

Aşağıda PSD hastalığında görülebilen ve tanı amaçlı araştırma yapılması önerilen klinik durumlar yaşa göre sınıflandırılmış ve sıklık sırasına göre de yazılmıştır.

Neonatal dönemdeki belirti ve bulgular

- Yenidoğanda nedeni belirlenemeyen respiratuvar distress sendromu ya da pnömoni tablosu,
- Doğumun ilk gününden itibaren görülebilen, geçmeyen burun akıntısı,
- Situs inversus totalis/parsiyalis,

- Kompleks konjenital kalp hastalıkları,
- Özofagus ve/veya biliyer atrezi,
- Hidrosefali vb.

Mollowney ve ark. yenidoğan term bebekler üzerinde yaptığı çalışmada, situs inversus totalis veya parsiyalis, lobar bulgular ve/veya 2 günden uzun süren oksijen ihtiyacı olması PSD için %87 sensitif, %96 spesifik olarak saptanmıştır (31).

Çocukluk dönemindeki belirti ve bulgular

- Kronik balgamlı öksürük,
- Nedeni PSD dışında bir sebeple açıklanamayan BE,
- Tekrarlayan rinit, sinüzit,
- Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları,
- Kronik otitis media,
- Duyma kaybı vb.

Adölesan ve erişkin dönemdeki belirti ve bulgular

Üstte listelenen belirtilere ek;

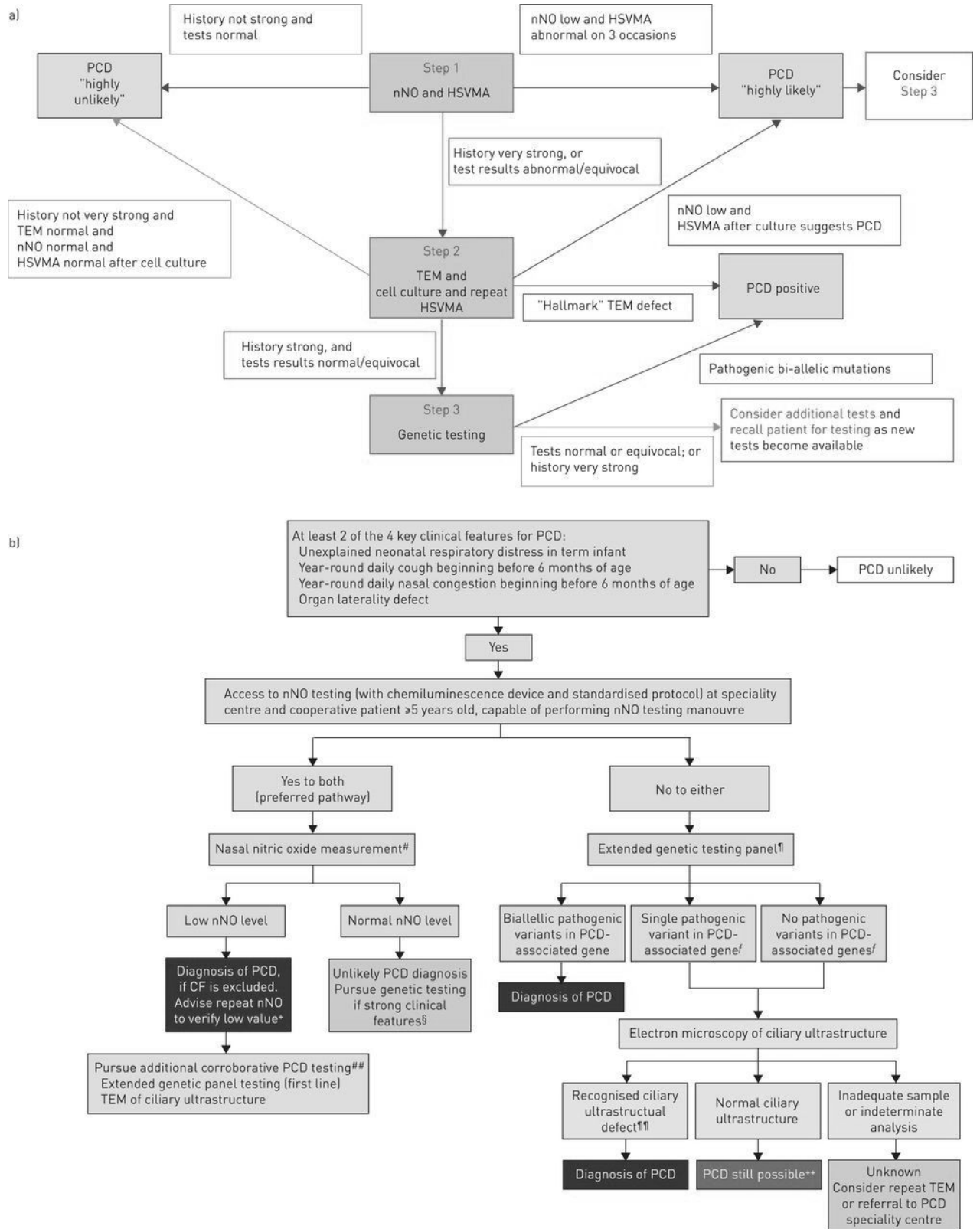
- Ektopik gebelik ve/veya fertilite azalması,
- Erkek infertilitesi (erkeklerin % 50'si infertildir),
- Çomak parmak,
- Akciğer fonksiyon testlerinde ilerleyici, obstrüktif ve/veya mikst tipte bulgular olması (29-32).

Tablo 2. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Çocuklarda Semptomlar ve Bulgulardan En Sık Görülenleri

Semptomlar	Bulgular
Öksürük	Ral
Balgam	Ronkus
Hırıltı	Göğüs Deformitesi
Göğüs Ağrısı	Çomak Parmak
Hemoptizi	Siyanoz
Halsizlik	Dispne
İnfertilite	Takipne
	Retraksiyon

2.7 Primer Silyer Diskinezi Tanı Testleri

Çocukluk yaş grubunda PSD düşünülen hastalar, şikayet ve hikayeleri doğrultusunda yapılan fizik muayene ve tüm bu bulgular doğrultusunda oluşan klinik şüphe ile yapılan radyolojik incelemele teknikleri ve laboratuvar tetkiklerine ek olarak bir dizi az sayıda merkezde yapılan ileri tetkik ile tanı alırlar. Tanısı oldukça zor olan PSD için Avrupa Solunum Derneği ve Amerika Toraks Derneğinin düzenlediği tanı algoritmaları kullanılabilir (Şekil 2). PSD'nin kesin tanısı; öncelikle, PSD için karakteristik olarak bulgular ile klinisyende şüphe uyanması ve buna bağlı olarak klinisyen tarafından örneği Şekil 2'de gösterilen algoritma ve/veya algoritmalara uygun tetkiklerin istenmesi ile konur. PSD için tanısal testler yanında tanıya yardımcı ve tarama amaçlı testlerde mevcuttur ve aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.



Şekil 2. Primer silyer diskinezide tanı algoritması

a) European Respiratory Society (ETS)

b) American Thoracic Society (ATS)

2.7.1 Primer Silyer Diskinezi Tanısal Testler

PSD tanısı zor bir hastalıktır. Tanıda yaşanan bu zorluktan ötürü tanı konulması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ancak genellikle en güvenilir tanı yöntemi kombine tanısal testlerle tanının desteklenmesi olmaktadır. Bu yaklaşım için tavsiye edilen yöntemler; yüksek hızlı videomikroskop ile silya vuruş şekli ile frekans analizi yapılması ve elektron mikroskopisi (EM) ile silyanın yapısal analizi kombinasyonudur. Kesin tanı konulmasında tek başına altın standart yöntem ise mutasyon saptanabildiği takdirde genetik tanıdır. Kesin tanı koymak, PSD konusunda özelleşmiş merkezlerde klinik hikâyenin dikkatlice değerlendirilmesi, şüphe halinde tarama testi yapılması ve sonrasında kesin tanı yöntemlerinin yapılması ile konduğu için çok basamaklı ve zor bir süreçtir. Tanısal testlerin uygulanabilmesi için silya örneğinde alınabilmektedir. Bunun için iki farklı yöntem mevcuttur;

Silyanın Nazal fırçalama yöntemiyle alınması:

Minimal invaziv olan bu yöntemde; silya epitelinden, bronkoskopi fırçası ile mukozanın 2-3 saniye fırçalanması yoluyla örnek alınabilir. Uyumsuz hastalarda nadiren sedasyon gereken bu yöntemin; solunum yolu infeksiyonlarından en az 4-6 hafta sonra uygulanmasına dikkat edilmelidir. Alınan silya örneğinin inferior türbinattan alınması ve glutaraldehit içinde korunarak transportu önerilmektedir (33).

Bronkoskopi yapılarak silya örneği alınması:

Direk olarak solunum yolu epitel hücrelerinin bronkoskopik fırçalama yöntemi ile elde edildiği yöntemdir. Nazal fırçalama ile alınmasına oranla oldukça invaziv bir yöntemdir. Bir diğer yöntem olarakta; fleksibl bronkoskopa ait biyopsi forsepsi ile örnek alınması da uygulanabilecek bir metot olarak bildirilmiştir. Her iki yöntem içinde anestezi ve/veya sedasyon gerekebilmektedir.

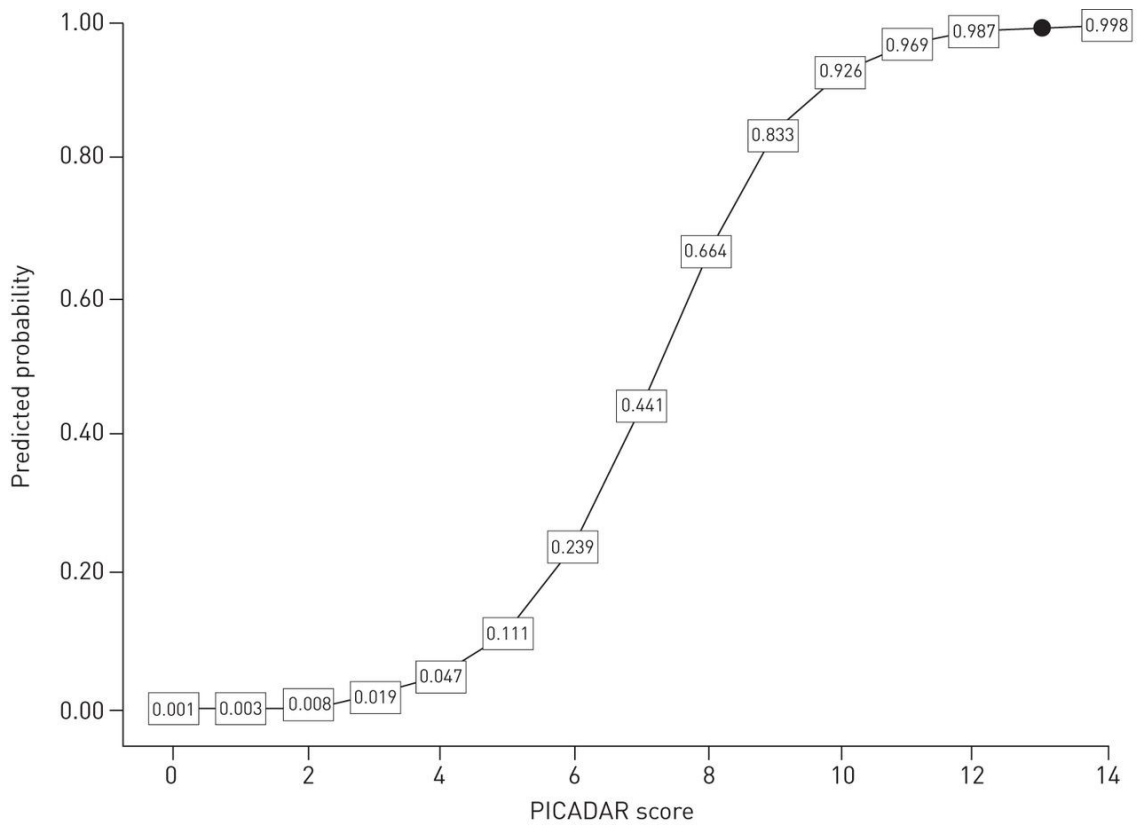
Bu yöntemler ile birlikte PICADAR (Prİmary CiliARy DyskinesiA Rule) kısaltması ile adlandırılan bir ankette mevcuttur. Anket sadece erken çocukluk döneminde başlayan hergün tekrarlayan balgamlı öksürüğü olan çocuklarda PSD olasılığını belirlemek için kullanılmaktadır. 7 sorudan oluşan ankette her sorunun cevabına göre hasta puanlandırılmakta ve sonuca göre PSD olma olasılığı tahmin edilmektedir. Anketin özellikle 8 puan ve üzerinde PSD tanısı koymada öngörebilirliği

oldukça yüksektir. Ankette alınabilecek en yüksek skor olan 14’te ise %99 oranında tanısı tahmin yapılabilir. Anketin soruları ve PSD tanısı tahmin gücü tablo 3-4’te gösterilmiştir (34).

Tablo 3: PICADAR anket soruları

Hastanın, erken çocukluk döneminden beri hergün olan balgamlı öksürüğü mevcut mudur?	Evet: PICADAR testini tamamla Hayır: PICADAR testi yapma	
Hasta prematür doğum mu term doğum mu?	Term	2
Hasta yenidoğan döneminde akciğer ile ilgili sorun yaşadı mı?	Yes	2
Hasta yenidoğan yoğun bakımda takip edildi mi?	Yes	2
Hastanın situs anomalisi mevcut mu?	Yes	4
Hastanın konjenital kalp hastalığı var mı?	Yes	2
Hastanın persistan sürekli riniti var mı?	Yes	1
Hastanın kronik kulak ve/veya duyma sorunu var mı?	Yes	1
Toplam		

Tablo 4: PICADAR testinin Primer silyer diskinezi tanısı öngörme becerisinin grafik ile gösterimi



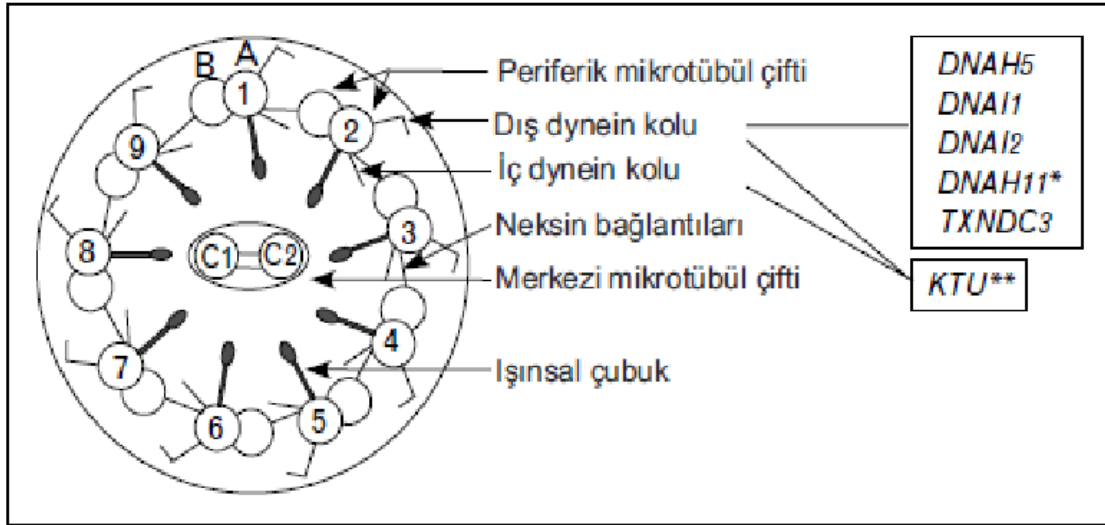
2.7.1.1 Yüksek hızlı videomikroskop ile silya vuruş paterni ve frekans analizi

Silya hareketlerinin, çok yavaş hareketleri dahi kaydedebilen bir video kayıt cihazı ve dijital, yüksek hızda, video kamera (saniyede 500 kare görüntü alabilen) analizi yapabilen bir cihaz ile değerlendirildiği yöntemdir. PSD kesin tanısı için önerilen tanı yöntemleri arasında en önemlilerinden biridir. Silya örnekleri 37 °C de 100 kat büyütülerek incelenir. Normal silya vuruş hızı 12-15 Hz olup PSD'li hastalarda 10 Hz'in altına kadar düşmektedir (35). Kayıtlardan ağır çekimde silya vuruş paterni ve hızı incelenir. Ve silyer frekans ölçülür. PSD tanılı hastaların silyalarında ağır çekim

incelemede patolojik vuruş frekansı ve paterni gözlenir. Bu analizler, vuruş hareketlerinin normal olduğu ancak mukus taşınmasının bozuk olduğu silyer yapı bozukluklarının da analizinde yararlıdır. Bu yöntemin en büyük avantajlarından biride; videoların depolanarak saklanabilir ve gerektiğinde yeniden izlenebilir olmasıdır. Vuruş hızının yavaş olması durumunda PSD şüphesi yüksektir. Silya vuruş hızı $< 10\text{Hz}$ ise kesin tanı için EM testine ihtiyaç dahi yoktur. Ancak yukarıda da belirtildiği üzere, %10-15 hastada silya vuruş hızı normal görülse de, vuruş paterninde bozukluklar görülebilmektedir. Bu nedenle, bazı merkezler, normal silya vuruş frekansı olsa dahi PSD tanısının dışlanamayacağını bildirmişler ve şüphe halinde silya vuruş paterninin de incelenmesini önermişlerdir (36-37).

2.7.1.2 Elektron Mikroskopisi ile silyer yapının incelenmesi

Normal bir silyada bir çift merkezi ve bu merkezin dış kısmında dokuz çift mikrotübül (9+2 yapısı) bulunur. Dinein ise silyanın elektron mikroskopisinde görülen iç ve dış kol olarak dokuz mikrotübül çiftine bağlı büyük bir protein yapısıdır (Şekil 3). Dinein proteini, mikrotübül kaydırma hareketi için silya hareketine kuvvet sağlayan en önemli yapıyı oluşturur. 9+2 şeklindeki mikrotübül sırası; intertübüler bağlantılar ve protein yapılar (elektron mikroskopisinde ışınal çubuklar ve neksin bağlantıları) sayesinde sabit kalmaktadır (38). Birçok silyer yapısal bozukluk saptanmıştır. Ancak en sık görülenleri; dış (DDK) ve iç (İDK) dinein kollarının yokluğu ve/veya kısalması, ışınal çubukların olmaması ve/veya periferik bir çiftin merkeze kaymasıyla beraber merkezi mikrotübül çiftinin kaybolmasıdır (39-40).



Periferik mikrotübüller dokuz çift olarak düzenlenmiştir (iki mikrotübül komponenti, A ve B birleşmiştir) ve dinein kolları A komponentinden kaynaklanır. Merkezde bir çift mikrotübül (C1 ve C2) vardır. İnsan PSD'inde mutasyona uğramış genler gösterilmiştir ve rol oynayan uygun aksonemal yapı ile ilişkilendirilmiştir. *Normal dinein kolları olan hastalarda görülen mutasyonlar. **ODA toplanması için gerekli olan sitoplazmik proteini kodlar ve hem dış, hem de iç dinein kollarını tutan defektleri olan hastalarda belirlenen mutasyonlar. ODA, dış dinein kolu; PSD, primer siliyer diskinezi

Şekil 3. Silya kesitinde 9+2 yapısını gösteren şekil



Şekil 4. Normal bir silyanın elektron mikroskopisi görüntüsü

EM, PSD tanısındaki en önemli yöntemlerden bir diğeridir. PSD şüphesi olan her hastada yapılması önerilmektedir. EM ile PSD tanısı konulabilmesi için bu konuda uzmanlaşmış kişi ve merkezlere gerek olmaktadır. Özellikle yapısal silyer patolojilerde tanı koymak oldukça zordur. Silyaların kesit yönü nedeniyle EM yönteminde gözden kaçabilen bazı yapısal sorunlar olabilmektedir. Silyer patolojiler primer veya infeksiyonlar, sigara, hava kirliliği gibi çevresel faktörlerin sebep olduğu sekonder

bozukluklar olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 5). PSD tanısında EM yapılırken sekonder silya defektlerini ayırt etmekte önem arz etmektedir. Doğru ayırım yapılmadığı takdirde hastalar yanlış PSD tanısı ile takip edilebilmektedir.

PSD tanılı hastalarda zaman zaman belirgin bir yapısal defekt saptanmayabilir, bu da tanı koymada zorluklara neden olan önemli unsurlardan biridir. Bu nedenle PSD şüphesi güçlü ise normal silya yapısı saptansa dahi yeni baştan inceleme yapılması önerilmektedir (41). Primer silyer bozuklukların yaklaşık %80'ini tam ya da kısmi dinein kolu yokluğu, %10'unu merkezi tübül yokluğu ya da lokasyon bozukluğu, %6'sını radyal uzantı bozuklukları ve %3'ünü periferik mikrotübül patolojileri oluşturmaktadır. Dinein kolu eksiklikleri hemen hemen yalnızca PSD tanısı ile sonuçlanmaktadır (42). Ayrıca sağlıklı bireylerde de sekonder silyer bozukluklar %10 oranında görülebilmekte ve PSD ayırımında zorluklara yol açmaktadır (39-40). Tüm bu durumlar göz önüne alındığında PSD hastalığından şüphe etmenin ve tanı koymanın zorluğu daha net görülmektedir.

Tablo 5. Silyer bozukluk nedenleri

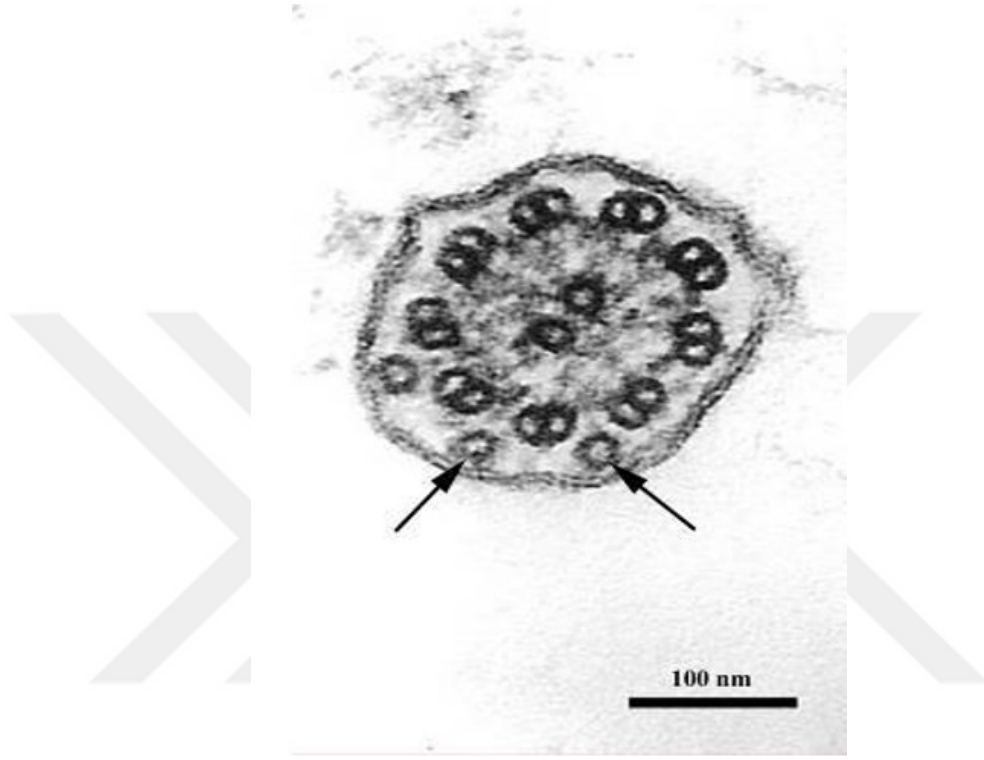
Primer Silyer Bozukluklar

1. IDK ve/veya DDK yokluğu ya da sayısında azalma (38) (Şekil 1,2,3),
2. Işınsal çubukların yokluğu,
3. Neksin bağlantılarda eksiklik,
4. Mikrotübül çifti pozisyon kusurları (Şekil 2),
5. Silyer koordinasyon bozukluğu (39).

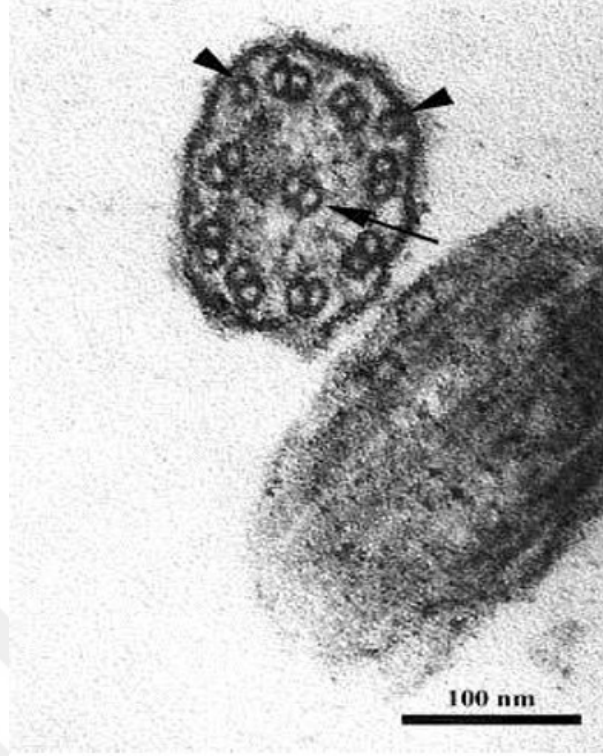
Sekonder Silyer Bozukluklar

1. Bileşik silya (Şekil 4),
2. Mikrotübüllerde fazlalık ya da eksiklik (Şekil 1,2,3,5),
3. Aksonemde yerleşim bozukluğu,
4. İnternalize edilmiş ya da atılmış aksonem (22),
5. Mikrotübül çifti yokluğu (Şekil 5),

- 6. Silya boy kusurları,
- 7. Silyer gelişim bozuklukları,
- 8. Silyum zarında vezikülleşme.



Şekil 5. Periferik mikrotübül fazlalığı (ok) ve DDK eksikliği



Şekil 6. Periferik mikrotübül translokasyonu (ok), IDK ve DDk yokluğu, periferik mikrotübül fazlalığı (ok başı)



Şekil 7. Merkezi mikrotübül fazlalığı (ok başı), IDK ve DDK yokluğu



Şekil 8. Bileşik silya



Şekil 9. Mikrotübül eksikliği (siyah ok) ve merkezi mikrotübül yokluğu (beyaz ok)

Sekonder silyer bozukluklara primer bozukluklardan daha sık rastlanabilmektedir. Enfeksiyonlar, solunum yollarının fiziksel ve kimyasal hasarı (sigara, travma vb.), ilaçlar ve astım atağı gibi durumlar sekonder silya bozukluklarına neden olabilmektedir. Sekonder silyer bozukluk havayolu enfeksiyonlarından 12 hafta sonrasına dek görülebilir (38). Bu nedenle yanlış PSD tanısı koymanın engellenmesi için en güvenilir yöntem biyopsinin en az iki farklı bölgeden ve enfeksiyondan en az 12 hafta sonra alınmasıdır (39). Eksik ve/veya fazla tübül/tübül çifti ve bileşik silya bozuklukları PSD'ye özgün olmayan bulgular olarak karşımıza çıkar ve sağlıklı bireylerde de geçici olarak görülebileceği unutulmamalıdır (40).

2.7.2 Primer Silyer Diskinezi Tarama Testleri

2.7.2.1 Nazal Nitrik Oksit Düzeyi Ölçümü

Nitrik Oksit (NO), solunum yollarından sentezi yapılan, 3 ayrı forma sahip bir moleküldür. Bunlar; yapısal endotelial NOS (eNOS veya NOS I), indüklenebilen NOS (iNOS veya NOS II) ve yapısal nöronal NOS (nNOS veya NOS III) olarak

ayrılmaktadır. Özellikle iNOS formunun inflamatuvarlar ve sitokinlerle aktifleştirdiği gözlenmiştir. PSD'li hastalarda nNO (nazal nitrik oksit) düzeyi nedeni henüz tam bulunamamakla beraber düşük ölçülmektedir (20-21).

nNO ölçümü, ekspire edilen NO ölçümüne göre daha güvenilir bir yöntemdir (22). Bu yöntemde, burun içine yerleştirilen bir sonda ile çekilen burun içindeki hava, NO'nun direkt çevrimiçi ölçümü için NO₂ kullanan bir NO analizörüne yönlendirilir (23). Ölçüm esnasında, akciğerlerden dışarı atılan gazlarla ölçülen gazın karışımını azaltmak için hastaya yumuşak damağı kapatacak manevralar yaptırılır. Bu nedenle hasta uyumuna ihtiyaç duyan bir yöntemdir. Dolayısıyla bu teknikte, damağını kapatacak şekilde yapması gerekenleri yapamayanlarda doğru değerleri ölçmek mümkün değildir. Normal veya yüksek NO düzeyi hastalığı dışlamak açısından önemlidir. Ayrıca nNO ölçümünün noninvaziv olması önemli bir avantajı olsa da hasta uyumu gerektirmesi ise dezavantajdır. Akciğerlerde üretilen ve ekspire edilen havayla atılan NO miktarının astım gibi kronik inflamasyona yol açan hastalıklarda yüksek düzeylerdeyken üst solunum yolu infeksiyonlarında, Kistik fibrozis'te, nazal polip varlığı vb. durumlarda düşük olabileceği göz önünde bulundurulmalı, sonuçlar bu bilgilerin ışığında değerlendirilmelidir (43).

2.7.2.2 Sakkarin Testi

Ortalama boyutu 1 mm³ olan bir sakkarin molekülü alt-ön türbinata konumlandırılır ve buradan molekülün tat reseptörlerini uyaracağı oral kaviteye taşınma süresi ölçülür. Test için normal kabul edilen süre 30 dakika ve altındaki sürelerdir. Taşınma süresi 60 dakikadan uzun sürerse PSD araştırılması önerilir. Hasta uyumu gerektiren bu testte 12 yaşından küçüklerde güvenilir sonuçlar vermediği gibi viral infeksiyonlar, sigara kullanımı gibi nedenlerle sekonder silyer aktivite bozuklarında da yanlış sonuçlar verebilmektedir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç ihtimali yüksek olması, küçük çocuklarda yapılmasının güç olması nedeniyle bu test PSD taramasında artık kullanılmaktadır (44).

2.7.2.3 Radioaerosoller ile Mukosiliyer Temizleme Testi

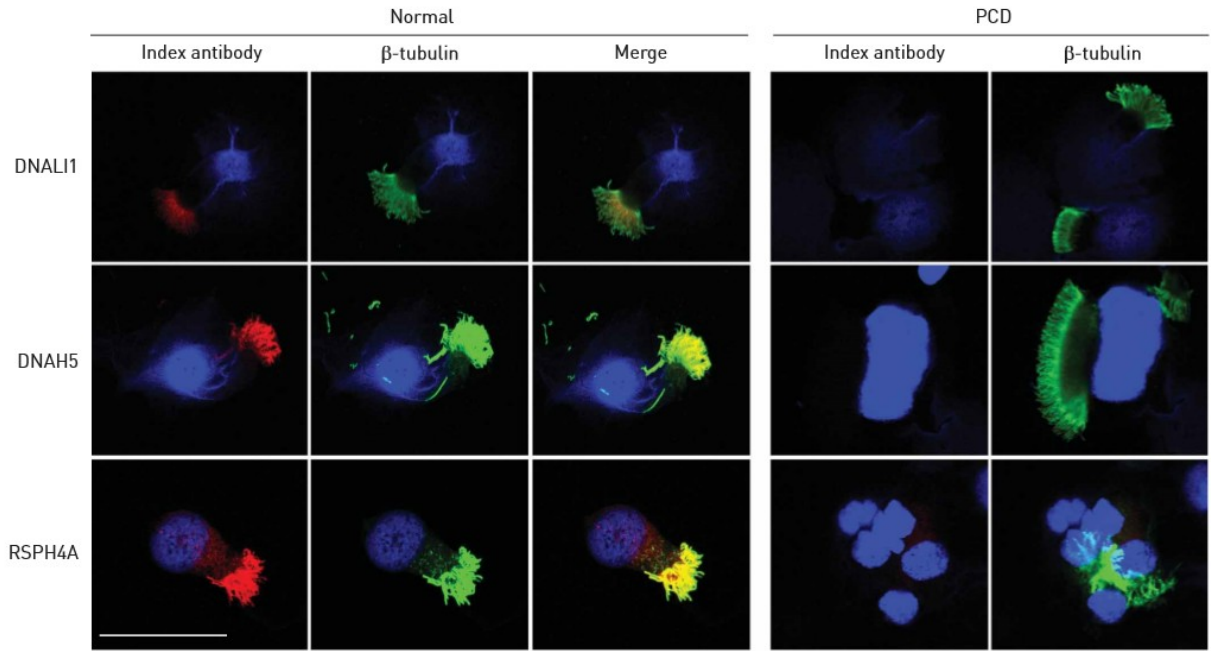
Havayollarına ait mukosiliyer hareketin belirlenmesinde radyoaktif izotoplardan yararlanılması, PSD tanısı konmasında 25 yıl kadar kullanılmış ancak

günümüzde kullanımı oldukça azalmış diğer bir yöntemdir. Nazal mukosilyer temizleme testi bir diğer adı olan bu testin, infantlarda dahi PSD tanısı konmasında tarama yöntemi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu testin duyarlılığı yüksek olsa da en önemli dezavantajı özgüllüğü düşük olmasıdır. Bu dezavantajı nedeniyle bu metod PSD tanısında kullanılmasından daha çok PSD tanısının dışlanması için kullanılabilmekle sınırlı kalmıştır. Pulmoner radioaerosol mukosilyer temizleme testinin de sakkarin testi gibi yanlış pozitif sonuç oranı yüksek olması ve özelleşmiş PSD tanı merkezlerinde yapılabilmesi diğer dezavantajlarından ve ERS ile ATS algoritmasında yer almayan diğer bir testtir (45-46).

2.7.3 Tanıya Yardımcı Diğer Yöntemler

2.7.3.1 İmmunfloresan Yöntemiyle Dinein Proteinin Lokalizasyon Analizi

İmmunfloresan yöntemi (İF); dinein kolların saptanarak lokalizasyonlarının belirlenmesi ile PSD hastalığının tanısında yardımcı yöntemlerden biri olarak aktif kullanılmaktadır. Yapılan çift kör bir çalışmada; İF yöntemi ile DDK defektlerinin tümü EM ile doğrulanarak testin geçerliliği kanıtlanmıştır (47). İF testinin en önemli avantajlarından biri ise sekonder silyer patolojilerden etkilenmiyor oluşudur. Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki; İF yöntemi ile sadece DDK defektleri değil aynı zamanda KTU mutasyonuna bağlı İDK defektlerini de saptamak mümkündür. Belirlenmek istenen silya bölgesine karşı boyanmış antikorlar ve β -tubulin gibi belirteçler kullanılan bu yöntem sayesinde ilerleyen zamanlarda, tüm silya proteinlerine karşı antikorlar geliştirilebileceği ve silyer anomalilerin daha geniş ve detaylı bir şekilde incelenebileceği düşünülmektedir (Şekil 10) (48-49).



Şekil 10: Solda normal bir silyanın uygun antikor ve belirteçlerle işaretlendikten sonraki IF görüntüsü, sağda ise yukarıdan aşağı sırasıyla DNALI1, DNAH5, RSPH4A mutasyonlarına sahip PSD tanılı hastaların silyalarının uygun antikor ve belirteçlerle işaretlendikten sonraki IF görüntüsü görülmektedir.

2.7.3.2 Hücre Kültürü Yöntemi

PSD hastalığı tanısında faydası olan bu yöntem; ilk olarak 2000 yılında Jorissen ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu yöntemin en önemli avantajı; silya epitelinin istenildiği şekilde diferansiye edilmesi ile yapıldığı için IF yöntemi gibi sekonder silyer anomalilerden etkilenmiyor oluşudur. Ayrıca bu yöntem sayesinde silyer disoryantasyon, silyer aplazi ve/veya santral mikrotübüler agenezi, İDK anomalileri gibi daha az sıklıkta görülen bazı silya patolojilerinin de tanısı konulabilmektedir. Bu özelliklerinden ötürü, biyopsi ile alınan örnekte mikroskop ile silyer bir patoloji görülme dahi hücre kültürü ile bu patoloji saptanabilmekte ve PSD tanısı konulabilmektedir (47).

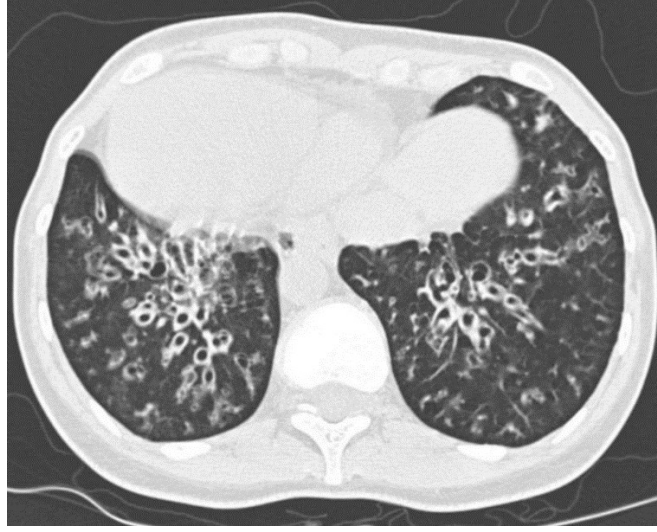
Bahsedilen iki yöntemin de avantajları göz önüne alındığında, gelecekte, iki testinde daha önce uygulanan tanı testlerinin yerini alabileceği hatta yeni PSD fenotipleri tanımlanmasına yardım edeceği muhtemel gözükmemektedir. Bu iki testin

yanında, aşağıda bahsedilecek olan, genetik analiz ile de tanı beceri ve imkanlarının artacağı düşünülmektedir.

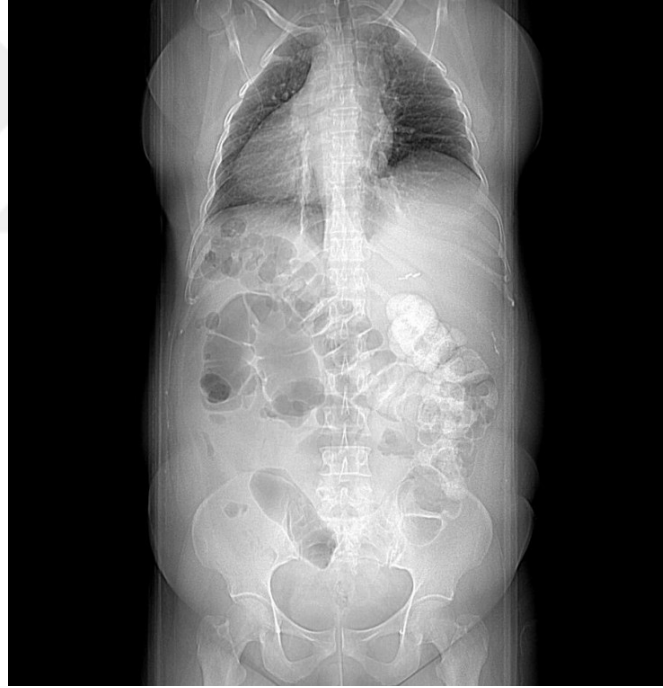
2.7.3.3 Genetik Testler

Genetik alanında sürekli ortaya çıkan yeni gelişmeler ve olanaklar sayesinde, her geçen günle beraber PSD ve daha birçok hastalık hakkında yeni bilgiler öğrenilmekte, tanı yeteneklerimiz gelişmektedir. PSD'nin oldukça karışık ve geniş bir genetik geçişe sahip olması ise genetik inceleme ile PSD tanısının kesin olarak konmasını güçleştirmektedir. Bu sebeple, genetik analiz ile PSD tanısı alan birçok hasta olmasına rağmen ilk basamak tanı testi olarak kullanılması hala önerilmemektedir. Günümüzde PSD hastalığının klinik özellikleri ile uyumlu olduğu gösterilmiş 40'dan fazla mutasyon saptanmıştır ve giderek artacağı tahmin edilmektedir (4). PSD bulgularına sahip hastaların %38'i ile büyük kısmında DNAI1 and DNAH5 mutasyonu saptanmıştır. Fakat daha önce de bahsettiğimiz üzere bazı hastaların silya incelemelerinde ışık mikroskopisinde normal hareket ve EM'de de normal yapı gözlenebilmektedir. Genetik incelemeler sayesinde bu hastalarda da DNAH11 geninde mutasyon saptanmıştır. Bu durumda olduğu üzere, bazı PSD düşünülen hastalarda genetik testlerin oldukça önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. Ve genetik inceleme kabiliyetlerimizin gelişmesi ile tanıda daha da önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir (7).

Özellikle çocuk göğüs hastalıkları uzmanları tarafından birçok hastalık için sıkça kullanılan tanı ve takip yöntemlerinden olan; akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, yüksek çözünürlükte bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik yöntemler ve hemogram, c-reaktif protein, sedimentasyon gibi laboratuvar tetkiklerinin, PSD hastalığında, hastalığın seyri hakkında bilgi vermesi ve PSD hastalarında görülebilen situs inversus parsiyalis veya totalis'in saptanması dışında tanı yönünden bir katkısı yoktur.



Şekil 11. Kartagener sendromu tanılı hastanın HRCT görüntüsünde kistik bronşiektaziler ve dekstrocardi bulguları



Şekil 12. Situs inversus totalis bulgusu olan Primer silyer diskinezi tanılı bir hasta

2.7.4 Primer Silyer Diskinezi Tedavisi

PSD tedavisinde henüz kür sağlayacak hastalığa özgü bir tedavi bulunamamıştır. Bu nedenle PSD hastalığının da hedef; hastalığın ilerlemesinin engellemek ve akciğer fonksiyonlarının kötüleşmemesini sağlamaktır (6). Bunun için kullanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir;

- Akciğer fonksiyonlarının ve yapısal durumunun düzenli ve yakın takibi,
- Pulmoner rehabilitasyon, hastalığın seyrini kötü etkileyebilecek çevresel faktörlerin en aza indirgenmesi ve fiziksel egzersiz ile havayolu temizliğinin sağlanması,
- Havayolları infeksiyonlarından korunma ve gelişen infeksiyonların tedavisinin sağlanmasıdır.

2.7.4.1 Akciğer Fonksiyonlarının İzlenmesi

PSD için spesifik ve kür sağlayan bir tedavi henüz bulunamamıştır. Bu nedenle günümüzdeki tedavi yöntemlerinin temel amacı akciğer fonksiyonlarının ve yapısal bütünlüğünün korunması, hastalığın ilerleyişinin mümkün olduğu kadar engellenmesidir. Bu amaçla, hastalarda solunumları başta olmak üzere genel değerlendirme (sistemik muayene, tartı alımı, boy persantili vb.) sık aralıklarla yapılmalı, her değerlendirmede oksijen saturasyonu ve solunum fonksiyon testleri ile akciğer fonksiyonlarına bakılmalı, gerek görüldükçe uygun kültür örnekleri alınarak infeksiyon açısından hasta araştırılmalıdır. Hemogram, c-reaktif protein, sedimentasyon, kan gazı vb. laboratuvar tetkikleri de bazı durumlarda hastanın değerlendirilmesine yardımcı tetkiklerdir. Akciğer filmi ve/veya bilgisayarlı tomografi de enfeksiyon, BE gibi durumlar açısından gereklilik halinde kullanılabilir radyolojik yöntemlerdir. Tüm bu testler dışında hastalığa özgü olmayan ancak takipte daha nadir olmak üzere kullanılabilen efor testi, altı dakika yürüme testi vb. başka testlerde mevcuttur.

Solunum fonksiyon testleri, hastalığın kendisinin neden olduğu ve/veya infeksiyon vb. durumlara bağlı gelişen havayollarındaki patolojiyi göstermede yardımcı testlerdir. En sık kullanılan solunum fonksiyon testi ise spirometridir. Ayrıca, bu testler, sadece PSD'de değil birçok akciğer hastalığında; erken tanıda, hastalığın ciddiyetini belirlemede ve hastanın klinik takibinde kullanılabilir. Ancak solunum

fonksiyon testlerindeki değerler; yaşı, cinsiyete, boy ve kiloya, hastanın uyumuna ve etnik kökene göre değişiklik gösterebildiği için sonuçların bu parametrelerde göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerekir. Testlerin doğru değerlendirilebilmesi için referans değerlerse, herhangi bir akciğer hastalığı ve risk faktörü olmayan sağlıklı bireylerin test sonuçlarına göre her grup için belirlenmiş değerlerdir.

Tanı ve takipte kullanılabilecek, spirometriden daha az sıklıkla kullanılan solunum fonksiyon testleri ise; difüzyon kapasitesi ölçümü, bronş provokasyon testleri, LCI ve IOS olarak sayılabilir. IOS hariç diğer yöntemler uzun süredir kullanılmakta olan yöntemlerdir. IOS ise yavaş yavaş kullanım rutinine girmeye başlayan en yeni solunum fonksiyon testlerinin başında gelmektedir. IOS ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları diğer solunum fonksiyon testi yöntemleri ile uyumlu çıkması halinde; minimal bir hasta uyumu ile sonuç vermesi, hızlı ve pratik olması ile diğer yöntemlerin önüne geçebileceği tahmin edilmektedir. Pratik olması ve hasta uyumuna yok denecek kadar az ihtiyaç olması sayesinde test küçük yař grubu çocuklarda da kullanılabilmektedir. Ek olarak testin astım gibi havayollarında obstrüksiyona yol ačan bazı akciğer hastalıklarında testin çalışma prensibi gereği spirometriye oranla daha erken tanı sağlayabileceği de düşünölmektedir.

Hastaların akciğer durumlarını takip etmek dışında hayat kalitelerini değerlendirmek içinde; HRQOL (health related quality of life) anketinden PSD hastalarına uygun şekilde modifiye edilen PSD-HRQOL anketi kullanılmaktadır. Anketler ülkenin vatandaşlarının anlayacağı şekilde hasta grubuna göre revize edilerek hastalara sorulmaktadır. Türk çocukları için hazırlanan ankette 37 soru bulunmakta olup bu anketlerle hastanın PSD hastalığı nedeniyle ne yaşadığı ve nasıl bir yardım beklediğine dair de fikir edinilebilmektedir. Bu testin yakın zamanda rutin olarak kullanılacağı düşünölmektedir (48-49).

2.7.4.2 Medikal Tedavi Yöntemleri

PSD tanılı hastalardan sık sık ve özellikle infeksiyon lehine bulgular olduğu takdirde balgam kültürü alınması ile infeksiyonların tanı ve tedavisinin erken sağlanması; progresif bir akciğer hastalığı olan PSD'de akciğer hasarını önlemede oldukça önemlidir. PSD tanılı çocuklarda, balgam kültüründe en sık saptanan patojenler; Haemophilus influenzae ve Staphylococcus aureus'tur. Erişkinlerde daha sık

rapor edilen ancak çocukluk yaş grubunda daha az sıklıkla rastlanan *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve tüberküloz dışı mikobakteriler başta olmak üzere birçok patojene de rastlanılabilmektedir. Akut alevlenme anında PSD tanılı hastalarda varsa bir önceki balgam kültürleri dikkate alınarak yoksa yukarıda bahsedildiği şekilde, en sık görülen etkenler göz önüne alınarak hızlıca tedavi başlanması gerekir. Bu patojenlerin büyük bir çoğunluğu amoksisilin-klavunik asit tedavisine duyarlıdır. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonunda, kistik fibroz hastalarında uygulandığı gibi eradikasyon tedavisi PSD tanılı hastalara da verilmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan antibiyotikler ise piperasilin-tazobaktam, seftazidim, meropenem gibi *P.aeruginosa*'ya etkili olduğu bilinen ajanlardır. Uygun kültür örnekleri alınarak, olası etkene yönelik antibiyotik başlandıktan sonra antibiyogram sonucuna göre antibiyotiklerin revize edilmesi gerekmektedir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ise rutin olarak her hasta için önerilmez. Ancak BE saptanmış hastalar veya çok sık antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda tercih edilebilmektedir (50-51). Bunun için en çok tercih edilen antibiyotikler ise makrolitler olup içlerinden de en çok tercih edileni; azitromisin 2 gün/hafta şeklinde kullanıldığı profilaksi protokolüdür. Avustralya'da BE tanılı çocuklarla yapılan bir çalışmada azitromisin profilaksisi alan çocuklarda daha az alevlenme görülmüştür. Ancak devamlı azitromisin alımında azitromisin rezistans bakteri taşıyıcılığının artmasına neden olduğu yapılan bu çalışma ile saptanan bir diğer sonuçtur. BE tanılı çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise klaritromisin tedavisinin; havayollarının hiperaktivitesini ve bronkoalveolar düzeyde proinflamatuvar sitokin salınım miktarını azalttığı fakat akciğer fonksiyonlarına anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Eritromisin kullanımının FEV1 değerinde artışa ek balgam miktarını azalttığını gösteren çalışmalar mevcut olsa da ilacın ülkemizdeki teminindeki zorluk kullanımında ki en önemli engeldir (52).

Uygun tedaviye rağmen klinik düzelme sağlanamayan durumlarda, etkenin doğru şekilde belirlenmesi için bronkoskopi yardımıyla bronkoalveolar lavaj yapılarak örnek alınması önerilmektedir. Nadiren, son seçenek tedavi olarak, enfekte akciğer bölümünün cerrahi olarak çıkarılması gerekebilmektedir (50). Mevcut tedavilerle, akciğer hastalığının ilerlemesi büyük ölçüde engellenebilse de akciğer nakli gereken hastalar da mevcuttur. Ancak PSD tanılı hastalarda akciğer nakli sonuçları istenen düzeyde iyi değildir.

İnfeksiyonlar dışlandıktan sonra ise hala astımdakine benzer şikayet ve bulguları devam eden hastalar ise uluslararası astım tedavi protokollerine uygun şekilde tedavi edilebilir.

PSD hastalarında, kistik fibroziste sık kullanılan bir ajan olan nebülize dornase alfa tedavisinin yeri net olarak bilinmemektedir. Ancak nebülize dornase alfa tedavisi sayesinde akciğer fonksiyonlarında iyileşme görülen olgu ve çalışmalar da mevcuttur (51-53). PSD hastalarında inhale hipertonic salin, hiperozmolaritesi sayesinde havayollarına ait dokudan suyu çekerek havayollarının hidrasyonunu artırması ve bu sayede mukusun akışkanlığını artırarak atılmasını kolaylaştıracağı düşünülse de bu tedavi yöntemi üzerine PSD tanılı çocuk hastalarda randomize kontrollü çalışmalar henüz yoktur. N-asetil sistein ise mukusun içindeki sülfid bağlarını yıkarak mukus akışkanlığı üzerine arttırıcı bir etki göstererek havayollarındaki mukusun temizlenmesini kolaylaştıracağı düşünülen bir ajandır ancak faydası olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (6). Koruyucu tedavide ise aktif ve/veya pasif sigara içiminin önlenmesi, çevresel hava kirliliğine maruziyetin azaltılması, infeksiyonlara karşı uygun önlemlerin alınması (aşılama, maske kullanımı, yeterli hijyen sağlanması) gibi öneriler bulunmaktadır.

PSD hastalarında, mukusun, havayollarından temizlenmesinde, medikal dışı en etkili tedavi yöntemlerinden biri de üstte bahsedilen tedavilere ek olarak çeşitli teknikleri bulunan göğüs fizyoterapileridir. Balgamın akciğerler içindeki hareketine etki ederek tedavide önemli bir fayda sağlayan göğüs fizyoterapisi; akciğerlerde vibrasyon ve perküsyon sağlayacak cihazlara ek olarak nefes alma ve öksürme teknikleri gibi bazı diğer yöntemler ile de yapılabilmektedir (54).

Hastaların infeksiyon sıklığını azaltmaya yönelik, rutin aşı programına ek olarak yıllık influenza aşısı yaptırmaları da hastalığın progresyonunun geciktirilmesini ve seyrinin daha iyi olmasını sağlayacaktır. Ülkemizde, 2008 yılından beri, 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı, 2011 yılından beri de, 13 valanlı pnömokok aşısı, ulusal aşı programına eklenmiştir. Bu tarihten önce doğan ve konjuge pnömokok aşısı alamamış çocukların da 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı ile aşılması PSD hastalarına önerilen bir diğer aşıdır. Aşının, koruyuculuğunu arttırmak adına, 5 yıl sonra tekrar yapılması da önerilmektedir (50). Haemophilus influenzae tip b (Hib) ise 2006 yılından

itibaren ulusal aşı programımıza eklenen bir başka aşıdır. Bu tarihten önce doğan ve Hib aşısı yapılmamış çocuklarda, Hib aşısının da yapılması önerilmektedir. Erken dönemde tanı konabilmiş, PSD tanılı bebeklere, respiratuar sinsityal virüs (RSV) sezonunda, profilaksi amacıyla palivizumab tedavisi verilmesi rutin uygulamaya geçmemiştir. Ancak faydalı olabileceği düşünülen bu tedavinin olguya özel düşünülerek verilmesine karar düşünülebilir (2).

PSD de, üst havayollarında da mukusun taşınması bozulduğu çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir. Bu hastalıkların başlıcaları; otitis media ve sinüzittir. Ve PSD hastalarında normal popülasyona göre sıklığı artmış olarak görülmektedir. Bu hastalıklar, PSD tanılı hastalarda daha sık görülmekle beraber daha ağır da seyredebilmektedir (55). Tekrarlayan otitis media ise işitme kayıplarına ve konuşmanın gecikmesine yol açabileceği için takip ve tedavisi oldukça önemlidir. Tüp yerleştirilme, kronik otore ve timpanik membranın perforasyonuna sebep olabileceği için sık tercih edilen bir yöntem değildir. PSD’de frontal ve sfenoid sinüslerde hipoplazi/aplazi de sık görülen başka bir sorundur. Yaklaşık %18 hastada ise nazal poliplere rastlanmaktadır. Topikal steroid kullanımının etkisi tam bilinmemekle beraber, tekrarlayan rinosinüzit tanısı alan hastalarda faydası olduğu düşünülmekte olup uygun olgularda tercih edilebilir. Medikal tedaviye dirençli sinüzitler nadir görülse de bazen cerrahi işlem de gerektirebilmektedir. Sonuç olarak PSD tanılı hastaların kulak-burun-boğaz sorunları açısından da takibi oldukça önemlidir (56).

PSD hastalarında görülen başka bir hastalıksa obstrüktif uyku apnesidir. Genellikle patogenezinde mukosilyer atılımın bozulmasına sekonder ortaya çıkan adenotonsiller hipertrofi ve/veya kronik sinüzit nedeniyle üst havayollarında oluşan obstrüksiyon ve mukus artışı/temizlenememesi yer almaktadır (57). Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı’nda yapılan bir çalışmada, PSD hastalarında, polisomnografik değerlendirme ile saptanan obstrüktif uyku apnesi olan hasta sayısının kontrol grubuna göre daha çok olduğu saptanmıştır (58).

PSD’de diğer hastalıklarda ve hatta sağlıklı çocuklarda da olduğu gibi beslenme çok önemli bir yere sahiptir. Beslenme bozukluğu ve gastroözefageal reflü PSD’nin seyrini kötüleştirdiği için beslenme takibi ve düzenlenmesi ile

gastroenterolojik patolojiler açısından gerekli düzenlenmelerin yapılması da PSD hastalarında önemlidir.

Akciğer kaynaklı sorunların çözümünde en son düşünülmesi gereken ve en radikal tedavi yöntemleri ise; lobektomi ve akciğer naklidir(59). Cerrahinin zorluklarının yanında nakil başarılarında istenen düzeyde olmaması nedeniyle en son tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkar. Ek olarak çocuk yaş grubunda bu tedavi yöntemlerinin uzun süreli etkilerini bildiren yeterli sayıda çalışma henüz yok olsa da çocukların daha iyi tolere edebileceği düşünülmektedir (60).

PSD patogenezi gereği multisistemik bir hastalıktır. Akciğer bulguları dışında da birçok sistemde sorun oluşturabilmektedir. Bunların başında ürogenital sistemde en sık rastlanan sorunların başlıcaları; erkeklerde infertilite, kadınlarda ise ektopik gebeliktir (61). Ayrıca hastalara eşlik eden diğer problemler; konjenital kalp hastalıkları, polikistik böbrek, karaciğer hastalıkları, hidrosefali, özofagus atrezisi vs. olarak sıralanabilir. Bu nedenle hastaların takibinde multisistemik yaklaşım önem arz etmektedir.

2.7.5 Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Sft, akciğer fonksiyon bozukluklarını ve bozukluğun şiddetini saptamak, hastalığın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve hastalığın progresyonunu izlemek için kullanılan yöntemlerdir. Spirometri, vücut pletismografisi ile havayolu direnci ve geçirgenliğinin ölçümü, DLCO, LCI, bronş provokasyon testleri, zorlu osilasyon tekniği ve bunun bir çeşidi olan IOS, solunum fonksiyon testleri arasında en çok kullanılanları olarak listelenebilir (61). Aşağıda bizimde çalışmamızda kullanılacak olan IOS, LCI ve spirometriden detaylı olarak bahsedilmiştir.

2.7.5.1 Spirometri

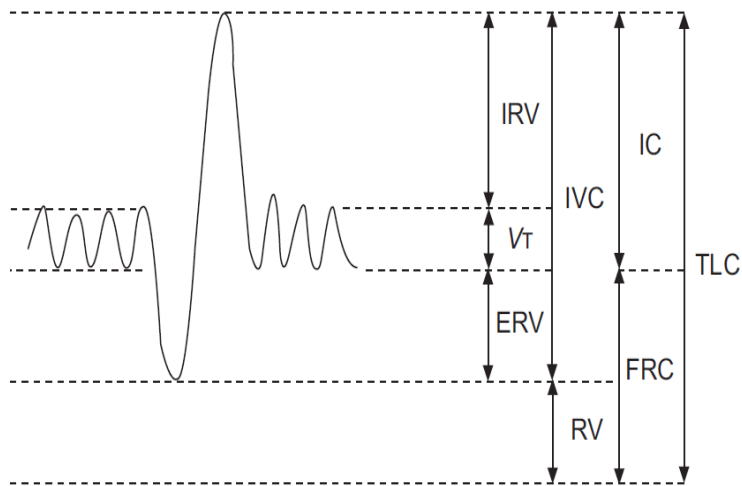
Solunum fonksiyon testlerinden en çok kullanılanı ve bilinenidir. Yöntem, bireyin zorlu inspirasyon ve ekshalasyonları ile havayolu ve akciğer hacimlerinin ölçümü esasına dayanır (62). Spirometri hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalıklarının tanısını koymada ve takibinde kullanılabilir. Kontraendikasyonları ise; nedeni bilinmeyen hemoptizi, pnömotoraks, yeni yapılmış göz, torasik veya abdominal cerrahi sonrası, labil kardiyak durum, anevrizma varlığı

veya uygulamanın zorluğu nedeniyle uyum eksikliği ve efor gerektirmesi nedeniyle testi yapamayan hasta grubudur (63).

Spirometri ile ölçülen tek bölümlere volüm (V), birden fazla bölüme ise kapasite (C) denir. Akciğer fonksiyonları 4 hacimde değerlendirilir. İstirahat halindeyken alınan hava hacmine; tidal volüm (VT), normal bir inspirasyondan sonra zorlu bir inspirasyonla çekilebilen hava hacmine; inspiratuar rezerv volüm (IRV), normal bir inspirasyondan sonra çıkartılan hava hacmine; ekspiratuar rezerv volüm (ERV) ve zorlu ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan hava hacmine; rezidüel volüm denir (RV).

4 hacmin toplamı total akciğer kapasitesi (TLC)'ni oluşturur (64). Spirometriyle, RV belirlenemez ve bu sebeple de TLC net olarak bilinemez (61).

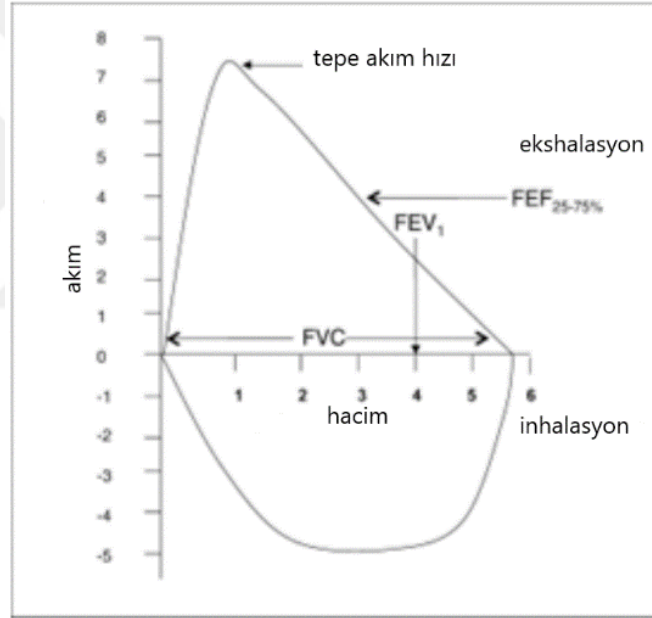
Vital kapasite (VC); zorlu bir inspiryumdan sonra zorlu bir ekspiryum ile çıkartılan hava hacmine denir (IC+ERV) (Şekil 12.). Zorlu vital kapasite (FVC) ise; yapılabilen en yüksek inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiryum ile çıkartılan hava hacmine denir. Sağlıklı kişiler, akciğer hacimlerinin 80%'ini altı saniye ve daha altındaki sürelerde boşaltabilir ancak obstrüktif akciğer patolojileri olan bireylerde bu süre uzayabilmektedir. Bu nedenle spirometriyle ölçülen FVC değeri, obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde azalmış olarak saptanır (61).



Şekil 13. Akciğer hacim ve kapasiteleri (65)

Spirometri verileri, havayollarının esneklik ve direncine, uygulanan ekspiryum kuvvetine bağlı olarak değişir. Hastanın testi doğru şekilde yapması da sonuçları etkiler. Bu nednele testte doğru sonuçlar elde edilebilmesi için iyi bir akciğer yanında hasta uyumu da gerekmektedir.

Spirometri uygulanırken hastadan; hızlı ve güçlü bir inspiryumun ardından, total akciğer hacmi düzeyinde maksimum hız ve kuvvette ekspirasyon yapması istenir.



şekil 14. Spirometri ile ölçülebilen parametrelerin sağlıklı bir kişide olması gerektiği şekli ile gösterilişi.

Uygun zorlu ekspirasyon ile VC, zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon hacmi (FEV), ilk bir saniyede yapılan zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1), zorlu ekspirasyon akım hızı (FEF, FEF %25-75), tepe akım hızı (PEF) gibi değerler ölçülebilir (şekil 13).

VC, akciğerlerde değişimi sağlanabilen hava hacmine denir. Rezidüel volümden (RV) itibaren inspire edilebilen en fazla hava hacmi ya da TLC'ne ulaşıldıktan sonra ekspire edilebilen en fazla hava hacmi olarak adlandırılmaktadır (66).

Birinci saniyeye dek yapılan zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1); hızlı ve derin bir inspiryumu takiben yapılan zorlu ve hızlı bir ekspiryum ile birinci saniyeye dek çıkarılan hava hacmidir. Ve bu değer, özellikle, büyük havayollarına dair fikir verir (67). Rutinde en çok kullanılan değerlerden biri olan FEV1; obstrüktif hastalıklarda azalırken restriktif hastalıklarda da FVC'nin azalmasına bağlı olarak azalmış olarak görülür. Bu orantılı azalmada restriktif hastalıklarda FEV1/FVC değerinin normal kalmasını sağlar. Obstrüksiyonda ise bu beklenmez. Bu nedenle FEV1/FVC obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarını ayırmak için kullanılabilir.

Zorlu Ekspiratuvar Akım (FEF), FVC ölçümü yapılırken belirli anlarda ölçülen maksimum ekspiratuvar akım olarak tanımlanır. Bunun içinse sıklıkla, zorlu vital kapasitenin %25'inin (FEF %25), %50'sinin (FEF %50), %75'inin (FEF %75) ekspire edildiği anlardaki akım değerleri kullanılır. Normal bireylerde, bu anlarda, akım hızı, hacimle doğru orantılı olarak lineer bir azalma gösterir. Ancak periferik havayolları obstrüksiyonu olan hastalarda ise eğri eğilimli bir şekil alır (68).

FEF%25-%75, FVC hareketinin %25 ile %75'i arasında kalan kısımdaki akımı gösterir ve efordan bağımsız şekilde küçük havayollarını FEV1'den daha iyi gösteren bir değer olarak kabul edilmiştir. Obstrüktif hastalıkların erken dönemlerinde FEV1 ve FVC normal saptanabilirken FEF%25-%75 değerinde düşme görülebilir (69).

Tepe akım hızı (PEF), FVC oluşumu sırasında ölçülen en yüksek ekspiratuvar akım hızı olarak tanımlanır. Hastanın eforuna, kooperasyonuna ve akciğer volümüne bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu parametre daha çok astım tanısı koymak ve tedavisini değerlendirilmek için kullanılır (70).

Spirometri, yüksek hasta uyumu gerektiren bir solunum fonksiyon testidir. Doğru sonuçlar alınması için hastanın, testi yapan kişinin isteklerine uyarak nefes alıp vermesi gerekir. Bu durum testin, çocukluk yaş grubunda yapılmasını zorlaştıran esas sorundur. Ek olarak testi yapmadan önce hasta mutlaka dinlendirilmeli, rahat elbiseler giymesi önerilmeli, 2 saat öncesine dek yemek yememesi istenmelidir. Eğer hasta testi

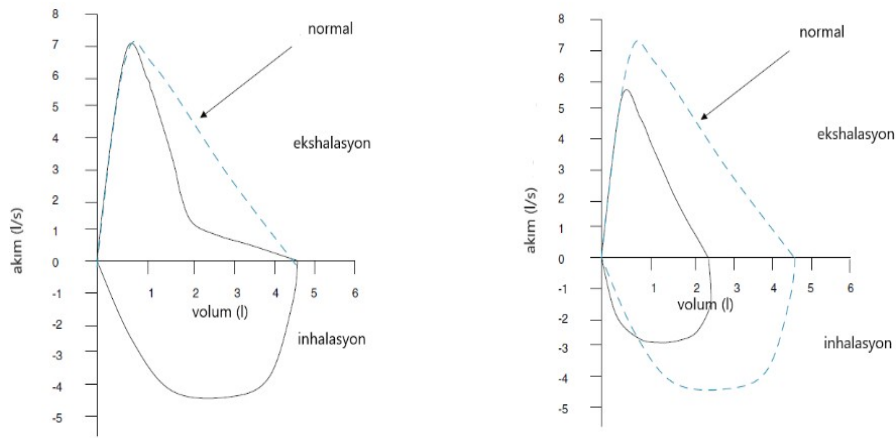
ilk defa yapıyorsa hastaya nasıl nefes alıp vereceği test öncesinde hasta anlayana kadar uygun bir şekilde anlatılmalı hatta örnek gösterilmelidir. Test, cihazın kalibrasyonu yapıldıktan sonra hastaya burun mandalı takılarak steril ağızlık yerleştirildikten sonra kaçak olup olmadığı kontrol edildikten sonra yapılmalıdır. Ağızlığın diş ve dil kullanılmadan, dudaklar ile tam olarak kapatıldığı teyit edilmelidir. Test mümkünse hastanın sırtı düz şekilde iken ve oturur pozisyonda yapılmalıdır. Ayrıca steril filtre ve ağızlık seçimleri, kişisel hijyen ile cihaz hijyenine dikkat edilmesine de dikkat edilmelidir.

Test başladığında, hastadan 4-5 defa normal nefes alması istenir, ardından alabildiği kadar derin bir nefes alarak hiç beklemeden hızlı ve kuvvetli bir şekilde nefesini vermesi istenir. Hasta maksimum ekspirasyonu akciğerler boşalana kadar sürdürmelidir. Doğru sonuçlar ölçülebilmesi için test esnasında hasta öksürmemeli, ekspirasyon en az altı saniye sürmeli ve en az bir saniye plato çizmelidir. Yeterli sürede nefes verdikten sonra hastadan tekrar derin ve hızlı bir nefes alması istenir ve test sonlandırılır. Hasta kooperasyonunu arttırmak ve daha verimli sonuçlar elde edebilmek amacıyla her hastadan mümkünse en az üç test yapılması istenir. Kooperasyon yetersiz ise uygun ölçümler sağlanana dek test tekrarlanabilir ancak burada hastanın eforunun düşüp düşmemesi iyi gözlemlenmelidir. 8 kez yapılmasına rağmen istenilen sonuç alınamaz ve/veya hasta yorulursa testin sonlandırılması önerilir (71).

Testin kabul edilebilir olması için; test başlangıcı iyi olmalı ($PEF < 0.12$ sn), artefakt olmamalı, ekspirasyon süresi en az 6 s. olmalı ve en az 1 sn. de plato çizmelidir. Ek olarak FVC ve FEV1 arasında 150 ml'den fazla fark olmamalıdır. FVC 1 litreden az ise bu fark 100 ml olana dek kabul edilebilir. Testin doğruluğu ayrıca cihazın gösterdiği normal solunum eğrileri grafinden de değerlendirilebilir. Bu şartlar altında yapılan testlerden en iyi FEV1 ve FVC değerlerine sahip olan test sonucu değerlendirmeye alınır (71). Test sonucunda obstrüksiyon bulguları saptanırsa hastaya, bronkodilatör bir ajan verildikten sonra reversibilite testi yapılarak sonuç tekrar değerlendirilebilir.

Testin sonuçları, spirogramda iki ayrı yere bakılarak değerlendirilir. Bunlar; testin akım-volüm-zaman eğrisini içeren grafik ve parametrelerin değerlerinin yazıldığı bölümdür. Spirometride bakılacak bölümlerden olan akım-volüm ve zaman eğrisinin üst kısmı ekspirasyon fazı ile intratorasik solunum yollarını (trakeanın proksimali ve ana

bronşlar) yansıtır. Eksenin altında kalan kısmı ise inspiryum fazını gösterir ve ekstratorasik solunum yollarını (farenks, larenks, trakeanın distali) yansıtır (Şekil 15). Testin, sağlıklı bir bireyde, düzgün şekilde yapılması halinde, iki eğrinin birbirini tamamlaması ve konveks bir şekil oluşturması beklenir ve beklenen şekil cihaz tarafından da gösterilir. İntratorasik obstrüksiyonlarda üstteki eğri konkavlaşırken, ekstratorasik obstrüksiyonlarda alttaki eğri düzleşir. Spirometride eğim grafiği bu şekilde yorumlanır.



Şekil 15. Obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarının sırasıyla akım-volüm-zaman eğrisindeki görünüşleri ve arka planda normal eğrinin görünümü

Obstrüktif akciğer hastalıkları FEV1/FVC oranının 70%'den küçük olması olarak tanımlanır (72). FEV1 değeri 80-60% ise obstrüksiyon hafif, 60-40% arasında ise orta, <40% ise ağır olarak tanımlanır. FEV1/FVC değerinin sınırda olduğu durumlarda obstrüksiyonu gösteren bir diğer önemli parametre olan FEF%25-%75'e bakılır. Bu değerdeki azalma yine obstrüksiyon lehine değerlendirilir ve FEV1/FVC'den daha önce kötüleşebilir. Ek olarak obstrüksiyon durumlarında akım-volüm-zaman eğrisinin ekspirasyonu anlatan kısmında konkavlaşma olur. Obstrüksiyonun erken dönemlerinde, (küçük havayollarında obstrüksiyonda) grafiğin son bölümünde ekspiryum akımında bir yavaşlama gözlemlenebilir (70).

Restriktif akciğer hastalıklarında TLC değerinin düşmesi önemli bir bulguyken mikst akciğer hastalıklarında ise hem FEV1/FVC oranı düşmüş, hem TLC azalmış

olarak görülür (Şekil 13). Akciğer hastalıklarında solunum fonksiyon testlerindeki değişiklikler Tablo 6’da özetlenmiştir (70).

Tablo 6. Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri ve Solunum fonksiyon bozukluklarında beklenen değerler

Parametre	Normal değer	Obstrüktif Tip	Restriktif Tip	Miks Tip
FEV1	>80%	Azalmış	Normal / Azalmış	Azalmış
FVC	>80%	Normal / Azalmış	Azalmış	Azalmış
FEV1/ FVC	>80%	Azalmış	Normal	Azalmış
TLC	80-120	Normal / Artmış	Azalmış	Azalmış
RV	75-120	Artmış	Azalmış	Azalmış

Bu test ile akciğer volüm ve kapasitelerinin değerlendirilmesine ek, bronkodilatöre yanıt (reversibilite testi) ve bronkokonstriktüre yanıt (bronş provokasyon testi) ile bronş duyarlılığı da değerlendirilebilir. Bu testte de nebülize bronkodilatör sonrası FEV1 değerinde 12%’lik artış veya FEV1 değerinin normal aralıktaki değerine dönmesi reversibilite testinin pozitif olduğunu gösterir ve havayolları patolojisi olduğu söylenebilir.

Solunum fonksiyon testi normal olan ve solunum sistemi hastalığı düşündürecek şikayetleri olan hastalara ise bronş provokasyon testi yapılabilir. Bronkokonstrüktörler ile FEV1 değerinde 20%’lik düşme sağlanır ve ardından bronkodilatör verilerek FEV1 değeri tekrar ölçülür. Bronş provokasyon testi, obstrüktif akciğer hastalıklarının dışlanması için değerli bir yöntemdir. Ancak çocukluk yaş grubunda uygulamanın tehlikesi ve zorluklarından dolayı sık tercih edilen bir yöntem değildir.

PSD tanılı hastalarda en sık yapılan ve en değerli testlerden biri olan spirometri testi ile hastalığın seyri, tedavi yanıtı gibi birçok önemli bilgi elde edilir. Ancak

spirometri parametrelerinin; etkilenen loblar, semptomların başlangıç süresi, hastalığın ciddiyeti ve/veya sık hastalanma ile birliktelik göstermeyebileceği de akılda tutulmalıdır (72).

2.7.5.2 İmpulse Osilometri

Solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan en yeni yöntemlerden birisi ise zorlu osilasyon tekniği ile ölçümdür. Bu amaçla kullanılan, günümüzde iki adet zorlu osilasyon cihazı mevcuttur. Bunlar; IOS ve Tremoflo (Thorasys)'dir (73).

Bu teknik, çocuklarda, tüm solunum yollarını değerlendirmede etkin olması ve yapılması için minimal hasta uyumu gerekmesi sebepleriyle diğer solunum fonksiyon testi yöntemlerine göre avantajlı görünmektedir. Ancak yeterli sayıda çalışma olmaması, gruplara göre normal değerlerin netleşmemesi, sonuçların değerlendirilmesinde güçlüklerle yol açmaktadır. (74).

Bu tekniklerden en çok kullanılanı ise IOS'tur. Minimal hasta uyumu ile yapılabilen bu test; cihazdan gönderilen ses dalgalarının havayollarındaki yansımasını değerlendirerek, havayolunun rezistans ve reaktans değerlerini ölçerek akciğer fonksiyonlarını değerlendirir. Spirometri gibi noninvazif bir testtir. Diğer solunum fonksiyon testleri ile kombine şekilde veya spirometrinin yapılamadığı hasta grubunda alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir (75).

IOS testinin bir diğer avantajıda efor gerektirmemesidir. Tidal hacimlerde soluk alıp-verme ile cihazın değerlendirme yapıyor olması efor kapasitesi düşen hasta gruplarında da kolaylıkla testin yapılabilmesini sağlar. Bu yönü ile de spirometrinin yapılamadığı bazı hasta gruplarında da kullanılabilir.

IOS, yukarıdaki özellikleri dikkate alındığında; akciğer hastalıklarının tanısına yardımcı, hastalığın ciddiyetinin, seyrinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, küçük havayollarındaki obstrüksiyonu ve havayollarındaki direnci göstermede oldukça faydalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (75).

Bu teknik ilk olarak 1956'da Dubois ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İki zorlu osilasyon yönteminden biri olan IOS ise, 1975 yılında Michaelson ve ark. tarafından geliştirilmiştir olup ve 1993 yılında Jaeger Toennies tarafından da ilk kez

cihaz üretime geçirilmiştir (6). IOS cihazı, havayollarını değerlendirmek için bir hoparlör vasıtasıyla oluşturulan, havayollarında ilerleyen, belli bir frekansta ses dalgası kullanır. Bu nedenle testin gerçekleşmesi için hastanın sadece tidal solunumuna devam etmesi yeterlidir. Tidal solunumuna devam eden hasta solunumuna, IOS aracılığı ile küçük basınçlı ve multipl frekansta, hastanın soluk alıp vermesini etkilemeyecek ses dalgaları eklenir. Bu teknikteki ses dalgaları, tek veya çoklu frekansta olabilir. Spontan solunum üzerine eklenen ses dalgaları basınç ve akım çevirici yazılımlar vasıtasıyla analiz edilir. Analiz sonucunda amplitüd ve faz farkları ölçülerek solunum sisteminin empedansı belirlenir. Belirlenen değerler sayesinde solunum sistemindeki hem proksimal hem de distal havayollarının obstrüksiyon derecesi belirlenebilir (76). Çapı 4 mm'den büyük havayollarını değerlendirirken yüksek, çapı 2mm'den küçük havayollarını değerlendirirken ise düşük frekanslar kullanılır.

IOS tarafından oluşturulan dalgalar, ağızdan itibaren tüm havayolu boyunca hastanın istirahatteki soluk alıp-vermesine eklenerek ilerler. Bu cihaz ile ölçülen değerler; rezistans (Rrs), reaktans (Xrs) (5Hz, 10 Hz, 15Hz, 20 Hz frekanslarda), empedans (Z), rezonans frekansı (Fres) ve reaktans alanı (AX) olarak isimlendirilir (76).

Rezistans (Rrs); basınç dalgasının bir alanda iletilmesi ve ilerlediği yerin gerilmesi için gerekli enerji olarak tanımlanır. Akciğerlerde bu tüm havayoludur. Yani bu değer IOS için; orofarenks, larenks, trakea, trakea sonrası alveollere dek uzanan havayolları ve göğüs duvarı dokusunun rezistansını içerir. Birim olarak ise cmH₂O(L/s) veya Kpa(L/s) kullanılır (75). Üstte de bahsedildiği üzere küçük havayollarının ölçümünde düşük frekanslar kullanılır. Yani 5 Hz'deki rezistans (R5) distal havayollarını da kapsayacak şekilde tüm havayollarının rezistansını yansıtırken 20 Hz'deki rezistans (R20) büyük havayollarının rezistansını göstermektedir. R5 ile R20 değeri arasındaki fark ise yine küçük havayollarındaki rezistans hakkında bilgi verir. Bu nicelik, yaş küçüldükçe azalır. Havayollarında daralma olduğunda ise lümenin ses dalgasının iletimi azalacağı için rezistans artışı beklenir. Ancak küçük havayolu darlıklarında R5 artışı beklenirken, büyük havayolu darlıklarında R5 ve R20 eşit oranda artmaktadır (77).

Reaktans (Xrs); basınç dalgalarının iletildiği lümenin genişleyebilme kuvveti olarak tanımlanır. Düşük frekanslı ses dalgalarının ulaşabildiği küçük havayollarında en

yüksektir. Birim olarak yine cmH₂O(L/s) ve Kpa(L/s) kullanılır. Reaktans, akciğerin elastisitesini azaltan durumlarda (fibrozis vb.) azalır (75).

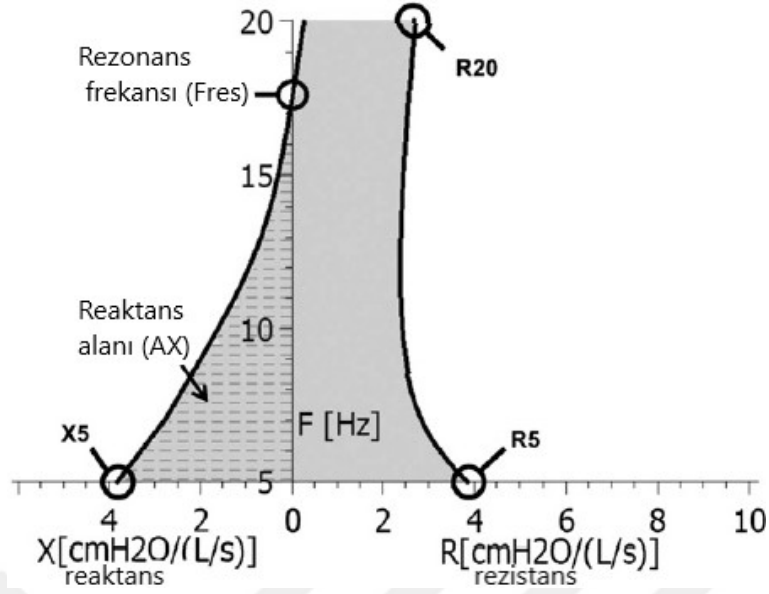
Empedans (Z); rezistans ve reaktansın toplamı ile oluşan değerdir (75).

Rezonans frekansı (Fres); Kapasitans ve inertansın eşitlendiği, reaktansın sıfırlandığı değerdir. Bu değer, düşük ve yüksek frekanslı reaktansın ayrımında kullanılır. Normal aralığı 6 Hz ve 11 Hz arasındadır. Fres değeri yaş arttıkça azalır ancak obstrüktif ve/veya restriktif hastalıklarda ise yükselir (78).

Düşük frekanslarda; akciğer pasif olarak gerilmekte ve kompliyans yüksek, elastik geridönüş az ve reaktans düşük ölçülmektedir. Frekans arttırılırsa akciğerler pasif gerilimden aktife geçer. Fres değerindeyken akciğerin elastik özelliği (kapasitans ile tanımlanır ve genişlemeyi belirtir) baskın olur, Fres değeri üzerinde gerilme özelliği baskınlaşır (inertans ile tanımlanır). Bu nedenle; yüksek frekanstaki dalgalar büyük havayollarına kadar ulaşabilirken, düşük frekanslı dalgalar akciğerlerin distaline kadar ilerleyebilir (78).

Reaktans alanı (AX, Goldman üçgeni); 5 Hz. ilw Fres arasındaki değerde respiratuar reaktans enerjisini yansıtır ve respiratuar kompliyans ile ilgili bilgi verir. Normal AX değeri 0.33'ten düşük olmalıdır. Distal havayolları hakkında bilgi verir ve darlık arttıkça yükselir (79).

IOS testinde Goldman grafiği ile R, X, Fres., AX verileri değerlendirilir (Şekil 16) (76).



Şekil 16. R, X, Fres., AX verilerinin gösterildiği Goldman grafiği

Koherans; IOS'un hastaya uygun şekilde yapılıp yapılmadığını değerlendirmek için kullanılan bir parametredir. 0 ile 1 arasında sonuçlanır. Değer akciğerlere giren hava ve geri yansıyan basıncın karşılaştırmasına ile ölçülen bir empedans değeridir. Teste uygun denilebilmesi için 5 Hz. de ölçümün 0,8 - 1 cm H₂O, 20 Hz'te ise 0.9 - 1 arasında sonuçlanması gerekir. Ancak bahsedilen değerler yetişkinler için tanımlanmış olup, çocuklar için referans değerler henüz yoktur. Öksürme, yutkunma, nefes tutma gibi testi bozacak hallerde koherans değeri istenen aralıkta sonuçlanmaz ve test tekrarı gerekir (76).

Yukarıda bahsedilen tanımlamalar, kısaltmalar ve normal değerler tablo-7'de özetlenmiştir (80).

Tablo 7. İmpulse osilometri parametreleri için kullanılan tanımlamalar, kısaltmalar ve normal değerler

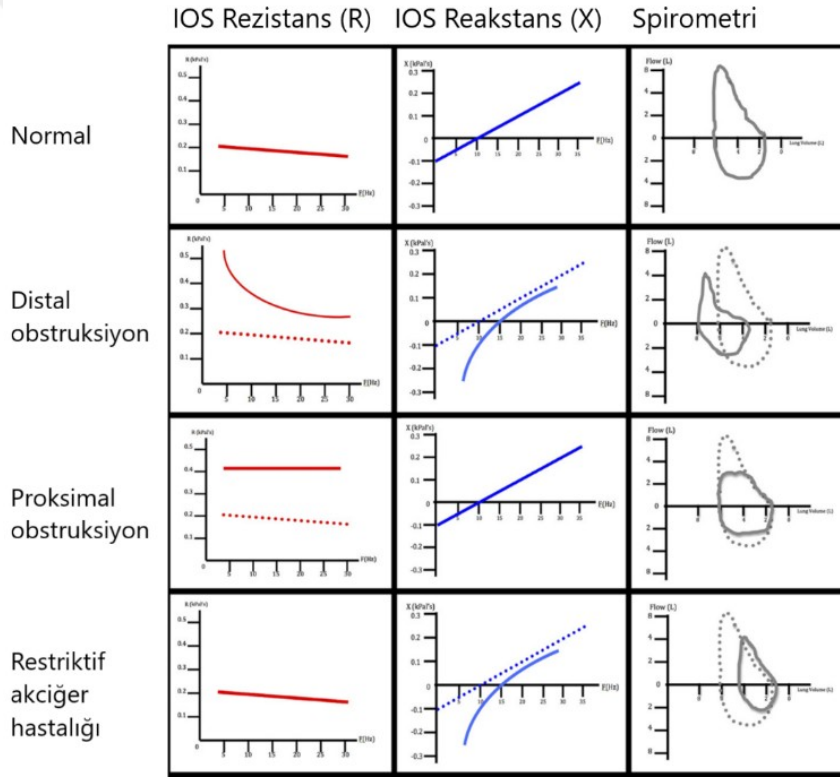
IOS parametreleri	Simge	Tanımlama	Referans değer
Respiratuar empedans	Zrs	Empedans: rezistans + reaktans	
Respiratuar rezistans	Rrs	Havayolu, doku, göğüs duvarı rezistansı	
	R5	5 Hz. frekansındaki rezistans: proksimal ve distal havayollarının rezistansı	Tahmini değer 150%'sinden az olması normal
	R20	20 Hz. frekansındaki rezistans: proksimal havayollarının rezistansı	Tahmini değer 150%'sinden az olması normal
	R5-R20	R5 değeri – R20 değeri: küçük havayollarının rezistansı	
Respiratuar reaktans	Xrs	Havayollarının ve akciğer dokusunun elastik özelliği	
	X5	5 Hz. frekansındaki reaktans	Tahmini değer 150%'sinden fazla olması anormal
Rezonans frekansı	Fres	Reaktansın sıfırlandığı frekans	Çocuklar için <20-25 Hz: normal >25 Hz: anormal
Reaktans alanı	AX	Fres ve X5 arasındaki eğri altında kalan alan	
Koherans	CO	Kalite kontrol indikatörü	
	CO 5	5 Hz. frekansındaki koherans	0.7-0.9 değerleri arası
	CO 20	20 Hz. frekansındaki koherans	0.9-1.0 değerleri arası

Anlatılan değerlerin ölçüldüğü Vyntus IOS sistemine sahip cihaz; başlık, rezistör, pnömotakograf, basınç ve akım iletkeni ile bu parçalardan gelen bilgileri işleyebilecek yazılıma sahip bir sistemden oluşmaktadır. Ölçüm başlığının osilasyonları üreten hoparlöre sahip bir kolu adaptöre bağlıyken diğer kolu ise pnömotakografa bağlıdır. Pnömotakografa bağlı kol, hastanın tidal solunuma eklenen, cihaza ait osilatuar sinyallerin basınç ve akım toplamalarını ölçer (78). Ancak teste başlanmadan önce, IOS sisteminde önerdiği şekilde, 3 litre hacimli bir aparat ile kalibrasyon yapılması gerekir.

Test, birey rahat ve dik oturur pozisyonda tidal solunumu yaparken uygulanır. Sistemin dışına hava kaçaklarına engellemek için gereken hususlar; hastanın burnu uygun bir şekilde kapatılmalı, yanaklar her iki yandan içe doğru sıkılmalı, dudaklar ile ağızlık tam olarak kavranmalıdır (76). Yanaklar desteklenmezse, R20 değerinin daha düşük sonuçlanabileceği akılda tutulmalıdır. Ek olarak dilin pozisyonuna göre ve yutkunma öksürme vb. ile de testin sonuçlarının deęișeceęi testi yapan kişiye anlatılmalıdır. Hijyen amacı ile pnömotakograf ve ağızlık arasına bakteri filtresi kullanılabilir ancak ölü boşluğu arttırarak rezistans değerini bir miktar arttırabileceği unutulmamalıdır. Bunun dışında el hijyeninin sağlanması, iki farklı kişiye test yapılacaksa testler arasında en az 5 dk aralık olması ve odanın yeterli havalandırılmasına dikkat edilmesi gereklidir. Ağızlık hastanın kavrama şekline uygun olarak oval veya dairesel şekilli olabilir. Tüm bunlar dikkate alınarak, yaklaşık 20-90 sn. süren test 3 ila 5 kez tekrarlanır. Bu sürede 120 ila 150 ses impulsu akciğerlere iletilmiș olur. Cihaz tarafından 5 Hz ile 20 Hz arasındaki frekanslarda rezistans ve reaktans değerleri hesaplanır. Reversibilite değerlendirilecek ise bronkodilatör uygulandıktan 15 dakika sonra test tekrarlanabilir. Testin en önemli avantajlarından biride pnömotografa bağlı bir adaptörün endotrakeal tüpe bağlanması sayesinde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda dahi uygulanabilmesidir (81).

IOS'un diğer testlere bir diğer önemli üstünlüğü de diğer testleri yapmakta güçlük yașayan küçük yaș gruplarında uygulanabilir olmasıdır. IOS tekniği için herhangi bir yaș aralığı yoktur. Ağızını uygun şekilde konumlandırabilecek her çocukta test uygulanabilir. IOS, solunum eforu gerektirmeyen bir testtir. Bu nedenle spirometri gibi solunum eforu gerektiren testlerin yapılamadığı hastalara da (kalp yetmezliği, ileri derece akciğer yetmezliği vb.) rahatlıkla uygulanabilir (82).

IOS testi yapıldıktan sonra alınan sonuçlar ayrı ayrı incelenir. Astım gibi distal obstrüksiyona yol açan hastalıklarda rezistans artarken reaktans azalmaktadır. Proksimal havayollarındaki obstrüksiyonlar ise rezistansta artışa neden olurken, reaktanstaki ya değişikliğe neden olmaz ya da az miktarda bir azalmaya neden olurlar. Restriktif akciğer hastalıklarında, akciğerin elastik rekoil yeteneği azalacağı için reaktanstaki azalma görülür ancak rezistansta değişiklik beklenmez. Bu durumun nedeni havayollarının yarıçapının değişmemesidir. Akciğer hastalıklarına bağlı IOS'deki değişimler şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil 17. Normal, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığında IOS ve spirometri grafiklerinin karşılaştırılması (83).

IOS tekniği, gelişmeye açık ve avantajları ile göz önüne çıksa da diğer yöntemler gibi dezavantajları da olan bir yöntemdir. Diğer testlerle kıyaslanmaksızın kendine ait dezavantajı; az da olsa hasta uyumuna ihtiyaç duyuyor olmasıdır. Bunun yanında diğer testler ile kıyaslandığında ise; henüz her yaş, cins, ırk, hastalık vb. değişkenler için yeterince veri olmaması nedeniyle değerlendirmenin klinisyen açısından zor olması ve restriktif akciğer hastalıkları hakkında yeterli bilgi vermemesi dezavantaj olarak sayılabilir.

2.7.5.3 Akciğer Klirens Testi

Büyük havayolu obstrüksiyonlarının ekspiratuar akımının ve volümünün değerlendirilmesinde genellikle spirometri kullanılmaktadır. Ancak spirometri küçük havayolları total solunum yolu direncinin küçük bir kısmını oluşturduğundan kistik fibrozis gibi bazı hastalıkların erken evresi veya hafif astım gibi periferik havayollarını etkileyen durumlarda normal sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle periferik havayollarındaki ve küçük havayollarındaki değişimin gösterilmesi için akciğer temizleme indeksi (lung clearance index: LCI) geliştirilmiştir.

Akciğer Temizleme İndeksi 1952 yılında Becklake (84) tarafından tanımlanmış ve 23 sağlıklı erişkin ile 27 amfizem tanılı hastada bakılmış ve bu yöntem sayesinde hasta sayısının arttığı görülmüştür. Küçük havayolları 2 mm çaptan küçük havayolları olarak tanımlanır. Toplamda ise akciğerin büyük bir bölümünü işgal ederler ve hem ortalama akım hızları hem de toplam dirençleri büyük havayollarına göre düşüktür. Ventilasyonun dağılımı normal nefes ile solunan havanın çoklu nefes yıkama testi (MBW) kullanılarak eser gazın akciğerlerden temizlenmesiyle belirlenebilmektedir. LCI bu bölgedeki anomalilerin bu yolla saptayabilen hassas bir yöntemdir. Ayrıca LCI, akciğerde iyi ve kötü havalandan akciğer bölgeleri arasındaki spesifik ventilasyon farklarını yansıtır (ventilasyon inhomojenitesi) (85). Ventilasyon inhomojenitesinin bir indeksi olan LCI, normal soluk alıp-verme sonundaki inert gazın konsantrasyonunu $1/40$ 'ına düşürmek için gerekli toplam ekspiryum hacminin FRC'ye bölünmesi ile hesaplanır ve inspire edilen inert gazın konsantrasyonunun başlangıç konsantrasyonunu $1/40$ oranında düşüren akciğer tidal nefes sayısı olarak tanımlanır. ($FRC = \sum (V_{Texp} \times FC_{N2})_n$ ve $LCI = VCE / FRC$ formülle hesaplanmaktadır) (86-87). Ventilasyon inhomojenitesinde akciğerden inert gazın temizlenmesi azalacağından LCI artar. İnert

gaz olarak %100 oksijen kullanılarak nitrojen (N₂) ve ayrıca alınan ve atılamayan argon, helyum (He), metan ve %4 sülfür heksaflorür (SF₆) kullanılabilir. On beş kilogramın üstünde genellikle %100 oksijen kullanılarak çoklu nefes yıkama yöntemi uygulanmasına karşılık, 15 kilogramın altında %100 oksijen vermek hipokarbiye neden olacağından %4 sülfür heksaflorür (SF₆) ile LCI yapmak daha uygundur.

Tablo 8: Fuchs ve ark. Yaptığı Çalışmada Saptanan LCI Normal Değerleri

	Hannover (n = 22)	Innsbruck (n = 22)	Δ (95% CI)
Age (years)	12.1 (3.4, 6.6–18.7)	12.2 (4.5, 5.3–20.3)	–2.36; 2.61
Males:females (n)	6:16	7:15	
Weight (kg)	43.6 (15.3, 22.0–74.7)	43.4 (19.2, 16.3–79.0)	–10.37; 10.94
Height (cm)	151.9 (16.9, 121.5–177.7)	147.8 (22.4, 108.5–184.1)	–8.05; 16.33
BMI	18.2 (3.1, 14.1–23.7)	18.7 (3.8, 13.6–27)	–2.55; 1.71
FRC (Lit)	1.79 (0.7, 0.85–3.68)	1.69 (0.8, 0.57–3.68)	–0.36; 0.55
LCI	6.13 (0.3, 5.57–6.64)	6.27 (0.5, 5.36–7.06)	–0.37; 0.09

Avantajları; zorlu solunum manevraları gerektirmemesi (88) iken hasta uyumu gerektirmesi ve IOS’a göre uzun sürmesi ise dezavantajı olarak sayılabilir. IOS ve spirometriye oranla uzun sürüyor olması nedeniyle geliştirilen MBW (multiple breath washout) yönteminin yanında SBW (single breath washout) yöntemide mevcuttur ancak henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır (91).

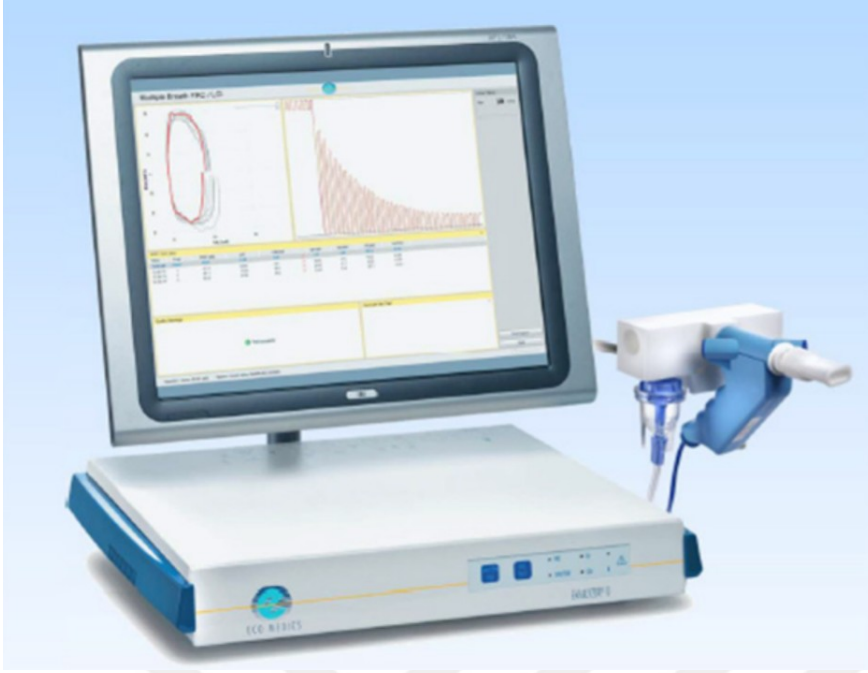
>6 yaşta; yaşa, cinsiyete ve boya göre normal aralıklar değişmektedir. Bir diğer dezavantajı ise akciğer perfüzyonunu değerlendirmede kullanılamıyor oluşudur.

Distal havayolu ve küçük havayollarının ölçümünde LCI ölçümü sırasında Sacin ve Scond ölçümü de yapılır. Scond daha çok distal havayolu, Sacin ise küçük havayolu ventilasyon inhomojenitesini göstermektedir. Sacin özellikle astımda, kronik obstrüktif akciğer hastalığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (89). Kötü kontrollü astımda Scond ve Sacin artmaktadır (90).

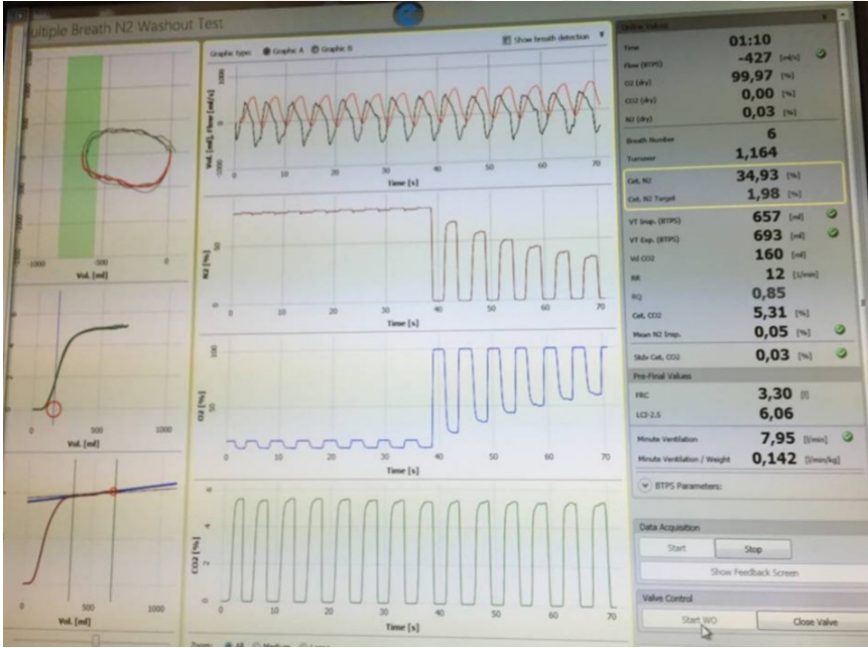
Uygulama, diğer testlere benzer şekilde yeterli steril koşullar altında, hava kaçakları engellenerek ve hasta doğru pozisyonda dururken yapılır.

İnert gazın inspiryum ve ekspiryum konsantrasyonları arasındaki eğri, yıkama sonunda %2'den az olursa testin doğru yapıldığı düşünülür. Bu sırada N2 miktarı sabittir, oksijen ise azalır artar. Buraya kadarki bölüm, yıkama bölümü olarak kabul edilir. Hasta önce tidal nefes alır-verir ve uygun nefes alır-verdiği birkaç tidal soluktan sonra hastaya cihaz tarafından %100 oksijen verilir. Bu sırada hasta yine tidal nefes almaya devam eder ve N2 azalmaya başlarken oksijen hızla yükselir. Bu dönem ise yıkama bölümünü oluşturur. Ekranda N2 başlangıç miktarının 1/40'ına düştüğünde hasta en az 3 nefes daha alır ve işlem cihaz tarafından sonlandırılır. Nitrojenin 1/40'a düştükten sonra tekrar yükselmesi durumunda kaçak olduğu düşünülür. Bu nedenle başlangıç konsantrasyonunun 1/40'ına düştüğü görüldükten sonra 3 tidal nefes daha gözlenmesi önemlidir.

İşlem sırasında hastanın yutkunmaması, konuşmaması ve ses çıkarmaması gerekir ve kaçak olursa işlem sonlandırılır. Her hastada en az 2 kez test yapılır ve ortalama değer hesaplanır. Her işlem arasında en az 5 dakika beklenmesi testin güvenilirliğini artırır. Her ölçüm hasta uyumuna göre değişmekle beraber yaklaşık 3-5 dakika sürer ve toplam işlem 15-30 dakikada tamamlanır. Üç kez yapılan tekrar işleminde varyasyon katsayısının %10'un altında olması istenir. Testin doğruluğu FRC'nin doğru hesaplanmasına bağlıdır. Bilgiler bilgisayar vasıtasıyla hesaplanıp ve FRC ile LCI verileri ortaya çıkar (Resim 1-2).



Resim 1: LCI Sistemi



Resim 2: LCI Testi Ekran Görüntüsü

3. GEREÇ ve YÖNTEM

“Primer silyer diskinezi tanılı hastalarda impulse osilometri, akciğer klirens testi

ve solunum fonksiyon testleri sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastanın klinik durumu ile karşılaştırılması’’ adlı çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik kurulundan onay alındı (Ek 1). Çalışma için, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde PSD tanısı almış 6-18 yaş arası, 32 hasta ve hasta çocuk polikliniğine başvuran 6-18 yaş arası, 44 sağlam çocuk alındı. Tüm hastalara yeterli bilgilendirme yapıldı, onamları alındı (Ek 2).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 6-18 yaşında olmak, PSD tanısı almış olmak, çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise akut alevlenme veya enfeksiyon varlığı olarak belirlendi. Çeşitli nedenlerle (sağlam çocuk muayenesi, okul için veya spor etkinliği için rapor alma, vs.) hasta çocuk polikliniğine başvuran ve bilinen herhangi bir kronik, inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz hastalık ve malignitesi olmayan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

PSD tanılı hastalar için hasta takip formları hazırlandı (Ek 3). Hastaların Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniği hasta takip dosyalarından doğum haftası, doğum kilosu, postnatal öyküsü, semptomları, semptom başlangıç yaşı, tanı yaşı, semptom başlangıcı ve tanı yaşı arasındaki süre, eşlik eden hastalık, anne baba arasında akraba evliliği, evde sigara kullanımı, kardeşlerde veya ailede bilinen hastalık varlığı, hastanın eski balgam kültürleri, yapılan laboratuvar tetkikleri, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi raporları, almakta olduğu tedavileri, hastanın son bir yılda hastane yatışı, son bir yılda antibiyotik kullanımı kaydedildi. Hastaya ait bilgiler; hasta takip dosyalarından veya hastane veri sisteminde bulunan doktor kayıtlarından ve ailelerden edinildi.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetleri, boyları, kiloları, boy ve kilo persentilleri, beden kitle indeksleri (BKI), kalp atış hızı, O₂ saturasyon değerleri, kalp atım hızı, fizik muayene bulguları kaydedildi. PSD tanılı hastalara, stabil oldukları dönemde ve kontrol grubu hastalarına, akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Vyntus® IOS cihazı ile IOS testleri ile ECO MEDİCS LCI cihazı ile de LCI yapıldı.

Spirometrik ölçüm, Amerikan Toraks Birliği’nin kriterlerine uygun olarak, Winspro PRO 2.8 (MIR, Italy) markalı cihazla uygulanmış olup her hastaya 3 kez tekrarlatılarak en iyi sonuç çalışmaya dahil edildi. Hastaların FEV₁ (% ve litre), FVC

(% ve litre), FEV1/FVC (% yüzde), FEF 25 (% yüzde) FEF 50 (% yüzde), FEF 75 (% yüzde), FEF 7525 (% yüzde) değerleri ölçüldü ve kaydedildi. Ölçülen değerler Türk Toraks Derneği'nin 2017 tarihli Spirometri ve Laboratuvar Standartları kılavuzunda önerilen Avrupa Kömür ve Çelik Birliği ve Avrupa Solunum Birliği'nin (ECSC/ERS) 1993 yılında yayınladıkları referans değerleriyle karşılaştırıldı. FEV1 ve FVC değerleri, referans değerlere oranlanarak, yüzdelik değer (%) üzerinden değerlendirildi. FEV1 ve FVC'nin yüzde (%) değerlerine göre hastalık şiddet sınıflandırması Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 9. Beklenen FEV1 ve FVC yüzde değerlere göre hastalık şiddeti sınıflandırması

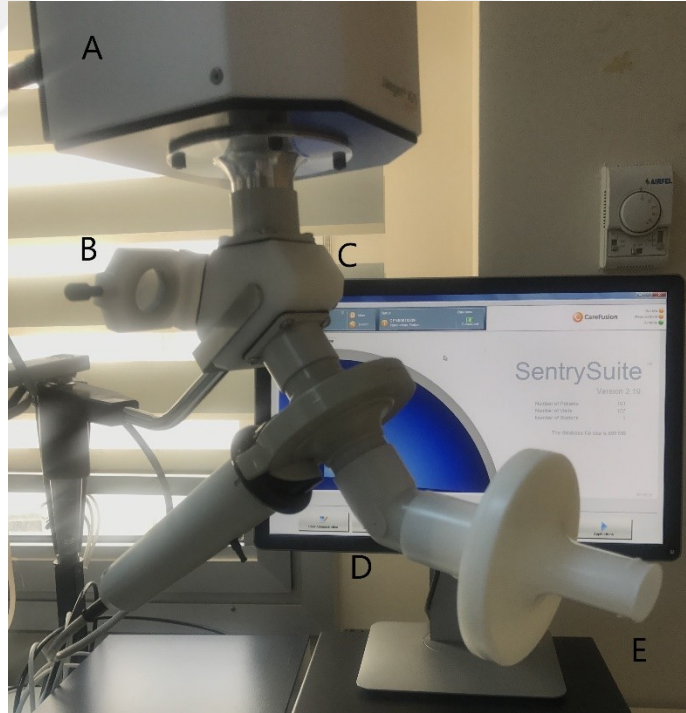
	FEV1	FVC
Normal	$\geq \%80$	$\geq \%80$
Hafif Hastalık	$\% 79-60$	$\% 79-60$
Orta Hastalık	$\%59-40$	$\%59-40$
Ağır Hastalık	$>\%40$	$>\%40$

IOS, LCI ve spirometri, bu uygulamaların eğitimini almış (Çocuk Göğüs Hastalıkları 3. Kongresi İmpulse Osilometri ve Akciğer Temizleme İndeksi Kursu ve IOS Pratik Eğitimi) iki kişi tarafından yapıldı. Vyntus® IOS Spirometri cihazının kontrol ve kalibrasyonu düzenli olarak her gün yapıldı. Cihazın temizliği, aşırı sıcak ve soğuğa maruz kalmaması, ara bağlantıların bütünlüğü düzenli olarak kontrol edildi. Ayrıca aylık olarak sağlıklı bir birey ile test yapılarak ölçümlerde fark olup olmadığı karşılaştırıldı. IOS testinde R5, R10, R15, R20, X5, X10, X15, X20, Fres., AX, D5-20, Z5 Hz değerleri, LCI'da ise FRC, LCI %2.5, LCI %5, VT/FRC, VTmean değerleri kaydedildi.

Çalışma süresince hijyen ve enfeksiyon kontrolünün sağlayacak uygun tedbirler alındı. Bu amaç ile Türk Toraks Derneği'nin Ulusal Spirometri ve Laboratuvar Standartları yayınında belirtilen önlemler ve uyarılar dikkate alındı. Testin yapıldığı esnada odada; bir hasta, testi yapan kişiler ve bir hasta yakını olup, oda içerisinde, hem testi uygulayan hem de hastanın erişimi için görünür yerde, tıbbi atık kutusu, lavabo,

havlular, alkol bazlı temizleyiciler bulunmasına dikkat edildi. Hastaların testleri peş peşe yapılacaksa iki hasta arasında en az beş dakika olmasına özen gösterildi ve oda sık sık havalandırıldı. Testi yapan kişi ve test yapılan kişiler her test öncesi ve sonrası ellerini yıkadı. Ağızlıklar her testten sonra değiştirildi. Her test sonrası cihazın yüzeyi yönergelerine uygun olarak temizlendi. Tek kullanımlık ve tekrarlayan kullanımlar sonrası kullanımın devamına uygun olmayan aparatlar uygun atık kutularına atıldı.

Hastaların performansını etkilememek adına ilk olarak efor gerektirmeyen, şekil 16.'da gösterilen IOS cihazı ile testi yapıldı. Test öncesi, cihaz kalibrasyonu, yönetmeliğine uygun şekilde yapıldı. Hasta dik ve rahat oturur durumda ve başı nötral pozisyondayken test yapıldı. Pnömotakografa her hastaya özel bakteri filtresi ve ağızlık yerleştirildi ve hastanın, ağızlığı dudakları ile tamamen kapatması sağlandı. Burun, burun mandalı ile kapatıldı, yanaklar hastanın kendisi veya başka biri tarafından her iki yandan sıkıştırıldı. Ve hava kaçağına neden olacak durumlar ekarte edildi. Bu şartlar altında bireyin tidal solunumu esnasında IOS testi cihaz yönergelerine uygun şekilde ve yeterli sayıda tekrarlandı ve veriler kaydedildi.



Resim 3. İmpulse osilometri sistemi: hoparlör (A), ekran kapağı (B), Y-adaptörü (C), pnömokomatograf (D), bakteri filtreli ağızlık (E)

İmpulse osilometri testinden sonra hastaya bir diğer minimal efor gerektiren test olan LCI yapıldı. Test hasta yine oturur ve rahat pozisyonunda, burnu burun mandalı ile

kapatılarak ve hastanın ağızlığı dudaklar ile tamamen kapatması sağlanarak yapıldı. Testten önce cihaz kalibrasyonu tamamlandı ve hastaya test anlatıldı. Test sırasında da hastanın cihazın uygun ölçüm yapabilmesini sağlayacağı şekilde tidal nefes alması için gerekli yönlendirmeler yapıldı. Testler sırasında öksürme, yutkunma vb. test sonuçlarını etkileyen hareketlerden kaçınıldı. Hijyen ve enfeksiyon yönergelerine LCI'da de dikkat edildi. Ölçümler cihazın yönergelerine uygun şekilde yapıldı, uygun sayıda tekrarlandı ve veriler kaydedildi.

LCI'dan sonra son test olarak hastaya spirometri yapıldı. Öncesinde cihazın kalibrasyonu ve hastanın uygun duruş pozisyonu ile hava kaçağını engelleyecek manevraları yapıldı. Test başladığında testi yapanlardan 4-5 defa tidal nefes alması istendi. Ardından alabildiğince derin bir nefes alıp, hiç beklemeden hızlı ve kuvvetli bir şekilde tüm ekspiryum tamamlanana dek nefes vermesi istendi. İstenilen uygun değerler sağlanana dek ve/veya hasta yorulana dek test tekrarlandı. Hastalara en az 3, en fazla 8 test yapıldı. Çalışmamıza katılan hastalardan testlerin bir veya birkaçını tamamlayamayan hastalara test başka bir gün kriterlere uygun şekilde tekrarlandı.

Çalışma sonuçlarının analiz edilmesinde SPSS 21.0 (IBM) paket programı ve Microsoft Excel 2010 programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma, ortanca gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden faydalanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı görsel olarak histogram grafiğinden ve sayısal olarak normallik testleri (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) kullanılarak test edilmiştir. Bağımsız sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılım sağlandığında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım sağlanmadığı durumlarda iki grup varsa Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım yoksa Kruskal-Wallis testi normal dağılım varsa ANOVA testi, korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takip edilen PSD tanılı 32 hasta ve Hasta Çocuk polikliniğine başvuran 44 sağlıklı çocuk dahil edildi.

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen PSD tanılı hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Özellikler	PSD tanılı hastalar		Kontrol grubu		χ^2	p
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Kız	18	56.3	23	52.2	0.118	0.912
Erkek	14	43.8	21	47.8	0.188	0.731

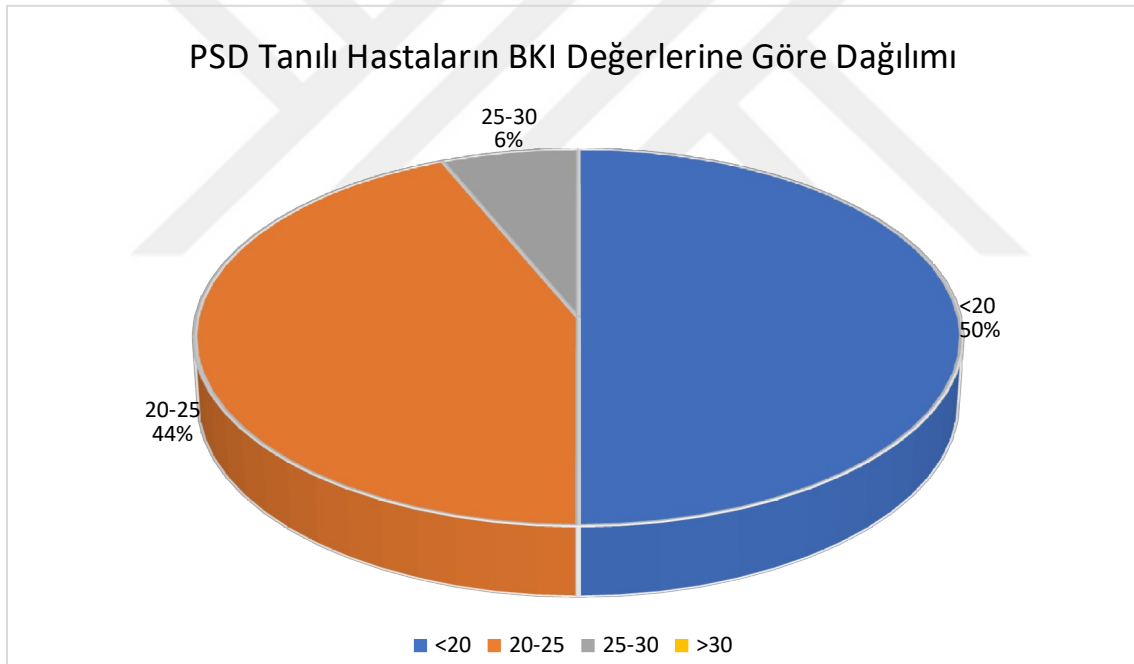
Çalışmaya dahil edilen PSD tanılı hastaların %56.3'ü kız %43.8'i erkekti, sağlıklı çocukların ise %47.8'i erkek %52.2'si kızdı ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen PSD tanılı hastalar ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksinin dağılımı

	PSD tanılı hastalar		Kontrol grubu			
Özellikler	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	X^2	P
Yaş (yıl)	13.19	0.56	12.32	0.53	0.268	0.15
Boy (cm)	153	14.5	150.75	2.70	0.866	0.2
Vücut ağırlığı (kg)	47.03	15.8	45.39	2.48	0.663	0.2
Beden kitle indeksi	19.62	3.59	19.2	0.58	0.630	0.188

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara, uygulanacak testlerden önce boy ve kilo ölçümü yapılarak, vücut kitle indeksleri hesaplandı ve persantilleri belirlendi. Bu hesaplamalara göre PSD tanılı hastaların boy ortalamaları 153 cm, ağırlık ortalamaları 47 kg, BKİ ortalamaları 19.6 olarak saptandı. PSD tanılı hastaların BKİ gruplarına göre dağılımları incelendiğinde; %50'sinin normal kiloda, %0'nın fazla kilolu, %50'sinde zayıf olduğu görüldü (Şekil 18).

Çalışmaya dahil edilen PSD tanılı hastalar ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklar, yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerleri açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde de anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).



Şekil 18. PSD Tanılı Hastaların BKİ Değerine Göre Dağılımları

Tablo 12. PSD Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubu Arasındaki Boy ve Kilo Persantillerinin Karşılaştırılması

	PSD tanılı hastalar			Kontrol grubu				
Özellikler	<3p	3-97p	>97p	<3p	3-97p	>97p	X ²	P
Boy persantil	%9.4	%87.5	%3.1	%6.8	%84.1	%9.1	1.181	0.554
Kilo persantil	%12.5	%84.4	%3.1	%13.6	%75	%11.4	1.817	0.403

PSD tanılı hastalar kilo ve boy persantillerine göre incelendiğinde; hastaların %84.4'ünün kilo persantilleri normal aralıkta %87.5'inde boy persantilleri normal aralıkta saptanmıştır. Kontrol grubunda ise çocukların %84.1'inin boy, %75'inin kilo persantilleri normal aralıkta saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen PSD tanılı hastalar ve kontrol grubu arasındaki kilo ve boy persantil dağılımı incelendiğinde kontrol grubunda <3p ve >97p olarak tanımlanan anormal kilodaki çocuk sayısı ortalama olarak daha fazla gözükse de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 13. PSD Hastalarının Tanı Metotlarının Dağılımı

Tanı Şekli	N	%
Klinik	6	18.7
Nasal Nitrik Oksit	12	37.5
İmmunfloresan	15	46.8
Genetik	12	37.5

*Bazı hastalara birden fazla test yapılmıştır.

PSD tanısı ile takip edilen hastaların tamamında klinik bulgulara ek PICADAR skoru >5 olarak saptanmıştır. Yapılan testler incelendiğinde ise %46.8'ine IF, %34.3'üne nNO testi, %37.5'ine genetik inceleme yapıldığı görülmektedir. Genetik test yapılanlarda birer hastada DNAH5, KTU ve ARMC4 saptanırken, 4 hastada CCNO, 3 hastada CCDC40, 2 hastada ise RSPH4A mutasyonu olduğu görülmüştür. Test yapılmadan klinik bulgular ve PICADAR skoruna göre PSD tanısı ile takip edilen hastalar ise çalışmaya katılan hastaların %18.7'sini oluşturmaktadır.

Tablo 14. PSD Tanılı Hastaların, Semptom ve Tanı Sürelerine İlişkin Dağılımları

	N	Ortalama +SS	Medyan	Minimum	Maksimum
Semptomların Başlama Yaşı	32	0,5 ± 1,55	0	0	6
Tanı Yaşı	32	4 ± 4,18	3	0	15
Takip Süresi	32	10 ± 4,98	11	1	18

Çalışmaya dahil edilen PSD tanılı hastaların ortalama semptom başlama yaşı $0,5 \pm 1,55$ olarak sonuçlandı. Ortalama tanı yaşı ise en fazla 15 iken en az 0 yaş olarak görüldü. Takip süresi hastaların tanı yaşından itibaren günümüzdeki yaşı ile korele gitmekte olup ortalama $10 \pm 4,99$ yıl olarak sonuçlandı.

Tablo 15. PSD Tanılı Hastaların Tanı Anında Malnütrisyon Durumlarının Dağılımı

Malnütrisyon	N	%
Yok	21	65.6
Hafif	7	21.9
Orta	3	9.4
Ağır	1	3.1
Total	32	100

Temel besin öğelerinin iştahsızlık veya başka nedenlerle yeterli miktarda alınmaması sonucunda büyüme ve gelişmede dereceli olarak gerilemeyle, zayıflık şeklinde kendini gösteren hastalık durumuna protein-enerji malnütrisyonu denmektedir. Yaşına göre olması gereken ağırlığın %87-75'ine sahip ise hafif, %74-60'na sahip ise orta, % 60'ından daha azına sahipse ağır derecede malnütrisyon olacak şekilde de

sınıflaması yapılır. Bu tanımlar sonucunda çalışmaya katılan PSD tanılı hastaların, tanı anında malnütrisyon durumları incelendiğinde %65.6 ile büyük çoğunluğunun tanı anında malnütrisyonu olmadığı %21.9’unda hafif, %9.4’ünde orta, %3.1’inde ise ağır malnütrisyon olduğu görülmüştür

Tablo 16. PSD Tanılı Hastalarda Tanı Anına Kadar Görülen Semptom ve Bulguların Dağılımları

Özellik	N	%
Öksürük		
Yok	3	9.4
Var	29	90.6
Hırıltı		
Yok	3	9.4
Var	29	90.6
Balgam		
Yok	6	18.8
Var	26	81.3
Dispne		
Yok	23	71.9
Var	9	28.1

PSD tanılı hastalarda, tanı anına kadar eşlik eden semptom ve bulgulara bakıldığında en sık semptomun %90.6 ile öksürük ve hırıltı olduğu görüldü. Sıklık sırasına göre %81.3 ile balgam ve son sırada ise %28.1 ile dispne görüldü.

Tablo 17. PSD tanılı hastalarda Öksürük ve Balgam Şikayetlerinin Birlikteliğinin İncelendiği Dağılımlar

Semptom		Balgam		X ²	p
		Var	Yok		
Öksürük	Var	26	3		
	%	%89.7	%10.3		
	Yok	0	3		
	%	%0	%100		
Total	N	26	6	14.34	<0.001
	%	81.2	18.8		

Tablo 18. PSD tanılı hastalarda Öksürük ve Hırıltı Şikayetlerinin Birlikteliğinin İncelendiği Dağılımlar

Semptom		Hırıltı		X ²	p
		Var	Yok		
Öksürük	Var	27	2		
	%	%93.1	%6.9		
	Yok	2	1		
	%	%66.7	%33.3		
Total	N	29	3	2.23	0.135
	%	90.6	9.4		

Tablo 14 incelendiğinde öksürük, hırıltı ve balgam şikayetlerinin sıklığının benzer olduğu görülmekte. Bu değerlendirmeler göz önüne alınarak öksürük - hırıltı ve öksürük – balgam birlikteliğine Tablo 15 ve 16 üzerinden bakıldığında öksürük – balgam birlikteliğinde anlamlı ($p<0.001$) sonuç gözlemlenirken, öksürük – hırıltı birlikteliğinde ($p=0.154$) anlamlı bir sonuç gözlenmemiştir.

Tablo 19. PSD Tanılı Hastaların Tanı Anına Kadar Geçirdiği Hastalıkların Dağılımı

Sağlık Durumu	N	%
Tanı Anına Kadar Hastalık		
Var	32	100
Yok	0	0
Var Olan Hastalıkların Dağılımı*		
Pnömoni	19	59.4
ÜSYE	14	43.8
Otit	13	40.6
Situs inversus parsiyalis/totalis	11	34.3
Diğer	9	28.1

*Birden fazla hastalık öyküsü olan hastalar bulunmaktadır.

Hastaların PSD tanısı alana kadar geçirdiği hastalıkların dağılımını değerlendirildiğinde; pnömoni (n=19) en sık olmak üzere, ÜSYE (n=14), otit (n=13) ve situs inversus parsiyalis/totalis (n=11) diğer en sık geçirilen hastalıklar olduğu, diğer seçeneğinde ise en sık görülen teşhisin ise konjenital kalp hastalığı olduğu gözlemlendi.

Tablo 20. PSD Tanılı Hastaların Doğum Haftası ve Doğum Tartısı Dağılımları

	N	Ortalama +SS	Medyan	Minimum	Maksimum
Doğum Zamanı	32	36.6 ± 1.89	37	28	39
Doğum Tartısı (gr)	28	3440 ± 551.42	3500	2300	4750

Hastaların doğum öyküleri incelendiğinde ancak 28 hastanın doğum tartısına ulaşılabilirken 32 hastanın hepsinin doğum haftasına ulaşılabilmiştir. Doğum haftası ortalaması hafta olarak hesaplanmıştır. Ve hastaların %3.1 ile sadece birinin prematüre (<35 hafta) doğum öyküsü olduğu görülmüştür. Öğrenilebildiği kadarıyla hastaların doğum tartısı ortalamalarının ise 3440±551.42 gr olduğu ve bunların %6.2'sinin (n=2) düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr), %9.3'ünün (n=3) ise makrozomik bebek (>4000 gr) olduğu görülmüştür.

Tablo 21. PSD Tanılı ve Kontrol Grubu Hastalarında Yenidoğan Yoğun Bakım Öyküsünün Dağılımları

Özellik	N	%	X ²	p
PSD tanılı hastalarda yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü				
Yok	11	34.4		
Var	21	65.6		
Sağlıklı grupta yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü				
Yok	39	88.6		
Var	5	11.6		
Toplam	76	100	24.2	<0.001

PSD tanılı hastaların %65.6'sında yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü mevcutken sağlıklı kontrol grubunda ancak %11.6 yenidoğan yoğun bakım öyküsü mevcut olarak saptanmıştır. Oranlar dikkate alınarak yapılan anlamlılık testlerinde ise yenidoğan yoğun bakım yatışı ile PSD tanısı arasında sağlıklı grup ile kıyaslandığında ($p<0.001$) anlamlı bir birliktelik saptanmıştır.

Tablo 22. PSD Tanılı Hastaların Soygeçmiş Özelliklerin Dağılımları

Ailesel Özellikler	N	%
Ebeveynler Arası Akrabalık		
Yok	8	25
Var	24	75
Ailede Benzer Hastalık Öyküsü		
Yok	11	34.4
Var	21	65.6

PSD tanılı hastaların soygeçmişleri incelendiğinde %75’inde akraba evliliği öyküsü olduğu görüldü. PSD tanılı hastaların ailelerindeki benzer hastalık öykülerine bakıldığında %65.6’sında 3.dereceye kadar akrabalarda akciğeri ilgilendiren hastalık (astım, tekrarlayan bronşit, KOAH, PSD vb.) olduğu, bunlarında %25’inde PSD tanılı akraba olduğu görüldü.

Tablo 23. PSD Tanılı Hastaların Solunum Sistemine İlişkin Bulgularının Dağılımları

Bulgu	N	%
Ral	14	43.8
Ronküs	7	21.9
Takipne	0	0
Subkostal Çekilme	0	0
Doğal Solunum Sesleri	17	53.1

*Bazı hastalarda ral ve ronküs bulgusu beraberlik bulunmaktadır.

PSD tanılı hastalar solunum sistemi muayenesine göre değerlendirildiğinde; %43.8’inde ral var iken %21.9’unda ronküs saptanmıştır. Ral ve ronküs beraber saptanan %15 hasta mevcuttur. Hiçbir hastada takipne ve çekilme görülmezken solunum sesleri doğal olan hasta oranı %53.1 olarak görülmüştür.

Tablo 24. PSD Tanılı Hastaların Kan Gazı ve Pulse Oksimetre Değerlerine Ait Veriler

	N	Ortalama +SS	Medyan	Minimum	Maksimum
Ph	19	7.37 ± 0.03	7.38	7.31	7.43
SpO₂	32	97.6 ± 1.24	98	95	99
pCO₂	19	45.21 ± 5.19	43	39	55
HCO₃	19	25.68 ± 2.15	25.75	20.3	30.4
Laktat	19	1.71 ± 0.62	1.6	0.7	3.5

PSD tanılı hastaların kan gazı sonuçları incelendiğinde, laktat hariç tüm ortalama değerlerin hastanenin biyokimya verilerine göre normal aralıkta (laktat için üst sınır 1.5)

olduğu görülmüştür. Pulse oksimetre sonuçlarına bakıldığında ise hastaların tamamının sonuçlarının 95-99 aralığında olduğu saptanmıştır.

Tablo 25. PSD Tanılı Hastaların Akciğer Tomografisi Bulgularının Dağılımı

BT Bulguları	Sayı	Yüzde
Buzlu cam		
Yok	16	72.7
Var	6	27.3
Konsolidasyon		
Yok	13	59.1
Var	9	40.9
Nodül		
Yok	11	50
Var	11	50
Amfizem		
Yok	22	100
Var	0	0
Atelektazi		
Yok	19	86.4
Var	3	13.6
Bronşiektazi		
Yok	6	27.3
Var	16	72.7

PSD tanılı hastalardan akciğere yönelik bilgisayarlı tomografi çekilen hastalar %68 olarak saptandı. Çekilen tomografilerdeki patolojik bulgulara bakıldığında ise; hastaların sadece %4'ünde herhangi bir patolojik bulgu olmadığı görüldü. Bulgular sıklık sırasında göre şu şekilde sıralandı; bronşiektazi (%72.7), nodül (%50), konsolidasyon (%40.9), buzlu cam (%27.7), amfizem (%0).

Tablo 26. PSD Tanılı Hastaların Balgam Kültürü Sonuçları

Balgam kültürü	N	%
Normal flora	3	11.1
H.influenzae	22	81.5
S.pneumoniae	9	33.3
P.aeruginosa	1	3.7
Diğer	14	51.9

*Bazı hastalarda birden fazla üreme mevcuttur.

PSD tanılı hastalardan balgam örneği sonuçlarını bulunanlar (%84), balgam örneklerinden bakılan mikrobiyolojik incelemelerine göre değerlendirildiğinde; hiçbir balgam örneğinde üreme görülmeyen ancak %11.1 hasta bulunmaktadır. Hastaların %96.3'ünde ise en az bir balgam örneğinde üreme saptandığı görülmüştür. Sıklık sırasına göre üreme tipleri sıralandığında; H.influenza (%81.5), S.pneumoniae (%33.3), P.aeruginosa (%3.7) sıralaması görülmüştür. Diğer üreme tiplerinde ise metisilin duyarlı *S.aureus*, *M.catarrhalis*, *S.pyogenes*, *Maya*, *S.dysgalactiae*, *E.coli* ve *St.maltophiliae* bulunmaktadır.

Ayrıca, hastaların ayırıcı tanıya yönelik yapılan ve ulaşılabilen diğer tetkikleri değerlendirildiğinde; PSD tanılı hastaların 11'inin EKO sonuçlarında situs inversus ve/veya konjenital kalp hastalığı saptandığı, 1 hastanın yapılan Özefagus–Mide-Duodenum tetkikinde Gastroözefageal reflü olduğu, Kulak-Burun-Boğaz tarafından 2 hastanın timpanik membranına tüp uygulaması yapıldığı görüldü.

Tablo 27. PSD Tanılı Hastaların Düzenli Aldığı Tedavilerin Dağılımları

Tedavi şekli	N	%
Göğüs fizyoterapisi		
Perküsyon / Vibrasyon ile	32	100
PEP* ile	3	9.4
Profilaktik antibiyotik		
Var	16	50
Yok	16	50
Düzenli Nebül Kullanımı		
Var	28	87.5
Yok	4	12.5

*Pozitif ekspratuvar basınç

PSD tanılı hastalar düzenli aldıkları tedaviye göre değerlendirildiğinde; hastaların %100'ünün el ile göğüs fizyoterapisi yaptığı ancak fizyoterapi için alet (flutter, acapella vb.) kullananların sadece %9.4 olduğu saptandı. Profilaksi amaçlı antibiyotik tedavisi %50 hastanın aldığı görüldü. Hastaların tamamına yakınının nebül kullandığı (%87.5) görüldü. Düzenli nebül kullanmayan hastalar (%12.5) ile iletişime geçildiğinde ise düzenli nebül kullanımının takip eden bölümlerince önerildiği ancak hasta kaynaklı nedenlerle düzenli uygulanamadığı öğrenildi.

Tablo 28. PSD Tanılı Hastaların Son Bir Yılda Antibiyotik Kullanım Sayısı

Akut alevlenme sayısı – Antibiyotik kullanım sayısı	N	%
0	12	37.5
1-3	17	53.1
3'den fazla	3	9.4
Toplam	32	100

PSD tanılı hastaların 1 yıl içerisindeki antibiyotik kullanım ve akut alevlenme sayısı incelendiğinde; %37.5'inin son bir sene içinde hiç sorun yaşamadığı, %53.1'inin son bir sene içinde 1-3 arası antibiyotik kullanması gerektiği, %9.4'ünün ise son bir sene içinde 3'den fazla kez antibiyotik kullanması gerektiği görüldü.

Yukarıda şikayetleri, hikayeleri, özgeçmişleri, soygeçmişleri, fizik muayene bulguları, yapılan tetkikleri ve tedavilerine istatistikler yapılarak dağılımları gösterilen PSD tanılı 6-18 yaş arası 32 hasta ve 44 sağlıklı çocuğa, herhangi bir şikayetlerinin olmadığı ve muayenelerinde ve/veya tetkiklerinde akut alevlenme lehine bulgusu olmadığı dönemde spirometri, LCI ve IOS testleri yapılarak sonuçları aşağıda değerlendirilmiştir.

PSD tanılı hastaların LCI, spirometri ve IOS parametrelerinin sonuçlarının ortalaması, standart sapması, minimum ve maksimum değeri ile medyan değeri Tablo 29'de gösterilmiştir.

Tablo 29. PSD tanılı hastaların LCI, Spirometri ve IOS sonuçlarının dağılımı
Özellikler

Ortalama $\pm$ SS

Medyan

Minimum

Maksimum

Spirometri

FEV1 %

85.65 $\pm$ 21.45

85.5

23

134

FVC %

87.65 $\pm$ 16.98

87.5

25

118

FEV1/FVC %

97.71 $\pm$ 10.33

99.5

71

117

PEF %

82.78 $\pm$ 27.05

79.5

17

172

MEF75 %

81.71±31.92

77.5

16

197

MEF50 %

75.21±35.53

71

17

196

MEF25 %

57.87±34.99

49

19

153

MEF75-25 %

71.37±34.83

64.5

17

184

IOS

R5Hz kPa(L/s)

0.59±0.17

0.47

0.23

0.88

R10Hz kPa(L/s)

0.48±0.12

0.39

0.21

0.70

R15Hz kPa(L/s)

0.43±0.11

0.34

0.2

0.68

R20Hz kPa(L/s)

0.41±0.11

0.31

0.19

0.65

X5Hz kPa(L/s)

-0.16±0.06

-0.15

-0.3

-0.08

X10Hz kPa(L/s)

-0.1±0.06

-0.08

-0.26

-0.01

X15Hz kPa(L/s)

-0.51±0.05

-0.03

-0.17

0.02

X20Hz kPa(L/s)

0.02±0.04

0.03

-0.05

0.11

Fres (1/s)

18.02±3.31

18.18

10.85

25.34

AX

1.21±0.79

0.92

0.21

3.11

D5_20

56.01±31.03

54.4

11.91

141.67

VT

0.64±0.25

0.61

0.29

1.26

Z5Hz

0.54±0.17

0.5

0.25

0.89

CO5Hz

0.77±0.06

0.8

0.7

0.9

CO20Hz

0.98±0.03

1

0.9

1

LCI

FRC

2.28±0.9

2.09

1.04

4.39

LCI %2.5

10.99±3.34

10.29

6.46

17.97

LCI %5

6.5±1.48

5.95

4.7

9.69

VT/FRC

0.28±0.09

0.26

0.16

0.52

VTmean

598.06

±211.01

555

314

1138

Tablo 30. Çalışmada Değerlendirilen Sağlıklı Çocukların Spirometri, IOS ve LCI Parametrelerinin Sonuçlarının Dağılımı

Özellikler	Ort±SS	Ortanca	En küçük	En büyük
Spirometri				
FEV1 %	104.29±10	105.5	81	126
FVC %	99.54±11.39	99.5	76	123
FEV1/FVC %	105.22±8.02	106	91	119
PEF %	85.02±17.66	88	53	119
MEF75 %	92.11±20.42	93.5	56	131
MEF50 %	97.59±21.84	95.5	62	151
MEF25 %	94.02±32.26	93	43	209
MEF7525 %	97.65±21.47	96.5	58	157
IOS				
R5Hz kPa(L/s)	0.51±0.17	0.56	0.25	0.98
R10Hz kPa(L/s)	0.41±0.12	0.48	0.23	0.74
R15Hz kPa(L/s)	0.36±0.11	0.43	0.23	0.71
R20Hz kPa(L/s)	0.33±0.1	0.39	0.23	0.72
X5Hz kPa(L/s)	-0.12±0.05	-0.1	-0.27	-0.04
X10Hz kPa(L/s)	-0.08±0.07	-0.07	-0.27	0.02
X15Hz kPa(L/s)	-0.03±0.06	-0.03	-0.14	0.07
X20Hz kPa(L/s)	0.04±0.04	0.05	-0.07	0.11
Fres (1/s)	16.29±3.75	17.41	8.63	22.74
AX	1.02±0.75	0.78	0.11	2.75
D 5 20 %	45.67±27.97	48.38	<0.001	101.12
Z5Hz	0.6±0.17	0.58	0.26	1.01
VT	0.8±0.56	0.68	0.31	3.66
LCI				
FRC	2.62±1.27	2.56	1.27	6.84

LCI %2.5	6.99±0.77	6.89	5.85	10.19
LCI %5	5.01±0.36	5.01	4.46	6.05
VT/FRC	0.22±0.07	0.22	0.11	0.39
VTmean	559.7±207.9	568	193	963

Çalışmada değerlendirilen sağlıklı çocukların spirometri ve IOS sonuçlarının dağılımı tablo 30'da gösterilmiştir.

PSD tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubuna yapılan testlerin parametreleri istatistiksel olarak tablo 31'de karşılaştırılmıştır. Veriler değerlendirildiğinde spirometreye ait FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF50, MEF25, MEF25-75 parametrelerinde sağlıklı grubun istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek sonuçlar elde ettiği görülmektedir. İmpulse osilometri testinin parametreleri olan R5Hz, R10Hz, R15Hz, R20Hz ve Fres. PSD tanılı hastalar ile sağlıklı grupta karşılaştırıldığında sağlıklı grubun rezistans değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek Fres. değerinin ise istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir. LCI kıyaslamasında ise LCI %2.5, LCI %5, VT/FRC değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde PSD tanılı hastalarda yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Bulgular Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. PSD Tanılı Çocuklar ve Kontrol Grubunun Spirometri, LCI ve IOS sonuçlarının karşılaştırılması

Özellikler

PSD hastalarının ortalamaları (n=32)

Kontrol grubunun ortalamaları (n=44)

X²

p

Spirometri

FEV1 %

85.65±21.45

104.29±10

-5.06

<0.001

FVC %

87.65±16.98

99.54±11.39

-3.65

<0.001

FEV1/FVC %

97.71±10.33

105.22±8.02

-3.56

0.001

PEF %

82.78±27.05

85.02±17.66

-0.43

0.664

MEF75 %

81.71±31.92

92.11±20.42

-1.72

0.088

MEF50 %

75.21±35.53

97.59±21.84

-3.39

0.001

MEF25 %

57.87±34.99

94.02±32.26

-4.65

<0.001

MEF7525 %

71.37±34.83

97.65±21.47

-4.06

<0.001

IOS

R5Hz kPa(L/s)

0.59±0.17

0.51±0.17

-2.03

0.045

R10Hz kPa(L/s)

0.48±0.12

0.41±0.12

-2.65

0.01

R15Hz kPa(L/s)

0.43±0.11

0.36±0.11

-2.77

0.007

R20Hz kPa(L/s)

0.41±0.11

0.33±0.1

-2.8

0.006

X5Hz kPa(L/s)

-0.16±0.06

-0.12±0.05

-3.32

0.001

X10Hz kPa(L/s)

-0.1±0.06

-0.08±0.07

-0.81

0.418

X15Hz kPa(L/s)

-0.51±0.05

-0.03±0.06

-1.1

0.273

X20Hz kPa(L/s)

0.02±0.04

0.04±0.04

-1.75

0.08

Fres (1/s)

18.02±3.31

16.29±3.75

2.07

0.04

AX

1.21±0.79

1.02±0.75

1.08

0.283

D5 20 %

56.01±31.03

45.67±27.97

1.51

0.133

Z5Hz

0.64±0.25

0.6±0.17

-1.65

0.103

VT

0.54±0.17

0.8±0.56

-1.49

0.102

LCI

FRC

2.28±0.9

2.62±1.27

-1.3

0.197

LCI %2.5

10.99±3.34

6.99±0.77

7.67

<0.001

LCI %5

6.5±1.48

5.01±0.36

6.41

<0.001

VT/FRC

0.28±0.09

0.22±0.07

3.06

0.03

VTmean

598.06

±211.01

559.7±207.9

0.78

0.433

Tablo 32. PSD tanılı hastalarda cinsiyet ve yaşa göre Spirometri, LCI ve IOS sonuçlarının dağılımı

	Cinsiyet			Yaş (yıl)		
Spirometri	Kız ort. (n=18)	Erkek ort. (n=14)	p	≤12 (n=15)	≥13 (n=17)	p
FEV1 %	82.16	90.14	0.304	87.93	87.41	0.933
FVC %	85.88	89.92	0.514	86.06	85.29	0.921
FEV1/FVC %	96.44	99.35	0.438	97.8	97.64	0.967
PEF %	80.33	85.92	0.570	83.06	82.52	0.956
MEF 75 %	77.11	87.64	0.363	79.33	83.82	0.698
MEF 50 %	69.22	82.92	0.286	72.26	77.82	0.666
MEF 25 %	48.11	70.42	0.104	56.66	58.94	0.858
MEF 75 25 %	64.61	80.07	0.253	69.8	72.76	0.815
IOS						
R5Hz kPa(L/s)	0.54	0.19	0.276	0.59	0.43	0.007
R10Hz kPa(L/s)	0.43	0.38	0.318	0.47	0.35	0.005
R15Hz kPa(L/s)	0.37	0.34	0.439	0.41	0.32	0.020
R20Hz kPa(L/s)	0.35	0.32	0.507	0.38	0.29	0.038
X5Hz kPa(L/s)	-0.18	-0.14	0.124	-0.19	-0.14	0.010
X10Hz kPa(L/s)	-0.11	-0.08	0.184	-0.12	-0.07	0.010
X15Hz kPa(L/s)	-0.06	-0.03	0.207	-0.07	-0.03	0.019
X20Hz kPa(L/s)	0.02	0.03	0.664	0.01	0.03	0.295
Fres(1/s)	18.38	17.55	0.493	18.82	17.31	0.202
AX	1.37	1.01	0.197	1.55	0.91	0.019
VT	0.58	0.72	0.142	0.54	0.15	0.179
D 5 20%	61.92	48.41	0.228	63.9	49.02	0.004
Z5Hz	0.57	0.49	0.231	0.63	0.46	0.023
LCI						

FRC	1.95	2.70	0.03	1.74	2.75	0.001
LCI %2.5	10.8	11.23	0.726	10.49	11.43	0.436
LCI %5	6.27	6.79	0.337	6.23	6.74	0.338
VT/FRC	0.3	0.24	0.067	0.28	0.27	0.857
VTmean	561.33	645.28	0.271	469.46	711.52	<0.001

PSD tanılı hastalar, cinsiyete göre yapılan testleri karşılaştırıldığında; erkek hastaların spirometri değerlerinin tamamının ve LCI'da VT/FRC hariç tüm parametrelerinin ortalamasının kız hastalardan yüksek olduğu görülse de FRC değeri hariç ($p=0.03$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. IOS parametrelerinde ise kızlar ve erkekler arasında farklılıklar görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bir parametre gözlenmemektedir.

PSD tanılı hastalar, yaşa göre yapılan testleri karşılaştırıldığında ise; spirometri testinde anlamlı bir fark saptanmazken, IOS'a ait X5Hz, X10Hz, X15Hz, R5Hz, R10Hz, R15Hz, R20Hz, AX, D 5 20% ile LCI testine ait FRC, VTmean arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.005$). >12 yaş grubun 6-12 yaş arası gruba göre; rezistansları daha düşük, reaktans değerleri, FRC ve VTmean değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

PSD tanılı hastaların LCI, spirometri ve IOS testleri, boya göre kıyaslandığında; testlerin parametrelerinde boy persantiline göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bulgular tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33. PSD tanılı hastalarda boy persentiline göre Spirometri, LCI ve IOS sonuçlarının dağılımı

	Boy persentillerine göre ortanca değerler			
Spirometri	<3p (n=3)	3-97p (n=28)	>97p (n=1)	p
FEV1 %	82.33	86.42	89	0.732
FVC %	75.6	89.25	93	0.634
FEV1/FVC %	108.33	96.75	95	0.171
PEF %	56	84.82	82	0.156
MEF75 %	59	84.07	86	0.658
MEF50 %	72.33	76.17	70	0.856
MEF25 %	81.33	56.21	49	0.650
MEF7525 %	74.33	71.78	67	0.756
IOS				
R5 kPa(L/s)	0.45	0.52	0.28	0.328
R10 kPa(L/s)	0.35	0.42	0.25	0.199
R15 kPa(L/s)	0.32	0.37	0.26	0.259
R20 kPa(L/s)	0.30	0.34	0.25	0.303
X5 kPa(L/s)	-0.12	-0.17	-0.11	0.297
X10 kPa(L/s)	-0.07	-0.1	-0.01	0.708
X15 kPa(L/s)	-0.23	-0.56	0.02	0.504
X20 kPa(L /s)	0.03	0.02	0.04	0.586
Fres(1/s)	16.75	18.23	11.77	0.573
AX	0.76	1.28	0.29	0.607
D 5 20%	26.01	56.13	11.91	0.985
VT	0.55	0.65	0.92	0.718
Z5Hz	0.46	0.55	0.3	0.338
LCI				
FRC	2.09	2.24	4.29	0.397

LCI %2.5	11.2	10.72	7.98	0.242
LCI %5	6.63	6.37	5.15	0.238
VT/FRC	0.21	0.29	0.265	0.110
VTmean	447.66	609.1	1138	0.223

Tablo 34. PSD tanılı hastalarda kilo persantiline göre Spirometri, LCI ve IOS sonuçlarının dağılımı

	Kilo persentillerine göre ortanca değerler			
Spirometri	<3p (n=4)	3-97p (n=27)	>97p (n=1)	p
FEV1 %	66.25	88.40	74	0.155
FVC %	69.25	90.18	79	0.63
FEV1/FVC %	97	97.92	93	0.954
PEF %	72	84.4	106	0.707
MEF75 %	68	83.59	84	0.668
MEF50 %	65.5	76.85	57	0.837
MEF25 %	39.25	60.96	34	0.510
MEF75-25 %	58	73.51	51	0.715
IOS				
R5 kPa(L/s)	0.41	0.53	0.32	0.168
R10 kPa(L/s)	0.32	0.43	0.25	0.112
R15 kPa(L/s)	0.29	0.37	0.21	0.295
R20 kPa(L/s)	0.27	0.35	0.21	0.386
X5 kPa(L/s)	-0.13	-0.17	-0.13	0.276
X10 kPa(L/s)	-0.06	-0.1	-0.06	0.206
X15 kPa(L/s)	-0.02	-0.05	-0.01	0.160
X20 kPa(L/s)	0.03	0.02	0.07	0.898
Fres (1/s)	16.92	18.41	15.92	0.110
AX	0.74	1.32	0.69	0.198
D 5 20%	57.68	57.4	52.82	0.364
Z5Hz	0.43	0.56	0.35	0.137
VT	0.47	0.66	0.66	0.901
LCI				
FRC	2.3	2.2	3.8	0.07
LCI %2.5	13.7	10.7	17.97	0.164

LCI %5	7	6.48	9.69	0.543
VT/FRC	0.18	0.29	0.2	0.08
VTmean	430	602.96	740	0.006

PSD tanılı hastalar boy persantilinde olduğu gibi <3p, 3-97p, >97p olarak bölünerek kilo persantiline göre yapılan testlerin parametreleri kıyaslandığında; normal persantillere sahip hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC sonuçları daha yüksek ile FRC, LCI %2.5, LCI %5, VTmean sonuçları ortalama olarak daha düşük saptandı ancak istatistiksel açıdan VTmean ($p<0.006$) hariç anlamlı fark saptanmadı.

PSD tanılı hastalar BKİ değerlerine göre; <20 olanlar zayıf, 20-30 normal, >30 olanlar fazla kilolu olacak şekilde ayrıldı. Ayrımında fazla kilolu PSD tanılı hasta saptanmadı. Zayıf ve normal kilolu olanlar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede; IOS parametrelerinde X5Hz ve VT ile LCI parametrelerinden FRC ve VTmean, normal kiloya sahip hastalarda anlamlı oranda daha yüksek çıkarken, IOS parametrelerinden D 5 20% anlamlı oranda daha düşük saptandı ($p<0.05$). Bulgular tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35. PSD tanılı hastalarda Beden Kitle İndeksi grubuna göre Spirometri, LCI ve IOS sonuçlarının dağılımı

	BKİ gruplarına göre ortanca değerler			
Spirometri	Zayıf (n=16)	Normal(n=16)	Fazla kilolu/obez(n=0)	p
FEV1 %	81.68	89.62	-	0.303
FVC %	84.12	91.18	-	0.246
FEV1/FVC%	97.43	92.1	-	0.881
PEF %	79.93	85.62	-	0.561
MEF75 %	76.25	87.18	-	0.341
MEF50 %	69.93	80.5	-	0.409
MEF25 %	50.18	65.56	-	0.22
MEF75-25 %	65.68	77.06	-	0.364
IOS				
R5 kPa(L/s)	0.53	0.48	-	0.434
R10 kPa(L/s)	0.42	0.39	-	0.595
R15 kPa(L/s)	0.36	0.36	-	0.837
R20 kPa(L/s)	0.33	0.33	-	0.977
X5 kPa(L/s)	-0.19	-0.14	-	0.02
X10 kPa(L/s)	-0.11	-0.08	-	0.1
X15 kPa(L/s)	-0.06	-0.03	-	0.107
X20 kPa(L/s)	0.02	0.03	-	0.432
Fres (1/s)	18.65	17.39	-	0.29
AX	1.44	0.98	-	0.105
D 5 20 %	66.86	45.16	-	0.04
Z5Hz	0.57	0.51	-	0.322
VT	0.53	0.76	-	0.009
LCI				
FRC	1.81	2.75	-	0.002
LCI %2.5	10.92	11.06	-	0.907
LCI %5	6.43	6.58	-	0.78

VT/FRC	0.25	0.3	-	0.09
VTmean	441	755.12	-	<0.001

Tablo 36: LCI, R5, X5 ve FEV1 değerlerinin PSD Tanılı Hastalarda Dağılımı

	LCI %2.5 > 6,99±0,77		LCI %2.5 < 6,99±0,77		p
	N	%	N	%	
FEV1 ≥ %80	15	%46.5	5	%15.6	0.001
FEV1 < %80	11	%34.3	1	%0.3	
	R5Hz > 0.51±0,17		R5 < 0.51±0,17		p
	N	%	N	%	
FEV1 ≥ %80	9	%28.1	9	%28.1	0.234
FEV1 < %80	4	%12.5	10	%31.2	
	X5 > -0.16±0,06		X5 < -0.16±0,06		p
	N	%	N	%	
FEV1 ≥ %80	8	%25	7	%21.8	0.828
FEV1 < %80	8	%25	9	%28.1	

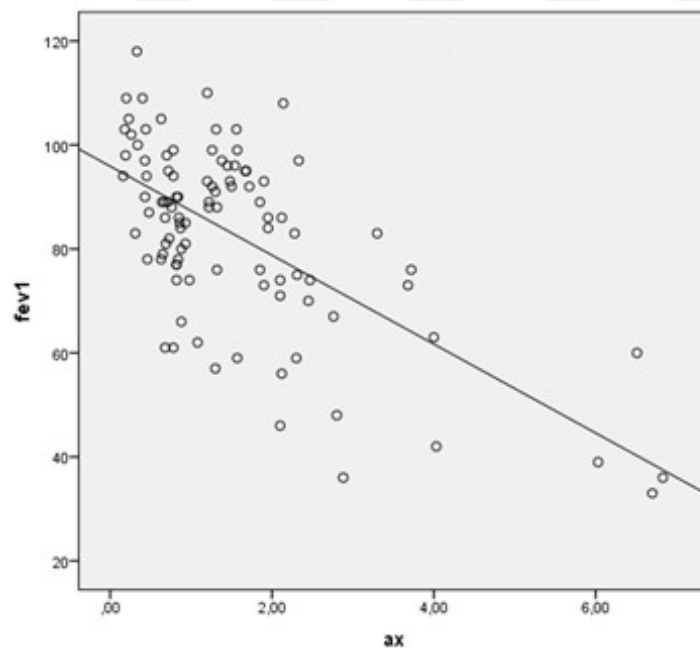
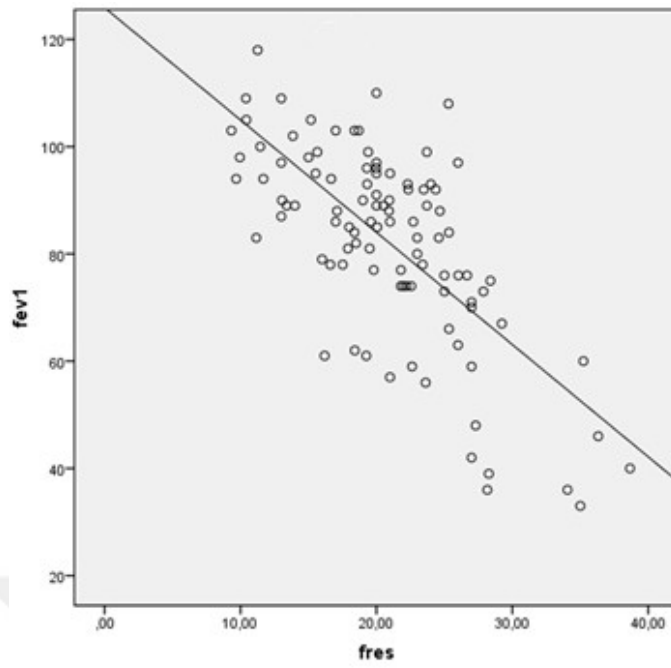
PSD hastalarında FEV1 ve LCI %2.5 sonuçları karşılaştırıldığında LCI %2.5 değerinin FEV1 normalken dahi %46.5 hastada yükselebildiği görülmüş ve bu istatistiksel açıdan anlamlı oranda bulunmuştur (p=0.001). Bu da LCI'nin spirometri parametreleri bozulmadan önce çıkan havayolu patolojilerini saptayabileceğini göstermektedir. FEV1, R5-X5 ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon görülmemiştir. IOS'un yaşa ve boya göre değişmesi ve gönüllü hastalarımızın yaş ve boy dağılımının heterojen olmasına bağlı beklenen korelasyonun gözlenmediği düşünülmüştür. PSD tanılı hastaların spirometri, LCI ve IOS sonuçları korelasyonları açısından karşılaştırıldığında; ; FEV1'in X15, X20, Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile, FVC'nin X15, X20 Fres., LCI %2.5,

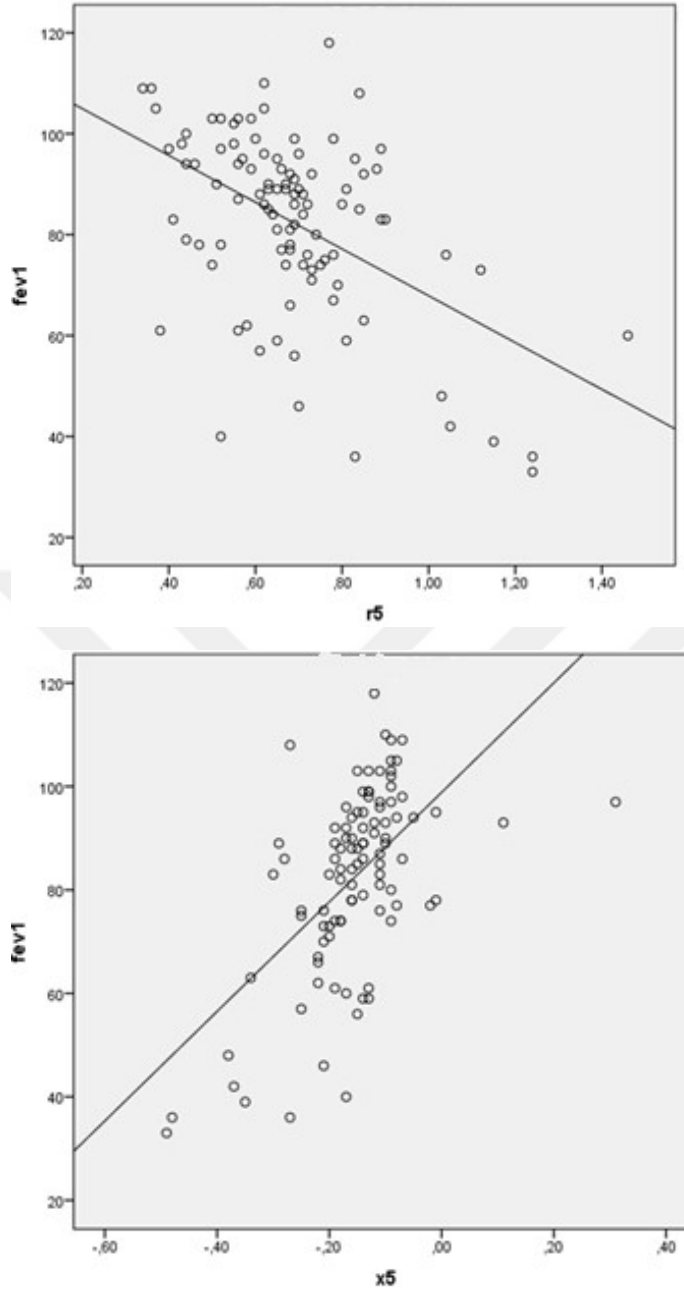
LCI %5 ile, FEV1/FVC'nin Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile anlamlı korele olduğu görüldü ($p<0.05$). Sonuçlar Tablo 37 ve şekil 19-20'de gösterilmiştir.



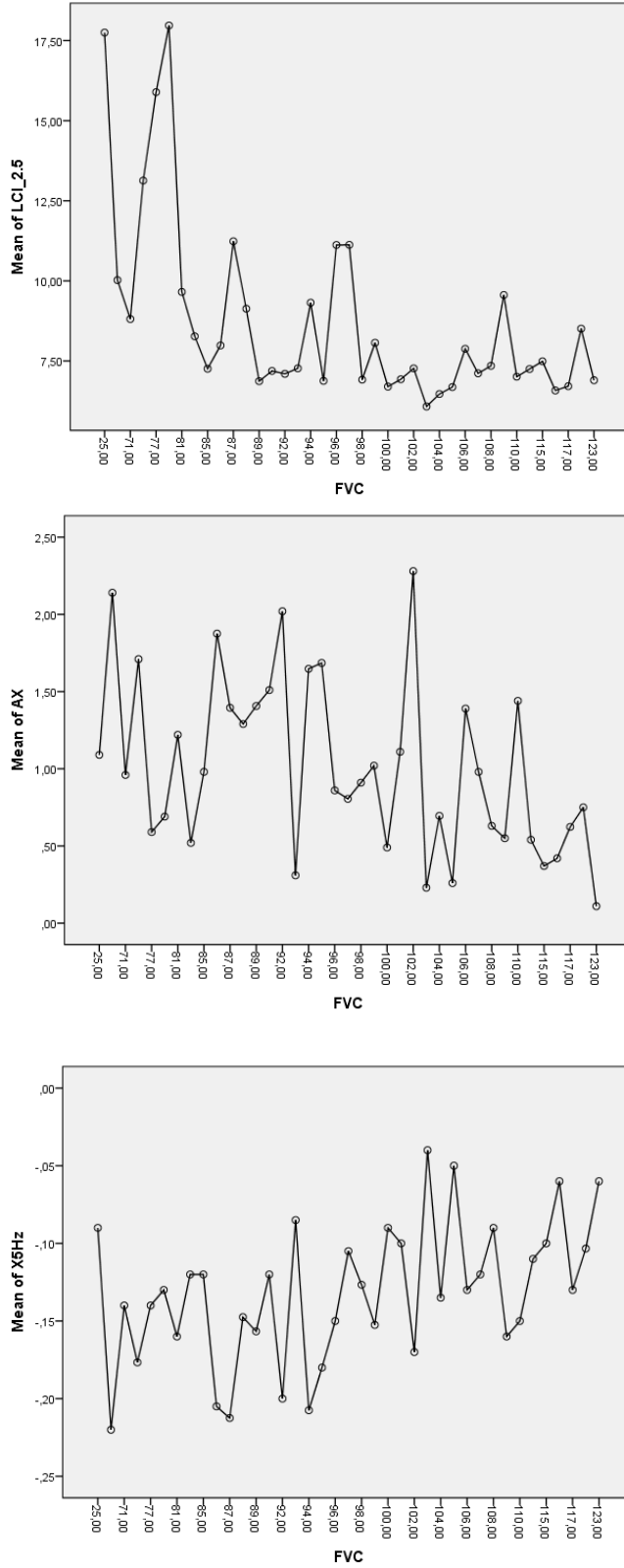
Tablo 37. PSD tanılı hastalarda Spirometri, LCI ve IOS sonuçları arasındaki ilişki

Değişken	FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF	MEF75	MEF50	MEF25	MEF7525
R5Hz	0.656	0.403	0.414	0.185	0.347	0.242	0.891	0.463
R10Hz	0.974	0.844	0.449	0.369	0.509	0.346	0.983	0.614
R15Hz	0.774	0.875	0.5	0.466	0.628	0.5	0.918	0.76
R20Hz	0.582	0.722	0.383	0.495	0.715	0.759	0.657	0.996
X5Hz	0.316	0.552	0.294	0.653	0.294	0.049	0.107	0.077
X10Hz	0.115	0.074	0.902	0.153	0.148	0.041	0.243	0.09
X15Hz	0.046	0.042	0.575	0.071	0.057	0.012	0.109	0.029
X20Hz	0.012	0.021	0.246	0.025	0.024	0.004	0.033	0.009
Fres	0.006	0.013	0.015	0.009	0.001	0.01	0.002	0.003
AX	0.099	0.091	0.661	0.16	0.135	0.027	0.150	0.057
LCI %2.5	<0.001	0.002	0.002	0.391	0.116	0.007	0.001	0.002
LCI %5	0.001	0.013	0.003	0.256	0.108	0.007	0.002	0.003





Şekil 19. PSD tanılı hastaların FEV1 değeri ile IOS sonuçları arasındaki ilişki



Şekil 20. PSD tanılı hastaların FVC değeri ile IOS ve LCI sonuçları arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Birçok hastalığın takibinde ve tanısında, yaklaşık 170 yıldır kullanılmakta olan ve en sık tercih edilen test hala spirometri veya diğer adıyla spirogramdır. Üzerine birçok çalışma yapılması nedeniyle sonuçları yorumlamada en deneyimli olunan test olmak özelliğini de korumaktadır. Bu nedenlerle spirometri akciğer fonksiyonlarını değerlendirebilmek için en sık başvurulmuş solunum fonksiyon testidir. Ancak komutlara hastanın yeterli uyumu ile doğru sonuçların elde edilebilmesi yani yüksek hasta uyumu gerektirmesi nedeniyle özellikle <6 yaş hastalara ve komutlara uymayan/uyamayan hastalara yapılamamaktadır. Hasta uyumu sorununa ek olarak efor gerektiren bir test olmasından ötürü efor kapasitesini düşüren siyanotik kalp hastalıkları, kistik fibrozis vb. tanılara sahip bazı hastalarda testi yapamamaktadır. Bu iki temel sorun nedeniyle solunum fonksiyonlarını değerlendirebilmek için alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Spirometriye alternatif en önemli solunum testlerinden birisi LCI'dır. Hasta tarafından normal ve/veya normale yakın soluk alıp verme ile cihaz tarafından verilen inert gazın belli bir oranda akciğerden temizlenmesine göre ölçüm yapan test spirometriye nazaran daha az hasta uyumu ve daha az efor gerektirmektedir. Ancak testin sonuçlarının, cihaz tarafından farklı ölçümlerle doğrulanma ihtiyacı testin süresini IOS ve spirometriye göre uzatmaktadır. Spirometriye oranla daha az uyum gerekse de uyum sorunu bu test içinde geçerlidir ve <6 yaş hastalar ile uyum yetersizliği olan hastalarda yapılamamaktadır. Ek olarak efor ihtiyacı minimal olsa da cihaz tarafından hastaya verilen gaz bazı hastaların (siyanotik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı vb.) yine testi yapamamasına neden olmaktadır. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında LCI de alternatif bir solunum testi olsa da spirometriye benzer dezavantajları bulunmaktadır.

IOS ise spirometriye alternatif bir başka solunum fonksiyon testidir. Bu test pasif hasta solumasına cihazın gönderdiği belirli frekanstaki ses dalgaları ile yapıldığı için hasta uyumuna ihtiyaç olmaz. Ayrıca test sadece birkaç dakika içinde sonlanır bu da kullanım kolaylığı ve hızı sağlar. Efor gerektirmeyen test efor kapasitesi azalan hastalar içinde uygun bir alternatiftir. Ancak tüm bu avantajlarının yanında test verileri ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmaması, yapılan

Çalışmaların ise daha çok yetişkin yaş grubunda yapılmış oluşu testin kullanımı kısıtlamaktadır. Pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalar ise daha çok sağlıklı çocuklarla ya da kistik fibrozis veya astım tanılı çocuklarla yapılmış olması nedeniyle PSD tanılı hastalarda yaptığımız çalışma önem arz etmektedir. Çalışmamızda IOS, LCI ve spirometri testlerinin sonuçlarını sağlıklı ve PSD tanılı hastalarda kıyaslayarak hem IOS ve LCI sonuçlarının sağlıklı çocuklardaki normal değerlerini hem de PSD gibi kronik akciğer hastalıklarının tanı ve takibindeki faydasını görmeyi amaçladık.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde de; spirometriye ait FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF75, MEF50, MEF25 VE MEF2575 değerlerinin PSD tanılı çocuklarda anlamlı oranda daha düşük olduğu ($p<0.05$), IOS testine ait parametrelerden; R5, R10, R15, R20, Fres. değerlerinin sağlıklı çocuklarda anlamlı oranda daha düşük ($p<0.05$), X5 sonucunun ise anlamlı oranda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$). LCI parametrelerinden LCI %2.5, LCI%5, VT/FRC değerlerinin ise sağlıklı çocuklarda anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). PSD tanılı hastalarda FEV1 ile LCI %2.5 testi kıyaslandığında anlamlı fark saptandı ($p=0.001$) ve LCI %2.5 yüksek iken FEV1 değeri normal olan hasta oranı %46.8 olarak görüldü. Bu LCI testinin erken tanıda önemli olabileceği gösteren bir parametre olarak değerlendirildi. PSD tanılı hastalarda spirometri, LCI ve IOS parametreleri kıyaslandığında; FEV1'in X15, X20, Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile, FVC'nin X15, X20 Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile, FEV1/FVC'nin Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile anlamlı korelasyon gösterdiği görüldü ($p<0.05$). Cinsiyete göre kıyaslandığında anlamlı fark saptanmazken yaşa göre bakıldığında yaş arttığa rezistans reaktans alanı Z5 ve D 5 20% değerlerinin anlamlı oranda azaldığı reaktans değerlerinin ise X20 hariç anlamlı oranda arttığı görüldü. PSD hastalarının IOS testi sonuçları boy ve kilo persantillerine göre değerlendirdiğinde ise anlamlı fark saptanmazken, sonuçlar vücut kitle indeksine göre değerlendirdiğinde; BKİ değerleri normal aralıktaki hastaların tüm parametreleri ortalama olarak daha iyi sonulansada X5 ($p=0.02$) hariç diğer parametrelerdeki fark anlamlı bir fark olarak sonuçlanmadı.

Çalışmamıza katılan PSD tanılı gönüllülerin %56.3' kız %43.8'i erkek, sağlıklı gönüllülerin ise %47.8'i erkek %52.2'si kızdı. Bu değerler arasında anlamlı

fark saptanmadı. Gönüllüler yaş, boy, kilo ve BKİ değerlerine göre değerlendirildiğinde PSD tanılı hastaların yaş ortalaması 13.9, boy ortalaması 153 (%9.4<3p, %3. >97p, %87.5 3-97p), kilo ortalaması 47 (%12.5<3p, %13.6 >97p, %73.9 3-97p), BKİ ortalaması 19.62 (%50 normal aralıkta) saptandı. Sağlıklı gönüllülerin ise yaş ortalaması 12.32, boy ortalaması 150 (%6.8 <3p, %9.1 >97, %84.1 3-97p), kilo ortalaması 45 (%13.6 <3p, %11.4 >97p, %75 3-97p), BKİ ortalaması 19.2 saptandı. Yaş, boy, kilo, BKİ ve persantillere göre iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Goutaki ve arkadaşlarının PSD hastaları ile normal popülasyonu boy ve BMI'ye göre kıyasladıkları çalışmada hastaların 9%'unun boyunun <3p, 6%'sının BKİ'sinin düşük olduğu saptandı (92). Kilo üzerine ise henüz PSD ve sağlıklı grubu karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu değerler göz önüne alındığında boy persantili bizim çalışmamız ile Goutaki ve ark. çalışması ile benzerlik gösterse de BKİ normal aralıkta olan hasta sayısı ortalaması bizim BKİ değeri normal olan hasta sayısı ortalamamıza göre daha yüksek olarak görülmüştür. Çalışmaya göre FEV1 ile boy ve BKİ arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Çalışmamızda, hastalar semptomlarına göre değerlendirildiğinde; semptom başlama yaşı ortalama 0.5, maksimum ise 6 yaş, tanı alma yaşı ise ortalama 4, maksimum ise 15 yaş olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama takibimizde geçirdikleri süre tanı yaşları ile günümüzdeki yaşları arasındaki farka denk saptanmış olup ortalama 10 yıldır. Tanı anındaki malnütrisyon durumlarına bakıldığında %65.6 hastada malnütrisyon tanı anında saptanmazken %21.9 hafif, %9.4 orta, %3.1 ağır malnütrisyon saptanmıştır. Hastalar şikayetlerine göre değerlendirildiğinde; öksürük ve hırıltı %90.6 ile en sık şikayet olarak görülmüş bu şikayetleri %81.3 ile balgam ve %28.1 ile dispne takip etmiştir. Şikayetlerin birlikteliğinin anlamlılığına bakıldığında öksürük ve balgam şikayetlerinin birlikteliği anlamlı düzeyde saptanmıştır (<0.001). Hastaların tanı anına kadar geçirdiği hastalıklar incelendiğinde %59.4 pnömoni, %43.8 üst solunum yolu enfeksiyonu, %40.6 otitis media, %62.5 dipir (epilepsi, GÖR vb.) olduğu görüldü.

Şikayetler ve geçirilen hastalıkları göz önüne alınarak dünyadaki diğer çalışmalara bakıldığında Bush ve arkadaşlarının yaptığı incelemede bizim

verilerimize uygun şekilde en sık şikayetler; rinosinüzit, tekrarlayan öksürük, balgam çıkarma ve infertilite iken en sık tekrarlayan hastalık alt ve üst havayolu infeksiyonları olarak saptanmıştır (93).

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerine bakıldığında ise ortalama doğum kilosu 3440, ortalama doğum haftası 36.6 saptanmıştır. Yenidoğan yoğun bakımda yatan PSD tanılı hastalar %65.6 iken sağlıklı gönüllülerde yenidoğan yoğun bakımda yatan %11.6 saptanmış olup istatistiksel açıdan bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların %75'inde anne baba arasında akraba evliliği saptanırken %65.6'sının ailesinde kronik akciğer hastalığına sahip birey saptanmıştır.

Holzman ve arkadaşlarının yaptığı bir değerlendirmede 1990 ve 1998 arasında PSD tanısı alan 10 hastanın özgeçmişine baktıklarında 9'una respiratuar distress sendromu tanısı konularak 6'sının yenidoğan yoğun bakımda takip edildiği saptanmış. Bu verilere göre PSD hastalarının %60'ı yenidoğan yoğun bakıma yatırılmıştır ve bizim verilerimizle benzerlik göstermektedir (94). Ayrıca Jane S Lucas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda PSD hastalığının daha sık görüldüğü de belirtilmiştir (95).

Çalışmamızda hastalar muayene bulguları ve tetkiklerine göre değerlendirildiğinde; muayene bulgularının %53.1 ile genellikle normal olduğu en sık bulgunun ise %43.8 ile ral sonrasında %21.9 ile ronküs olduğu görülmüştür. Hastaların sadece ikisinde kan gazında pH değeri düşük saptanmış olup kalan 30 hastanın kan gazı parametreleri normal saptanmıştır. Hastaların verilerine balgam üremelerine göre bakıldığında, %81.5 H.influenza, %33.3 S.pneumonie, %3.7 P.aeruginosa üremesi görülmüştür. Diğer etmenler %51.9'luk kısmı kapsayarak maya, S.aureus, M.catarrhalis, S.pyogenes, E.coli, St.maltophilia olarak saptanmıştır. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografileri değerlendirildiğinde hastanların %72.2'sinde bronşiektazi, %50'sinde nodül, %40.9'unda konsolidasyon, %27.3'ünde buzlu cam dansitesi, %13.6'sında atelektazi saptanmış olup amfizem hiçbir hastada saptanmamıştır.

Takeuchi ve arkadaşlarının PSD hastalarının tomografi sonuçlarını incelediği çalışmada bronşiektazi oranı %80, buzlu cam görüntüsü %45 saptanmış olup yaptığımız çalışma ile kıyaslandığında bronşiektazi oranı benzer olsa da buzlu cam

dansitesi daha yüksek saptanmıştır (96). Christiaan ve arkadaşlarının PSD ve kistik fibrozis tanılı hastaların üremeleri üzerine yaptığı çalışmada PSD tanılı hastaların %80'inde 18 yaşına kadar H.influenza, %20-36 P.aeruginosa, %35-46 S.aureus, %52 S.pneumoniae ürettiği görülmüş (97). Sonuçlar bizim çalışmamızla kıyaslandığında H.influenza üreme oranları benzer iken P.aeruginosa üreme oranları bizim hastalarımızda daha düşük saptanmaktadır.

Hastalar tedavi sıklığı ve uyumlarına göre değerlendirildiğinde; %100'ünün manuel fizyoterapi yaparken %9.4'ünün ise yardımcı araç ile yaptığı görülmüş, %50'sinin profilaktik antibiyotik kullandığı, her hastaya düzenli nebül kullanımı önerilse de ancak %87.5'inin düzenli nebül kullandığı öğrenilmiştir. Son bir yıl içindeki alevlenme ve antibiyotik kullanım sayılarına göre değerlendirildiğinde %37.5 hastada son bir yıl içerisinde hiç alevlenme görülmezken %62.5 hastada bir veya daha fazla alevlenme görülmüştür.

Çalışmamızda, IOS, LCI ve spirometri testlerini, sağlıklı ve PSD tanılı gönüllülerde yaparak, sonuçlarını kıyasladık. Alternatif solunum testleri olan LCI ve IOS'u spirometri ile kıyaslayarak tanı ve takipteki değerini araştırdık. Araştırmamızdaki sonuçları değerlendirdiğimizde; hem spirometri hem LCI hem de IOS parametreleri, sağlıklı gönüllüler ve PSD tanılı çocuklar ile kıyaslandığında PSD tanılı hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF75, MEF50, MEF25, MEF7525, X5 değerlerinin anlamlı oranda düşük ($p<0.05$), R5, R10, R15, R20, Fres., LCI %2.5, lci %5, VT/FRC değerlerinin anlamlı oranda yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Ancak PSD tanılı hastaların spirometri değerlerinin ortalamasına bakıldığında MEF %25, MEF %50, MEF %75-25 değerleri hariç diğer değerlerin normal olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar; spirometrinin daha önce belirttiğimiz gibi hem efor hem hasta uyumu gerektirmesi dezavantajlarının yanında küçük havayollarını değerlendirme de alternatif solunum testlerine göre yetersiz kaldığını göstermektedir. Bunun yanında IOS testi diğer testlerle kıyaslandığında sonuçların LCI ve spirometri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Literatürde PSD hastalarında IOS kullanımı ile ilgili çalışma bulunmazken, çalışmamızla benzer özellikler içeren az sayıdaki çalışmayı aşağıda inceledik.

Yurtdışı kaynaklı yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Sylvia Nyilas ve arkadaşlarının spirometri ve akciğer klirens testlerini PSD tanılı hastalara yaparak sonuçlarını karşılaştırdığı çalışma görülmektedir. Bu çalışmaya göre PSD tanılı hastalara yapılan spirometride hastaların %27'sinde FEV1 düşük saptanırken LCI ise %80 hastada anormal saptanmış bu durum spirometrinin küçük havayollarını değerlendirmede LCI'ya göre yetersiz kaldığı şeklinde yorumlanmıştır (98).

Yine yurtdışı kaynaklı Kinghorn ve arkadaşlarının yaptığı; LCI ve spirometrinin sağlıklı çocukları, PSD tanılı çocuklar ve kistik fibrozis tanılı çocuklarda uygulanması ve sonuçların karşılaştırılması başlıklı çalışmasında PSD tanılı hastalara uygulanan solunum fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında LCI PSD tanılı hastaların %59'unda, kistik fibrozis tanılı hastaların %58'inde anormal sonuçlanırken, spirometri PSD tanılı hastaların sadece %18'i, kistik fibrozis tanılı hastaların ise %17'sinde anormal sonuçlanmıştır (99). Bu da yine spirometrinin erken tanıda yetersiz kaldığı gösteren başka önemli bir çalışma olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bir diğer çalışmada ise Green ve arkadaşları PSD tanılı hasta çocuklarda yine LCI ve spirometri sonuçlarını kıyaslamış; PSD tanılı hastaların LCI %85 anormal gelirken spirometri sonuçları %48 anormal gelmiştir (100). Bizim çalışmamızda da FEV1>%80 iken %46.8 hastanın LCI %2.5 değeri yüksek saptanmıştır. Ve bu bulgular yukarda bahsi geçen 3 çalışmanın verileri ile uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda, IOS parametreleri yaş, cinsiyet, boy ve kilo persantili ile BKI değerine göre karşılaştırıldığında; boy ve kilo persantiline göre anlamlı fark saptanmazken yaş için Fres ve X20Hz değeri hariç anlamlı fark görülmüştür. BKI değerine göre kıyaslandığında X5Hz, D 5 20% değerlerinde anlamlı fark görülmüştür.

Yurtdışında yapılan çalışmalara bakıldığında görülen bir diğer önemli konu IOS parametrelerinin yaş, boy, cinsiyet ve ırklara göre normal değerlerini saptamaktır. Bu amaçla Dencker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile saptadığımız veriler örtüşmemektedir. Dencker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre IOS değerlerinin en önemli belirleyicisi boydur ve yaptıkları çalışmada boya göre normal değerler saptanmıştır (101).

Ayrıca Türk çocuklarında IOS parametrelerinin normal aralıklarını saptamak amacıyla Er ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parametrelerin boy ile korele olduğu görülmüş ve normal değerler oluşturulmuştur (tablo 38) (105). Çalışmamızdaki verilerle uyumlu olmayan bu sonuçların nedeni olarak çalışmamıza alınan gönüllü sayısının yetersizliğinin neden olabileceğini düşünmekteyiz ve daha çok sayıda gönüllü ile testlerin tekrar incelenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Equations	R ²	SEE
R5* = 0.527-0.005×Height	0.262	0.094
R10* = 0.387-0.005×Height	0.249	0.085
R15* = 0.360-0.005×Height	0.230	0.089
R20* = 0.299-0.004×Height	0.205	0.090
R5-R20= -0.307-0.084×Age	0.169	0.242
X5 = -0.476+0.042×Age	0.143	0.136
X10 = -0.283+0.028×Age	0.190	0.076
X15 = -0.208+0.025×Age	0.203	0.064
X20 = -0.113+0.024×Age	0.113	0.088
Fres = 1.405-0.024×Age	0.143	0.077
Z5 = 2.278-0.012×Height	0.283	0.204
AX = 3.012-0.282×Age	0.238	0.663

Tablo 38: Er ve arkadaşları tarafından 3-7 yaş arası Türk çocuklarda saptanan IOS parametrelerinin normal değerleri

IOS için referans değerlerinin belirlenmesi üzerine yapılan çeşitli çalışmalar Ek-4'te gösterilmiştir.

IOS parametrelerinin sağlıklı çocuklarda referans değerlerinin belirlenmesinin yanında akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde kullanımında uygunluğunu göstermek için çalışmalar yapılmaktadır (Ek-5).

Bu sorun üzerine Yixin Shi ve arkadaşlarının, 44 kontrolsüz astım tanılı ve 57 kontrollü astım tanılı çocukla yaptıkları çalışmada, hastalar IOS ve spirometri sonuçlarına göre değerlendirilmişlerdir. Ve IOS'un kontrolsüz astımı saptamada spirometri kadar iyi bir non-invaziv test olduğunu düşündüren veriler ortaya çıkmıştır (102).

Youn Ho Shin ve arkadaşlarının ise 30 astım tanılı ve 29 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada bronkodilatör cevabı IOS ve spirometri ile değerlendirilmiştir.

Sonuç ise spirometriye ek olarak IOS testide birlikte uygulanan hastalarda tanı sensitivitesinin arttığı görülmüş ve IOS'un tek başına olmasa da spirometri ile beraber kullanılabileceği söylenmiştir (103).

Sakarya ve arkadaşlarının Kistik fibrozis tanılı çocukların alevlenme ve stabil dönemleri ile sağlıklı çocuklara yapılan IOS ve spirometri sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada; hastaların rezistans değerleri (R5-10-15-20 Hz) ile Z5, Fres ve AX değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, reaktans değerleri (X5-10-15-20 Hz) daha düşük saptanmış. Alevlenme sırasında reaktans değerleri ile Z5, Fres ve AX değerleri arttığı ve tedavi sonrası da azaldığı; X (10-15 Hz) değerlerinin ise alevlenme sırasında azaldığı, düzelme sonrası arttığı saptanmıştır (P <0.05) (104).

Yurtdışında spirometri ve IOS karşılaştırıldığı çalışmalar tablo Ek-6'da özetlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda; astım tanısında sağlıklı ve hasta grubun spirometri ile ayırt edilemezken IOS ile ayırt edilebildiğinin gösterilmesi en dikkat çekici sonuçlardan biridir. Bazı çalışmalarda ise çok sayıda hasta ile veriler toplanarak IOS'e dair de sınır değerler sunulduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, hasta ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında FVC, FEV1, FEV1/FVC, MEF75, MEF50, MEF25, MEF7525, R5, R10, R15, R20, X5, Fres., LCI %2.5, LCI %5, VT/FRC değerlerinde anlamlı fark saptanmış (p<0.05) ancak tanıda spirometriye üstünlüğü gösterilememiştir. Sınır değerler sunmak ve tanı ile takipteki üstünlüğünü göstermek için daha fazla hasta ile verilerin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

PSD tanılı çocuk hastalarda IOS, LCI ve spirometriyi karşılaştıran bir çalışma ise henüz bulunmamaktadır.

Çalışmamız, PSD tanılı çocuk hastalarda IOS, akciğer klirens testi ve spirometri verilerinin sağlıklı çocuklarda kıyaslandığı ilk çalışmadır. Ve sonuçlarımız IOS ve LCI testlerinin hastalığın takip ve tedavisinde spirometriye alternatif solunum fonksiyon testleri olabileceği, özellikle LCI'nın akciğer fonksiyonundaki bzuksiyonun sağlıklı çocuklara göre daha belirgin olduğunu göstermektedir.

IOS verileri değerlendirildiğinde; obstrüksiyon varlığında rezistansın artması ve reaktansın azalması ile uyumlu sonuçlar alınmıştır. Hasta grubu ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında IOS parametrelerinde X10, X15, X20 ve AX hariç tüm parametrelerde anlamlı fark saptanmıştır. Boy ve kilo persentilleri ile X5 hariç BKİ değerlerine göre IOS parametrelerinde anlamlı fark saptanmazken, yaşa göre karşılaştırıldığında rezistans (R5,10,15,20), reaktans (X5,10,15) ve AX arasında anlamlı fark saptanması yapılan testin yorumlanmasında yaşa önem verilmesi gerektiğini gösteriyor şeklinde yorumlanabilir ancak daha fazla hasta sayısı ile verilerin tekrar değerlendirilmesi sonuçların daha kesin olmasını sağlayacaktır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar spirometri ve IOS testlerini tamamladı. Çalışmamızda 6-18 yaş arası PSD tanılı hasta ve kontrol grubundaki çocuklara şikayetleri olmadığı dönemde spirometri, LCI ve IOS uygun şekilde yapıldı. Çalışmamızın kısıtlılığı COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmayan alınan hasta sayısının azlığı, okul öncesi dönemdeki çocukların, PSD tanısı dışında hastalığı olan çocukların ve akut alevlenme dönemindeki PSD tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmemesiydi.

Sonuçta çalışmamızda, 6-18 yaş arasında PSD tanılı hastalar ve sağlıklı çocuklarda yapılan spirometri, LCI ve IOS testleri değerleri arasında (X10,15,20,AX,PEF hariç) anlamlı fark saptandığı görülmüştür ($p<0.05$). PSD tanılı hastalarda yapılan testler kendi aralarında karşılaştırıldığında; PSD hastalarında LCI %2.5 değerinin FEV1 normalken dahi %46.5 hastada yükselebildiği görülmüş ve bu istatistiksel açıdan anlamlı oranda bulunmuştur ($p=0.001$). Ek olarak spirometri ile LCI ve IOS parametreleri karşılaştırıldığında; FEV1'in X15, X20, Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile, FVC'nin X15, X20 Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile, FEV1/FVC'nin Fres., LCI %2.5, LCI %5 ile anlamlı korele olduğu görülmüştür ($p<0.05$). LCI, IOS ve spirometri sonuçlarının PSD hasta grubunda karşılaştırıldığı ilk çalışma özelliği taşıyan çalışmamız; LCI'nin havayolları patolojilerinin erken tanısında kullanılabileceğinin yanında IOS ve LCI'nin tanı ve takipte kullanılabilecek solunum fonksiyon testleri olduğunu göstemesiyle önem arz etmektedir. LCI ve IOS'un, hastalığın tanı ve takibinde kullanımının değerlendirilmesi ve öneminin anlaşılması için aynı hastalarla belirli aralıklarla ve akut alevlenme dönemlerinde solunum

fonksiyon testlerinin tekrarı, daha yüksek sayıda hasta ve sağlıklı grupların alınması ve sonuçların karşılaştırılması değerli olacaktır.



6. KAYNAKÇA

- 1: Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it. *Paediatr Respir Rev.* 2009; 10(2): 44-50.
- 2: Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010; 36(6): 1248-1258
- 3: Leigh, Margaret W. Horani, Amjad Kinghorn, BreAnna O'Connor, Michael G. et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis* 2019 4;4(1-2):51-75. Epub 2019 Jul 4.
- 4: Mahmoud R Fassad, Walaa I Shoman, Heba Morsy, Mitali P Patel, et al. Clinical and genetic spectrum in 33 Egyptian families with suspected primary ciliary dyskinesia. *Clin Genet.* 2020 Mar;97(3):509-515. Epub 2019 Dec 5.
- 5: Olbrich H, Haffner K, Kispert A, et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat Genet* 2002; 30: 143-144.
- 6: Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia: Improving diagnostic approach. *Current Opinion in Pediatrics* 2009, 21:320-325.
- 7: Schwabe GC, Hoffman K, Loges NT, et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme structure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat.* 2008;29:289-298
- 8: Fauroux B, Tamalet A, Cle'ment A. Management of primary ciliary dyskinesia: the lower airways. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(2):55-57.
- 9: Nyilas S, Bauman G, Pusterla O, Sommer G, Singer F, Stranzinger E, Heyer C, Ramsey K, Schlegtendal A, Benzrath S, Casaulta C, Goutaki M, Kuehni CE, Bieri O, Koerner-Rettberg C, Latzin P. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Dec;15(12):1434-1442
- 10: Alex Horsley. *Respiratory Medicine*, Volume 103, Issue 6, June 2009, Pages 793-799
- 11: Hirsh D. Komarow, MD, Ian A. Myles, MD, Ashraf Uzzaman, MD, and Dean D. Metcalfe, MD. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Mar; 106(3): 191–199.
- 12: Stanley P. Galant, MD, Hirsh D. Komarow, MD, Shin Hye-Won, PhD, Salman Siddiqui, PhD, and Brian J Lipworth, MD. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Jun; 118(6): 664–671.

- 13: Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anik Y, Erdem E, Gokdemir Y, Karadag B, Karakoc F, Ersu R. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Nov;51(11):1151-1158
- 14: Don Hayes Jr., MD, MS, Susan D. Reynolds, PhD, Dmitry Tumin, PhD. Outcomes of lung transplantation for primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. November 2016.
15. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien. I. Mitteilung: Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. *Beiträge zur Klinik und Erforschung der Tuberkulose und der Lungenkrankheiten* 1933; 83:489-501.
16. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317-319.
17. Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome and other ciliary diseases. *IREP* 1979; 19:1-43.
18. Margaret W. Leigh, Thomas W. Ferkol, Stephanie D. Davis, Hye-Seung Lee. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Aug;13(8):1305-13.
19. Anand Shah, Amelia Shoemark, Stephanie J. MacNeill, Basrull Bhaludin, et al. longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *European Respiratory Journal* 2016 48: 441-450
20. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601181.
21. Shoemark A, Frost E, Dixon M, et al. Accuracy of immunofluorescence in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 94–101
22. Rubbo B, Shoemark A, Jackson CL, et al. Accuracy of high-speed video analysis to diagnose primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2019; 155: 1008–1017.
23. Marthin JK, Philipsen MC, Rosthoj S, et al. Infant nasal nitric oxide over time: natural evolution and impact of respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702503
24. Shoemark A, Moya E, Hirst RA, et al. High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax* 2018; 73: 157–166.
25. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. Vallet C, Escudier E, Roudot-Thoraval F, Blanchon S, Fauroux B, Beydon N, BouléM, Vojtek AM, Amselem S, Clément A, Tamalet A *Eur J Pediatr*. 2013 Aug;172(8):1053-60. Epub 2013 Apr 10.

26. Merveille AC, Davis EE, Becker-Heck A, et al. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat Genet* 2011; 43:72.
27. [Sturgess JM, Chao J, Turner JA. Transposition of ciliary microtubules: another cause of impaired ciliary motility. *N Engl J Med*. 1980 Aug 7. 303\(6\):318-22.](#)
28. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Sep. 112(3):518-24.
29. Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol* 2006; 30: 335-340.
30. Myrofora Goutaki, Anna Bettina Meier, Florian S Halbeisen, Jane S Lucas, Sharon D Dell et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1081-1095
31. Mullaney T, Manson D, Raymond K, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;134(6):1160–6.
32. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 459-467.
33. Celine Kempeneers, MD; Claire Seaton, BM BCh; Mark A. Chilvers. Variation of ciliary beat pattern in 3 different beating planes in healthy subjects Running Head: Variation of beat pattern in healthy subjects. *Chest* 2017 05 29;151(5):993-1001. Epub 2016 Sep 29.
34. Laura Behan, Borislav, D. Dimitrov, E. Kuehni, Claire Hogg, Mary Carroll et al. *European Respiratory Journal* 2016 47: 1103-1112.
35. Chilvers MA, O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax* 2000; 55: 314-317.
36. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 518-524.
37. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax* 2003; 58: 333-338.
38. Giorgi PL, Oggiano N, Braga PC, et al. Cilia in children with recurrent upper respiratory tract infections: Ultrastructural observations. *Pediatr Pulmonol*.

1992;14:201-205.

39. Adam J. Shapiro, Maimoona A. Zariwala, Thomas Ferkol, Stephanie D. Davis et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review. . *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:115– 132.

40. Delongh RU, Rutland J. Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis and primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1559-1567.

41. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren B, et al. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 343-356.

42. Ibanez-Tallon I, Heintz N, Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Hum Mol Gen*, 2003;12(1): R27-R35.

43. Suresh V, Minh JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS-derived gas

phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37: 97-104

44. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, et al. The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5: 210-214.

45. Vyacheslav Kobylansky, Elena Bragina European Respiratory Journal 2018 52: OA3268.

46. Marthin JK, Mortensen J, Pressler T, et al. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2007; 132: 966-976.

47. Amelia Shoemark, Emily Frost, Mellisa Dixon, Sarah Ollosson, Kate Kilpin, et al. Accuracy of immunofluorescence in the diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 07;196(1):94-101

48. Nagehan Emiralioğlu, Bülent Karadağ, H. Uğur Özçelik. Quality of Life Questionnaire for Turkish Patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *Turk Thorac J* 2017; 18: 19-22

49. Nisreen Rumman, Claire Jackson, Samuel Collins, Patricia Goggin, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: potential options for resource-limited countries. *European Respiratory Review* 26(143):160058 · January 2017

50. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of

the art. Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.

51. Desai M, Weller PH, Spencer DA. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome. Pediatr Pulmonol 1995; 20: 307-308.

52. Helene E. Kobbernagel, Frederik F. Buchvald, Eric G. Haarman, Carmen Casaulta. Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. BMC Pulm Med 2016 Jul 22;16(1):104

53. El-Abiad NM, Clifton S, Nasr SZ. Long-term use of nebulized human recombinant DNase in two siblings with primary ciliary dyskinesia. Respir Med 2007; 101: 2224-2226.

54. Lynne Marie Schofield, Alistair Duff, Cathy Brennan. Airway Clearance Techniques for Primary Ciliary Dyskinesia; is the Cystic Fibrosis literature portable? Paediatr Respir Rev 2018 Jan 16;25:73-77

55. Majitha A, Fong J, Hariri M, et al. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia—a longitudinal study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69:10611064.

56. Mikkel Christian Alanin, Kasper Aanaes, Niels Høiby, Tania Pressler, et al. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. Int Forum Allergy Rhinol 2017 03 23;7(3):240-247.

57. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. Chest 1998; 113: 1329-1334.

58. Öktem S. Primer Silyer Diskinezili Hastalarımızın Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yandal Uzmanlık tezi, İstanbul, 2008.

59. Date H, Yamashita M, Nagahiro I, Aoe M, Andou A, Shimizu N. Living donor lobar lung transplantation for primary ciliar dyskinesia. Ann Thorac Surg. 2001 Jun;71(6):2008-9.

60. Eren S, Eren MN, Balci AE. Pneumonectomy in children for destroyed lung and the long-term consequences. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Aug;126(2):574-81.

61. Şişmanlar T. Solunum fonksiyon Testleri. ED: Aslan AT, Kiper N. Çocuk göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri. TUSİAD Eğitim Kitapları Serisi, Ekim 2016; 1-2.

62. Don Hayes Jr MD and Steve S Kraman MD, The Physiologic Basis of Spirometry, Respir Care 2009;54(12):1717–1726.

63. Guan WJ, Yuan JJ, Gao YH, Li HM, Zheng JP, Chen RC, Zhong NS., Impulse Oscillometry and Spirometry Small-Airway Parameters in Mild to Moderate Bronchiectasis, *Respir Care*. 2016 Nov;61(11):1513-1522.
64. Yildirim N. Akciğer fonksiyon testleri. [Internet] http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-2-ppt-pdf/Nurhayat_Yildirim_1.pdf. Erişim Tarihi: 25.08.19.
65. J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates, O.F. Pedersen, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes, *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
66. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR. Lung Function: physiology, measurement and application in medicine. Sixth edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2006: 111-7.
67. Ulubay G, Köktürk N, Görek Dilektaşlı A, et al. Turkish Thoracic Society national spirometry and laboratory standards. *Turk Thorac J* 2017;65:117-30.
68. Ulubay G., Dilektaşlı A., Börekçi S., Yıldız O., Kıyan E., Gemicioğlu B., Saryal S., Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry, *Tur Turk Thorac J* 2019; 20(1): 69-89.
69. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2016 Report). [Internet] <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>. Erişim tarihi: 24.08.19.
70. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2016 Report). [Internet] <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>. Erişim tarihi: 24.08.19.
71. Ulubay G, Kokturk N, Dilektasli A, Ciftci E, Demir T, Yildiz O, Türk Toraks Derneği Ulusal Spirometri ve Laboratuvar Standartları, *Tuberk Toraks* 2017;65(2):117-130.
72. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:1463-72.
73. Soares M, Richardson M, Thorpe J, Owers-Bradley J, Siddiqui S. Comparison of Forced and Impulse Oscillometry Measurements: A Clinical Population and Printed Airway Model Study, *Scientific Reports* volume 9, Article number: 2130 (2019).
74. E. Oostveen D, MacLeod H, Lorino R, Farré Z, Hantos K, Desager F, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments, *European Respiratory Journal* 2003 22: 1026-1041.
75. Koundinya D, Anurag A., Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing, *Lung India*. 2016 Jul-Aug; 33(4): 410–416.

76. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse Oscillometry Interpretation and Practical Applications, CHEST 2014; 146(3):841- 847.
77. Xia W, Zhihong S, Yajuan C, Jiuyun M, Zhengquan M, Jingting R, et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease, Medicine (2017) 96:46(e8543).
78. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children, Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 March; 106(3): 191–199.
79. Brashier B, Sundeep S, Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system, Breathe | March 2015 | Volume 11 | No 1.
80. McDowell K. Recent diagnosis techniques in pediatric asthma, Immunol Allergy Clin N Am 39 82019) 205-219.
81. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry, Eur Respir Mon, 2005, 31, 72–105.
82. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system, Breathe (Sheff). 2015 Mar; 11(1): 57–65.
83. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children, Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 March; 106(3): 191–199.
84. Margaret R. Becklake. A New Index of the Intrapulmonary Mixture of Inspired Air. Thorax 1952;7: 111-6.
85. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. Respir Med 2009; 1036:793-9.
86. Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. Paediatric Respiratory Reviews 2011; 12: 264-70.
87. S. Irving, S. Carr, C. Hogg, M. Loebinger, A. Shoemark, A. Bush. Lung Clearance Index (LCI) is Stable in Most Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) Patients Managed in a Specialist Centre: a Pilot Study. Lung 2017 08 20;195(4):441-443. Epub 2017 Jun 20.
88. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al; European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network (ECFS-CTN) Standardisation Committee. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014;132:123-38.
89. Liu B, Zhou Q, He B. The application of multiple breath nitrogen washout in chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2015;387:492-6.

90. Farah CS, Keulers LA, Hardaker KM, Peters MJ, Berend N, Postma DS, et al. Association between peripheral airway function and neutrophilic inflammation in asthma. *Respirology* 2015;20:975-81.
91. Sylvia Nyilas, Anne Schlegtendal, Florian Singer, Myrofora Goutaki et al. Alternative inert gas washout outcomes in patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017 01 25;49(1). Epub 2017 Jan 25.
92. Myrofora Goutaki, Florian S. Halbeisen, Ben D. Spycher, Elisabeth Maure, Fabiën Belle, et al. Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir*. 2017 Dec 21;50(6):1701659
93. A.Bush. Primary ciliar dyskinezia. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):317-24.
94. D Holzmann, H Felix. Neonatal respiratory distress syndrome – a sign of primary ciliary dyskinesia? *Eur J Pediatr*. 2000 Nov;159(11):857-60.
95. Jane S Lucas, Andrea Burges, Hannah M Mitchison, Eduardo Moya, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2014 Sep;99(9):850-6.
96. Kazuhiko Takeuchi, Masako Kitano, Hajime Ishinaga, Masayoshi Kobayashi, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Jun;43(3):229-36.
97. Christiaan DM Wijers, James F Chmiel, Benjamin M Gaston. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2017 Nov;14(4):392-406.
98. Sylvia Nyilas, Grzegorz Bauman, Orso Pusterla, Gregor Sommer, et al. Structural and Functional Lung Impairment in Primary Ciliary Dyskinesia. Assessment with Magnetic Resonance Imaging and Multiple Breath Washout in Comparison to Spirometry. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Dec;15(12):1434-1442.
99. BreAnna Kinghorn , Sharon McNamara , Alan Genatossio , Erin Sullivan , et al. Comparison of Multiple Breath Washout and Spirometry in Children with Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis and Healthy Controls. *Ann Am Thorac Soc* 2020 Jun 30. Epub 2020 Jun 30.
100. Kent Green, Frederik F Buchvald, June Kehlet Marthin, Birgitte Hanel, et al. Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):49-53.
101. M. Dencker, L. P. Malmberg, S. Valind, O. Thorsson, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2–11 years. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006 Jul;26(4):247-50.

102. Yixin Shi, Ahramahzd V. Tatavoosian, Shruthi Vijayalakshmi, et al. Relating small airways to asthma control using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar; 129(3): 671–678.
103. Youn Ho Shin, Sun Jung Jang, Jung Won Yoon, et al. Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma. *Can Respir J*. 2012 Jul-Aug; 19(4): 273–277.
104. Ayfer Sakarya, Zeynep S Uyan, Canan Baydemir, Yonca Anık, Ela Erdem, et al. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Nov;51(11):1151-1158.
106. Tugba Arikoglu, Ayyuce Unlu, Didem Derici Yıldırım, Semanur Kuyucu. The airway hyperresponsiveness to methacholine may be predicted by impulse oscillometry and plethysmography in children with well-controlled asthma. *J Asthma*. 2018 Nov;55(11):1166-1173.
107. Elida Duenas-Meza, Eliana Correa, Eliana López, Juan Carlos Morales, et al. Impulse oscillometry reference values and bronchodilator response in three- to five-year old children living at high altitude. *J Asthma Allergy*. 2019; 12: 263–271.
108. Jye Hae Park, Jung Won Yoon, Youn Ho Shin, Hye Mi Jee, et al. Reference values for respiratory system impedance using impulse oscillometry in healthy preschool children. *Korean J Pediatr*. 2011 Feb; 54(2): 64–68.
109. Pritish Mondal, Alison Yirinec, Vishal Midya, Binu-John Sankoorikal, et al. Diagnostic value of spirometry vs impulse oscillometry: A comparative study in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Sep;54(9):1422-1430.
110. Pamela Jara-Gutierrez, Erika Aguado, Manuela García Del Potro, Mar Fernandez-Nieto, et al. Comparison of impulse oscillometry and spirometry for detection of airway hyperresponsiveness to methacholine, mannitol, and eucapnic voluntary hyperventilation in children. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Aug;54(8):1162-1172.
111. C I S Schivinski, M S de Assumpção, F C X S de Figueiredo, R M G Wamosy, L G Ferreira, J D Ribeiro. Impulse oscillometry, spirometry, and passive smoking in healthy children and adolescents. *Rev Port Pneumol* (2006). Nov-Dec 2017;23(6):311-316.
112. [Meyer Kattan](#), Leonard B. Bacharier, George T. O'Connor, et al. Spirometry and Impulse Oscillometry in Preschool Children: Acceptability and Relationship to Maternal Smoking in Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 Sep - Oct;6(5):1596-1603.e6.
113. Silpa D Krefft, Carlyne D Cool, Cecile S Rose. The emerging spectrum of exposure-related bronchiolitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;18(2):87-95.

114. Hanna Knihtila, Anne Kotaniemi-Syrj, Anna S. Pelkonen, Mika J. Makel, L Pekka Malmberg. Small airway function in children with mild-to-moderate asthmatic symptoms and healthy controls. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Oct;121(4):451-457.



7. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Formu



**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.802			
	PROJE ADI	Primer siliyer diskinezi tanılı hastalarda impulse osilometre, akciğer klirens testi ve solunum fonksiyon testleri sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastanın klinik durumu ile karşılaştırılması			
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Ela ERDEM ERALP			

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 13. 09. 2019
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	[İmza]
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]
Gülden Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	[İmza]

EK 2. Bilgilendirme ve Gönüllü Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hasta Onam Formu

Sizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülen “Primer silyer diskinezi tanılı hastalarda impulse osilometre, akciğer klirens testi ve solunum fonksiyon testleri sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastanın klinik durumu ile karşılaştırılması” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu araştırmada, siz değerli hastalarımızda impulse osilometri yönteminin solunum fonksiyonunu ölçmede tanı ve takipteki etkisi araştırılmaktadır. Kimlik bilgileriniz belirtilmeden sadece klinik ve laboratuvar bulgularınız bilgisayar ortamında kaydedilecektir. Bu çalışma için hastanıza rutin takipleri sırasında yapılan tetkiklere ek olarak bir solunum fonksiyon testi yapılacaktır. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir. Beklenen bir yan etkisi ve riski yoktur.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Alınan bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yine benzer şekilde bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı söz konusu olmayacaktır. Hasta açısından yapılan solunum fonksiyon testinde herhangi bir risk mevcut değildir. Bu çalışma kapsamında 10 ayda toplam 50 hasta ve 50 sağlıklı çocuk toplanması planlanmaktadır. Bu çalışma kapsamında, analiz edilen sonuçlarla impulse osilometri yöntemi solunum fonksiyonunu değerlendirmede kullanılacak bir yöntem olabilecektir.

Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Doç. Dr. Ela Erdem ERALP

Araştırma Yürütücüsü
Dr. Utku BATU

GÖNÜLLÜ PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ TANILI HASTA ONAY FORMU

Sayın Dr. Utku BATU tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Utku BATU'ya utkubatu14@gmail.com mail adresinden ve 0539 501 35 05 nolu telefondan ulaşabileceğimi; Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD'nı 0216 625 45 45 nolu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ HASTA ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Adı-soyadı, İmza, adres, telefon no

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Bilgilendirme ve Gönüllü Sağlam Çocuk Onam Formu

Sizi ve bu yönde herhangi bir hastalık ya da sağlık sorunu olmayan çocuğunuzu, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülen “Primer silyer diskinezi tanılı hastalarda impulse osilometri, akciğer klirens testi ve solunum fonksiyon testleri sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastanın klinik durumu ile karşılaştırılması” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırma ile hedefimiz üstte bahsi geçen hastalığa sahip çocuklar ile sağlıklı çocukların bahsi geçen testler ile sonuçlarını saptamak ve sonuçları karşılaştırarak bu testlerin kullanılabilirliğini test etmektir. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu araştırmada, gönüllü olarak testimize katılımını sağladığınız sağlıklı çocuklarınız sayesinde impulse osilometri yönteminin PSD tanılı hastaların solunum fonksiyonlarını ölçmede tanı ve takipteki etkisi araştırılmaktadır. Kimlik bilgileriniz belirtilmeden sadece eğer varsa klinik ve laboratuvar bulgularınız bilgisayar ortamında kaydedilecektir. Bu çalışma için sağlıklı çocuğunuza solunum fonksiyonlarını ölçmek ve sağlıklı çocuklardaki değerleri tespit etmek amacıyla; akciğer klirensi ölçüm aleti, solunum fonksiyon testi ölçüm aleti ve impulse osilometri cihazı ile testler yapılacaktır. Çalışma sağlıklı çocuğunuzun doktor tarafından belirtilen yere ağzını koymasını ve nefes alıp vermesi ile gerçekleştirilecek olup beklenen hiçbir yan etkisi ve riski yoktur. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Alınan bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda eğer var ise tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yine benzer şekilde bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı söz konusu olmayacaktır. Çocuğunuz açısından yapılan solunum fonksiyon testinde herhangi bir risk mevcut değildir. Bu çalışma kapsamında 10 ayda toplam 50 hasta ve 50 sağlıklı çocuk toplanması planlanmaktadır. Bu çalışma kapsamında, analiz edilen sonuçlarla impulse osilometri yöntemi solunum fonksiyonunu değerlendirmede kullanılacak bir yöntem olabilecektir.

Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Doç. Dr. Ela Erdem ERALP

Araştırma Yürütücüsü
Dr. Utku BATU

GÖNÜLLÜ SAĞLAM ÇOCUK ONAY FORMU

Sayın Dr. Utku BATU tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Utku BATU'ya utkubatu14@gmail.com mail adresinden ve 0539 501 35 05 nolu telefondan ulaşabileceğimi; Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD'nı 0216 625 45 45 nolu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ SAĞLAM ÇOCUK ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Adı-soyadı, İmza, Adres, Telefon No

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek 3. Primer Silyer Diskinezi Tanılı Hasta Takip Formu**HİKAYE**

İSİM-SOYİSİM	
TELEFON	
DOĞUM TARİHİ-YERİ	
CİNSİYET	
KRONOLOJİK YAŞ	
KİLO / BOY / BMI	
SEMPATOM BAŞLAMA YAŞI	
TANI ÖNCESİ BİR YILDAKİ HASTALIK SIKLIĞI	
BAŞVURU YAŞI	
TANI YAŞI	
TANI SONRASI SON BİR YILDA HASTALIK / YATIŞ SIKLIĞI	
OPERASYON (LOBEKTOMİ)	
AKRABALIK	
HASTA KARDEŞ (PSD)	
EX KARDEŞ DURUMU	
EVDE SİGARA KULLANIM DURUMU	

**SOLUNUM SEMPTOMLARI (SON 3 HAFTA İÇİNDE ATA K
OLMAKSIZIN)**

TANI BAŞVURU SEMPTOMLARI	VA R	YO K
ÖKSÜRÜK		
BALGAM		
NEFES DARLIĞI		
HIZLI NEFES ALIP VERME		
SATURASYON		

TETKİK SIRASINDA SEMPTOMLARI	VAR	YO K
ÖKSÜRÜK		
BALGAM		
NEFES DARLIĞI		
HIZLI NEFES ALIP VERME		
SATURASYO N		

FİZİK MUAYENE

GENEL DURUM	
SOLUN UM SİSTEMİ	
KARDİ OVASKÜLER SİSTEM	
GASTR OİNTESTİNA L SİSTEM	

EK BULGULAR

DEKSTROKARDİ	
SİTUS İNVERSUS TOTALİS	
KONJENİTAL KALP HASTALIĞI	
GERD	

TEKRARLAYAN SİNÜZİT	
TEKRARLAYAN OTİT/TÜP TAKILMA	
İŞİTME TESTİ	
TER TESTİ	
GÖĞÜS DEFORMİTESİ	
DİĞER (CLUBBİNG, POLİP VB.)	

LABORATUVAR

MİKROBİYOLOJİK İNCELEMELER			
Son balgam kültürü sonucu / tarihi			
	AR	V OK	Y KLİK SI
PSODO MONAS			
S.AUR EUS			
S.PNEU MONİAE			
H.İNFL UENZA			
DİĞER			

NAZAL NO DÜZEYİ	
SİLYA BİYOPSİ SONUCU	
IF ANTİKOR SONUCU / GENETİK ANALİZ	
KAN GAZI TARİHİ	
PH /PCO2	

BE / LAKTAT	
--------------------	--

TARİH	
HCRT BULGULARI	
PA-AC BULGULARI	
KULLANMAKTA OLDUĞU TEDAVİ	
SOLUNUM FİZİYOTERAPİSİ	
PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK	

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ (TARİH:)

FVC	FEV1	FVC/FEV1	PEF	FEF 25-75

LUNG CLEARANCE İNDEKSİ (TARİH:)

FRC	LCI %2.5	LCI %5	VT/FRC	Vtmean

IMPULSE OSİLOMETRE TESTİ (TARİH:)

R5		X5		AX	
R10		X10		VT	

R15		X15		D5-20%	
R20		X20		Fres.	
CO5Hz		CO20Hz		Z5Hz	

EK-4: Ülkemizde İmpulse Osilometrinin Pediatrik Hasta Grubunda Kullanımının Değerlendirildiği Çalışmalar

Araştırmacılar	Değerlendirilen Gruplar ve	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar
Ayfer Sakarya Güneş ve arkadaşları (104) 2016	3-18 yaş arası çocuklar 47 KF tanılı hasta 45 sağlıklı çocuk	KF tanılı hastaların akut alevlenme ve stabil dönemleriyle sağlıklı çocukların yapılan IOS ve SFT karşılaştırılması	KF tanılı hastalarda R5, R10, R15, R20, Z5, Fres, AX parametrelerinin daha yüksek, X5, X10, X15, X20 parametrelerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiş. Akut alevlenme döneminde R5, Z5, Fres, AX parametre değerlerinin yükseldiği, X10 ve X15'in ise azaldığı gösterilmiş ($p < 0.05$).
İlkay Er ve arkadaşları (105) 2019	3-7 yaş arası sağlıklı çocuklar 151 sağlıklı çocuk	Okul öncesi Türk çocuklarda IOS'un referans değerleri ve diğer belirleyiciler ile kıyaslanması	IOS sonuçlarının yaş, boy, kilo ve BKİ ile anlamlı farkı olmadığı gösterilmiş. Z5, R5, R10, R15, R20, X5, X10, X15, X20, Fres ve AX'in Türk çocuklar için normal değerleri belirlenmiştir.
Tuğba Arıkoğlu ve arkadaşları (106) 2017	6-18 yaş arası çocuklar 60 alerjik astım tanılı hasta	Metakolin uyarı testi ile impulse osilometri, pletismografi, Fraksiyone ekshale	IOS, pletismografi ve FeNO ölçümü sonuçlarının korele ve güvenilir olduğu ve kontrol altında görünen astım tanılı çocuklarda metakolin ile uyarılan havayolu hiperreaktivitesini değerlendirmede

		Nitrik oksit ölçümü	kullanılabilecek testler olduğu gösterilmiş.
--	--	---------------------	--



EK-5: İmpulse Osilometri İçin Belirlenen Referans Veriler için Yapılan Hesaplamalar

Araştırmacılar	Değerlendirilen Gruplar	Referans Veriler İçin Hesaplamalar
Elida ve arkadaşları (107)	3-5 yaş arası sağlıklı çocuklar	R5:1.04 R20:0.68 X5:-0.42 Fres:25.95 AX:3.88
Jye Hae Park ve arkadaşları (108)	3-6 yaş arasında Koreli Sağlıklı çocuklar	Erkekler için; $Rrs5=1.934-0.009 \times \text{boy}$, $R2=12.1\%$; $Xrs5=0.774+0.006 \times \text{boy}-0.002 \times \text{yaş}$, $R2=20.2\%$ Kızlar için; $(Rrs5=2.201-0.012 \times \text{boy}$, $R2=18.2\%$; $Xrs5=0.674+0.004 \times \text{boy}$, $R2=10.5\%)$.

EK-6: Pediatrik Hastalarda İmpulse osilometri ve Spirometrinin Karşılaştırıldığı Çalışmalar

Araştırmacılar	Değerlendirilen Gruplar	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar
Youn Ho Shin ve arkadaşları (103) 2012	2-6 yaş arası çocuklar 30 astım tanılı 29 sağlıklı çocuk	Bronkodilatör öncesi ve sonrası SFT ve IOS parametrelerinin okul öncesi sağlıklı ve astım tanılı çocuklarda karşılaştırılması	Astım tanısında spirometrinin IOS ile birlikte kullanılmasının kesinliği arttıracak belirlenmiş FEV1/FVC ile X5Hz değerlerinin astım ve kontrol grubunda anlamlı farklı olduğu görülmüş.
Pritish Mondal ve arkadaşları (109) 2019	5-17 yaş arası Hollandalı çocuklar 56 orak hücre anemisi tanılı hasta	Orak hücreli anemli çocuklarda spirometri ve IOS testlerinin astım tanısında ki değeri	Astım tanısında FEV1/FVC, FEF25-75% ve R5Hz parametreleri en değerli prediktörler olarak sonuçlanmış. IOS parametrelerinin yaş ve boy ile anlamlı değişim gösterdiği bulunmuş.

	36 astım tanılı çocuk		
Pamela Jara Gutierrez ve arkadaşları (110) 2019	3-14 yaş arası çocuklar 190 astım belirtileri olan çocuk	Hipersensitif havayolları olan çocuklarda bronş provakasyonu sonrası IOS ve spirometri sonuçlarının karşılaştırılması	R5, X5 ve AX parametreleri FEV1 ile uyumluluk göstermektedir. Bu nedenle spirometri yapılamayan hastalarda IOS alternatif olarak kullanılabilir şeklinde sonuçlanmıştır. Metakolin ile test için cut-off değerler; R5 için $\geq 22\%$, AX için $\geq 82\%$, X5 için $\leq 41\%$; Mannitol testi için; R5 için $\geq 18\%$, AX için $\geq 40\%$ ve X5 için $\leq 21\%$.
C I S Schivinski ve arkadaşları (111) 2006	6-18 yaş arası çocuklar 28 kız, 50 erkek sağlıklı çocuk	Pasif sigara içimi olan çocuklarda IOS ve spirometri sonuçlarının değerlendirilmesi	PEF, $p=0.001$, X5, $p = 0.05$, R20, $p = 0.03$, Fres $p = 0.01$; X5%, $p= 0.01$ ve AX, $p = 0.01$ olacak şekilde pasif sigara içen çocuklarda anlamlı düzeyde solunum fonksiyon testleri parametrelerinin bozulduğu gözlemlenmiştir
Meyer Kattan ve arkadaşları (112) 2018	3-5 yaş arası Amerikalı çocuklar 3 yaşında 472 hasta 4 yaşında 471 hasta 5 yaşında 479 hasta	Hamilelikte sigara içiminin doğum sonrası çocuklar üzerine etkilerinin IOS ve spirometri ile değerlendirilmesi	3 ve 5 yaşındaki çocukların spirometri manevralarını IOS'dan daha iyi yaptığı gösterilmiş ($p<0.001$ ve $p<0.02$). Gebelikte maternal sigara içiminin 4 ve 5 yaş çocuklarda daha yüksek AX değerleri ile korele olduğu gösterilmiş ($p<0.01$). FEV0.5 parametresinin karşılaştırmasında fark saptanmamış.

EK-7: LCI, IOS ve spirometri testlerinin kıyaslandığı çalışmalar

Araştırmacılar	Değerlendirilen Gruplar	Karşılaştırılan Testler	Sonuçlar
Silpa D Krefft ve arkadaşları (113) 2018	Bronşiolitis üzerine inceleme	IOS, LCI ve spirometrinin bronşiolitis tanısındaki önemlerinin karşılaştırılması	IOS ve LCI'nın bronşiolitis tanısında spirometri kadar değerli olduğu ancak daha çok çalışma gerektiğiyle sonuçlanmıştır.
Hanna Knihtila ve arkadaşları (114) 2018	Astım semptomları olan 5-10 yaş arası çocuklar 42 tekrarlayan wheezing, 16 persistan öksürük, 19 normal çocuk	IOS, LCI ve spirometri testleri astım ilişkili semptomları olan ve sağlıklı çocuklarda yapılarak sonuçların karşılaştırılması	Orta hafif semptomlarda IOS, spirometri ve LCI'nın küçük havayollarındaki değişiklikleri saptadığı ortaya çıkmıştır. R5 için; 0.857 (95% confidence interval (CI) 0.748-0.965, $p<0.001$), R5-20 için; 0.705 (95% CI 0.563-0.846, $p=0.011$), X5 için; 0.777 (95% CI 0.653-0.901, $p=0.001$), AX için; 0.791 (95% CI 0.667-0.916, $p<0.001$), FEV1/FVC için; 0.664 (95% CI 0.523-0.806, $p=0.04$), FEF25-75% için; 0.747 (95%CI 0.614-0.881, $p=0.002$).