



**T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ALLERJİ BİLİM DALI**

**SPESİFİK OLMAYAN KRONİK ÖKSÜRÜKLÜ HASTALARDA SERUM
BDNF (Brain Derived Nörotropik Faktör) DÜZEYLERİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Belgin Usta Güç

ANKARA 2011



**T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ALLERJİ BİLİM DALI**

**SPESİFİK OLMAYAN KRONİK ÖKSÜRÜKLÜ HASTALARDA SERUM
BDNF (Brain Derived Nörotropik Faktör) DÜZEYLERİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm.Dr.Belgin Usta Güç

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Suna Asilsoy

ANKARA 2011

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde yandal eğitimime olanak tanıyan Prof.Dr.Mehmet Haberal' a ve Yard. Doç.Dr. Turgut Noyan' a,

Çocuk Allerji eğitimimde ve tezimin yazımında en büyük katkıya sahip olan, sevgi ve hoşgörüsünü hiç esirgemeyen Doç.Dr. Suna Asilsoy' a,

Yandal eğitimimde katkısı bulunan Prof. Dr. Namık Özbek ve Doç. Dr. Özlem Özbek'e,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Cemile Durmaz olmak üzere tüm doktor, hemşire ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca bana destek olan aileme, yandal eğitimim sırasında her zaman yanımda olan sevgili eşime ve hayatımın anlamı olan canım oğlum Kemal'e teşekkür ederim.

Dr.Belgin Usta Güç

ÖZET

Spesifik olmayan kronik öksürüklü hastalarda serum BDNF düzeyleri

Öksürük, öksürük reseptörlerinin uyarısı ile başlayan kompleks nöral bir reflekstir ve yapılan çalışmalarda patogenezinde nörojenik inflamasyonun bulunduğu gösterilmiştir. Öksürük refleksinde C fibril reseptörünün aktivasyonu nöropeptid salınımını artırarak nörojenik inflamasyonun oluşumuna katkı sağlar. Nörotropinler nörojenezi düzenleyen moleküllerdir ve son yıllarda havayolları inflamasyonundaki rollerine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Nörotropin ailesinin bir üyesi olan Brain Derived Nörotropik Faktör'ün (BDNF) kronik öksürüklü hastalardaki rolü açık değildir. BDNF ile kronik öksürük arasındaki ilişki az sayıda erişkin çalışmalarında araştırılmıştır. Çalışmamızın amacı; nonspesifik izole kronik öksürüğü olan 5 yaş üstündeki hastalarda serum BDNF düzeylerini değerlendirmektir.

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Allerji Bölümü'ne kronik öksürük yakınması ile başvuran 5-15 yaş arası, İngiliz Toraks Topluluğu kriterlerine göre nonspesifik izole kuru öksürük (NSİÖ) olarak tanımlanan özellikleri sağlayan 30 hasta çalışma grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk, 30 orta derecede astım atağı olan hasta, 28 kontrol altındaki astımlı hasta alındı. Çalışmaya alınan her iki grubun serum BDNF düzeyleri çalışıldı. Ayrıca hasta grubunda atopi varlığı, bronş hiperreaktivite düzeyleri değerlendirildi.

BDNF düzeyleri NSİÖ' lü hastalarda 708.12pg/ml (155-974), kontrol altındaki astımlı hastalarda 952.94 pg/ml (220-1,018), atakta olan astım hastalarda 852.09pg/ml (355-1,036), sağlam çocuk grubunda 572.65pg/ml (213-818) olarak bulundu. NSİÖ ile kontrol gruplarının BDNF düzeyleri arasında farklılık saptandı (NSİÖ ile kontrol altındaki astımlı hastaların BDNF düzeyleri $p=0,0014$; NSİÖ ile atakta olan astımlı hastaların BDNF düzeyleri $p=0.0009$; NSİÖ ile sağlam çocuk grubundaki hastaların BDNF düzeyleri $p= 0.0503$). NSİÖ' lü hastaların %26,7' inde atopi , %77,8' inde bronş hiperreaktivitesisaptandı.

Çalışmamızda kronik öksürüklü hastalarımızın BDNF düzeylerinin sağlıklı çocukların BDNF düzeylerinden yüksek olduğunu ve en yüksek düzeyin astımlı hastalarda bulunduğusaptadık. Altta yatan sebep ne olursa olsun kronik öksürükte artmış nörojenik inflamasyon söz konusudur. Bu sebeple kronik öksürükteki hastaların BDNF düzeylerinin yükselmesi beklenebilecek bir durumdur. Ancak NSİÖ' ün patogenezinde nörotropinlerin ve nörojenik inflamasyonun rolü ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

ABSTRACT

Serum BDNF levels in non-specific isolated cough

Cough is a complex neural reflex triggered through the stimulation of cough receptors. Studies show that neurogenic inflammation is implicated in the pathogenesis of chronic cough. It is believed that the activation of C-fibre receptors stimulates the release of neuropeptides, which cause neurogenic inflammation in cough reflex. Neurotrophins regulate the development, differentiation, survival and function of distinct neurons. Recently, there is growing evidence suggesting their involvement in airway inflammation. The role of the brain-derived neurotrophic factor, a member of the Neurotrophin family, is not clear in chronic cough. In a few studies on adults, the relationship between BDNF and chronic cough has been investigated. The purpose of our study is to evaluate sera BDNF levels in patients aged 5 and over with "Non-specific isolated cough".

Thirty patients, aged 5-15, applied to the Department of Pediatric Allergy at Başkent University Adana Research and Application Center. All these patients displayed the characteristics of non-specific isolated cough according to the criteria of the British Thorax Community, and were thus treated as a patient group. Thirty healthy children, 30 children with mild asthma attacks, and 28 asthma patients who were under control were included in the study as the control group. Sera BDNF levels were measured in both groups. In addition, the presence of atopy and bronchial hyperactivity levels were assessed in the patient group.

BDNF levels were 708.12pg/ml (155-974) in non-specific isolated cough group, 952.94 pg/ml (220-1,018) in the asthmatic patients under control, 852.09pg/ml (355-1,036) in the asthmatic patients in exacerbation, 572.65pg/ml (213-818) in healthy children group. There were differences in non-specific isolated cough group and control groups regarding the levels of BDNF (for non-specific isolated cough group and the asthmatic patients under the control, $p=0,0014$; for non-specific isolated cough group and the asthmatic patients in exacerbation, $p=0.0009$; for non-specific isolated cough group and healthy children group, $p=0.0503$). Atopy was identified in 26% of the patients with non-specific isolated cough and bronchial hyperactivity in 77,8% of them.

In this study, we detected that BDNF levels of patients with non-specific isolated cough were higher than they were in healthy children, and the highest BDNF levels were in

asthmatic patients. Neurogenic inflammation was implicated in the pathogenesis of chronic cough, regardless of the etiology of cough. For this reason, BDNF levels could rise in chronic cough. However, further studies are needed to determine the role of neurogenic inflammation and neurotrophin in the pathogenesis of non-specific isolated cough.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Öksürük	3
2.1.1.Normal veya beklenen öksürük.....	3
2.1.2.Anormal öksürük.....	4
2.1.3.Spesifik öksürük.....	5
2.1.4. Kronik öksürük.....	7
2.1.5. Non spesifik izole kronik öksürük.....	9
2.2. Öksürük refleksinin nörofizyolojisi	11
2.2.1.Hızlı Uyum Gösteren Reseptörler(RAR).....	11
2.2.2.Yavaş Uyum Sağlayan Gerilme Reseptörleri(SAR).....	11
2.2.3.C lifleri	12
2.2.4.Öksürük reseptörü.....	12
2.2.5.Öksürüğü oluşturan afferent sinirlerinin etkileşimi	13
2.2.6.Öksürüğün akciğer dışı gelişim nedenleri.....	14
2.3.Astım.....	16
2.3.1. Astımda havayolu enflamasyonu.....	16
2.3.2.Alerjik enflamasyonun erken ve geç faz yanıtı.....	17

2.3.3.Hava yolu aşırı duyarlılığı ve nöral kontrol.....	19
2.3.4.Havayolu yeniden yapılanması	19
2.4.Nörotropinler.....	19
2.4.1. Astımda nörotropinler	20
2.4.2.Brain-derived nörotropik faktör	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	38
7.KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

BAL	: Bronko alveolar lavaj
SSS	: Santral sinir sistemi
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
TRPV-1	: Transient reseptör potential vanilloid-1
RAR	:Hızlı Uyum Gösteren Reseptörler
SAR	:Yavaş Uyum Sağlayan Gerilme Reseptörleri
NGF	:Nerve growth faktor
BDNF	: Brain-derived neurotrophic faktör
NT-3	: Neurotrophin-3
NSİÖ	: Non spesifik izole kronik öksürük
BPT	: Bronş provakasyon testi
BHR	: Bronş hiper reaktivasyonu
UACS	: Üst hava yollarlı öksürük sendromu
GÖR	: Gastro Özofagial Reflü
ÖKA	: Öksürükle karakterize astım
SFT	: Solunum fonksiyon testi
CPT	: Cilt prik testi

TABLolar DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 2.1. Yaş gruplarına göre öksürük karakterinin yönlendirdiği olası etyolojik nedenler.....	5
Tablo 2.2. Kronik öksürük yakınması olan bir çocukta spesifik öksürüğü düşündürecek bulgular ve olası etyolojiler	6
Tablo 2.3 Kronik öksürüklü çocuklarda ayırıcı tanı	9
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	27
Tablo 4.2. Hasta gruplarının BDNF değerleri	28
Tablo 4.3. Atopi saptanan hastaların dağılımı	29
Tablo 4.4. Atopik hastalar ile nonatopik hastaların BDNF düzeyleri.....	30
Tablo 4.5. BHR olan ve olmayan hastaların BDNF düzeyleri	30
Tablo 4.6. NSİÖ grubunun BDNF düzeyleri ile yaş, öksürük süresi, TES, IgE arasındaki ilişki	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 2.1. BTS rehberine göre kronik öksürüğü olan hastaya yaklaşım algoritması 7

Şekil 2.2. ACCP rehberine göre kronik öksürüğü olan hastaya yaklaşım algoritması 8

Şekil 4.1. NSİÖ grubu ile kontrol gruplarının BDNF düzeylerinin dağılımı 29

Şekil 4.2. Atopik hastalar ile nonatopik hastaların BDNF düzeylerinin dağılımı 30

1. GİRİŞ

Kronik öksürük çocukluk çağında sık karşılaşılan bir sorundur.Öksürük kronikleştiğinde hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri daha belirgin hale gelir. Çocukluk çağında daha çokviral infeksiyonlarla ilişkili olmasına rağmenkronikleştiğinde etyolojide farklı nedenler rol oynayabilir.

Erişkinlerde kronik öksürüğe yaklaşımda çeşitli tanı ve tedavi rehberleri bulunmaktadır.Bu rehberlerin pratikte çocuklara uygulanması yeterli olmamıştır. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda farklı rehberler önerilmiştir. Son yıllarda bu konuyla ilgili 2 rehber yayınlanmıştır. Bunlardan biri olan “Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Topluluğu (ACCP)” tarafından önerilen kılavuzda dört haftadan uzun süren öksürük kronik olarak tanımlanırken, “İngiliz Toraks Topluluğu (BTS)”rehberinde ise sekiz haftayı aşan öksürük kronik olarak adlandırılmıştır.

Olumsuz çevresel faktörler, hava kirliliği, evdekirutubet, düşük sosyo-ekonomik durum, ebeveynin sigara içmesi durumunda öksürüğün arttığı bilinmektedir. Sağlıklı çocuklarda kronik öksürük tekrarlayan viral bronşit, postenfeksiyöz öksürük, boğmacabenzeri hastalık, öksürük varyant astım, astım, üst havayolu kaynaklı öksürük sendromu (UACS), psikojenik öksürük,gastroösefageal reflü hastalığı ve yabancıcisim aspirasyonundan kaynaklanabilir.Etyolojik nedenler çok farklı olsa da havayolu inflamasyonu hepsinde bulunmaktadır.

Son yıllarda çocukluk çağında sadece kuru öksürük yakınması olan, “non spesifik izole kronik öksürük” olarak adlandırılan bir grup hasta tanımlanmaya başlanmıştır. Bu terim sağlıklı gözükten çocuklarda solunum yolları ile ilgili fizik inceleme bulgularının normal olduğu durumlarda olan izole kronik kuru öksürük bulunduğu zaman kullanılır.Aslında bu bir tanıdan daha çok bir adlandırmadır. Son yıllarda literatürde tanımlanan bu hasta grubunun bronşial hiperreaktivite düzeyleri ile atopi durumlarını değerlendiren yayın bulunmamaktadır.

Öksürük, öksürük reseptörlerinin uyarısı ile başlayan kompleks nöral bir reflekstir. Kronik öksürükte nonspesifik ajanlara duyarlılığın arttığı ve öksürük reseptörlerinin anormal uyarılabilirliğinin olduğu düşünülmektedir.Ayrıca kronik öksürüğün nörojenik inflamasyon ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır. Öksürük refleksinin afferent bölümünün duyuusal sinir fonksiyonlarında artış olması kronik öksürüğün altta yatan patofizyolojisinin

temelini oluşturur. Duyusal sinir fonksiyonlarındaki artış nöropeptid salınımını arttırarak nörojenik inflamasyonun oluşumuna katkı sağlamaktadır.

Nörotropinler (NT) santral ve periferel sinir sisteminde nöronların farklılaşmasını, yaşamları devam ettirmesini, nörojenezi düzenleyen moleküller olarak tanımlanmıştır ve yapısal olarak büyüme faktörleri ile benzer özellikler göstermektedir. Bu ailede nerve growth faktör(NGF), brain derived nörotropik faktör (BDNF), NT-3, NT-4/5 bulunur. Son yıllarda NT' lerin inflamasyondaki rollerine dair kanıtlar giderek artmaktadır. İnflamasyon sırasında NT' ler T hücresi, B hücresi, makrofaj ve mast hücrelerinden salınabilmektedir. Hava yollarının kronik inflamasyonu ile karakterize olan astımlı hastalarda NT seviyelerinin yüksek saptandığına dair artan sayıda yayınlar söz konusudur.

BDNF' nin kronik öksürüklü hastalardaki rolü henüz çok açık değildir. Az sayıdaki erişkin çalışmalarında BDNF ile kronik öksürük arasındaki olası ilişki değerlendirilmiş, ancak elde edilen sonuçlar bu ilişkiyi aydınlatmak için yeterli veri oluşturmamıştır. Çalışmamızda nonspesifik izole kronik öksürüğü olan 5 yaş üstündeki hastalarda serum BDNF düzeyleri çalışılmıştır. Ayrıca bu düzey kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklar, kontrol altındaki astımlı hastalar ve orta derece atakta olan astımlı hastaların serum BDNF düzeyleri ile karşılaştırılarak aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ÖKSÜRÜK

Öksürük çocuklarda sık rastlanan yakınmalardan biri olup, solunum yollarının önemli bir savunma mekanizmasıdır. Pek çok hastalıkta ortaya çıkan bir belirtidir ve normalde sağlıklı çocuklar infeksiyon olmaksızın bile öksürebilirler.

Normal bir öksürük kaygılı ebeveynler tarafından patolojik olarak değerlendirilebilirken, akciğer hasarına yol açabilecek önemli bir hastalığın neden olduğu öksürük ise ciddiye alınmayabilir. Bu açıdan öksürükle başvuran her hasta dikkatlice değerlendirilmelidir. Çocukluk çağında daha çok viral infeksiyonlarla ilgili olmasına rağmen, öksürük uzun sürdüğünde ve tekrarladığı zaman araştırılması gerekir.

2.1.1. Normal veya beklenen öksürük

Öksürük sık rastlanan bir yakınma olmasına rağmen ne yazık ki objektif ölçümü yapılamamaktadır. Bu nedenle neye öksürük denileceği tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada son 4 haftadır solunum yolları enfeksiyon bulguları olmayan sağlıklı okul çağı çocukların günde ortalama 9-11 defa öksürdükleri hatta bu öksürüklerin 34 defa olabildiği, gece öksürüklerinin ise nadir olduğu gösterilmiştir (1). Tekrarlayan viral solunum yolları enfeksiyonları özellikle sonbahar ve kış aylarında çocukluk çağında sıktır, bu durumun tekrarlayan öksürüklere neden olabileceği düşünülmektedir. Genellikle bu çocuklar hastalıklar arasında öksürüğün sona erdiği dönemler geçirirler. Çocukluk yaş grubunda kronik öksürüğün en sık sebeplerinden biri de postenfeksiyöz öksürüktür. Sıklıkla Respiratuvar sinsitiyal virüs, parainfluenza virus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae ve Bordetella pertussis gibi etkenler uzamış postenfeksiyöz öksürüğe neden olabilir. Burada sorumlu olan mekanizma enfeksiyon sonrası oluşan persistan hava yolu inflamasyonu ve geçici hava yolu aşırı duyarlılığıdır. Bu hasta grubunda öksürük genellikle tedavisiz geçmektedir. Postenfeksiyöz öksürüklerin 3-8 hafta sürebildiği bilinmektedir. Pertussis infeksiyonu dışında postenfeksiyöz öksürüklerin çok azının sekiz haftadan uzun sürdüğü gösterilmiştir (2,3).

2.1.2. Anormal öksürük

Çocuklarda anormal öksürük; süresine, karakterine, kuru veya balgamlı olmasına, zamanlamasına, hastanın yaşına ve nedenlerine göre sınıflandırılabilir (4). Öksüren çocuğun tanı ve tedavisinin planlanabilmesi amacı ile aşağıdaki noktalar gözden geçirilmelidir. (Ayrıca hastaların yaş grubuna göre olası etyolojik nedenler açısından Tablo 2.1 bakınız).

1. *Öksürüğün süresi:* Akut, subakut ve kronik olarak ayrılmaktadır. Akut öksürükler 3 haftadan kısa süren, daha çok viral infeksiyonların neden olduğu öksürüklerdir. Subakut öksürükler ise 3-8 hafta arasında olan viral infeksiyonlar sonrasında uzayan öksürükler olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda viral infeksiyonlar sonrası öksürüklerin çok nadiren 4 haftayı geçebildiği saptanmıştır. Bu nedenle subakut öksürüğe de kronik öksürük gibi yaklaşılması önerilmektedir. Sekiz haftayı aşan öksürükler ise kronik olarak tanımlanır.
2. *Öksürüğün karakteri:* Öksürüğün kuru, balgamlı, havlar tarzda, kesik-kesik, spazmodik veya paroksizmal özellikte olması öksürüğün etyolojisine ait bilgiler verebilir (Bakınız Tablo 2.1.).
3. *Kuru veya balgamlı öksürük:* Kronik kuru öksürük astımı düşündürürken, kronik balgamlı öksürük kistik fibrozis, uzamış bakteriyel bronşit, endobronşial bakteriyel infeksiyon, kronik sinüzit, siliyer dismotilite sendromu, immun yetmezlik gibi nedenleri akla getirebilir. Bu hastalarda kistik fibrozis dışında bronşiektazilerin de olabileceği düşünülmelidir. Hastalar değerlendirilirken pasif veya aktif sigara maruziyeti göz önünde tutulmalıdır. Kronik balgamlı öksürüğün çocukluk yaş grubunda daima patolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.
4. *Öksürüğün zamanlaması:* Gece öksürükleri astım için kıymetli bir veri olabilir. Ayrıca gastroözefagial reflü hastalığında (GÖRH) gece öksürükleri sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Diğer yandan habitüel veya psikojenik öksürükte geceleri uykuda öksürüğün kaybolması tipik özelliktir.

Tablo 2.1. Yaş gruplarına göre öksürük karakterinin yönlendirdiği olası etyolojik nedenler

Öksürüğün karakteri	Olası Etyolojik nedenler
İnfant	
Havlar tarzda öksürük	Krup, Trakeomalazi/solunum veya gastrointestinal sistemin diğer anatomik anomalileri
Kuru, kesik kesik olan öksürük	Klamidya pnomonisi
Produktif öksürük	Uzamış bakteriyel bronşit, sinüzitis
Okul çağı	
Havlar tarzda öksürük	Krup
Spazmodik/paroksizmal	Boğmaca benzeri sendrom
Produktif öksürük	Uzamış bakteriyel bronşit, sinüzitis
Adelolan	
Patlama tarzında/ kesik kesik	Habituel/psikojenik
Spazmodik/paroksizmal	Boğmaca benzeri sendrom
Produktif öksürük	Pnmoni/ Uzamış bakteriyel bronşit, sinüzitis

2.1.3.Spesifik öksürük:

Öksürük dışında altta yatan önemli bir hastalığa işaret eden belirti ve bulguların bulunduğu ve ileri araştırmaların gerektiği öksürük spesifik öksürük olarak değerlendirilir. Kronik öksürük yakınıması ile getirilen bir çocukta altta yatan önemli bir hastalığı gösteren bulgular ve olası etyolojiler şunlardır (2,3,4):

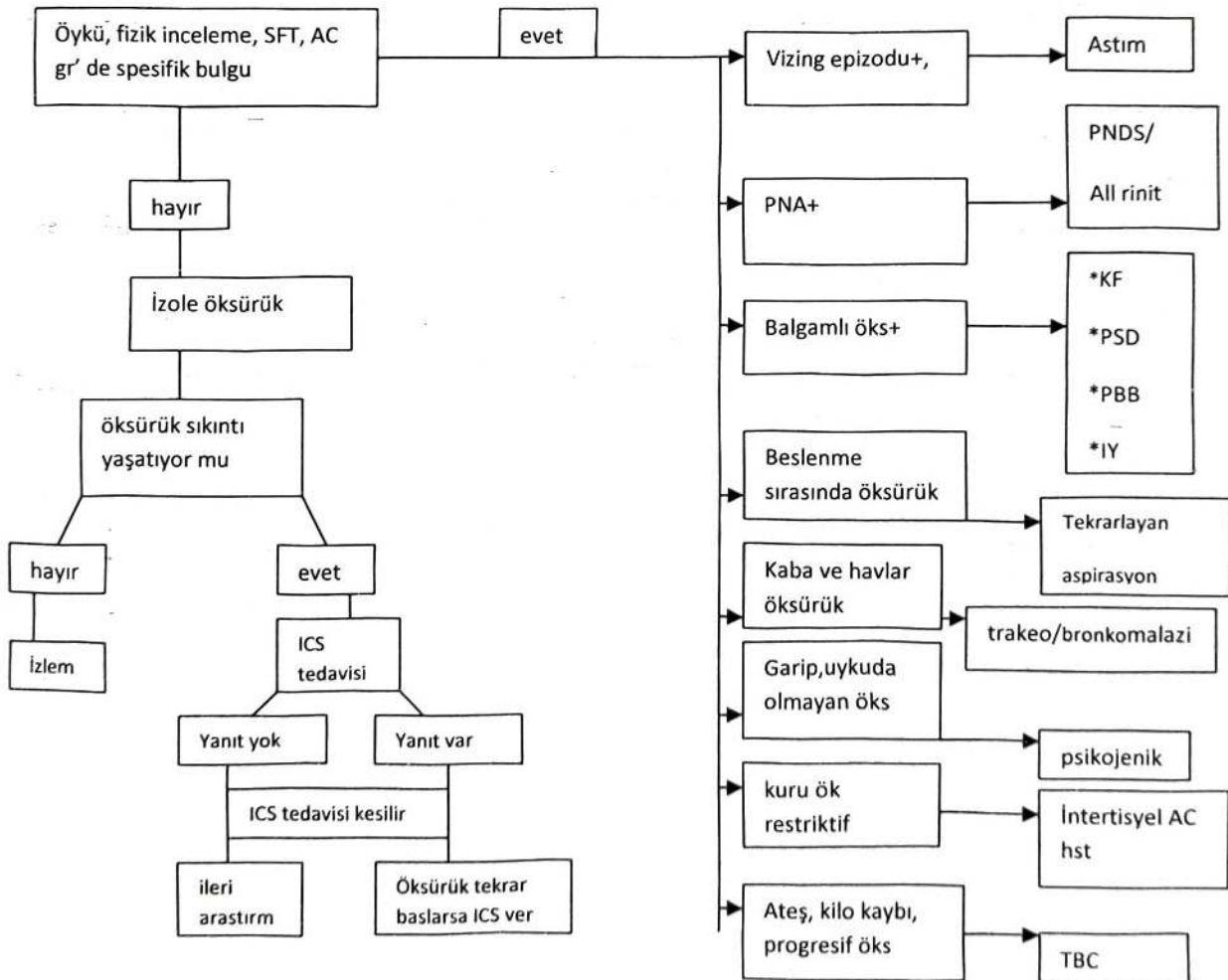
Tablo 2.2. Kronik öksürük yakınması olan bir çocukta spesifik öksürüğü düşündürecek bulgular ve olası etyolojiler

<u>*Öksürüğün ilk 6 ayda ve/veya yenidoğan döneminde başlaması</u> -Beslenme sorunları ve aspirasyona neden olan konjenital defekt: Trakeo-ösofagial fistül (TÖF), laringeal kleft, GÖRH. -Konjenital silier fonksiyonlar veya mukus yapısına ait bozukluklar: primer silier diskinezi, kistik fibrozis -Havayollarında konjenital anatomik lezyonlar: trakeobronkomalazi, vasküler malformasyonlar, kistler -Konjenital viral pnömoni: CMV, klamidyal enfeksiyonlar <u>*Kronik produktif öksürük</u> -Rinosinüzitler -Kistik fibrozis -Silier diskinezi sendromları -İmmün yetmezlik hastalıkları -Bronşiektazi yapan diğer hastalıklar -Gözden kaçan yabancı cisim aspirasyonları -Bronşial astım: Sarı-beyaz balgam çıkarma <u>*Öksürüğün aniden başlaması</u> -Yabancı cisim aspirasyonu <u>*Öksürüğün beslenme sırasında/sonrasında ortaya çıkması:</u> -GÖRH -Yutma koordinasyon bozuklukları -Nöromusküler hastalıklar -Laringeal kleft, TÖF <u>*Beslenme sonrası kusma:</u>-GÖRH <u>*Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı:</u> Tuberkülozis	<u>*Tekrarlayan veya dirençli akciğer ve/veya diğer sistem infeksiyonları:</u> -İmmün yetmezlikler, -Silier diskinezi, -Kistik fibrozis <u>*Dispne öyküsü veya varlığı:</u> Akciğer parakim veya havayolu hastalığı <u>*Hemoptizi öyküsü veya varlığı:</u> Bronşiektazi, vasküler anomaliler <u>*Eşlik eden kronik karaciğer hastalığı:</u> -Alfa 1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis <u>*Gelişme geriliği:</u> Ciddi tüm akciğer ve sistemik hastalıklar <u>*Çomak parmak:</u>Kronik süpüratif akciğer hastalığı, siyanotik kalp hastalıkları <u>*Nazal polip:</u>Kistik fibrozis <u>*Fizik incelemede dinleme bulgularının varlığı:</u> -Yaygın vizing: Astım, GÖRH, kistik fibrozis -Asimetrik vizing: Hava yolunun konjenital anomalileri, havayoluna bası yapan kitle, lenf nodu, kist -Raller: Parankim hastalıkları, bronşiektazi <u>*Kardiyak bulgular</u> <u>*Nörogelişimsel bozukluklar:</u> Aspirasyon bozuklukları
---	---

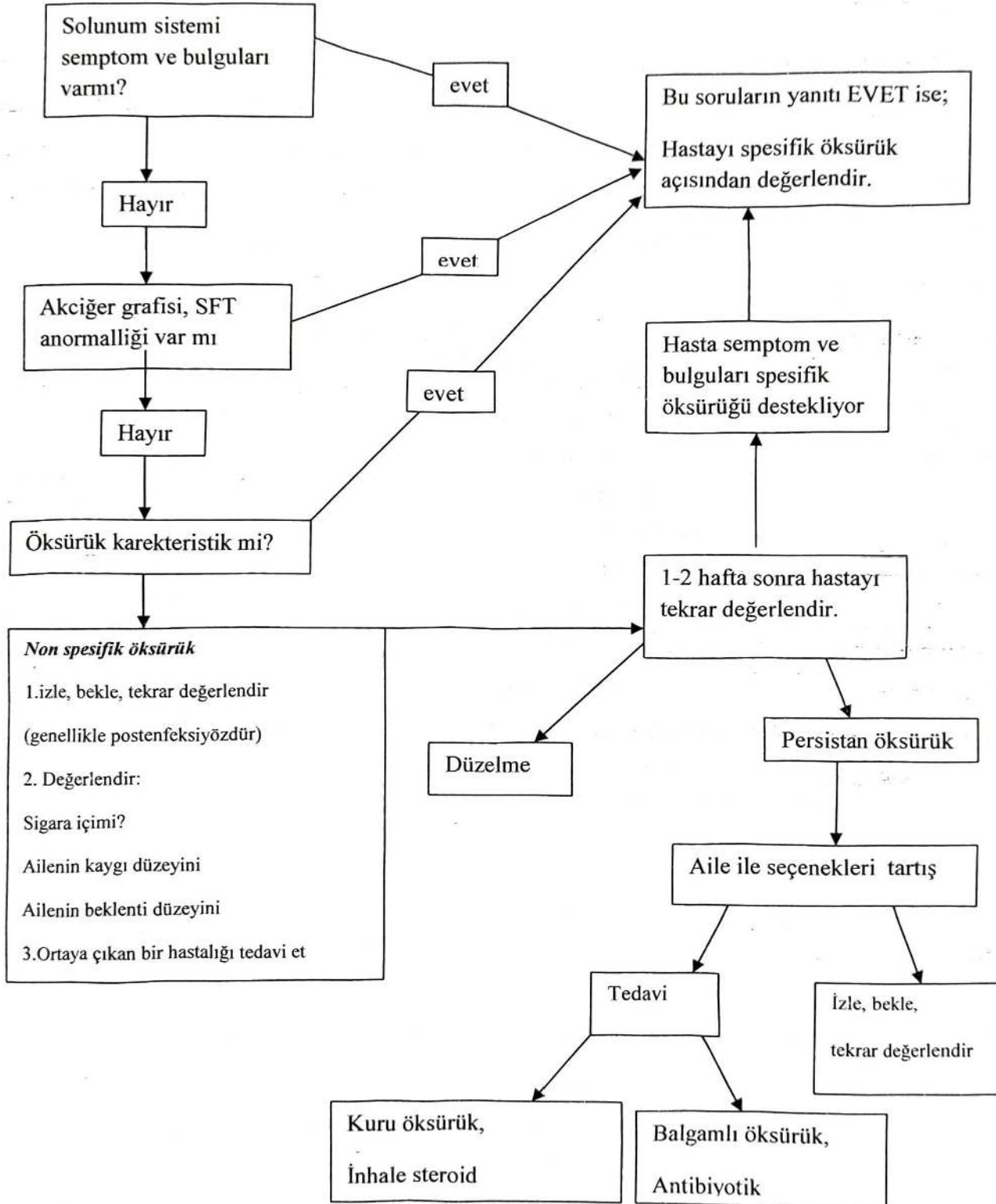
2.1.4.Kronik öksürük:

Çocuklardaki kronik öksürük sebepleri erişkinlerden farklılıklar gösterir. Bu nedenle erişkin algoritmalarına göre çocuk hastaların değerlendirilmesi önerilmemektedir. Kronik öksürüklü çocukların değerlendirilmesinde son yıllarda BTS ve ACCP tarafından yayınlanan iki rehber bulunmaktadır (2,3). BTS rehberinde aile ve hastayla birlikte, hekimi de huzursuz eden 8 haftadan uzun süren öksürük kronik olarak tanımlanırken, ACCP rehberinde dört haftayı aştığında kronik olarak değerlendirilmektedir. Bu rehberlerde öncelikle her hastadan ayrıntılı öykü alınması, fizik inceleme yapılması ardından solunum fonksiyon testleri ve akciğer grafisinin değerlendirilmesi, ayrıca hastaların tanı ve tedavi sonrası belirli aralıklarla izlemi, klinikte değişiklik olduğu ya da düzelme olmadığında yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (Bakınız Şekil 2.1, Şekil 2.2).

Şekil 2.1. BTS rehberine göre kronik öksürüğü olan hastaya yaklaşım algoritması



Şekil 2.2.ACCP rehberine göre kronik öksürüğü olan hastaya yaklaşım algoritması



Son dönemlerde yayınlanan ve 5 yaş üstü çocuklarda kronik öksürüğün değerlendirildiği bir çalışmada en sık nedenler; astım/astım benzeri sendrom, üst hava yolları kaynaklı öksürük sendromu (UACS), uzamış bakteriyel bronşit (UBB) saptanmıştır (5). Aynı yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada ise GÖRH, astım, UACS' nun kronik öksürüğe en sık sebep olduğu bulunmuştur (7). Gastroösefagial reflü hastalığı erişkinlerdeki kronik öksürüğün en sık nedenleri arasında olmasına rağmen, çocukluk çağı kronik öksürüğündeki rolü tartışmalıdır (6). Öksürüğün arttığı, pürülan balgamın olduğu, büyüme gelişme geriliği, efor dispnesi, hipoksi, göğüs ağrısı ve hemoptizinin eşlik ettiği durumlarda daha az sıklıkta bulunan hastalıkların da dışlanması gerekmektedir (Bakınız Tablo 2.2). Kronik öksürükte altta yatan önemli hastalıklar dışında ilaç kullanımı (özellikle ACE inhibitörleri), sigara, odun-kömür sobası dumanı maruziyeti açısından değerlendirilmesi gerekir.

Tablo 2.3 Kronik öksürüklü çocuklarda ayırıcı tanı

Sağlıklı çocuklar	Altta yatan hastalığı olan çocuk
Tekrarlayan viral bronşit	Kronik supuratif akciğer hastalığı
Astım	Kistik fibrozis
Boğmaca öksürük	Immun yetmezlik
Pertusis benzeri hastalık	Primer silier diskinezi
Öksürük varyant astım	Tekrarlayan aspirasyon
UACS	Çıkarılmamış yabancı cisim
Psikojenik öksürük	Dinamik ve anatomik solunum yolu değişiklikleri
Gastroösefagial reflü hastalığı	Hava yolu basısı(tüberkuloz, vasküler halka gibi)
Yabancı cisim aspirasyonu	Malazik hastalıklar

2.1.5.Non spesifik izole kronik öksürük:

Son yıllarda çocukluk çağında sadece kuru öksürük yakınması olan bir grup hasta tanımlanmaya başlanmıştır. Klinik deneyimler ve epidemiyolojik çalışmalar bu hastalarda altta yatan ciddi herhangi bir hastalığın bulunmadığını, bu çocukların sağlıklı olduğunu göstermiş ve bu hastalar “non spesifik izole kronik öksürük” olarak tanımlanmıştır (2,3). Bu terim sağlıklı olan çocukta solunum yolları ile ilgili tüm fizik inceleme bulgularının normal olduğu durumlarda olan izole kuru kronik öksürük bulunduğu zaman kullanılır (8,9). Öksürük

genellikle kuru ve geceleri şiddetlenme eğilimindedir. “Non-spesifik izole kronik öksürük” bir tanı değil, bir adlandırmadır. Öksürük sıklığı ve ciddiyeti gerçekten artmış olduğu için bu hastalarda muhtemelen spesifik ancak henüz tanı konmamış bir sebep bulunuyor olabilir (10). Son dönemdeki çalışmalar “Non-spesifik izole kronik öksürüklü” hastaların bir bölümünün gerçekte astım olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda klasik astımdan farklı risk faktörleri bulunmaktadır ve sadece küçük bir bölümünde vizingin eşlik ettiği klasik astım tablosu gelişir. Bronşial hiperreaktivite (BHR) vizing semptomu ile direk olarak ilişkilidir, fakat aynı ilişki izole kuru öksürük için bildirilmemiştir. Astım tanısını dışlamak için BHR yokluğu oldukça değerlidir. Ancak astım tanısı koymada BHR’ nin varlığı tek başına anlamlı değildir (11, 12). Hava yolu inflamasyonu (balgam ve/veya bronkooalveolar sıvıda) ile ilgili çalışmalar açıklanamayan izole öksürüğü olan hastaların küçük bir bölümünde eozinofilik hava yolu inflamasyonunun kanıtlarının olduğunu göstermiştir (13,14). Böyle çocuklarda GÖRH’ nin rolü tartışmalıdır(6).

Nonspesifik izole kronik öksürüklü çocukların bazıları artmış öksürük reseptör duyarlılığına sahiptir (15). Bu hastalarda nonspesifik ve/veya enfeksiyöz uyarılar ile uzamış öksürük gelişebilmektedir. Duyusal sinir uçları ve nöropeptid [substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi]] yoğunluğunda artış, nörojenik inflamasyon, inflamasyon sonucu ortaya çıkan siklooksijenaz ürünleri öksürük reseptör duyarlılığında artışa neden olmaktadır. Kronik öksürüklü erişkinlerde yapılan bir çalışmada, öksürüğe neden olan ajanların (kapsaisin gibi)inhalasyonun artmış öksürük yanıtına neden olduğu gösterilmiştir (12,16,17). Kronik öksürüklü hastaların balgam örneklerinde histamin, TNF α , myeloperoksidaz, LTB₄, Cys-LT seviyelerinde artış saptanmıştır (17, 18). Nonastmatik kronik öksürüklü hastaların bronş biyopsi örneklerinde ise submukozal bölgede mast hücresinde ve hava yolu yeniden yapılanmasında artış (subepitalyal fibrozis, goblet hücresi hiperplazisi, damar düz kas ve havayolu düz kas hücrelerinde hiperplazi) saptanmıştır (17, 19). Öksürük reseptörleri ile ilişkili epiteliyal sinir yapısındaki anormalliklerin, öksürük refleksindeki artışla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Epiteliyal sinir profilinde artış saptanmamasına rağmen, nöropeptid, CGRP, transient reseptör potential vanilloid-1’ in (TRPV-1) epiteliyal sinirlerde artmış olduğu raporlanmıştır (17, 20, 21).

2.2.Öksürük refleksinin nörofizyolojisi:

Öksürüğün normal koşullar altında hava yollarını ve akciğerleri koruyan önemli bir rolü vardır. Ancak öksürük aşırı ve kuru olduğu zaman havayolu mukozası için potansiyel zararlı bir faktör haline dönüşebilir(22,23). Hayvan çalışmalarında öksürük refleksinin başlamasından sorumlu olan afferent sinirin vagus siniri olduğu kanıtlanmıştır (24,25). Vagal afferent sinir terminalleri havayolu mukozasında, akciğer parankiminde, üst havayolundan terminal bronşiolle kadar tüm havayolu duvarında mevcuttur. Öksürüğün fizyopatolojisinde değişik nörolojik mekanizmalar katkıda bulunur. Başlıca 4 farklı duysal reseptör rol oynamaktadır. Bunlar; yavaş uyum sağlayan gerilme reseptörleri (SAR), hızlı uyum gösteren reseptörler (RAR), öksürük reseptörleri, C lifleri (pulmoner C lifleri ve bronşial C lifleri) reseptörleridir.

2.2.1.Hızlı Uyum Gösteren Reseptörler(RAR):

Havayolu duvarında RAR terminallerinin anatomisi halen bilinmemektedir. Çalışmalar RAR' ların akciğer dokusunda ve akciğer dışı havayollarında olduğunu göstermiştir (26,27). RAR' lar mukus sekresyonu ve ödeme neden olan uyaranlar tarafından da aktive edilebilirler (27-30). Histamin, kapsaisin, substans P ve bradikinin gibi maddeler RAR'ları kısmen aktive edebilirler.

RAR aktivasyonu parasempatik yollarla mukus sekresyonu ve bronkospazmı başlatır. RAR' lar öksürüğe sebep olan uyaranlara yanıt verirler (24, 27, 31-33). Öksürükteki rolleri vagus sinirinin soğutularak bloke edildiği çalışmalarda daha iyi anlaşılmaktadır. Bu çalışmalarda selektif olarak RAR aktivitesini inhibe edip, C liflerin aktivitesini koruyan ısılarda öksürüğün bloke olduğu gösterilmiştir. Ancak RAR ve C liflerinin rollerine dair tersi sonuçlar bildiren hayvan çalışmaları da bulunmaktadır (27). RAR' lar tromboksan, lökotrien C4, histamin, taşıkininler, metakolin ile belirgin olarak aktive edilebilirler (27, 30,34).

2.2.2.Yavaş Uyum Sağlayan Gerilme Reseptörleri(SAR):

Solunum sırasında akciğeri etkileyen mekanik güçlere oldukça duyarlı olan SAR' lar primer olarak intrapulmoner (alveoli, bronşiolle) alanda bulunurlar. SAR' ların primer olarak öksürük refleksinde rolü bulunmamaktadır (29,35).

2.2.3. C lifleri:

Havayolları ve akciğerleri inerve eden sinirlerin büyük çoğunluğu myelinsiz C liflerdir (36). Nöreseptörler gibi zarar verici kimyasal ve mekanik uyanlara yanıt verirler (37). Nöreseptörler, nörojenik inflamasyonun başlamasından sorumludurlar. Kronik öksürüğün nörojenik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (26,28,29,36). C lifleri kapsaisin ve bradikinin tarafından direk olarak uyarılabilir. Prostaglandin E2, adrenalin, adenozin; RAR aktivasyonunu inhibe edebilir ve C liflerinin bradikinin ve kapsaisine duyarlılığını artırabilir (36,38,39). Çalışmalarda C liflerinin nöropeptid (substans P, CGRP) sentezleme yeteneğinin olabileceğı bildirilmektedir (40,41). Bu durum nörojenik inflamasyona neden olur.

C-lifleri havayollarının savunma reflekslerini düzenler. Solunum döngüsü boyunca C-lifleri genellikle pasiftir. Kapsaisin, sitrik asit, hipertonic salin ve SO2 gibi kimyasal uyanlarla aktive olur (26,36). C-liflerinin aktivasyonuna bağı refleks yanıtlar; hava yolu parasempatik aktivitesinin artırılması, yüzeysel solumanın takip ettiğı apne, bradikardi ve hipotansiyon olarak sayılabilir (29,36). Hayvanlarda uygulanan çalışmalarda aktive olan C-liflerinin SSS' den bağımsız olarak periferel sinir uçlarından nöropeptid (substans P, nörokinin A ve CGRP gibi) saldığı gösterilmiştir. Bu durum akson refleksi olarak adlandırılır. Gine domuzu ve ratlarda bu akson refleksi bronkospazm, mukus sekresyonu ve nörojenik inflamasyona neden olmuştur (36, 42).

C-liflerinin aktivasyonunun öksürüğü artırdığını destekleyen pek çok kanıt mevcuttur. Kapsaisin, bradikinin, SO2 ve sitrik asit gibi uyarıcı maddeler insanda öksürüğe neden olur (43).

2.2.4. "Öksürük reseptörü":

"C-lifleri mi, RAR lar mı öksürüğü inhibe eder?" sorusuna farklı yanıtlar veren kanıtlar mevcuttur. Belki de bilinmeyen havayolu afferent sinir alt tipleri mevcut olup bu savunma refleksi üzerinde öncelikli rol oynamaktadır. Domuzlarda yapılan çalışmalarda "öksürük reseptörü" varlığını desteklemektedir (30). Öksürük reseptörlerinin terminalleri havayolu mukozasında bol miktarda bulunur. Bu reseptörler düz kas kontraksiyonu ve epitelin ayrılması ile aktive olmazlar. Vagus liflerinde bu reseptörlerden bulunmaktadır. Öksürük reseptörlerinin terminal uçları bazal membran içeriğine yapışmış gibi görünmektedir. Öksürük reseptörünün uyarıldığı durumlarda bazal membran aşırı bir şekilde yeniden yapılanmaya (remodelinge) uğrar.

2.2.5.Öksürüğü oluşturan afferent sinirlerinin etkileşimi:

Periferik Etkileşim

Aktive C-liflerinden akson-refleksi aracılığı ile nöropeptid salınır (42). Hayvan deneylerinde akciğerlerdeki akson refleksinin bronkospazm, mukus sekresyonu, vazodilatasyon, ödem, lökosit kümelenmesi, parasempatik sinir sistem aktivitesi, endotelial ve epitelial hücre uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir (44,45). Havayollarındaki nöropeptid salınımının RAR' ları aktive ettiği bilinmektedir (46). β agonistler, inhale nörokinin reseptör antagonistleri, inhale nötral endopeptidazlar akson refleksinin sonuçlarını engelleyebilirler. Akson refleksinin baskılanması; kapsaisin, sigara içimi, bronkospazm ile uyarılan öksürüğü ve RAR aktivasyonunu önler (22).

Havayollarındaki koruyucu reflekslerde; akson refleksleri mi yoksa C lifleri ile RAR lar arasındaki etkileşimin mi daha önemli olduğu bilinmemektedir. Hayvanlarda, bradikinin ve kapsaisin; bronkospazm, vazodilatasyon ve mukus sekresyonunu uyarır; bu cevaplar atropin uygulaması veya vagotomi ile önlenabilir (22). Benzer bulgular insanlarda da bildirilmiştir (22). C lifleri akson refleksi sırasında transmitterler (adenozin, ATP) salgırlar; bu transmitterler nöropeptitlerin etkilerine benzer cevapları başlatırlar (48).

Öksürüğü uyarmada C liflerinin etkili olduğu bilinmektedir. C lifleri ve RAR' lar arasındaki periferik etkileşimler akson reflekslerinden bağımsız olarak oluşur. C liflerinin aktivasyonu; SSS bağımlı parasempatik sinirlerden asetilkolin salınması ile uyarılan bronkospazmı, vazodilatasyonu, mukus sekresyonunu başlatır (22,29,36). İn hale antikolinergik ajanların neden olduğu antitusif özellik bununla ilişkilidir (22).

Santral etkileşim:

Havayolu afferent sinirlerinin santral bütünleşmesi kısmen anlaşılmıştır. C lifleri ve RAR' ların beyin sapındaki etkileşimlerini aydınlatmak için çalışmalara gerek vardır. C lifleri ve somatik dokulardan çıkan mekanoreseptörler spinal kortta etkileşirler, bu etkileşim "santral duyarlanma" olarak bilinir (37). Vagal afferentlerin beyin sapındaki merkezi solitar traktüs çekirdeğinde bulunmaktadır (26-28,32). Santral süreçte C liflerinin aktivasyonu, mekanoreseptörlerden gelen bilgi ile birlikte hareket etmek zorundadır. RAR' lar santral etkileşim ile C liflerini aktive edebilir. Böylece beyin sapındaki RAR ile ilişkili nöronlarda sinaptik aktarım kolaylaşır, bu durum öksürüğün oluşumunda etkilidir. Substans P' nin

akciğerlerin afferentleri ile nöronları arasındaki sinaptik iletimi kolaylaştırdığını gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır (22,49).

Havayolu parasempatik tonusunun düzenlenmesinde; C lifleri ve RAR lar arasındaki santral etkileşimler kanıtlanmıştır (22, 50). C lifleri aktivasyonu kolinerjik uyarıyı başlatır. Bunu beyin sapındaki havayolu mekanoreseptör etkilerini kolaylaştırarak yapar. Mekanoreseptör aktivitesi olmadan, refleks oluşumunda C lifleri etkisizdir. Beyin sapı RAR refleks yolları üzerindeki, C liflerin kolaylaştırıcı etkileri taşıkininler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Çalışmalarda C lifleri ve öksürük reseptörleri arasındaki etkileşimler gösterilmiştir (50).

2.2.6.Öksürüğün akciğer dışı gelişim nedenleri:

Kulaktan uyarılan öksürük (Arnold refleksi): Vagus sinirinin auriküler dalı ile taşınan afferent sinirler (Arnold siniri) dış kulak yolunu innerve eder. Bir grup hastada (<%5) öksürük refleksi kulağın mekanik uyarımı ile başlar. Bu durum havayolu vagus sinirinin afferent girişi ile kulaktan gelen afferent girişlerin ilişkisinden kaynaklanabilir (22,50).

Farinks kaynaklı öksürük: Farinksin uyarılması öksürüğü başlatır (22,52). Öksürüğü düzenleyen farengeal afferent sinirler vagal orjinli olabilir. Farengeal afferentler, glossofarengeal sinirden ve trigeminal gangliondan köken alan sinir dallarından da çıkabilir (51,52). Öksürüğü düzenleyen farengeal afferent sinirlerin fizyolojik özellikleri iyi tanımlanmamıştır, fakat bunlar larinks, trakea ve bronşları inerve eden öksürük reseptörleri ile benzer olabilir. Bu yüzden mekanik uyarım, postnazal akıntı insanlarda kuvvetli öksürüğü başlatır (51,52).

Özefagus kaynaklı öksürük: Öksürüğü başlatmada, özefagus afferent sinir aktivasyonunun etkinliğini inceleyen birbiriyle çatışan yayınlar mevcuttur (53). Hayvanlarda özefagus distansiyonu, lümenin asit veya kapsaisine maruziyetinin öksürüğü başlatmadığı gösterilmiştir (55). Kronik öksürük ve GÖRH arasındaki ilişki belirsizdir. GÖRH olan hastalarda reflü hastalığının tedavisi ile öksürüğün belirgin azalması; hastalarda reflünün öksürüğü başlatabileceği hipotezini desteklemektedir (23,54). Reflü edilen maddenin havayolları tarafından aspire edildiği ve bunun da öksürüğü düzenleyen havayolu vagal afferent sinirlerini direkt olarak aktive ettiği düşünülmektedir. Havayolu reflekslerinin (mukus sekresyonu, öksürük ve bronkospazm) mide ve özefagusdan başlatılabileceği gösterilmiştir (22). Bu refleksler vagotomi ile azaltılabilir. Direkt olarak kanıtlanmamış olsa da; bu sonuçlar

özefagus ve havayolu afferent sinirlerinin, havayolları ve gastrointestinal sistemde paralel ve üstüste binmiş refleks etkilerini başlatmak ve düzenlemek için, merkezi olarak bir noktaya yönelmesine işaret etmektedir.

GÖRH olan hastalarda yapılmış çalışmalar, reflünün öksürük refleksini uyurabileceğini göstermiştir. Özefagustaki asit değişikliklerinin, öksürüğü başlatmak için gerekli kapsaisin konsantrasyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (53). Bir çalışmada, özefagus değişikliklerinin, bu duyarlandırııcı etkisinin inhale atropin uygulanması ile önlenemediği bildirilmiştir (22). Bu bulgu özefagustan başlatılan bir SSS bağımlı refleksin; öksürüğü başlattığını, havayollarında mukus sekresyonu ve bronkospasm ile sonlandığını desteklemektedir (22).

Öksürükte bilinçliliğin rolü: Yutma, idrara çıkma, defekasyon ve geçirme gibi öksürük de visseral refleksin yüksek derecede kortikal olarak kontrol edildiği eşsiz bir eylemdir (56). Öksürüğün istemli olarak baskılanması ve istemli olarak oluşturulması öksürüğün kortikal kontrolünü oluşturur (56,57). Plaseboların öksürük üzerindeki etkileri deneysel olarak kanıtlanmıştır (57). İstemli ve uyarılmış öksürüğü kontrol eden motor yollar benzerdir. Bu nedenle öksürüğün istemli mi yoksa visseral hastalığın sonucu olarak mı ortaya çıktığını fizyolojik olarak ayırt edebilmek olanaksızdır. Öksürüğü kontrol eden kortikal yollar çok iyi anlaşılamamıştır.

Hayvanlarda uygulanan çalışmalar vagal aferent sinirlerin öksürmeyi düzenlediğine dair kanıtlar sağlamıştır, ancak ileri çalışmalara gereksinim vardır. C-liflerinin ve RAR'ların rolü ile ilişkili çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum öksürmeyi indüklemek için her iki aferent sinir alt tiplerinin aktivasyonunun gerekebileceğini veya tanımlanmamış hava yolu aferent sinir alt tipinin öksürükte öncelikli rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar C- liflerinden ve RAR'lardan oldukça farklı bir öksürük reseptörünün varlığını ortaya koymaktadır. Aferent sinir alt tipleri öksürüğü oluşturmak ve öksürüğe neden olan uyarana duyarlılığı artırmak için etkileşebilirler.

Öksürüğü olan hastalarda hava yolu aferent sinir invazyonunun yeniden yapılanma (remodeling) üzerindeki etkilerine dair kanıtlar çelişkilidir (20,22). Belki de kronik öksürük hava yollarının aşırı uyarılmasından ziyade hava yollarında veya öksürmeyle ilgili diğer organlarda fazla tetikleyiciler olduğundan oluşur. Bu görüşle uyumlu olarak astmatik ve nonastmatik kronik öksürüğü olan hastaların lavaj sıvısında inflamatuvar mediatörlerin artmış olduğu gözlenmiştir. Tanımlanmış öksürük tetikleyicilerini veya inflamasyonu hedefleyen

tedavi edici ilaçların çeşitli hasta popülasyonlarında öksürüğü tedavi etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır (18,22). Gelecekteki tedaviler, sinir hücresinin aktivasyonunu sağlayan iyon kanallarının (örneğin TRPVI) kapatılmasını ya da öksürüğün başlaması için gerekli olan tekrarlayıcı, yüksek frekanslı aksiyon potansiyelini kontrol eden diğer enzimleri, iyon kanallarını veya iyon pompalarını etkileyerek aferent sinir dokusunun uyarılabilirliğini hedefleyebilir. Aferent sinir uyarılabilirliği veya iyon kanallarındaki herhangi değişikliğin kronik öksürüklü hastalarda oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Bu santral sinapslar inflamasyonla, öksürüğü düzenleyen aferent sinir terminallerinde selektif olarak ortaya çıkan ve salınan yeni transmitterlerle değişebilir (20,22).

2.3. Astım

Astım pek çok hücre ve hücresel elemanın rol aldığı, hava yollarının tam veya kısmi geri dönüşümlü tıkanıklık ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Kronik enflamasyon hava yollarında aşırı duyarlılığa neden olarak özellikle gece veya sabaha karşı gelişen, tekrarlayıcı olan öksürük, nefes almada güçlük, göğüste sıkışıklık hissi ve hırıltılı solunumla karakterize bir klinik tablo oluşturmaktadır. Havayolu enflamasyonu sonrası gelişen bu tablonun oluşumunda “değişik uyaranlara karşı havayollarının kalıtsal olarak daralmaya yatkın olması” olarak tarif edilen havayolu hiperreaktivitesi veya bronşiyal aşırı duyarlılık rol oynamaktadır. Kişinin atopik oluşu astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

Astımlı hastalarda ortaya çıkan ataklar hava yolu tıkanıklığına bağlıdır. Hava yolu tıkanıklığının iki önemli özelliği vardır. İlki bazı nonspesifik (toz, duman, koku, egzersiz) veya duyarlı kişilerde spesifik (alerjenler) uyaranlarla maruziyet durumunda hava yollarının aşırı yanıt göstermesi sonucu tıkanıklık gelişmesi (bronş aşırı duyarlılığı), ikincisi ise oluşan bu hava yolu obstrüksiyonunun kendiliğinden veya bronş düz kasını gevşetici ilaçlar ile geriye dönebilmesidir. Bronşiyal aşırı duyarlılığın yüksek serum IgE düzeyi, IL-4, IL-5, IL-13 ve eozinofili ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

2.3.1. Astımda havayolu enflamasyonu: Astımda havayolu enflamasyonu oldukça karmaşık bir süreçtir. Enflamasyonun oluşumunda rol oynayan mekanizmalar birçok farklı hücre, faktör ve medyatörlerin etkileşimini içermektedir. Alerjenle duyarlılaşmayı takiben gelişen erken ve

geç reaksiyonlar patogenezdeki temel rolü üstlenmektedirler. Genel olarak protein yapıdaki alerjenler, immün sistemi uyararak bir yanıt oluşturabilmeleri için aracı bir hücreye gereksinim gösterirler. "Antijen sunan hücre" olarak adlandırılan bu aracı hücreler solunum yollarında dendritik hücrelerdir. Alerjenler, peptidler halinde MHC-II moleküllerine bağlanarak spesifik immün yanıtın verileceği T-lenfositlere, yani naif Th0 lenfositlere tanıtılır. Atopik yapılı kişilerde bu alerjen için spesifik yanıtı verecek olan T lenfosit klonu CD4+Th2 lenfosit şeklinde farklılaşır. Bu aşamadan sonra naif T lenfosit Th2'ye dönüşür, karakteristik sitokinlerini salgılar. Th2'ler için önemli olan sitokinler IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF'dir. IL-13 ve IL-4, Th0'ların Th1'e dönüşümünü önler ve naif Th0'ların Th2'ye dönüşümüne etki eder, Th2'lerce ortama salınan endojen immün baskılayıcılar olan TGF- β ve IL-10 da Th1 dönüşümünü engelleme etkisi vardır. Bundan sonraki aşamada Th2 lenfositten salgılanan IL-4, IL-13 aracılığıyla B-lenfositlerden IgE sentezi gerçekleşir. Alerjen için sIgE geliştirmiş kişi artık 'atopik' kabul edilir. IgE dokuda mast hücrelerin, dolaşımda bazofillerin üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne (Fc ϵ RI) ve düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan (Fc ϵ RII-CD23) lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofaja bağlanır.

2.3.2. Alerjik enflamasyonun erken ve geç faz yanıtı: IgE'nin kendisi için yüksek afiniteli reseptör taşıyan mast hücrelerine bağlanması ile alerjik enflamasyonun "erken faz reaksiyonu" oluşur. Daha önceden duyarlanmış bir kişide, yineleyen alerjen maruziyeti ile alerjen mast hücrelerine bağlanarak mast hücrenin aktive olmasına ve degranülasyonuna neden olur. Böylece histamin, LTC4 ve PGD2 alerjik enflamasyonun ilk dakikalarında oluşan erken faz yanıtına yol açarlar. Böylece vazodilatasyon, ödem, bronkokonstrüksiyon ve mukus artışı görülür. Geç faz reaksiyon ise enflamasyonun başlangıcından 6-8 saat sonra gelişen, eozinofil, lenfosit, nötrofil ve bazofil içeren hücre topluluğunun oluşturduğu bir tablodur.

T regülatör (Treg) hücrelerin, atopi ve astımın patogenezinde önemli rolleri bulunmaktadır. Bunlar vücudun kendi antijenlerine ve zararsız alerjenlere karşı toleransın sürdürülmesinde anahtar rol üstlenen yapılardır. Doğal Treg hücreleri, naif T hücreleri; Th1 ve Th2 hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe ederler. Ayrıca TGF- β ve IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin salınımını sağlayarak, Th1/Th2 dengesini düzenleyerek atopinin önlenmesinde etkili olmaktadır. T reg hücrelerinin fonksiyonlarındaki bozukluğun aktif hastalığın oluşmasına neden olduğu ileri sürülmektedir.

Astımın temel patolojik mekanizmasını bronşial hiperreaktivite, bronkokonstrüksiyon, plazma eksüdayonu, mukus hipersekresyonu, duyuşal sinirlerin aktivasyonu ve yeniden yapılanması ile karakterize kronik inflamasyon oluşturmaktadır. Kronik inflamasyon bronşial tonusun otonomik kontrolünün çeşitli etkenler aracılığı ile bozulmasıyla ilişkilidir. İnflamatör hücreler ile sinir sistemi arasında yakın bir iletişim bulunmaktadır (59). Solunum sisteminin otonomik nörolojik kontrolü kolinerjik, adrenerjik ve peptiderjik sistem ile sağlanmaktadır (60-62). Bu mekanizmaların dengeli çalışmasının bozulması da bronşiyal hiperreaktivite gelişiminde etkilidir. Astımda artmış bir eksitator ve azalmış bir inhibitör nöral geçiş söz konusudur. Asetilkolin, substans P, nörokinin A,B, kalsitonin gen bağımlı peptid gibi nörotransmitterler eksitator rol oynarlar; norepinefrin, epinefrin, vazodilatant polipeptid(VİP), peptihistidin metyonin (PHM), nitrik oksit ise inhibitör nörotransmitterlerdir (63,64). Özellikle eksitator uçların hakimiyeti ile bronkomotor tonusun artması, hava yolu sekresyonunda artma, bronşiyal dolaşımda vazodilatasyon, enflamatuar hücrelerde tetikleyici etkiler oluşur. Astımlı olgularda substans P gibi nöropeptidler mast hücreleri, eosinofiller ve bazofillerin degranülasyonunda rol oynarlar. Makrofaj ve monositlerden enflamatuar sitokinlerin salınımına ve nötrofillerin kemotaksisine yol açar(65). Substans P ve VIP bronşial tonusun nöral kontrolünde önemli bir rolü bulunmaktadır.

Aslında tüm mekanizmalar birbiriyle iç içe çalışır. Hücrelerden salınan histamin, serotonin, bradikinin, lökotrien ve prostoglandinler mukoza örtüsünün tahrip olduğu yerlerdeki C liflerini uyarak akson refleksini başlatabilir. Gerek akson refleksinin ortaya çıkışı ile gerekse de peptiderjik eksitator sinir uçlarından salınan nörokininlerle uyarılan bronş düz kası kasılarak, mukus salgısı artışı, perivasküler ve peribronşial ödem ortaya çıkar. Mast hücrelerinin çeşitli etkenlerle (güneş, çeşitli gazlar ve egzersiz) direkt olarak degranülasyonu şeklinde, immunolojik ve nörol olmayan farklı bir yol da söz konusudur. Bu mediyatörler immünolojik olaylarda olduğu gibi düz kas, sekretuar hücreler, damar yatağını etkileyerek ve afferent lifleri uyarak, bronş hiperreaktivitesine sebep olurlar. Sitokinler astımda hava yolunun kronik inflamasyonunda enflamatuar sürecin devamı ve koordinasyonunda önemli bir rol oynar ve bu nedenle astımın karakteristik özelliği olan proenflamatuar etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Astımın en temel özelliği olan kronik hava yolu inflamasyonunda hava yolu duvarı T lenfositler, eozinofiller, makrofaj/monosit, mast hücreleri ve bazen nötrofillerle infiltre olmaktadır.

2.3.3.*Hava yolu aşırı duyarlılığı ve nöral kontrol:* Hava yolu aşırı duyarlılığı astımın tipik ve en tanımlayıcı bulgusudur. Viral infeksiyonlarda da aşırı duyarlılık görülebilmektedir. Havayolu aşırı duyarlılığı, enflamasyon ve yeniden yapılanması ile ilişkilidir. Atağın şiddeti ile doğru orantılı olarak artış gösterir. Havayollarının nöral kontrolünde kolinerjik eksitatör, adrenerjik inhibitör sinirler ve peptiderjik sinir yolları yer almaktadır.

2.3.4.*Havayolu yeniden yapılanması:* Astımlı bireylerde kronik ve büyük olasıkla geri dönüşümsüz değişiklikleri ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir. Düz kas hipertrofisi, anjiyogenez, kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücresi hiperplazisi, kollajen birikimi, bazal membranda kalınlaşma ve havayolu elastikiyetinde azalma ile karakterizedir. Pediatrik yaş grubunda daha az görülmektedir. Th2 immun yanıt sonucu bu tablonun oluşması hızlanmaktadır.

2.4.Nörotropinler:

Nörotropinler (NT) yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörü ile ilişkili olan bir ailedendir (66). NT ailesinde bulunan faktörler şunlardır; nerve growth faktor (NGF), brain-derived neurotrophic faktor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3) ve NT-4/5.

Nörotropinler, nöronların embriyonik ve postnatal dönemde yaşam, ölüm ve farklılaşmalarını düzenler, nöronların bakım ve onarımını sağlar (66,67). Ayrıca, inflamasyondaki rollerine ilişkin giderek artan sayıda kanıtlar bulunmaktadır (68). NT' ler normal fizyolojik koşullar altında sinir hücreleri (glial hücre, schwann hücre, sinir hücreleri) tarafından salınırlar. Ancak inflamasyon sürecinde T ve B hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, NK hücreler, keratinositler, epitelial hücreler, mast hücreleri tarafından da salınırlar (68-70). NT' lerin inflamatuvar durumda immun hücreler ile sinir hücreleri arasındaki iletişimde önemli bir mediatör olduğu vurgulanmaktadır (69). NT reseptörleri T ve B hücreleri üzerinde de saptanmıştır (68,71,72). Mast hücreleri NGF' i üretme, depolama ve salma kapasitesine sahiptir. NGF' nin mast hücre degranülasyonu, sitokin sentezinin başlangıcı, antikor yapımının düzenlenmesi gibi immunolojik fonksiyonları tanımlanmıştır(68). NGF ile invitro stimülasyon sonucunda öksürükte arttığı bilinen histamin, lökotrienler ve sitokinler gibi mediatörlerin salınımı oluşmaktadır (18,58). NGF' nin duyuşal sinirlerde nörojenik inflamasyonu başlatan nöropeptid sentezini düzenlediği bilinmektedir(73). Allerjik inflamasyon oluşturulan fare modellerinde NT' lerin duyuşal

inervasyonu değiştirdiği, nöropeptid yapımını artırdığı, hava yollarında hiperreaktivasyona neden olduğu gösterilmiştir(74,75).

Temelde mast hücre mediatörlerinin başlattığı hava yolu inflamasyonu akciğere yoğun olarak NT üretebilen immun hücre göçüne neden olur. Böylece dokuda NT seviyesinde artış olmaktadır. NT' lerin yükselmesi birçok hücreyi etkiler; T hücrelerinden sitokin yapımı, IgE yapımı, eosinofil ve mast hücre aktivasyonunu artırır. Ayrıca anjiogenesis, kollajen yapımı, nöronal plastisite, fibroblast proliferasyonu aracılığı ile hava yolunun yeniden yapılanmasına katkıda bulunur. Nörojenikduyarlılığı ve nöropeptid yapımını artırarak akciğer dokusunda nöropeptid reseptör etkileşimi aracılığı ile hava yolu aşırı duyarlılığını başlattığı gösterilmiştir (76).

Hava yolu kas tonusu sempatik, parasempatik ve peptiderjik (non-adrenerjik non-kolinerjik) sinirler aracılığı ile kontrol edilir (68). NT'lerin peptiderjik sinirlerden salındığı ve astımlı hastaların inflamatuvar yanıtında akson refleksi aracılığı ile katkıda bulunduğu iddia edilmektedir (77). NT' ler sadece peptiderjik nöronları değil sempatik sinir nöronlarını da etkiler,duyusal sinirlerde nöropeptid yapımını artırır ve inflamatuvar duyarlanmaya katkı sağlarlar (78).

2.4.1. Astımda nörotropinler:

Astımda nörotropinler ile ilgili ilk bilgiler Aloe ve ark larının alerjik hastalıklarda NGF düzeyleri ile yaptıkları çalışma aracılığı ile edinilmiştir(79,80). Paraşütte atlayan askerlerin serum NGF seviyelerini ölçen araştırmacılar tek bir askerde NGF düzeylerini çok yüksek saptamışlar, bu askerin 1 gün önce astım atağı geçirdiğini ve hastanın alerjik astımının olduğunu bildirmişlerdir. Ardından yapılan çalışmalarda NGF' nin alerjik hastalıklarda genellikle yüksek olduğu ve NGF seviyelerinin hastalık ciddiyeti ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır(79,81). Daha sonraki çalışmalar astımlı hastalarda serum BDNF seviyelerinin de yüksek olduğunu ortaya koymuştur (70,79,82). Tüm bu bulgulara dayanarak alerji patogenezinde NT' ler dikkat çekmeye başlamıştır. Alerjen ile provakasyon sonrası BAL sıvısında NGF, BDNF ve NT-3 seviyelerinin artmış olduğu gözlenmiştir(68,79). Ayrıca segmental alerjen provakasyonu uygulanan astımlı hastaların BAL sıvısında NT' lerin artmış olduğu saptanmıştır (68). Astımlı hastalarda, alerjik bulguların ciddiyeti ile NGF konsantrasyonunun ilişkisi gösterilmiştir (83).

2.4.2. Brain-derived nörotropik faktör:

BDNF, motor ve bilişsel fonksiyonların normal gelişimi ve devamlılığı için önemli bir role sahiptir (84). İntrauterin ve erken postnatal dönemde BDNF' nin eksikliği santral ve periferel sinirlerin yaşam, farklılaşma ve sinaps formasyonlarının azalmasına neden olur (84). Hipokampus gibi beynin bazı bölgelerindeki BDNF salınımının deksametazon aracılığı ile baskılanabileceği gösterilmiştir (85).

Son dönem yapılan çalışmalar BDNF' nin özellikle duyuşal nöronların yaşam süresini ve farklılaşmasını düzenlediğini (69,86,87) ve nosiseptör duyarlılığını artırdığınıadikkat çekmektedir (17,88). Nosiseptör duyarlılığının artması ile ortama substans-P, CGRP salınır, bu da vazodilatasyona ve artmış kapiller geçirgenliğe neden olur. BDNF ayrıca angiogenesis ve mikrovasküler yeniden yapılanmayı sağlar(17,89).

BDNF, nöral inflamasyonda önemli bir rol oynar, immun hücreler ile nöronlar arasındaki bağlantı için önemlidir. Atopik astımda nöronal disfonksiyon ile alerjik havayolu inflamasyonu arasında bir ilişki vardır ve bu ilişkide BDNF önemli bir role sahiptir(90). Astımlı hastaların serum, plazma ve platelet BDNF düzeyleri, normal kişilere kıyasla yüksek bulunmuştur (90,91). BDNF seviyeleri, tedavi edilmemiş astımlı hastaların serumunda yüksek bulunmuş, ardından bu hastalar inhale steroid tedavisi aldıklarında BDNF seviyesinin düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca idiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların balgamında BDNF seviyelerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir (81,92-94). Deksametazonun BDNF' nin aktive immun hücrelerden salınımını baskılayabildiği gösterilmiştir(95).

Anti BDNF antikorları ile tedavi edilen farelerin kapsaisine yanıtta azalmış nöral hiperreaktivite görüldüğü için BDNF' nin reaktif havayolu gelişimine katkıda bulunduğunu düşünölmektedir (96). Alerjen ile provakasyon yapılan hayvanlarda, BDNF inhibisyonu uygulandığında hava yolu tonusu ve nöral hiperreaktivitenin azaldığı gözlenmiştir (76). Astımlı hayvan modellerinde BDNF' nin havayollarına göç eden T hücrelerini, makrofajları arttırdığı gözlenmiştir (76,91,96). Segmental alerjen provakasyonu BAL sıvısında BDNF artışını başlatır ve bu durum BDNF' nin lokal olarak üretilebildiğini desteklemektedir (68). İnflamasyon durumunda hava yolu epitel hücrelerinin BDNF için önemli bir kaynak olduğu gösterilmiştir (97). Akciğer eozinofilleri yüzeylerinde BDNF reseptörleri göstermektedir (97). Ayrıca BDNF' nin B hücre gelişiminde önemli bir rolünün olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (76,98). Antijen ile uyarım sonucu T hücrelerine kıyasla B hücreleri BDNF salınımında daha belirgin bir role sahiptir(76, 99). İnflamatuvar yanıt boyunca BDNF üretimi artış gösterir. Kültüre edilmiş insan bronşial düz kas hücrelerinde BDNF'nin inflamatuvar

sitokinlerden farklı şekilde etkilendiği gösterilmiştir. IL-1 β , BDNF üretimini artırırken; IFN- γ , NGF salınımını artırdığı ancak BDNF' nin salınımını azalttığı gösterilmiştir(76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Allerji Bölümünde yapıldı. Kronik öksürük yakınması ile başvuran 5-15 yaş hastalar çalışma grubu olarak alındı. Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren sağlıklı çocuklar, orta derecede astım atağı olan hastalar ve kontrol altındaki astımlı hastalardan oluşturuldu. Dört gruptan da gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu doldurularak çocukların ailelerinden izin alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No:KA09/284) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

A.Hasta Grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

1. En az 8 haftadır olan kuru öksürük yakınmasının bulunması,
2. Spesifik hastalık düşündürecek herhangi bir bulgunun olmaması (prematür doğum öyküsü, konjenital kalp hastalığı bulguları, çomak parmak, göğüs deformitesi, yabancı cisim aspirasyon öyküsünün, balgamlı öksürüğün büyüme gelişme geriliğinin ve alerjik rinit, atopik dermatit bulgularının olmaması)
3. Fizik incelemesinin normal olması (solunum bulgularının normal olması)
4. Akciğer grafisinin ve spirometri ile yapılan solunum fonksiyon testlerinin normal olması
5. BTS rehberine göre “Non spesifik izole kronik öksürük” kriterlerine uyan hastalar

B.Kontrol Grubu

B1. Kontrolde astımlı hastalar:

Astım tanısı ile bölümümüzce takip edilen, astım kontrol testi puanının 20' nin üzerinde olan ve uluslararası astım kılavuzlarının belirlemiş olduğu (aşağıda bulunan) kriterlere göre astımı kontrol altında olan hastalar (100):

1. Haftada iki veya daha az gün içi yakınmaları olan,
2. Egzersizle herhangi bir sorunu olmayan,

3. Son 1 aydır gece semptomu veya uyanması olmayan,
4. Haftada iki veya daha az kurtarıcı/ rahatlatıcı ilaç kullanımı olan,
5. Solunum fonksiyon testleri normal olan,
6. Son 6 aydır atak yakınmaları ile acil servise başvuru öyküsü olmayan hastalar.

B2. Astım atağı ile başvuran hastalar:

Astım sebebi ile bölümümüzce takip edilen ve semptomlarının kötüleşmesi ile hastanemiz acil servisine ya da polikliniğimize başvuran, uluslararası astım kılavuzlarının belirlemiş olduğu (aşağıda bulunan) kriterlere göre orta derece astım atağı olarak değerlendirilen hastalardan oluşturulmuştur (100):

1. Konuşurken nefes darlığı olması
2. Solunum sayısının yaş grubuna göre artmış olması
3. Yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması
4. Vizing varlığı
5. PEF değerinin beklenenin %60-80 nin de olması
6. Oksijen saturasyonunun %91-95 arasında olması

B3.Sağlam çocuk grubu:

Sağlam çocuk polikliniğine genel kontrol için başvuran, öksürük yakınması olmayan, astımı bulunmayan, atopi öyküsü olmayan ve sistemlerin fizik incelemesinde patolojik bulgu saptanmayan çocuklardan oluşturuldu.

Kronik öksürük sebebi ile polikliniğimize başvuran hastalardan ayrıntılı öykü alınarak, öksürüğün vasfı, süresi, eşlik eden bulgular, atopik hastalık varlığı sorgulandı. Fizik inceleme ve solunum fonksiyon testi yapıldı, akciğer grafisi çekildi. Spesifik öksürük nedeni saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubunda tanımlanan (A) kriterleri taşıyan hastalar ayrılarak non-spesifik izole kronik öksürük (NSİÖ) grubu oluşturuldu. Çalışmaya katıldığı sırada bu hastalardan total eozinofil sayısı, IgE, BDNF düzeyleri için periferik kan alındı. Kapalı sistem tüp yöntemi ile (Abbott Cell Dyne 3700) elde edilen tam kan sayımında belirlenen eozinofil yüzdesi, beyaz küre sayısı ile çarpılarak mm^3 deki eozinofil sayısı hesaplandı (otomatik sayılan eozinofil sayısı). Eozinofil sayısının $400 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ üzerinde olması da periferik kan eozinofilisi olarak değerlendirildi. Total IgE ölçümü Roche Diagnostic Modular Analytics E170 cihazında, ECLIA (Elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile yapıldı. Serum seviyesi $100 \text{ IU}/\text{ml}$ üzeri IgE değerleri yüksek değer olarak

kabul edildi. Hastaların izlemlerinde atopi durumları inhalan spesifik IgE panelleri ve / veya cilt prik testi (CPT) aracılığı ile saptandı. CPT' inde Allergopharma (Reinbek, Almanya) firmasının standart aktivite ve konsantrasyondaki allerjen çözeltileri (pozitif kontrol, negatif kontrol, D. Farinae, D.Pteronyssinus, Pine, Olive, Tree mix I, Tree mix II, Grass mix, Mediterannian herbs, Grass mix+Cereals, Alternaria, Aspergillus, Cladosporium, Cat, dog, sheepswool, budgerigar, latex, cockroach) kullanıldı. Negatif kontrole göre 3 mm veya daha fazla endürasyon varlığında atopi pozitif olarak kabul edildi (101). Ayrıca inhalan spesifik IgE nin AlaTOP Allergy Screen, Immulite 2000 cihazı ile çalışıldı. CPT' nin ve/veya inhalan sp IgE pozitif saptanması atopi olarak değerlendirildi.

NSİÖ' lü hastalara 5 nefes dozimetre yöntemine göre bronş provakasyon testi (BPT) yapıldı. BPT, American Toraks Derneğinin metakolin provakasyon testi kılavuzuna uygun olarak yapıldı (102). FEV1' de %20 azalmaya yol açan provakatif konsantrasyona (PC20) göre BHR düzeyleri belirlendi. BPT' deki hiperreaktivite düzeyi; <1 mgr olan hastalar orta-ağır, 1-4 mg arasında olan hastalar hafif, 4-16 mg arasında olan hastalar sınırda bronş hiperreaktivite ve >16 mg olan hastalar normal olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunu oluşturan kontrolde astımlı hastalardan, orta derece astım atağı olan hastalardan ve sağlam çocuk grubundan BDNF düzeyleri için periferik kan alındı. Bu hastaların atopi durumları çalışma sırasında değil, deha önce inhalan spesifik IgE panelleri ve / veya alerjen deri testi aracılığı ile saptandı.

Serum BDNF seviyeleri periferik kandan hazırlanan serumlardan ELISA yöntemi ile MILLIPORE marka (USA) kiti ile çalışılmış olup, TECAN-Sunrise cihazında (katolog no: CYT306, Made in Austria) 450 nm de okunarak grafikten değerlendirmeler yapılmış ve pg/ml cinsinden bulunmuştur. Laboratuvarımız EQAS External kalite kontrol programına dahil olup Lab Code No:3584 dur. Hasta grubunun ve kontrol gruplarının BDNF düzeyleri ortanca değer (alt sınır-üst sınır) şeklinde verilmiştir.

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizlerde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlerin ve alt gruplarının normal dağılıma uygunluğuna bakılmış ve test edilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler için (TES, IgE ve BDNF düzeyleri) ortanca değer (alt sınır-üst sınır) şeklinde değerler verilmiştir. Bağımsız değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Parametrik yöntemlerden t testi, Non parametrik yöntemlerden Mann-Whitney U testi ile yapılmış.

Çoklu karşılaştırmalar ise Kruskal-Wallis yöntemi ile yapıldı. Parametreler arasındaki ilişki Sperman's rho korelasyon katsayısı analizi ile belirlenmiştir. Tanımsal grupların karşılaştırmalarında Chi-Square test yöntemlerinden yararlanılmıştır. Tüm testler %95 güven düzeyinde yapıp, hata oranı (alfa= 0,05) belirlenip çift yönlü olarak test edilmiş, $p < 0.05$ olduğu durumlarda, fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grafikte gösterimlerde ErrorBar, BoxPilot ve Scatter-Dot yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza hasta grubu olarak NSİÖ olan 30 çocuk alındı. Hastaların öksürük süresi ortalaması 3.63 ± 2.55 ay (2-12), 15' i kız (%50), 15' i erkek (%50) olup yaş ortalaması $9,14 \pm 2.44$ yıl (5-14) olarak bulundu. TES $230/\text{mm}^3$ ($12-700/\text{mm}^3$) ve IgE düzeyi 99 IU/ml ($3-528 \text{ IU/ml}$) olarak saptandı. Cilt prik testinde atopi 8 (%26,7) hastada bulundu. Hastaların tümüne BPT yapıldı. Ancak 3' ü (%10) teste uyum sağlayamadığı için değerlendirme dışı bırakıldı. 27' sinin BPT sonucu değerlendirildi. Bunların hiperreaktivite düzeyleri; 7' sinde (%23.3) orta-ağır, 9' unda (%30) hafif, 5' inde (%16.7) sınırda ve 6' sında (%20) normal olarak saptandı. BDNF düzeyleri 708.12 pg/ml ($155-974$) olarak bulundu.

Kontrol grubunda; kontrolde astımlı olan grupta 10' nu kız (%35,7), 18' i erkek (%64,3), yaş ortalaması 9.21 ± 2.41 yıl (5-15) olan 28 hasta, atakta astımlı 13' ü kız (%43,3) 17' si erkek (%56,7), yaş ortalamaları $7,59 \pm 2.42$ yıl (5-13) olan 30 hasta, sağlam çocuk olarak 14' ü kız (%46,7), 16' sı erkek (%53,3), yaşları $8,7 \pm 3.19$ yıl (5-15) olan 30 çocuk değerlendirildi. Hastaların ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. Hastaların ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1' de görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	Yaş (yıl)	Kız (N, %)
NSİÖ (n=30)	9,45 (5-14)	15 (%50)
Kontrol altında astım (n=28)	8,15 (5-15)	10 (%35,7)
Atakta astım (n=30)	7,59 (5-13)	13 (%43,3)
Sağlam çocuk (n=30)	8,5 (5-15)	14 (%46,7)
P	>0,05	>0,05

Kontrol grubundaki astımlı hastaların (kontrol altında astım + atakta astım) 53' ünde (%91.4) atopi saptandı. Serum BDNF düzeyleri kontrol altındaki astımlı hastalarda

952.94pg/ml (220-1,018), atakta olan astım hastalarda 852.09pg/ml (355-1,036), sağlam çocuk grubunda 572.65pg/ml (213-818) olarak bulundu.

NSİÖ' lü hastaların BDNF düzeyleri ile kontrol gruplarının (kontrol altında astım, atakta astım, sağlam çocuk)BDNF düzeyleri aralarında farklılık saptandı (NSİÖ ile kontrol altındaki astımlı hastaların BDNF düzeyleri $p=0,0014$; NSİÖ ile atakta olan astımlı hastaların BDNF düzeyleri $p=0.0009$; NSİÖ ile sağlam çocuk grubundaki hastaların BDNF düzeyleri $p=0.0503$).

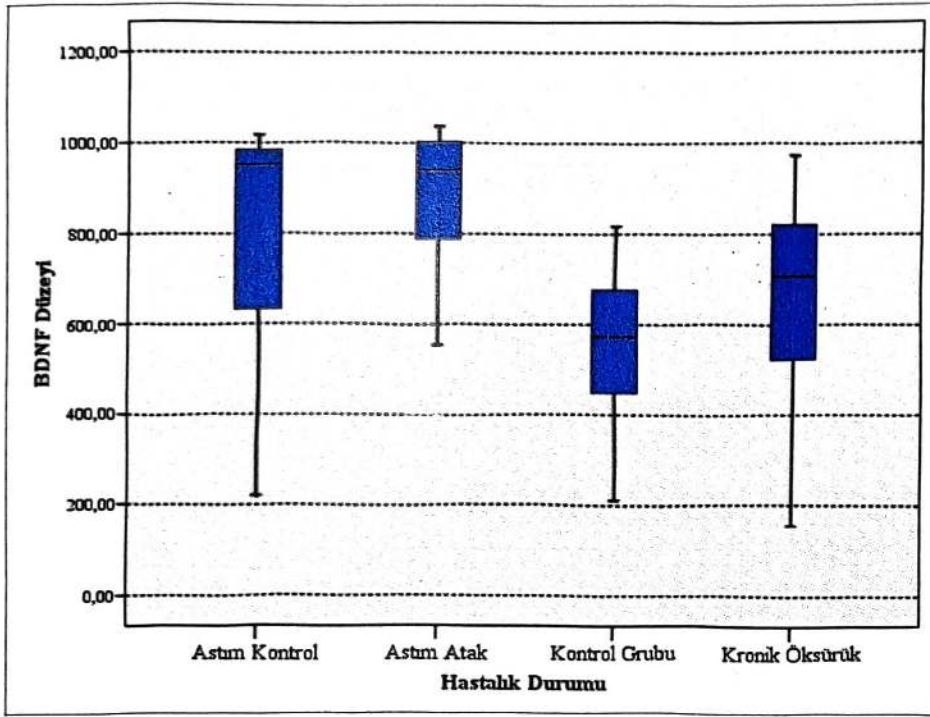
Sağlam çocuk grubunun BDNF düzeyleri ile kontrol altındaki astımlı hastaların ve atakta olan astımlı hastaların BDNF düzeyleri arasında istatistiksel fark saptandı (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$).

Atakta olan astımlı hastaların BDNF düzeyleri ile kontrol altındaki astımlı hastaların BDNF düzeyleri arasındaki farklılık saptanmadı ($p=0,674$).Tablo 4. 2' de hasta grubunun ve kontrol gruplarının BDNF düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması, Şekil4.1' de hasta grubunun ve kontrol gruplarının BDNF düzeylerinin dağılımı görölmektedir.

Tablo4.2. Hasta gruplarının BDNF değerleri

	Çalışma grupları		p
BDNF*düzeyleri	NSİÖ (n:30)	708.12 (155-974)	0,0014
	Kontrol altında astım(n:28)	952.94 (220-1,018)	
BDNF düzeyleri	NSİÖ(n:30)	708.12 (155-974)	0,0009
	Atakta astım(n:30)	852.09 (355-1,036)	
BDNF düzeyleri	NSİÖ(n:30)	708.12 (155-974)	0,0503
	Sağlam çocuk grubu(n:30)	572.65 (213-818)	

pg/ml, ortanca değer (alt sınır-üst sınır)



Şekil 4.1.NSİÖ grubu ile kontrol gruplarının BDNF düzeylerinin dağılımı

Atopiye göre gruplar içerisinde BDNF düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak yetersiz hasta sayısı nedeniyle değerlendirilemedi.Tablo4.3' de atopi saptanan hastaların gruplara göre dağılımı görülmektedir. Ancak astım (kontrol altında astım +atakta astım) ve NSİÖ hastaların tümü atopiye göre değerlendirildiğinde, atopi saptanan hastaların BDNF düzeyi 936,2 pg/ml (154,84-1026,25), atopi saptanmayan hastaların BDNF düzeyi 762,13 pg/ml (316,35-1036,02) olarak bulundu. Atopi saptanan hastaların BDNF düzeyleri ile atopi saptanmayan hastaların BDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,05$). Tablo4.4' de atopik hastalar ile nonatopik hastaların BDNF düzeyleri, Şekil 4.2' de atopik hastalar ile nonatopik hastaların BDNF düzeylerinin dağılımı görülmektedir.

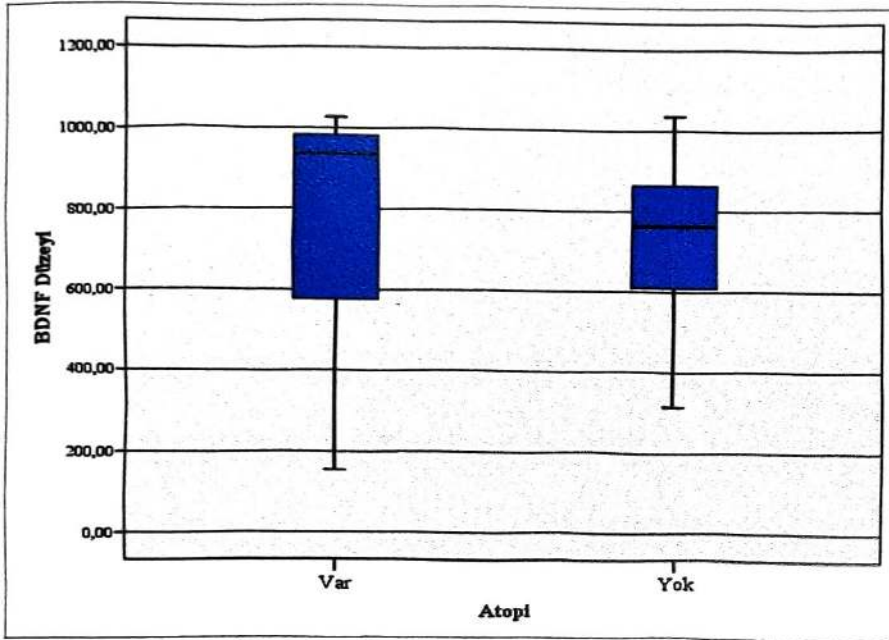
Tablo4.3. Atopi saptanan hastaların dağılımı

	Atopi (+)		Atopi (-)	
NSİÖ (n, %)	8	(26,7)	22	(73,3)
Kontrol altındaki astım (n,%)	25	(89,3)	3	(10,7)
Atakta olan astım (n,%)	28	(93,3)	2	(6,7)

Tablo4.4. Atopik hastalar ile nonatopik hastaların BDNF düzeyleri

(n,%)	BDNF düzeyi
Atopi (+) (61,%69.3)	936,2 (154,84-1026,25)
Atopi(-) (27,%30.7)	762,13 (316,35-1036,02)
p	0,05

*pg/ml, ortanca değer (alt sınır-üst sınır)



Şekil 4.2. Atopik hastalar ile nonatopik hastaların BDNF düzeylerinin dağılımı

NSİÖ hasta grubunda BPT yapılan ve BHR saptanan hastalar (n:21) ile BHR saptanmayan (n:6) hastaların BDNF düzeylerinin karşılaştırılması hasta sayısının kısıtlı olmasından dolayı yapılamadı. Tablo 4.5' de BHR olan ve olmayan hastaların BDNF düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 4.5. BHR olan ve olmayan hastaların BDNF düzeyleri

	BDNF**
BHR* var (n:21)	621.08(154.8-973.55)
BHR yok (n:6)	779.65 (695.64-695.64)

*BHR; Bronş hiperreaktivite, **pg/ml, ortanca değer (alt sınır-üst sınır)

NSİÖ' lü hastaların BDNF düzeyi ile IgE, TES düzeyi ve hastaların yaşı ile öksürük süreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.6). NSİÖ olan hastaların yüksek TES düzeyi ile IgE arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0,50$, $p<0,01$).

Tablo 4.6. NSİÖ grubunun BDNF düzeyleri ile yaş, öksürük süresi, TES, IgE arasındaki ilişki

	korelasyon	P değeri
Yaş	0,227	> 0,05
Öksürük süresi	0,257	> 0,05
TES	-0,170	> 0,05
IgE	-0,003	> 0,05

5.TARTIŞMA

Öksürüğün normal koşullar altında hava yollarını ve akciğerleri koruyan önemli bir rolü vardır. Ancak aşırı ve kuru olduğu zaman havayolu mukozası için zararlı bir faktör haline dönüşebilir (22,23). Öksürüğe birçok etken sebep olabilir. Öksürüğün başlamasına neden olan etken sona erse bile öksürük refleksini artıcı etkisinden dolayı süreç uzayabilir. Öksürük refleksinin havayolu hücrelerindeki tekrarlayıcı mekanik etkileri kronik öksürük sürecindeki inflamatuvar kaskatın artışıını sağlayabilir (17). Bu durum hava yollarında yeniden yapılanma (remodeling) sürecinin başlamasına katkı sağlar. Astımı olmayıp kuru öksürüğü olan hastaların bronş mukozalarından yapılan biyopsilerde epiteliyal dökülme, inflamatuvar hücre artışı (özellikle lenfosit inflamasyonu), submukozal mast hücrelerinin artışı, goblet hücre hiperplazisi, subepiteliyal fibrozis, vaskülaritede artış saptanmıştır (19). Ayrıca kronik öksürüklü hastaların BAL sıvısında artmış nötrofil ve mast hücreleri ile birlikte histamin, PGD₂, PGE₂, TNF α , IL-8 seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir (58). Bu inflamatuvar değişiklikler idiyopatik öksürüğe ait özel bulgular olmayabilir. Böylesi yeniden yapılanma (remodeling) durumlarında NT' ler gibi büyüme faktörlerinin salınımı nöral dokunun fenotipinde değişime neden olabilir (17). Bu da kronik öksürüğün patogeneğinde bulunan nörojenik inflamasyona katkı sağlar.

Öksürük refleksinin afferent bölümünde görev alan duyuşal sinir fonksiyonlarında artış olması kronik öksürüğün patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (92,103). Hava yollarında C lifi reseptörlerinin aktivasyonu duyuşal nöropeptidlerin salınımını sağlamaktadır ve bu durum öksürüğe neden olan nörojenik inflamasyona yol açmaktadır(92). Kronik öksürük yakınması ile başvuran astımı olan ve olmayan hastaların BAL sıvısında bir nöropeptid olan CGRP' nin artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca CGRP' nin BAL sıvısındaki mast hücrelerini aktive ederek histamin salınımını arttırdığı tespit edilmiştir (92,103). Bu durum nörojenik inflamasyonun bir parçasını oluşturmaktadır. Histamin, lökotrienler gibi mediatörlerin öksürük refleksi oluşumunda belirgin rolleri bulunmaktadır. NGF, nörotropin ailesinin bir üyesidir ve BDNF' e kıyasla NGF hakkında daha çok sayıda çalışma yapılmıştır. Nörotropinler ile ilgili çalışmalar, NGF aracılığı ile histamin ve lökotrien seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir(18,58,92). Yine NGF' nin nörojenik inflamasyonu başlattığı ve duyuşal sinirlerde nöropeptid sentezini düzenlediği bilinmektedir(73,92).

Nörotropinler öksürük reseptörlerinin uyarılabilirliğini değiştirme kapasitesine sahip olabilirler. Özellikle NT ailesinin önemli bir üyesi olan NGF' nin kapsaisin duyarlılığını

arttırdığı (böylece öksürük yanıtında artış görülmektedir) ve duyuşal sinirlerde TRPV-1 ekspresyonunu sağladığını bilinmektedir (66,75,103,104). TRPV-1' in kronik öksürükte merkezi bir öneminin olduğuve kronik öksürüklü hastaların TRPV-1 agonisti olan kapsaisinin öksürtücü etkilerine anormal şekilde duyarlı olduğu varsayılmaktadır(20,66,106). Nitekim kronik öksürüğü olan hastaların kapsaisin gibi öksürüğe neden olan ajanların inhalasyonu durumunda artmış öksürük yanıtına sahip olduğu gösterilmiştir(17). Bu sebeple kronik öksürüklü hastalarda NT seviyesinin yüksek olabileceğı düşünölmektedir. Ancak bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda kronik öksürüklü hastalar ile sağlıklı kişiler arasında BDNF düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır (66,92). Yazarlar bu durumun NT' lerin kronik öksürükle ilişkisi olmadığını göstermeyeceğini, bu ilişkinin NT' lerin serum seviyelerinden çok reseptör seviyesinde olabileceğini öne sürmüşlerdir (66,92).

Çocukluk yaş grubunda kronik öksürüklü hastalarda atopiyi değerlendiren bir kaç çalışma bulunmaktadır (107,108). Bir çalışmada akar duyarlılığı kronik öksürük yakınması olan çocuk hastaların %57' inde, astımlı hastaların %75' inde, kontrol grubunun %10' nunda saptanmıştır. Yazarlar kronik öksürükte atopinin kontrol grubuna göre yüksek ancak astımlı hastalara kıyasla düşük bulduklarını açıklamışlardır (107). Son dönemde yayınlanan bir çalışmada ise atopinin öksürük üzerinde önemli bir etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (107,108). Biz çalışmamızda hasta grubunu oluşturan non spesifik izole öksürüklü hastaların % 26.7' inde atopi saptadık.

Astım tanısını dışlamak için BHR yokluğu oldukça değerlidir. Ancak astım tanısı koymada BHR' nin varlığı tek başına anlamlı değildir (11, 12).Çocukluk yaş grubunda kronik öksürükte bronş aşırı duyarlılığı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (109). Bir çalışmada 7-16 yaş arası kronik öksürüğü bulunan 58 hastanın 31' nde (%53,4) metakolin ile yapılan provakasyon testinde bronş aşırı duyarlılığı saptanmıştır (109). Çalışmamızda hastalarımızın %77.8' inde BHR bulduk. Bunların aşırı duyarlılık düzeylerini; 7' sinde (%23.3) orta-ağır, 9' unda (%30) hafif, 5' inde (%16.7) sınırdaki ve 6' sında (%20) normal olarak saptandı.

Çalışmamıza nonspesifik izole kronik öksürüklü, yaş grubu olarak 5 yaş üzerinde olan hastaları aldık. Çünkü 5 yaş üzeri hastalar SFT' ne daha kolay uyum sağlamaktadır. Böylece NSİÖ hasta grubumuzdan klasik astım hastalarını dışlamış olduk. Ancak öksürük varyant astım (110) hastalarını dışlayamadık. Aslında literatür gözden geçirildiğinde, öksürük varyant astım ve NSİÖ tanımlamalarının birbiri içerisine girdiğini düşünmekteyiz. OVA hastalarının başlıca yakınması kronik kuru öksürüktür. Genellikle geceleri öksürük artar. BPT

yapıldığında hepsinde bronşial hiperreaktivite olduğu görülmüştür. Biz NSİÖ olan hastalarımızın %77.8' inde BHR saptadık. Daha önceleri OVA' lı çocuklarda atopinin eşlik ettiği düşünülürken son çalışmalarda atopinin genel popülasyondan yaygın olmadığı görülmüştür. Ayrıca bu hastalar inhale steroid tedavisi ile tamamen düzelirler. Sonuç olarak OVA' lı hastalarda öksürüğün tek yakınma olmasının nedeni, bunlarda hışıltı eşiğinin yüksek olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu bulguların geçici olarak artan öksürük reseptör duyarlılığından da kaynaklandığı düşünülmektedir(110). Tüm bu açılardan OVA hastaları ile NSİÖ hastalarının özellikleri birbirine oldukça benzerdir.

Çocukluk yaş grubunda yapılmış,kronik öksürüklü hastalarda BDNF düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışma literatür taramamızda saptayamadık. Çalışmamızda NSİÖ' lü hastalarımızın BDNF seviyeleri 708.12 pg/ml (155-974), sağlam çocuk grubunda 572.65 pg/ml (213-818) olarak bulundu. İstatistiksel olarak aralarında farklılık saptandı ($p=0.0503$).

Koskela ve ark' larının erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada 19 sağlıklı, 47 kronik öksürüklü (28 hasta kronik rinit, 26 hasta astım, 11 hasta GÖR) hastanın serum ve balgamda NGF, BDNF düzeyleri değerlendirilmiş ve aralarında herhangi bir farklılık bulunmamıştır (66). Ancak kronik öksürük grubunda NGF düzeylerinde astmatik olan hastalar (37 pg/ml) ile astmatik olmayan hastalar (21.2pg/ml) arasında farklılık saptanmıştır ($p=0.02$)(66). Bu sebeple kronik öksürüğü olan hastalarda yüksek NGF düzeylerinin astım varlığını destekleyebilecek bir bulgu olabileceği ileri sürülmüştür (66). Chaudhuri ve ark' ları sigara kullanmayan kronik öksürüklü erişkin hastalar ($n=77$) ile sağlıklı erişkinlerin ($n=30$) serum ve balgam NT düzeylerini (NGF, BDNF, NT-3) çalışmışlar ve 2 grup arasında farklılık bulamamışlardır. Heterojen gruptan oluşan bu çalışmada atopi sıklığı %31 bulunmuştur (92).

Çalışmamızda kronik öksürüğe neden olan heterojen bir gruptan daha çok nonspesifik izole kronik öksürüklü hastaları değerlendirdik. Kronik öksürükte NT seviyelerinin değerlendirildiği erişkin çalışmalarında ise durum oldukça farklıdır. Çünkü bu çalışmalara alınmış olan hastaların öksürüğünü açıklayacak astım, GÖR, UACS, sinüzit gibi farklı etyolojik durumlar söz konusudur. Erişkinlerde yapılmış bir diğer çalışmada astımı olmayan, son 1 yıldır sigara içmeyen, son 8 haftadır öksürüğü bulunan 20 hasta ile 13 sağlıklı kişinin BAL sıvısındaki BDNF düzeyleri karşılaştırılmış ve herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu erişkin çalışmasında da kronik öksürük grubunda bulunan hastaların GÖR, UACS ve idiopatik öksürük tanısı aldıkları dikkat çekmektedir (17,66,92). Erişkinlerde yapılmış olan bu 3 çalışmada hastaların kronik öksürüğünü açıklayan altta yatan bir sebep saptanmış ancak bizim çalışmamızda, altta yatan herhangi bir hastalığı bulunmayan sadece kuru izole kronik

öksürüğü olan hastalar çalışmaya alınmıştır (17,66,92). Ayrıca, bu çalışmaları yapan yazarlar NT' lerin havayolu inflamasyonunda önemli rolleri olduğunu düşünmektedirler. Kronik öksürükte NT seviyelerini irdeleyen bu üç çalışmada kontrol grubu ile kronik öksürüklü hastaların NT seviyelerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (17,66,92). Araştırmacılar beklenenin tersine çıkan bu durumun NT' lerin seviyelerini ölçmekte kullanılan yöntemlerle ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (66,92). Biz bu farklılığın kronik öksürüğe neden olan pek çok farklı etyolojideki patofizyolojik değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Son dönemde yapılan çalışmalar NT düzeylerinin alerjik astımlı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermektedir (81,111). Ayrıca NT' lerin eozinofilik inflamasyonda arttığı vurgulanmaktadır (92). Çalışmamızda sağlam çocuk grubu dışındaki 88 hastanın (NSİÖ, kontrol altında astım ve atakta astım) atopi durumlarını değerlendirdiğinde hastaların 61' inde (%69,3) atopi (27 hasta nonatopik,%30,7) bulundu. Atopi saptanan hastaların BDNF düzeyi 936,2 pg/ml (154,84-1026,25), atopi saptanmayan hastaların BDNF düzeyi 762,13 pg/ml (316,35-1036,02) olarak bulundu. Atopi saptanan hastaların BDNF düzeyi ile non atopik hastaların BDNF düzeyleri arasındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p=0,05$). Bu karşılaştırmayı NSİÖ grubunda da yapmayı planladık. Ancak NSİÖ olan grupta 8 hastada (%26,7) atopi saptadık, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edebilmemiz için bu sayı yetersiz olarak değerlendirildi. Chaudhuri ve ark' larının çalışmalarında kronik öksürüğü olan atopik ve nonatopik hastaların NT seviyeleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bu çalışmanın sonucunda NT' lerin astım ve alerjik durumlarla ilişkili olduğunu, eozinofilik inflamasyonda artış gösterdiğini ancak kendi hastalarının (UACS, GÖR, ÖVA, bronşiektazi, eozinofilik bronşit, habitüel öksürük, idiyopatik öksürüğü) BAL sıvısında baskın olarak nötrofil saptandığını bu nedenle NT' lerin nötrofilik inflamasyonda rol oynamadığı sonucuna varılabileceğini bildirmişlerdir (92).

Hava yolu kas tonusu sempatik, parasempatik ve peptiderjik sinirler aracılığı ile kontrol edilir (9). NT' ler peptiderjik sinirlerden salınırlar ve astımlı hastalarda akson refleksi aracılığı ile inflamatuvar yanıtı katkı sağlarlar(68). Periferel sempatik ve peptiderjik sinirleri etkileyen NT' ler duyuusal sinirlerde nöropeptid yapımını artırır. NGF için sitokin sentezinin başlatımı, mast hücredeki sitokinlerin açığa çıkması, immunglobulin yapımının düzenlenmesi gibi immonolojik fonksiyonlar tanımlanmıştır. Son dönemlerde NGF' nin bir kemoatraktan olduğu, eozinofiller için aktivasyon faktörü olarak etki ettiği belirtilmektedir (68). Astımlı hastaların hem serum hem de balgam örneklerinde NT seviyelerinin artmış olduğu saptanmıştır (66,112). Olgart ve ark' ları astmatik hastaların BAL sıvısında NGF düzeylerinin sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğunu saptamışlardır (112). Tedavi olmamış astımlı

hastaların serum NGF ve BDNF düzeylerinin inhale steroid tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (81,93).

Çalışmamızda 4 farklı grupta BDNF seviyelerini değerlendirdik. Bu dört grup arasında kontrol altındaki astımlı hastaların BDNF seviyeleri en yüksek olarak bulundu. Atakta olan astımlı hastaların BDNF düzeyleri ikinci sırada yüksek olarak saptandı [kontrol altındaki astımlı hastalarda 952.94 pg/ml (220-1,018), atakta olan astım hastalarda 852.09 pg/ml (355-1,036), sağlam çocuk grubunda 572.65 pg/ml (213-818)]. Atakta olan astımlı hastalar ve kontrol altındaki astımlı hastaların serum BDNF düzeyleri sağlıklı çocukların BDNF düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptandı ($p=0.000$). Ancak atakta olan astım ile kontrol altındaki astımlı hastaların BDNF düzeyleri arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı.

Astımlı erişkin hastalarda NT seviyeleri (NGF düzeyleri) ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır(66,68,92). Virshow ve ark ları yaş ortalaması 24.3 yıl olan, 8 atopik astımlı hastada yaptıkları bir çalışmada BAL sıvısında NGF ve BDNF düzeylerini incelemişlerdir. Hastalara duyarlı oldukları alerjen ile ve salin solusyonu ile segmental provakasyon yapmışlar, provakasyondan 10 dakika sonra ve 18 saat sonra NGF, BDNF, NT-3 düzeylerini çalışmışlar, hastaların BDNF düzeylerinin salin ile provakasyona nazaran alerjen ile provakasyonda daha belirgin arttığını ve 10. dakikadaki düzeylerine kıyasla 18. saatteki düzeylerinin daha yüksek olduğunu, aradaki bu farkın anlamlı olduğunu vurgulamışlardır (68). Yazarlar NT yapımının alerjik astımın geç faz yanıtı boyunca yükseldiğini ve seçici bir şekilde allerjen bağımlı olduğunu belirtmişlerdir(68).

Erişkin yaş grubunda yapılmış, kronik öksürükte NT seviyelerini değerlendiren bir başka çalışmada öksürük sürecinin NGF seviyesini etkileyebileceği bildirilmiştir. Yazarlar kısa süreli öksürükte NGF seviyelerinin değişebileceğini ve serum NGF düzeyi ile öksürük süresi ile arasında pozitif bir korelasyon saptandığını belirtmişlerdir ($r=0,34$, $p=0,002$) (92). Biz NSİÖ' lü hasta grubumuzda BDNF seviyesi ile öksürük süreci arasında korelasyon saptayamadık. Ayrıca BDNF seviyesi ile yaş, cinsiyet, TES, IgE düzeyleri arasında da ilişki bulunamadı.

Kronik öksürük çocukluk çağında sık karşılaşılan bir sorundur. Kronik hastalığı bulunmayan çocuklarda sıklıkla astım, UACS, uzamış bakteriyel bronşit kronik öksürüğe sebep olur. Altta yatan sebep her ne olursa olsun kronik öksürükte artmış nörojenik inflamasyon söz konusudur. Bu sebeple kronik öksürükteki hastaların BDNF düzeylerinin yükselmesi beklenebilecek bir durumdur. Ayrıca son yıllarda kronik öksürük ve nörotropinler ile ilgili erişkinlerde yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu erişkin çalışmalarında

kronik öksürük ile nörotropin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak kronik öksürük grubunda astmatik olan hastalar (37 pg/ml) ile nonastmatik olan hastaların (21.2pg/ml) NGF düzeylerinin arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmış ve bu sebeple kronik öksürüğü olan hastalarda yüksek NGF düzeylerinin astım varlığını destekleyebilecek bir bulgu olabileceği ileri sürülmüştür(66). Son dönemlerde atopik astımlı hastalarda serum, platelet, BAL sıvısında nörotropin seviyelerinin yükseldiği gösterilmektedir. Çalışmamızda atopi durumu ile BDNF düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptadık. Biz çalışmamızla literatürde ilk olarak çocukluk yaş grubunda kronik öksürüklü hastaların BDNF düzeylerini değerlendirdik. Kronik öksürüklü hastalarımızın BDNF düzeylerinin sağlıklı çocukların BDNF düzeylerinden yüksek olduğunu ve aralarında istatistiksel fark bulunduğunu saptadık. Ancak NSİÖ' ün fizyopatolojik mekanizmasında nörotropinlerin rolü ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çocuklarda kronik öksürük yakınmasına sık rastlanır. İyi görünümlü, spesifik bulguları olmayan çocuklarda kronik öksürüğe en sık astım, UACS, uzamış bakteriyel bronşit sebep olmaktadır.
2. Kronik öksürük yakınması olan hastaların sorunları çözümleninceye kadar belirli aralıklarla tekrar değerlendirilmeli, izlemi yakın bir şekilde yapılmalıdır.
3. NSİÖ; kronik öksürük yakınması ile başvuran, kuru öksürüğü olan, fizik incelemesinde patolojik bir bulgu saptanmayan, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri normal olan ve inhale steroid tedavisine yanıt veren öksürük olarak tanımlanmaktadır.
4. Çalışmamızda NSİÖ olan hastalarda atopi oranı % 26.7 olarak saptanmıştır.
5. Hastalarımızın %77.8' inde BHR bulunmuştur. Bunların hiperreaktivite düzeyleri; 7' inde (%23.3) orta-ağır, 9'unda (%30) hafif, 5' inde (%16.7) sınırdan ve 6' sında (%20) normal olarak saptandı. BDNF düzeyleri 708.12pg/ml (155-974) olarak saptanmıştır.
6. Serum BDNF düzeyleri astımlı hastalarda normal kişilere kıyasla yüksektir.
7. Atopisi olanlarda BDNF düzeyleri atopisi olmayanlara göre yüksektir.
8. Kontrol altındaki astımlı hastaların BDNF düzeyleri, atakta olan astımlı hastaların BDNF düzeylerine kıyasla daha yüksektir.
9. Non spesifik izole kronik öksürüğü olan hastalarda BDNF düzeyi sağlam çocuk grubundan yüksek saptanmıştır.
10. NSİÖ' lü hastalarda NT seviyelerinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child*. 1996;74(6):531-4
2. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(suppl):260S—283S
3. M D Shields, A Bush, M L Everard, S McKenzie, R Primhak and on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008;63;1-15
4. Alan B. Goldsobel and Bradley E. Chipps. Cough in the Pediatric Population. *The journal of Pediatrics* 2010;156(3):352-358
5. Suna Asilsoy, Erhan Bayram, Hasan Agin, Hursit Apa, Demet Can, Saniye Gulle and Serdar Altinoz. Evaluation of Chronic Cough in Children. *Chest* 2008;134;1122-1128
6. Jongste JC, Shields MD Cough . 2: Chronic cough in children. *Thorax*. 2003;58(11):998-1003.
7. Vikram Khoshoo, Dean Edell, Sopan Mohnno, Robert Haydel, adt et al. Associated Factors in Children With Chronic Cough CHEST. 2009;136(3):811-815
8. Chang AB. Causes, assessment and measurement of cough in children. In: Chung KF, Widdicombe JG, eds. *Cough: causes, mechanisms and therapy*. Oxford: Blackwell Publishing, 2003:58–73
9. Saglani S, McKenzie SA. The management of persistent isolated cough in childhood. *Curr Paediatr* 2002;12:1–6.
10. Chang AB, Phelan PD, Robertson CF, et al. Frequency and perception of cough severity. *J Paediatr Child Health* 2001;37:142–5.
11. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, et al. Recurrent cough: natural history and significance in infancy and early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:256–61.
12. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:59–70.
13. Gibson PG, Simpson JL, Chalmers AC, et al. Airways eosinophilia is associated with wheeze but is not common in children with persistent cough and frequent chest colds. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:977–81
14. Fitch PS, Brown V, Schock B, et al. Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur Respir J* 2000;16:1109–14.

15. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, et al. Cough sensitivity in children with asthma, recurrent cough and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;77:331-4.
16. Choudry NB, Fuller RW: Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992, 5:296-300
17. Xie S, Macedo P, Hew M, Nassenstein C, Lee KY, Chung KF. Expression of transforming growth factor-beta (TGF-beta) in chronic idiopathic cough. *Respir Res.* 2009 22;10:40
18. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113(6):1063-70
19. Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, Cosio BG, Oates TB, Chung KF. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116(3):565-70
20. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170(12):1276-80
21. O'Connell F, Springall DR, Krausz T, Moradogni-Haftvani A, Price D, Fuller RW, et al. Abnormal intraepithelial airway nerves in persistent unexplained cough? *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:2068-75
22. Brendan J. Canning. Anatomy and Neurophysiology of the Cough Reflex :ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2006;129:33-47
23. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114:133-181
24. Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol* 1998; 114:5-15
25. Deep V, Singh M, Ravi K. Role of vagal afferents in the reflex effects of capsaicin and lobeline in monkeys. *Respir Physiol* 2001; 125:155-168
26. Ho CY, Gu Q, Lin YS, et al. Sensitivity of vagal afferent endings to chemical irritants in the rat lung. *Respir Physiol* 2001; 127:113-124
27. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat Rec* 2003; 270A:2-10
28. Widdicombe J. Airway receptors. *Respir Physiol* 2001; 125:3-15

29. Canning BJ, Reynolds SM, Mazzone SB. Multiple mechanisms of reflex bronchospasm in guinea pigs. *J Appl Physiol* 2001; 91:2642–2653
30. Canning BJ, Mazzone SB, Meeker SN, et al. Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurones mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. *J Physiol* 2004; 557:543–558
31. Sant'Ambrogio G, Sant'Ambrogio FB, Davies A. Airway receptors in cough. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20:43–47
32. Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respir Physiol* 2001; 125:33–45
33. Canning BJ. Interactions between vagal afferent nerve subtypes mediating cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:187–192
34. Shinagawa K, Kojima M, Ichikawa K, et al. Participation of thromboxane A₂ in the cough response in guinea-pigs: antitussive effect of ozagrel. *Br J Pharmacol* 2000; 131:266–270
35. Ezure K, Tanaka I. Lung inflation inhibits rapidly adapting receptor relay neurons in the rat. *Neuroreport* 2000; 11:1709–1712
36. Lee LY, Pisarri TE. Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers. *Respir Physiol* 2001; 125: 47–65
37. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765–1769
38. Ho CY, Gu Q, Hong JL, et al. Prostaglandin E₂ enhances chemical and mechanical sensitivities of pulmonary C fibers in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:528–533
39. Gu Q, Lee LY. Epinephrine enhances chemical stimulation evoked calcium transients in cultured rat vagal sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A150
40. Hunter DD, Undem BJ. Identification and substance P content of vagal afferent neurons innervating the epithelium of the guinea pig trachea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1943–1948
41. Myers AC, Kajekar R, Undem BJ. Allergic inflammation-induced neuropeptide production in rapidly adapting afferent nerves in guinea pig airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L775–L781
42. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol* 2001; 125:145–154
43. Mazzone SB, Mori N, Canning BJ. Bradykinin-induced cough in conscious guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A773

44. Ricciardolo FL, Rado V, Fabbri LM, et al. Bronchoconstrictor Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:557–562
45. Canning BJ, Reynolds SM, Anukwu LU, et al. Endogenous neurokinins facilitate synaptic transmission in guinea pig airway parasympathetic ganglia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283:R320–R330
46. Matsumoto S, Takeda M, Saiki C, et al. Effects of tachykinins on rapidly adapting pulmonary stretch receptors and total lung resistance in anesthetized, artificially ventilated rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283:1026–1031
47. Lamb JP, Sparrow MP. Three-dimensional mapping of sensory innervation with substance p in porcine bronchial mucosa: comparison with human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1269–1281
48. Sawynok J, Liu XJ. Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Prog Neurobiol* 2003; 69:313–340
49. Mutoh T, Bonham AC, Joad JP. Substance P in the nucleus of the solitary tract augments bronchopulmonary C fiber reflex output. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R1215–R1223
50. Mazzone SB, Canning BJ. Synergistic interactions between airway afferent nerve subtypes mediating reflex bronchospasm in guinea pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283:R86–R98
51. Nishino T. Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans. *Jpn J Physiol* 2000; 50:3–14
52. Yoshida Y, Tanaka Y, Hirano M, et al. Sensory innervation of the pharynx and larynx. *Am J Med* 2000; 108(suppl):51S–61S
53. Wu DN, Yamauchi K, Kobayashi H, et al. Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2002; 122:505–509
54. Benini L, Ferrari M, Sembenini C, et al. Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage. *Gut* 2000; 46:762–767
55. Lang IM, Medda BK, Shaker R. Mechanisms of reflexes induced by esophageal distension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:G1246–G1263
56. Lee PC, Cotterill-Jones C, Eccles R. Voluntary control of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:317–320
57. Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:303–308

58. Birring SS, Parker D, Brightling CE, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:15–19
59. Kazakov VN, Snegir MA, Snegir AG, et al. The interaction of nervous, endocrine and immune systems for regulation of body functions. *Clin Exp Med Archive* 2004;13:3-10.
60. Lev NS. The clinical pathogenetic importance of neuropeptides in the case of bronchial asthma in children. Abstract of candidate of medical sciences. M 1994.
61. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 2001;148: 1391-9.
62. Casale TB. Neuropeptides and the lung. *J Allergy Clin Immunol* 2006;88:1-14.
63. Akmaev IG. Neuroimmunoendocrine interactions: their role for dysregulatory pathologies. *Patol Fiz Eksp Ter* 2001;4:3-10.
64. Mitreyshin VF, Kalinina NM, Fabrichnikov SV. Cytokines and their role for development of typical pathological processes. 2000;64.
65. Wallengren J, Hakanson R. Effects of substans P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve-mediator responses. *Eur J Pharmacol* 2000;143:267-73.
66. Koskela HO, Purokivi MK, Romppanen J. Neurotrophins in chronic cough: association with asthma but not with cough severity. *Clin Respir J*. 2010;4(1):45-50
67. Nockher WA, Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117: 67–71
68. Virchow JC, Julius P, Lommatzsch M, Luttmann W, Renz H, Braun A. Neurotrophins are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation. *Am J Respir Crit Care Med*.1998 ;158(6):2002-5
69. Raap U, Goltz C, Deneka N, Bruder M, Renz H, Kapp A, Wedi B Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;115(6):1268-75.
70. Braun A, Lommatzsch M, Renz H. The role of neurotrophins in allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:178–6.
71. Labouyrie E, Dubus P, Groppi A, Mahon FX, Ferrer J, Parrens M, et al. Expression of neurotrophins and their receptors in human bone marrow. *Am J Pathol* 1999;154:405-15.
72. Ehrhard PB, Erb P, Graumann U, Otten U. Expression of nerve growth factor and nerve growth factor receptor tyrosine kinase Trk in activated CD4-positive T-cell clones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10984-8.

73. Lindsay R, Harmar A. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurones. *Nature* 1989; 26:693–8.
74. Braun A, Appel E, Baruch R et al. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. *Eur J Immunol* 1998; 28:3240–51.
75. Hoyle GW, Graham RM, Finkelstein JB, Nguyen KPT, Gozal D, Friedman M. Hyperinnervation of the airways in transgenic mice overexpressing nerve growth factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18:149–57
76. Rochlitzer S, Nassenstein C, Braun A The contribution of neurotrophins to the pathogenesis of allergic asthma. *Biochem Soc Trans.* 2006;34:594-9.
77. Barnes, P. J. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *J. Allergy Clin. Immunol* 1996 98:S73– S81.
78. Donnerer, J., R. Schuligoi, and C. Stein. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience* 1992.49:693–698
79. Rochlitzer S, Nassenstein C, Braun A The contribution of neurotrophins to the pathogenesis of allergic asthma. *Biochem Soc Trans.* 2006;34:594-9.
80. Aloe, L., Bracci-Laudiero, L., Alleva, E., Lambiase, A, et al. .Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 10440-10444
81. Bonini, S., Lambiase, A., Angelucci, F., et al. Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93: 10955-10960
82. Lommatzsch, M., Schloetcke, K., Klotz, J., Schuhbaeck, K et al. Brain-derived Neurotrophic Factor in Platelets and Airflow Limitation in Asthma *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;171: 115–120
83. Christina Nassenstein, Armin Braun, Veit Johannes Erpenbeck, Marek Lommatzsch, et al. The Neurotrophins Nerve Growth Factor, Brain-derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin-3, and Neurotrophin-4 Are Survival and Activation Factors for Eosinophils in Patients with Allergic Bronchial Asthma. *J. Exp. Med* 2003; 198(3): 455–467
84. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:677-736.

85. Vellucci SV, Parrott RF, Mimmack ML. Down-regulation of BDNF mRNA, with no effect on trkB or glucocorticoid receptor mRNAs, in the porcine hippocampus after acute dexamethasone treatment. *Res Vet Sci* 2001;70:157-62.
86. Hofer MM, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. *Nature* 1988;331:261-2.
87. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 1995;374:450-3.
88. Merighi A, Carmignoto G, Gobbo S, Lossi L, Salio C, Vergnano AM, et al.:Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways. *Prog Brain Res* 2004, 146:291-321
89. Emanuelli C, Salis MB, Pinna A, Graiani G, Manni L, Madeddu P: Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs. *Circulation* 2002, 106(17):2257-62
90. Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Skibińska M, Wiłkość M, Tomaszewska M, Hauser J. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(4):293-7.
91. Lommatzsch M, Schloetcke K, Klotz J, et al. Brain-derived limitation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (2): 115–20.
92. Chaudhuri R, McMahon AD, McSharry CP, Macleod KJ, Fraser I, Livingston E, Thomson NC Serum and sputum neurotrophin levels in chronic persistent cough. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(7):949-53.
93. Noga O, Hanf G, Schaper C, O'Connor A, Kunkel G. The influence of inhalative corticosteroids on circulating nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin- 3 in allergic asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1906–12.
94. Hope-Gill BDM, Hildrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:995–1002.
95. Marek Lommatzsch, Jens Klotz, J. Christian Virchow Postnatal Dexamethasone for Lung Disease of Prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350:2715-2718. <http://www.nejm.org/toc/nejm/350/26/>
96. Braun, A., Lommatzsch, M., Neuhaus-Steinmetz, U., et al. (2004) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation *Br J Pharmacol.* 2004;141(3):431-40

97. Hahn C, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):787-94.
98. Schuhmann, B., Dietrich, A., Sel, S., Hahn, C., Klingenspor, M., Lommatzsch, M., Gudermann, T., Braun, A., Renz, H. and Nockher, W.A. A role for brain-derived neurotrophic factor in B cell development. *J. Neuroimmunol* 2005. 163, 15–2
99. Edling, A.E., Nanavati, T., Johnson, J.M. and Tuohy, V.K. Human and murine lymphocyte neurotrophin expression is confined to B cells. *J. Neurosci. Res.* (2004) 77, 709–717
100. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National heart, Lung and Blood Institute. www.ginasthma.org. Revised 2006.
101. Ricci G, Capelli M, Miniero R, Menna G, Zannarini L, Dillon P, et al. A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCAP and ADVIA Centaur, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy* 2003;58:38-45
102. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29
103. Forsythe P, McGarvey LPA, Heaney LG, et al. Sensory neuropeptides induce histamine release from bronchoalveolar lavage cells in both nonasthmatic coughers and cough variant asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:225–32
104. Van Den Worm E, Nijkamp FP, Engels F. Nerve growth factor and the vanilloid receptor: partners in crime? *Clin Exp Allergy.* 2004;34: 996–1000.
105. Anand U, Otto WR, Casula MA, Day NC, Davis JB, Bountra C, Birch R, Anand P. The effect of neurotrophic factors on morphology, TRPV1 expression and capsaicin responses of cultured human DRG sensory neurons. *Neurosci Lett.* 2006;399: 51–6
106. Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: the type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax.* 2004;59: 257–8
107. H M Lewis, M Haeney, J Jeacock. Relation of Chronic Cough to Atopy and Defects in Host Defense. *Pediatr Rev.* 1992; 13: 49 -79
108. Anne Bernadette Chang, Peter G Gibson, Carol Willis ve ark. Do gender and atopy influence cough outcome measurements in children? *Chest* 10, 2011

109. Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. Methacholine inhalational challenge in the evaluation of chronic cough in children. *J Asthma*. 1986;23(6):303-8
110. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998; 11:1064-9
111. Kassel O, de Blay F, Duvernelle C et al. Local increase in the number of mast cells and expression of nerve growth factor in the bronchus of asthmatic patients after repeated inhalation of allergen at low-dose. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1432-40
112. Olgart Hoglund C, de Blay F, Oster JP, Duvernelle C, Kassel O, Pauli G, Frossard N. Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi. *Eur Respir J*. 2002;20: 1110-6