

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KİSTİK FİBROZİS-DIŞI BRONŞEKTAZİ TANILI ÇOCUKLARDA EKSHALE NİTRİK OKSİT DÜZEYİNİN ETİYOLOJİDEKİ YERİ

DR.TANER ADIGÜZEL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KİSTİK FİBROZİS-DIŞI BRONŞEKTAZİ TANILI ÇOCUKLARDA -EKSHALE NİTRİK OKSİT DÜZEYİNİN ETİYOLOJİDEKİ YERİ

DR.TANER ADIGÜZEL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015

Danışman: Prof . Dr. BÜLENT KARADAĞ

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz…….i

Tablolar dizini……...…ii

Şekiller dizini……... iii

Özet……..iv

İngilizce Özet (Summary)……..…….....v

Simgeler ve Kısaltmalar dizini…….…. ..vii

1. **Giriş ve Amaç**…….…...……...…..1

2. **Genel Bilgiler**…….……. ……3

2.1. **Kistik Fibrozis-Dışı Bronşektazi**…….~~3~~3

2.1.1.Epidemiyoloji…….…….....…….…...…3

2.1.2.Etiyoloji

……..…….……..…….....-4

2.1.3.Patogenez

…….…....……..……..…..–8

2.1.4.Tanı

……..……..…….…….……-… …11~~2~~

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm, Satır aralığı: 1,5 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

2.1.5.Tedavi…….……... ...16~~5~~

2.2.**Ekshale nitrik oksit.**……...……..…….....-18~~7~~

2.2.1**:**Klinik Pratikte Ekshale NO Ölçümünün Yeri……... ....19~~7~~

2.2.2 :Ekshale NO Ölçüm Yöntemleri ……19~~18~~

2.2.3:NO oluşumunda "iki-kompartman modeli''……..…..... -20~~19~~

2.2.4:Nitrik Oksid Analizini Etkileyen Faktörler……. -2~~0~~1

3. **Gereç ve Yöntem**…..…….…..
~~.21~~22

4. **Bulgular**……...……...…….... -25~~7~~

5. **Tartışma ve Sonuçlar**…….....
~~.~~39~~54~~

6. **Kaynaklar**…….....
44~~63~~

7. **Ekler**…….....-~~7~~53

7.1. Bronşektazi hasta formu ..……..-~~7~~53

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

7.2. Bilgilendirme ve onam formu……. 90 55

7.3. Etik kurul onam formu……. 58 92

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan ABD Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuş'a , bilgi ve deneyimleriyle tezimin kurgu ve şekillenmesinde hep yanımda~~büyük yardımı~~ olan ~~, çalışma tarzı ve özgüvenini örnek aldığım~~ Prof. Dr. Bülent Karadağ'a , ~~; tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimimde katkılarını esirgemeyen,~~ sıcak bir çalışma ortamı sağlayan Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına, birlikte çalışmaktan her zaman zevk duyduğum ve hastalara yaklaşımını örnek aldığım Prof. Dr. Figen Akalın'a, Prof. Dr. Ahmet Koç'a ve Doç.Dr. Nilüfer Yalindağ Öztürk'e, eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma; uzmanlık eğitimimiz boyunca tüm sıkıntılarımı paylaştığım asistan arkadaşlarım Adem Canan, İbrahim Sinan Buğur, Mahmut Kara, Defne Kocaoğlu ,Bilgihan Aydın ,Alperen Bikmazer,İhsan Turan 'a ve diğer asistan arkadaşlara, tüm stresli sıkıntılı günlerde gelecek güzel günleri hatırlatıp birçok kez istifa etmemi engelleyen sevgili eşime ve bana moral kaynağı olan canım kızlarıma ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yakın zamanda talihsiz bir kaza sonucu kaybettiğimiz ve üzerimde büyük emeği olan Prof.Dr. Işıl Berat Barlan hocam'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.Mekanın cennet olsun .

Işıl hocamızın en sevdiği Aşık Veysel dizesiyle biryerlerden bizi izlediğini unutmayarak……..

'kah çıkarım gökyüzüne seyrederim alemi, kah inerim yer yüzüne seyreder alem beni'

TABLOLARIN DİZİNİ

Tablo 1. Bronşektazinin Nedenleri .

Tablo 2. Türkiye‟de KF-dışı BE‟li Çocuklarda Etiyolojiye Yönelik Çalışmalar.

Tablo 3. BE‟li Çocuklarda Hastalığın Semptomları .

Tablo 4. BE‟li Hastaların Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler .

Tablo 5. BE'de Cerrahi için Kesin Endikasyonlar .

Tablo 6. KF-Dışı BE'li Çocukların Yaş Ve Takip Süresi Bulguları .

Tablo 7. KF-Dışı BE‟li Çocukların Cinsiyet Dağılımı .

Tablo 8. KF-Dışı BE‟li Çocukların Boy ve Ağırlık Özellikleri .

Tablo 9. KF-Dışı BE‟li Çocukların Etiyoloji Dağılımı .

Tablo 10. KF-Dışı BE‘li Çocukların evlerinde sigara içme oranı.

Tablo 11. KF-Dışı BE‟li Çocukların Balgam Kültürü Bulguları .

Tablo 12. KF-Dışı BE‟li Çocukların BE Yerleşimi Bulguları .

Tablo13. KF-Dışı BE‘li Çocukların Fraksiyonel Ekzhale Nitrik Oksit(FE-NO) ortalaması.

Tablo 14. KF-Dışı BE‟li Çocukların Solunum Fonksiyon Testi Bulguları .

Tablo 15. KF-Dışı BE‘li Çocuklarda Reverzibilite sonrası Solunum Fonksiyon Testi.

Tablo 16. KF-Dışı BE‟li Çocuklarda Geçirilmiş Operasyon Varlığı .

Tablo 17. KF-Dışı BE‟li Çocukların Son Bir yılSene İçinde Antibiyotik Kullanma Sıklığı

Tablo 18.-KF-Dışı BE‟li Çocukların Son bir yılSene İçinde Hastanede Yatış Sayısı Dağılımı

Tablo 19. KF-Dışı BE‘li Çocukların Son bir yılSene İçinde ilaç kullanım sıklığı ve Dağılımı

Tablo 20. KF-Dışı BE‘li Çocukların FE-NO düzeyleri ile SFT arasındaki ilişki.

Tablo _21. KF-Dışı BE‘li Çocuklarda FE-NO düzeyleri ile Cinsiyet arasındaki ilişki.

Tablo 22. KF-Dışı BE‘li Çocuklarda 6-12 yaş ile 12-18 yaş arasında FE-NO düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo _23. KF-Dışı BE‘li Çocukların AC ‘de tutulan lob sayısı ile FE-NO arasındaki ilişki.

Tablo _24. KF-Dışı BE‘li Çocuklarında etiyolojik nedenlerle FE-NO arasındaki ilişki.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cole‟un ‘’Kısır Döngü Hipotezi‟

Şekil 2: YRBT‟de Bronşektazi Görünümü

Şekil 3: Hava yollarında NO oluşum mekanizması

Şekil 4: Nitrik oksid oluşumunda ‘iki kompartman modeli

ÖZET

Bronşektazi gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmanın amacı Kistik Fibrozis dışı Bronşektazili çocuklarda Ekshale Fraksiyonel Nitrik Oksit düzeyini ölçerek; FE-NO ölçümünün tanı sürecindeki önemini araştırmak ve etiyolojiye yönelik ön tarama testi olarak kullanımını amaçlamaktır .

Hastaların ekshale nitrik oksit (FE-NO) değerleri non-invaziv, kolay uygulanıp hızlı sonuç veren, kemilüminesans yöntemlerle korelasyon gösteren NIOX-MINO (Aerocrine AB, Solna, İsveç) marka cihaz kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde izlenen 100 kistik fibrozis dışı bronşektazili çocuk alındı. Semptomların başlangıç yaşı, sıklığı, tanı yaşı, solunum fonksiyon testleri (SFT), son bir yılda antibiyotik kullanım sayısı, son bir yılda hastaneye yatış sayısı, evde sigara içilme oranı ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) etkilenen loblar değerlendirildi.

Hastaların 55'i erkek, yaş ortalaması 14,90 ± 2,02 yıl, tanı yaşı ortalaması 3,40 ± 1,40 yıl, şikayet yaşı ortalaması 1,75 ± 3,33 yıl , takip süresi ortalaması ise 8,00 ± 3,00 yıl olarak bulundu.

FE-NO seviyesi ile etiyolojik farklılıklar (PCD-Astım /PCD-Post-enfeksiyöz) arasında pozitif anlamlı ilişki bulundı (p<0,01). FE-NO seviyesi ile erkek cinsiyet , ileri yaş (12 yaş üstü) ve SFT arasında da pozitif anlamlı ilişki bulundu (p<0,01).

Bronşektazinin erken tanısı ve uygun tedavisi ile bronşektazinin klinik takibi ve komplikasyonlarının kontrol altına alınması sağlanacak ve buda hastaların yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlayacaktır.

FE-NO ölçümünün bir ön tarama testi olarak kullanılması bronşektazi hastalarının tanısında ve klinik takibinde non-invazif ve daha effektif bir yaklaşım imkanı sunabilecektir.

SUMMARY

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,03 cm, İlk satır: 0 cm, Aralık Sonra: 9 nk

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 7,4 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,6 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 7,4 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,6 satır

Bronchiectasis is still an important health problem in developing countries. The primary aim of this study is to measure the level of exhale fractional Nitric Oxide level (FE-NO) in children who have non cystic fibrosis bronchiectasis and to investigate the importance of measuring FE-NO level in diagnosis of bronchiectasis and using this as a scanning test for the ethiology.

In this study FE-NO level is measured by using NIOX-MINO brand named devices which is non invasive, fast resulting and correlated with chemiluminescence methods.

We examined a hundred non cystic fibrosis bronchiectasis patients that we follow up in our pediatric pulmonary department. We investigated symptomatic age, diagonosis age, pulmonary function tests, antibiotic and hospitalization frequency, rate of smokers in the house and the pulmonary lobs that have bronchiectasis.

The %55 of the patients were male. The mean age of the patients was 14,90+2.02, the mean age of diagnosis was 3.40+1.40, mean of symptomatic age was 1.75+3.33 and mean of follow up time was 8.00+3.00. We found correlation between FE-NO level and ethyologic factors (PCD-asthym/ PCD-Post enfectious). And also there was a significiant correlation between FE-NO level and pulmonary functıon tests ($p<0.0.1$), male sex and age (>12 years).

The early diagnosis and treatment of bronchiectasis reduce complications of this irreversible disease and increase the quality of life of bronchiectasis patients .

Using FE-NO level as a screening test may provide an effective and non ınvasive approach of diagnosis and clinical follow up of bronchiectasis .

SİMGELER ve KISALTMALAR

AIDS : Acquired immunodeficiency syndrome

ASYE : Alt solunum yolu enfeksiyonu

BAL : Bronkoalveolar lavaj

BE : Bronşektazi

CFTR : kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör gen

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 2,54 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 0 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

FEF 25-75 : Zorlu vital kapasitenin %25 ile%75‟i arasındaki akım hızı

FEV1 : 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volum

FVC : Zorlu vital kapasite

HIV : Human Immunodeficiency Virus

ICAM-1 : İntersellüler adhezyon molekülü-1

IL : Interlökin

KF : Kistik fibrozis

KF-dışı BE : Kistik fibrozis dışı bronşektazi

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

NK :Natural killer hücreler

PEF : "Peak expiratory flow" Zirve akım hızı

PSD : Primer silier diskinezi

RSV : Respiratory syncytial virus

SES : Sosyoekonomik seviye

SFT : Solunum fonksiyon testi

TNF : Tümör nekrozitan faktor

YCA : Yabancı cisim aspirasyonu

YRBT : Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşektazi (BE), bronşların geri-dönüşümsüz dilatasyonu ve sıklıkla eşlik eden duvar kalınlaşmasını tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir (1). Hastalık patogenez'inde sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonları takiben bronşiyal ve peribronşiyal dokularda enflamatuar hasar rol oynamaktadır (2).

Gelişmiş ülkelerde bronşektazi, genellikle kistik fibrozise (KF) bağlı olarak görülürken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde kistik fibrozis dışındaki nedenler daha sık rol oynamaktadır (3). Çocuklarda görülen kistik fibrozis dışı bronşektazilerde hastalığın şiddeti oldukça geniş bir spektrum gösterir. Bazı çocuklarda sadece intermitan öksürük ve seyrek alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) rastlanırken, çoğunlukla hastalarda prodüktif öksürük, kötü kokulu, pürülan balgam ve ASYE nedeniyle sık hastaneye başvuru görülür (4). Kistik fibrozis dışındaki bronşektazi hastalarının yaklaşık yarısında etiyoloji tespit edilememektedir. Post-enfeksiyöz nedenler, immun yetmezlikler, primer silier diskinezi tespit edilen nedenler arasındadır.

Astımı olan çocuklarda inflamatuar durumu ve inflamasyonun düzeyini belirlemek için fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FE-NO) kullanılan non-invazif bir yöntemdir. FE-NO düzeyinin ölçümü astımlı çocuklarda yaygın olarak kullanılmakta ve astımlı hastaların takibinde solunum fonksiyon testine ve bronşiyal uyarı (challange) testine göre daha kolaydır.

Son yıllarda Bronşektazili hastalardaki FE-NO'nun tespiti özellikle primer siliyer diskinezi için tanıda önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir. Ancak diğer etiyolojik nedenler ile FE-NO arasındaki ilişki ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bronşektazi'de inflamasyonun seviyesi hastanın yaşam kalitesindeki azalma ile doğrudan ilişkilidir (5~~82~~).

Hastalığın ilerlemesini önlemek için kan ve balgamda bakılan inflamasyon göstergeleri dolaylı, değişken ve invazif yöntemler olduğu için bu hastalarda hava yolu inflamasyonunu göstermede FE-NO ölçümü kullanışlı bir yöntem olarak görülmektedir. Yetişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda KF ve PCD dışındaki bronşektazi hastalarında FE-NO seviyesi kontrol grubu bireylere kıyasla yüksek bulmuştur. Fakat diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır (5~~82~~ 6~~83~~). KF ya da PCD kaynaklı bronşektazi'li çocuklarda FE-NO seviyesi KF ve PCD olmayan bronşektazi'li çocuklardan ya da sağlıklı kontrol grubundan daha düşük ölçülmüştür. Buna karşın PCD ve KF arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir.(7~~84~~ 8~~85~~)

Tüm bu hasta çocuklar ve yetişkinler arasındaki çelişkili sonuçlara rağmen FE-NO ölçümü bronşiyal inflamasyonu yansıtmada kullanışlı, non-invaziv bir yöntem olabilir.

Çalışmamızda bronşektazi tanılı çocuklarda klinik parametreler ile FE-NO arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0,02 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 6 nk, Tek kalan satırları önleme, Latince ve Asya metni arasında boşluk ayarlama, Asya metni ve sayıları arasında boşluk ayarlama

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Fibrozis Dışı Bronşektazi

Bronşektazi ilk kez Laennec tarafından 1819 yılında daha ayrıntılı olarak Sir William Osler tarafından 1819'un sonuna doğru ve son olarak 1950 'de ise Reid tarafından tanımlanmıştır (9~~8~~). Bronşektazi, bronşlarda geri-dönüşümsüz dilatasyonu ve sıklıkla eşlik eden duvar kalınlaşmasını tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir (1). Hastalık patogenezinde sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonları takiben bronşiyal ve peribronşiyal dokularda enflamatuar hasar rol oynamaktadır (2).

Araştırmacılar tarafından bu hastalık genellikle ihmal edilmiş olduğundan 'öksüz' hastalık olarak adlandırılmaktadır. Hastalık gelişmekte olan ülkelerde hala belirgin morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir~~.~~ (3). ~~-~~Bilgisayarlı tomografi tekniklerinde gelişme ile hastalığın daha erken tanısı mümkün olmuş, etkin tedavi ile de prognoz belirgin derecede düzelmiştir (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

Bronşektazinin gerçek sıklığı bilinmemekle beraber eldeki verilerle bakacak olursak bronşektazi insidansı çok düşük görülmektedir. Batılı ülkelerinde hastalığın önemi azalıyor görünmekle beraber gelişmekte olan ülkelerde bronşektazi hala belirgin morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde etkili antibiyotik tedavisinin verilmeye

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: -0,03 cm, İlk satır: 1,27 cm, Satır aralığı: tek, Tek kalan satırları önleme, Latince ve Asya metni arasında boşluk ayarlama, Asya metni ve sayıları arasında boşluk ayarlama

başlanması, tüberkülozda azalma görülmesi ve kızamık ve boğmacaya karşı yaygın aşılama programları çocukluk çağı bronşektazi insidansında azalmaya neden olmuştur (3).

Field ve arkadaşları 1940'ta bronşektazi insidansının 48/10.000 iken 1960'ta 10/10.000'e düştüğünü saptamıştır (10~~9~~). Benzer şekilde, Finlandiya'dan Saynajakangas ve arkadaşlarının çalışmasında 1972'de hastanede yatarak tedavi gören BE'li hasta insidansı milyonda 143 iken, bu sayının 1992'de milyonda 87'ye gerilediği belirtilmiştir.

Hastaneye başvuru, yeni vaka ve hastanede kalış sürelerinde de azalma saptanmıştır. Yeni tanı almış vaka sayısı 1977'de milyonda 50 iken, 1992'de bu sayı 27'ye düşmüştür. Bronşektazi prevalansı gelişmiş toplumlarda örneğin Auckland'da 6000 de 1, İngiltere'de 5800'de 1-13 arasında bulunmuştur (11~~0~~).

Bronşektazi insidansı, Yeni Zelanda'da yapılan bir kohort çalışmasında 15 yaş altı çocuklarda yılda 3.7/100000 bulunmuştur. Bu çalışmada bronşektazi prevalansı ise tüm çocuklarda 3000'de 1 ,Pasifik kökenli çocuklarda ise 625'de 1 olarak saptanmıştır (12~~1~~).

Gelişmekte olan ülkelerle ilgili benzer insidans ve prevalans verileri olmamasına karşın, gelişmiş ülkelerin yerli ve düşük sosyoekonomik seviyeli popülasyonu temsili olarak kullanılabilir. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda BE prevalansının 1/3000 olduğu düşünülmektedir. Bu çocukların önemli bir kısmı, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) gibi imkanların olmamasından dolayı, tanı alamamakta ve kronik öksürük tanısıyla izlenmektedir (13~~2~~).

2.1.2.Etiyoloji

KF-dışı BE'li çocuklarda etiyolojinin bilinmesi tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde en önemli sebep enfeksiyonlar iken gelişmiş ülkelerde immun yetmezlikler önde gelmektedir (14~~5~~). Çocuklarda bronşektazi yapan önemli nedenler Tablo 1'de sıralanmıştır.

Tablo 1. Bronşektazinin en sık nedenleri

Post enfeksiyöz - Kızamık pnömonisi -Bordatella pertussis trakeobronşiti -Tüberküloz -Adenovirus pnömonisi -RSV -Nekrotizan bakteriyal pnömoni (stafilokok, klebsiella, psödomonas) - HIV
İmmun yetmezlikler - Hipogamaglobulinemi - Ig G subgrup veya IgA eksikliği - Ağır kombine immün yetmezlik / yaygın değişken immün yetmezlik - Kompleman eksikliği - Nötrofil fonksiyon anomalileri - Schwachman-Diamond sendromu -Kronik granülomatöz hastalık -
Silier anomaliler - Primer silier diskinezi, Kartagener sendromu
Post obstrüktif - Yabancı cisim aspirasyonu - Dıştan bası - Endobronşiyal lezyon (ör: tümör)
Konjenital - Williams-Campbell sendromu - Trakeomegali (Mounier-Kuhn sendromu) - Marfan sendromu

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 5,75 nk

Biçimlendirilmiş: Liste Paragraf, Aralık Sonra: 0 nk

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 0 nk, Madde işaretleri veya numaralandırma yok

Diğer -
Astım
- Kronik aspirasyon sendromu
- Gastroösefageal reflu
- Yutma disfonksiyonu
- Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
- Transplantasyon sonrası (kalp-akciğer, akciğer, kemik iliği)

Gelişmiş ülkelerde daha geniş çaplı tetkik yapma imkanları olduğu halde BE'li hastaların ancak yaklaşık % 70 'inde etiyolojinin saptandığı görülmektedir ve kalan grup idiopatik olarak adlandırılmaktadır (10). Bunun nedeni post-enfeksiyöz vakaların tanımlanamaması ya da geçmişteki enfeksiyonların idiyopatik olarak tanımlanmasıdır (12).

İmmün yetmezlikler gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla daha az bildirilmiştir (%10-18). Bir başka önemli farklılık, gelişmiş ülkelerde bronşektazi etiyolojisinde primer silier diskinezinin daha sık olarak bildirilmiş olmasıdır. Bu etiyolojik farklılıklar, silier elektron mikroskopisi ve immün sisteme yönelik tetkiklerin gelişmekte olan ülkelerde yapılamamasıyla ilişkili olabilir (15,16,17).

Gelişmiş ülkelerde etkili antibiyotik tedavisinin verilmeye başlanması, tüberküloz sıklığında azalma görülmesi, kızamık ve boğmacaya karşı yaygın aşılama programları çocukluk çağı bronşektazisi insidansında azalmaya neden olmuştur. AIDS epidemisinden sonra tüberküloz sıklığında, buna bağlı olarak da bronşektazi sıklığında artış görülmüştür fakat bunlar daha çok erişkin hastalardır (12).

Bronşektazinin en sık genetik nedeni KF'dir. KF dışında Williams Campbell ve Mounier-Kuhn sendromlarında da BE görülmektedir. Williams Campbell sendromunda segmental ve subsegmental bronşlarda destekleyici kıkırdak dokusu olmaması sonucu BE geliştiği gösterilmiştir (18). Mounier-Kuhn sendromunda ise trakeobronşial elastik doku ve kas tabakasında gelişimsel anomali mevcuttur, klinik minimal hastalıktan solunum yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilir. Bu hastalar daha çok erişkin çağda tanı alırlar (19).

İmmün yetmezliklerden ise en sık agamaglobulinemi veya selektif immünglobulin eksikliklerinde BE görülmektedir. Normal IgG seviyesi subgrup eksikliğini göstermeyeceğinden subgrup analizi de mutlaka gereklidir (2018).

Gelişmiş ülkelerde enfeksiyonlardaki azalma ile birlikte silier yapı ve fonksiyon anomalileri BE'nin önemli nedenleri arasına girmiştir, silialar solunum yolu ve nazal sinüslerde ve mukoza yüzeyinde yer almaktadır. Koordine hareketlerle mukus hareketini sağlamakta ve solunum yolunun steril kalmasına yardım etmektedirler. Silia malfonksiyonunda (immotil veya diskinetik) sinüzit, BE, sağırlık ve infertilite meydana gelebilmektedir. PSD nadirdir, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Tahmini insidansı 15 000-35 000'de 1'dir. Kartagener sendromu (situs inversus, BE, kronik sinüzit) sıklıkla dynein kollarının yokluğuyla birliktedir. Tanısı solunum yolu biyopsi materyalinin elektron mikroskopik incelemesi ile konulmaktadır (186,721).

Bronşektazi, hava yolunu tıkayan yabancı cisim, lenf nodu veya tümör ile de gelişebilmektedir. Yabancı cisim aspirasyonları özellikle ülkemizde sorun teşkil etmektedir. Bazı çalışmalarda BE'li hastaların %1,6'sında altta yatan nedenin uzun süre kalan yabancı cisim olduğu saptanmıştır (2219).

Gastro-ösefajial reflü hastalığı klinik olarak sessiz seyredebilmektedir. Gastrik asidin tetiklediği erozyon ile kronik havayolu inflamasyonu ve BE gelişebilmektedir.

Gastro-ösefajial reflüyü saptamak için altın standart 24 saatlik pH monitörizasyonudur. İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle pratik bir yöntem değildir ancak reflü teşhis edildiğinde tedavisi basit ve etkilidir (230).

Transplantasyon sonrası graft versus host hastalığı gelişimine bağlı bronşiolitis obliterans ve BE gelişebilmektedir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla birlikte bronşektazide de gerileme görülebilmektedir (241,252).

Türkiye'de Karadağ ve arkadaşları, kohort çalışmalarında, bronşektazi etiyolojisinin %29.7 post-enfeksiyöz nedenlere bağlı olduğunu, bunların %8.1'inin kızamık, %2.7'sinin

suçiçeği ve %1.8 'inin tüberküloz sonucu ortaya çıktığını saptamışlardır. %15 hastada ise immun yetmezlik bulunmuştur **(4).** Karakoç ve arkadaşları çalışmalarında etiyolojide % 17 hastada immün yetmezlik, %17 hastada post--enfeksiyöz nedenler ve %13 hastada primer silier diskinezi saptamışlardır (264). Doğru ve arkadaşlarının çalışmasında immün yetmezlik %5, İnal ve arkadaşlarının çalışmasında %20 oranında bulunmuştur. Her iki çalışmada post-enfeksiyöz nedenler

%16 oranında saptanmıştır (275,286). Babayiğit ve arkadaşlarının çalışmasında ise idiopatik nedenler haricinde etiyolojide post-enfeksiyöz nedenler önde gelmektedir (293). (Tablo 2)

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,03 cm, Satır aralığı: Birden çok 1,57 satır

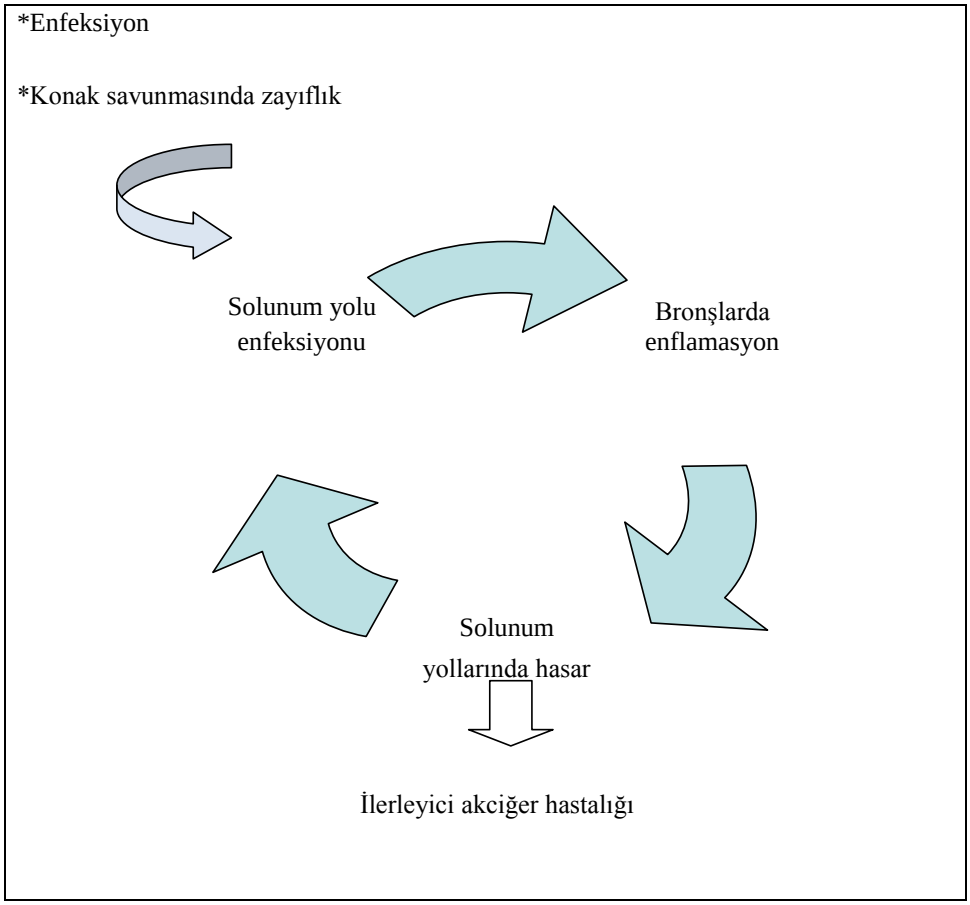
Tablo 2. Türkiye'de KF-dışı BE'li Çocuklarda Etiyolojiye Yönelik Çalışmalar.

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

	İmmun yetmezlik	**Post enfeksiyöz**	**PSD**	**Konjenital malformasyon**	**Aspirasyon**	**İdiyopatik**
Karadağ ve ark(4)	% 15	% 30	% 6	% 3	% 4	% 38
Karakoç ve ark(24)	% 17	% 17	% 13	_	_	_
Doğru ve ark(25)	% 5	% 16	% 12	_	_	% 49
İnal ve ark(26)	% 20	% 16	% 16.4		% 1.8	% 30.9
Babayiğit ve ark(23)	% 7,6	% 21,2	% 6,1	%3	% 9,1	% 33,3

2.1.3.Patogenez

Bronşektazinin nasıl geliştiğine dair kesin veriler olmasa da, genel görüş, alt solunum yollarındaki muko-silier klirens sistemi bozan bir etmen sonrasında sekresyonların stazına bağlı enfeksiyon gelişimi ve bunun sonucunda bronş ağacının hasar görüp enflamasyon ve mediatör salınımı ve bronşlarda dilatasyona yol açarak kronik öksürük, balgam, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve hava akışında bozulmaya sebep olmasıdır. BE gelişiminde en sık bilinen model ‘’Cole‘un "Kısır Döngü Hipotezi‘'dir (Şekil 1). Bu modelde; çevresel bir etmen-genelde genetik yatkınlık zemininde- mukosilier klirensi bozarak mikropların atılımını azaltıp sinobronşiael ağaçta kolonize olmalarına sebep olmaktadır. Bu mikroorganizmaları yok etmek için inflamatuar yanıt meydana gelmektedir. Ancak mikroorganizmanın atılamaması ve bu kontrolsüz yanıt sekonder hasara yol açmaktadır (3027).



Şekil 1. Cole'un 'Kısır Döngü Hipotezi'

1950'de Reid tarafından bronşektazi silindirik, kistik ve varikoz olarak sınıflandırılmıştır (31~~28~~). Bronşektazi patogeneziyle ilgili en ayrıntılı çalışma, 200 akciğer örneği üzerinde çalışan Whitwell tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada bronş duvarında özellikle küçük hava yollarında belirgin enflamasyon saptanmıştır. Elastin eksikliği veya yokluğu, kas ve kıkırdak dokudaki yıkıma bağlı bronşlarda dilatasyon gelişmiştir. Bu doku kaybının nasıl bronş dilatasyonuna yol açtığı tam olarak açıklanamamıştır. Bronş duvarında kısmi fibrozis olduğu, atelektazi ve peribronşial pnömonik değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Whitwell bronşiektaziyi; folliküler, sakküler ve atelektatik olarak 3 gruba ayırmıştır. En sık folliküler tipte bronşektazi saptamıştır, bu da tübüler bronşektaziyle uyumludur. Foliküler bronşektazi, bronş duvarında lenf

foliküllerinin varlığıyla karakterizedir. Enflamatuar olay, küçük hava yollarında başlamaktadır. Küçük hava yollarındaki bu enflamasyon proteazlar gibi mediatörlerin salınımına yol açarak elastin, kas ve kıkırdak kaybı sonucu büyük hava yollarında genişlemeye sebep olmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle, lenfoid folliküller büyümekte ve küçük hava yollarına hava akımı azalmaktadır. Son olarak enflamasyon hava yolları dışına taşarak interstisyel pnömoniye yol açmaktadır (31~~28~~,32~~29~~).

Hogg ve arkadaşları benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda bronş duvarında kalınlaşma ve hava akışında azalmayla ilişkili benzer lenfoid foliküller tanımlamıştır (33~~0~~).

Enflamatuar olayda yer alan temel hücreler nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardır. Bronş lümenindeki enflamatuar olayın başlamasında en önemli rolü üstlenen hücreler nötrofillerdir ve proteaz, elastaz gibi mediatörlerin salınımına yol açarak bronşlarda genişlemeye sebep olur (34~~1~~).

BE'li hastaların balgamında nötrofiller baskın olarak bulunmuştur (34~~1~~,35~~2~~). IL-1β, IL-8, TNF-alfa ve lökotrien B4 gibi proinflamatuar medyatörler aracılığıyla hastalıklı bölgeye nötrofil göçü gerçekleşmektedir. (36,37,38) Vasküler endotel ve nötrofil ilişkisi adezyon molekülleri aracılığıyla olmaktadır. Endotelin 1, nötrofil yüzeyinden birer adezyon molekülü olan CD18 ve CD11b 'nin salınımını sağlamakta, endotel hücreleri ve bronşiyal duvara nötrofil infiltrasyonuna yardımcı olmaktadır. Aktifleşen nötrofiller proteaz salgılayarak (ör: elastaz, katepsin G ,proteinaz-3) silier ve mukozal hasara, müköz bezlerin sekresyonuna neden olmaktadır. Bronşektazili hastalarda makrofajların rolü nötrofillere göre daha az bilinmektedir. Bu hastalardan alınan bronşiyal biyopsilerde kontrollere göre makrofaj oranı daha yüksek bulunmuştur (39). Aynı çalışmada balgam miktarı ve dolayısıyla hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür. Makrofajlar, TNF-alfa ve endotelin-1 aracılığıyla havayoluna nötrofil göçüne katkıda bulunmaktadır. Çeşitli enflamatuar medyatörler salgılayarak (ör: TNF-alfa, IL-8, LT B4, monosit kemotaktik peptid, elastolitik enzimler) düzenleyici hücre olarak rol almaktadır.

~~IL-8, TNF-alfa ve lökotrien B4 gibi proinflamatuar medyatörler aracılığıyla hastalıklı bölgeye nötrofil göçü gerçekleşmektedir. (33,34,35) Vasküler endotel ve nötrofil ilişkisi adezyon molekülleri aracılığıyla olmaktadır. Endotelin-1, nötrofil yüzeyinden birer adezyon molekülü olan CD18 ve CD11b' nin salınımını sağlamakta, endotel hücreleri ve bronşiyal duvara nötrofil infiltrasyonuna yardımcı olmaktadır. Aktifleşen nötrofiller proteaz salgılayarak (ör: elastaz, katepsin G ,proteinaz 3) silier ve mukozal hasara, müköz bezlerin sekresyonuna neden olmaktadır. Bronşektazili hastalarda makrofajların rolü nötrofillere göre daha az bilinmektedir. Bu hastalardan alınan bronşiyal biyopsilerde kontrollere göre makrofaj oranı daha yüksek bulunmuştur (36). Aynı çalışmada balgam miktarı ve dolayısıyla hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür. Makrofajlar, TNF-alfa ve endotelin-1 aracılığıyla havayoluna nötrofil göçüne katkıda bulunmaktadır. Çeşitli enflamatuar medyatörler salgılayarak (ör: TNF-alfa, IL-8, LTB4, monosit kemotaktik peptid, elastolitik enzimler) düzenleyici hücre olarak rol almaktadır.~~

Yapılan çalışmalarda bir diğer hücre grubu olarak T lenfositlerin hava yolunu infiltre ettiği görülmüştür (40~~37~~,41~~38~~). Bu çalışmalarda CD4/CD8 oranı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada CD4/CD8 oranı BE'li grupta 3:1, kontrol grupta 1.3:1 bulunurken diğer bir çalışmada bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında bu oran eşit bulunmuştur (42~~39~~,43~~0~~). Natural killer (NK) hücreleri, transporter associated with antigen presentation (TAP) gen mutasyonu bulunan ailevi bronşektazilerle ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda klas 1 molekülünün ekspresyonunda bozulma olmakta bu da NK hücre disfonksiyonuna yol açmaktadır (44~~1~~).

BE'li hastalarda eozinofillerin de enflamasyonda rollerinin olduğu gösterilmiştir. Bronşial mukozada ve balgamda yüksek bulunmuştur. Nötrofil, makrofaj ve T hücrelerine oranla sayıları daha azdır. (45~~2~~,46~~3~~). Epitel hücrelerinin bugüne kadar hep savunma görevinin olduğu düşünülmüştür ancak son zamanlarda BE patogenezinde rol aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. IL-8 ve TNF-alfa gibi proinflamatuar medyatörler aracılığıyla nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunda, endotelin-1 salgılayarak nötrofil adezyonu, migrasyonu ve elastaz salınımında, intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) salgılayarak ise epitelyal hücrelere lökosit

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

adezyonunda görev almaktadır.Yapılan bir çalışmada BE'li hastaların balgamında interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktor alfa (TNF-α), ve nötrofil elastaz seviyelerinin yüksek olduğu ve antibiyotik tedavisi ile düştüğü saptanmıştır (474,458,469).

Çocuklarda bronşektaziyle ilgili son zamanlardaki çalışmalar yaşamın erken dönemlerinde belirgin remodeling'in (yeniden yapılanmanın) olduğunu göstermiştir, bu da hastalığın erken dönemlerinde hava yollarındaki inflamasyonu azaltmaya yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesinde teşvik edici rol oynamaktadır (5047).

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

2.1.4.Tanı

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

BE'li çocukların çoğu okul öncesi ve erken okul çağı yıllarındaki çocuklardır. BE'li çocuklarda, tipik olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kronik öksürük hikayesi vardır. Çalışmaların çoğunda tanı yaşı ilk dekadın son yarısı olarak belirtilse de bu çocuklarda semptomlar hayatın ilk yıllarında başlamıştır (186). İtalya'da 105 BE 'li çocuk üzerinde yapılan bir kohort çalışmada medyan tanı yaşı 7 yıl olmasına rağmen, belirtilerin başladığı medyan yaş 6 ay olarak saptanmıştır (175).

İngiltere'de 93 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada da tanıda benzer bir gecikme olduğu görülmüştür (110). Semptomların hayatın ilk yılında başlamasına rağmen tanı yaşı 7 yaşın üzerinde bulunmuştur. Kısıtlı imkanlar göz önüne alındığında gelişmiş ülkelerdeki düşük sosyoekonomik popülasyonla gelişmemiş ülkelerdeki vakaların tanı yaşları arasında büyük farklılıklar beklense de şaşırtıcı bir şekilde tanı yaşlarında benzerlik görülmektedir (132).

Avustralya'nın ve Alaska'nın yerli halkında medyan tanı yaşı 4.8 yıl olarak bulunmuştur (5148). Auckland'da yapılan bir kohort çalışmada semptomların başladığı medyan yaş bir yıl

olmasına rağmen, medyan tanı yaşı sekiz yıl olarak bulunmuştur (52~~49~~). Türkiye‘ de yapılan 3 büyük çalışmada BE‘li çocuklarda medyan tanı yaşı 5.7 ile 8 yaş arası bulunmuştur (13~~2~~).

Bronşektazi hikaye ve fizik muayene ile teşhis edilebilir. BE‘li çocuklarda en sık görülen semptomlar öksürük, balgam, nefes darlığı ve wheezingdir. Türkiye‘den bir çalışmada hastaların başvuru semptomları arasında öksürük %80.6, dispne %49 ve wheezing %46.9 olarak bildirilmiştir. Hastaların semptomları hastalık ilerledikçe değişmektedir (4). Semptomlar tablo 3‘te sıralanmıştır.

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm

Tablo 3. BE‘li çocuklarda hastalığın semptomları

Biçimlendirilmiş: Sola, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Aralık Sonra: 15,6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

Semptom	**Bulgular**

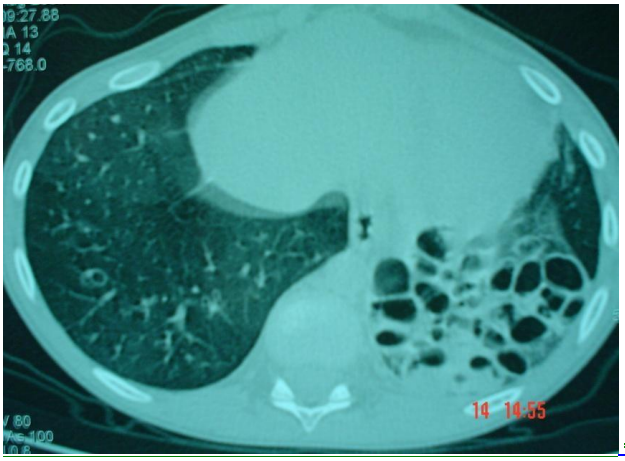
Kronik öksürük Balgam çıkarma Hışıltı Göğüs ağrısı Hemoptizi Dispne Gelişme geriliği	Ral Hışıltı Kaba solunum sesleri Çomak parmak Göğüs deformitesi Siyanoz

Çocukların sık solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ülkelerde şikayetlerinin sürekli olduğu dikkati çekmezse tanı gecikmesine neden olabilir (5~~0~~). Hemoptizi bronşektazi olan erişkin hastalarda sıklıkla rastlanan bir semptom olmasına rağmen çocuk hastaların %15 'inde rastlanır ve genellikle hafiftir. Çeşitli serilerde hemoptizi sıklığı yaklaşık %14 olarak saptanmıştır ve görüldüğünde de genellikle hafif veya belirsiz olmaktadır. BE 'li hastalarda göğüs duvarı anomalileri ve lordoz gibi postüral deformiteler görülebilmektedir. Çomak parmak %40 'ında bildirilmiş olup derecesi bronşektazinin tipi ve yaygınlığından çok hastalığın süresi ve enfeksiyon sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (22~~19~~).

Bronşektazi tanısında hikaye ve fizik muayene oldukça önemlidir. Akciğer radyolojisinde bronşlarda genişleme, volüm kaybı, bronş duvarında kalınlaşma, taşlı yüzük belirtisi (bronşun komşuluk eden artere göre daha kalın olması) kompansatuar fazla havalanma ve kist oluşumu görülebilir. Tamamen normal bir akciğer grafisi ise hemen her zaman ileri derecedeki bronşektazi olasılığın dışlamada yardımcıdır (5~~1~~).

Kesin tanı ise yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile konulur (5~~2~~).(Şekil 2).

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm



~~(Şekil 2).~~

Şekil 2: YRBT'de bronşektazi görünümü

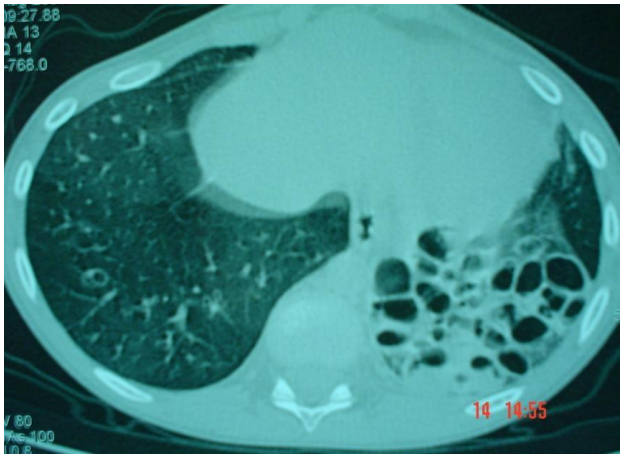
Bronşektazi tanısında geçmişte bronkografi bronşektazinin varlığını ve tam olarak lokalizasyonunu saptamada en hassas yöntem olarak düşünülürdü. Ancak kullanılan kontrast maddeler segmental düzeyde bronşları tıkayabileceği gibi alerjik reaksiyonlara da neden olabilmektedir. Bu nedenle bronkografinin yerini YRBT almıştır (5~~6~~3).

Bronşektazi daha sıklıkla alt loblarda bulunur. Bilateral ve özellikle üst loblardaki bronşektazi daha çok kistik fibrozisli ve allerjik bronkopulmoner aspergillozlu hastalarda görülürken, tek taraflı üst lob tutulumu tüberkülozda, alt lob tutulumu ise viral enfeksiyon sonrası görülür (57). BE'li tüm hastalar altta yatan neden açısından araştırılmalıdır. BE'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler Tablo 4'te sıralanmıştır.

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm



Tablo 4. BE'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

* **Enfeksiyon** * Balgam veya BAL' da bakteri, mikobakteri, mantar kültürleri * Nazofaringeal sürüntü veya BAL' da viral seroloji * Cilt testleri (ppd, mantar) * Serolojik çalışmalar (Şüpheli öykü/bulgu varlığında) * **İmmün yetmezlik** * Tam kan sayımı, immünoglobulin değerleri, Ig G subgrupları * HIV * Kompleman ve lökosit fonksiyon testleri (nitroblue tetrazolium boya testi, kemotaksis) (Şüpheli öykü/bulgu varlığında)
Kistik fibrozis : Ter testi-DNA analizi **Aspirasyon :**Baryumlu özefagus grafisi,pH monitörizasyonu **Silia disfonksiyonu :**ışık ve elektron mikroskopisi için nazal veya trakeal epitel **Hava yolu anomalisi :** Fleksibl bronkoskopi

İmmün yetmezlik açısından tam kan sayımı, serum immünoglobulinleri ve Ig G subgrupları, kistik fibrozis açısından ter testi ve DNA testi, tüberküloz açısından tüberkülin deri testi, aspirasyon açısından pH monitörizasyonu, hava yolu anomalilerini göstermek,

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,03 cm, Aralık Sonra: 14,35 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,56 satır

mikrobiyolojik örnekleme yapmak ve yabancı cisim olasılığını dışlamak için fleksibl bronkoskopi, silia disfonksiyonunu saptamak için nazal biyopsi örnekleri incelenmelidir (14). BE'li hastaların %45-69 'unda havayolu reaktivitesinde de artış saptanmıştır (58). Bu grupta spirometride 1.saniye zorlu ekspiryum hacmi (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde sıklıkla düşüklük saptanırken metakolin uyarı testleri pozitiftir. İleri hastalık derecelerinde obstrüktif ve restriktif patern birlikte gözlenebilir. Yaygın BE'li erişkin hastalarda KF transmembran konduktans regülatör gen (CFTR) mutasyonlarının akciğer hasarında rolü olabileceği gösterilmiştir. Açıklanamayan yaygın BE 'li hastalarda CFTR gen mutasyonu analizi tanıda yardımcı olabilir (59).

~~**Şekil 2:** YRBT'de bronşektazi görünümü~~

~~Bronşektazi daha sıklıkla alt loblarda bulunur. Bilateral ve özellikle üst loblardaki bronşektazi daha çok kistik fibrozisli ve allerjik bronkopulmoner aspergillozlu hastalarda görülürken, tek taraflı üst lob tutulumu tüberkülozda, alt lob tutulumu ise viral enfeksiyon sonrası görülür (54). BE'li tüm hastalar altta yatan neden açısından araştırılmalıdır. BE'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler Tablo 4'te sıralanmıştır.~~

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

2.1.5.Tedavi

Tedavinin amaçları, semptomların kontrol altına alınması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesidir. Bu da bronşiyal enfeksiyonun ve enflamasyonun azaltılması, mukosilier klirensin arttırılması ile mümkün olmaktadır. Altta yatan hastalığın tanı ve tedavisi BE 'nin ilerlemesinin önlenmesinde çok önemlidir.

KF-dışı BE'nin tedavisinde henüz kanıta dayalı bir yaklaşım ve fikir birliği yoktur (60).

Tedavinin esasını antibiyotikler ve fizyoterapi oluşturmaktadır. BE'li hastaların balgamında sıklıkla *H.influenzae, S.pneumoniae, Moraxella catarrhalis, S.aureus*

saptanmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* ise kistik fibroziste ve erişkin bronşektazisinde daha sıktır (11).

Göğüs Fizyoterapisi:

Göğüs perküsyonu ve postural drenaj aşırı balgam çıkaran hastalarda sekresyonların temizlenmesinde etkilidir. KF'li hastalarda olduğu gibi flutter ve fizyoterapi yelek gibi yeni tekniklerin kullanılması yardımcı olabilir.(61,62)

Mukolitikler:

N-asetilsistein gibi mukolitik ajanların kullanımı genel olarak başarısızlık ile sonuçlanmıştır (51). Rekombinant deoksiribonükleaz kullanım ile KF'li hastalarda solunum fonksiyonlarında düzelme ve akut alevlenmelerde azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen KF-dışı BE'de rekombinant deoksiribonükleazın yararı gösterilememiştir (63,64).

Antibiyotik:

Akut enfeksiyöz alevlenmelerde çabuk ve etkili antibiyotik kullanımı önemlidir. BE'li hastaların balgamında sıklıkla *S.pneumoniae, H.influenzae* ve *S.aureus* saptanmaktadır (4). Ampirik antibiyotik tedavisi verilirken özellikle bu mikroorganizmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi ise genellikle önerilmemekle birlikte antibiyotik kesildiğinde semptomları belirginleşen ve sık enfeksiyon geçiren hastalarda faydalı olabilir (65).

Anti-inflamatuar Ajanlar:

Bronşektazide inflamasyonun rolü gösterilmiş olmasına rağmen tedavide antienflamatuar ajanların yararı henüz kanıtlanamamıştır. Erişkin BE'li hastalarda inhale flutikazon propiyonat IL-1,IL-8 ve LTB4 gibi enflamatuar göstergelerin miktarlarını azaltmada etkili bulunmuştur fakat spirometreyle ölçülen akciğer fonksiyonlarına çok etkisi olmamıştır (36). Makrolid tedavisinin BAL'da diffüz panbronşiolitli hastalarda nötrofil sayısını, IL-8 ve IL-1β seviyesini belirgin düşürdüğü daha önce yayınlanmıştır (66,67).

Bronkodilator:

BE'li hastaların önemli bir kısmında solunum fonksiyon testinde reversibilite vardır. Bu hastalara bronkodilatör önerilmektedir ancak yararını destekleyen randomize çalışma yoktur. FEV1 ile BE yaygınlığı arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur (56,68).

Cerrahi Tedavi:

BE insidansındaki azalma ve etkili medikal tedavi ile cerrahi girişim uygulanan hasta sayısı da azalmıştır. Cerrahi endikasyonlar tablo 5'te gösterilmiştir (69).

Tablo 5. Bronşektazide cerrahi için kesin endikasyonlar

1. Medikal tedaviye yanıt alınamayan, ağır semptomlarla seyreden lokalize hastalık
2. Kesin belirlenmiş bir odaktan veya lobdan yaşamı tehdit edecek kanama
3. Büyüme gelişme geriliğine yol açan lokalize rezektable hastalık
4. Persistan fokal enfeksiyona neden olan çıkarılabilir hastalık

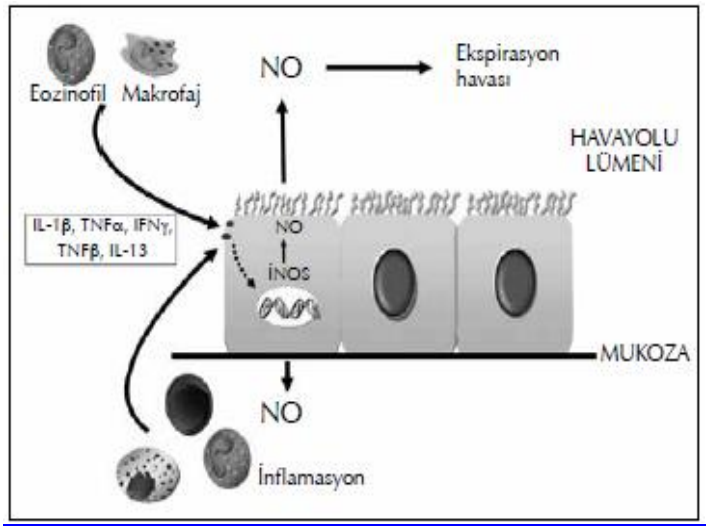
Araştırmacıların çoğu, cerrahi girişimden önce en az 2 yıl yoğun medikal tedavi ve göğüs fizyoterapisi uygulanması konusunda fikir birliğindedirler (22). Çocuklarda cerrahi sonrası uzun dönem takip çalışmalarında hastaların operasyonları tolere ettikleri ve çoğunun hayat kalitesinin etkilenmediği vurgulanmıştır (70).

BE'li hastalara rutin aşılamaya ek olarak influenza, pnömokok ve *H. İnfluenzae* aşıları uygulanmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve enflamasyon nedeniyle katabolizma artışı olduğundan nütrisyonel durumun da iyi tutulması önemlidir (54).

2.2. Exhale nitrik oksit

Nitrik oksid (NO) nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi ile L-Arginin'in L-Citrullin'e oksidatif konversiyonu sırasında sentezlenen endojen reaktif bir moleküldür. NOS enziminin iki yapısal, bir indüklenebilir olmak üzere üç izoformu vardır. Üçünün de [yapısal endotelyal NOS (eNOS veya NOS I), indüklenebilen NOS (iNOS veya NOS II) ve yapısal nöral NOS (nNOS veya NOS III)] solunum yollarında olduğu gösterilmiştir (71).

Genel olarak nNOS ve eNOS fizyolojik koşullarda eksprese olmaktadır. iNOS aktivasyonu ise proinflamatuvar uyaran ve sitokinlerle (IL-1, TNFa, IFNγ, TNFb ve IL-13 gibi) regüle olmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3.Hava yollarında NO oluşum mekanizması

Yapısal formlarla karşılaştırıldığında maksimum iNOS indüksiyonu daha yavaş oluşur (saatler içinde), uzun süre ortamda kalır ve daha fazla miktarda üretilir (nanomol düzeyinde). Bu nedenle akciğerlerde üretilen ve ekspirasyon havası ile atılan NO miktarı astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda en yüksek düzeydedir (72).

2.2.1:Klinik Pratikte Ekshale NO Ölçümünün Yeri:

Günümüzde ekshale nitrik oksidin astım tanı ve takibindeki rolü tartışmasızdır. Steroid tedavisi almamış astımlı hastalarda sağlıklı kişilere göre FE-NO değerlerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (73)

Astım ataklarında, kontrol altında olmayan astımda, steroide dirençli astım olgularında ve anti inflamatuar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda FE-NO düzeylerinin yüksek bulunduğu gösterilmiştir (74). Astımlı hastalarda anti inflamatuvar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve mesleksel astımın erken tanısında da FE-NO ölçümü kullanılmaktadır (75)

Aynı şekilde Primer silier diskinezi tanısında da nazal nitrik oksit seviyesinin kullanımı artık yeterli kanıta ulaşmış ve birçok klinikte tarama testi olarak kullanılmaktadır.

2.2.2 :Ekshale NO Ölçüm Yöntemleri:

Elektrokimyasal yöntemle çalışan taşınabilir FE-NO ölçer, kemilüminisans analizörlerle karşılaştırıldığında sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu, ölçümlerin tekrar edilebilir olduğu gösterilmiştir (78).

2.2.3 :Nitrik oksit oluşumunda "iki-kompartman modeli":

Ekspirasyon havasında ölçülen NO sadece hava yollarından değil, daha az miktarda olmakla birlikte alveolar seviyede de üretilmektedir. Ancak akciğerlerde NO'in difüzyon kapasitesi çok yüksektir. Bu nedenle ekshale edilen NO'in en büyük kaynağı hava yollarıdır (79) Buradan yola çıkarak akciğerlerde birbiri ile ilişkili "iki-kompartman modeli" yaratılmıştır: İlk kompartmanı respiratuar bronşiyoller ve alveoller, ikincisini ise iletici hava yollarından itibaren tek bir tüp gibi değerlendirilen bronşlar oluşturmaktadır (80). Alveollerdeki hava ekspirasyon sırasında havayollarından geçerken, buradan kaynaklanan NO ile zenginleşmektedir.

Pek çok gazın difüzyonunda olduğu gibi, bölgesel NO salınımı da, havayolu duvarı ve lümeni arasındaki NO konsantrasyon farkına bağlıdır (Fick's kuralı). İkinci kompartmanın herhangi bir yerindeki NO konsantrasyonunu belirleyen iki faktör vardır: 1) NO içeren havayı taşıyan akım, 2) havayolu duvarından lümene olan bölgesel NO difüzyonu.

Sonuçta ekshale edilen NO seviyesi, tüp uzunluğunca NO 'nun longitüdinal transferi ve lateral difüzyonunun kümülatif sonucudur. Bu prosesin başlangıç değeri ise alveolar seviyedeki NO konsantrasyonudur (81). Kompartman modelinin, alveolar inflamasyonla, havayolu inflamasyonunu birbirinden ayırt edebileceği düşünülmektedir. Bu modelde NO değişim dinamikleri akımdan bağımsız 3 değişkenle tanımlanmaktadır: ortalama sabit durum alveoler konsantrasyonu (CalvNO), ortalama havayolu difüzyon kapasitesi (DawNO) ve ortalama maksimum havayolu akışı (JawNO) yada ortalama havayolu doku konsantrasyonu (CawNO).

Tablo 4. BE'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

* **Enfeksiyon** * Balgam veya BAL' da bakteri, mikobakteri, mantar kültürleri * Nazofaringeal sürüntü veya BAL' da viral seroloji * Cilt testleri (ppd, mantar) * Serolojik çalışmalar (Şüpheli öykü/bulgu varlığında) * **İmmün yetmezlik** * Tam kan sayımı, immünoglobulin değerleri, Ig G subgrupları * HIV * Komplemen ve lökosit fonksiyon testleri (nitroblue tetrazolium boya testi, kemotaksis) (Şüpheli öykü/bulgu varlığında)
Kistik fibrozis : Ter testi DNA analizi **Aspirasyon :** Baryumlu özefagus grafisi,pH monitörizasyonu **Silia disfonksiyonu :** ışık ve elektron mikroskopisi için nazal veya trakeal epitel **Hava yolu anomalisi :** Fleksibl bronkoskopi

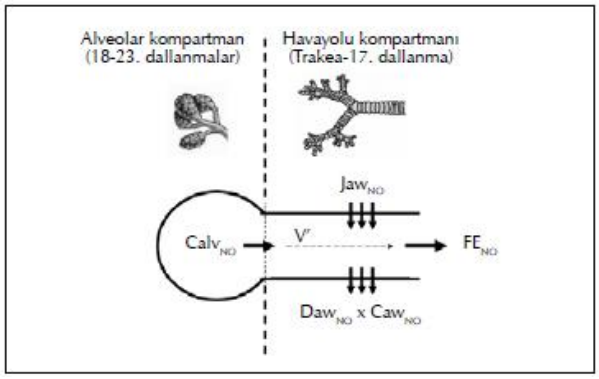
İmmün yetmezlik açısından tam kan sayımı, serum immünoglobulinleri ve Ig G subgrupları, kistik fibrozis açısından ter testi ve DNA testi, tüberküloz açısından tüberkülin deri testi, aspirasyon açısından pH monitörizasyonu, hava yolu anomalilerini göstermek, mikrobiyolojik örnekleme yapmak ve yabancı cisim olasılığını dışlamak için fleksibl bronkoskopi, silia disfonksiyonunu saptamak için nazal biyopsi örnekleri incelenmelidir (5). BE'li hastaların %45-69'unda havayolu reaktivitesinde de artış saptanmıştır (55). Bu grupta spirometride 1.saniye zorlu

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

ekspiryum hacmi (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde sıklıkla düşüklük saptanırken metakolin uyarı testleri pozitiftir. İleri hastalık derecelerinde obstrüktif ve restriktif patern birlikte gözlenebilir. Yaygın BE'li erişkin hastalarda KF transmembran konduktans regülatör gen (CFTR) mutasyonlarının akciğer hasarında rolü olabileceği gösterilmiştir.

Açıklanamayan yaygın BE'li hastalarda CFTR gen mutasyonu analizi tanıda yardımcı olabilir (56).



2.1.5.Tedavi

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Tedavinin amaçları, semptomların kontrol altına alınması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesidir. Bu da bronşiyal enfeksiyonun ve enflamasyonun azaltılması, mukosilier klirensin arttırılması ile mümkün olmaktadır. Altta yatan hastalığın tanı ve tedavisi BE'nin ilerlemesinin önlenmesinde çok önemlidir.

KF-dışı BE'nin tedavisinde henüz kanıta dayalı bir yaklaşım ve fikir birliği yoktur (57).

Tedavinin esasını antibiyotikler ve fizyoterapi oluşturmaktadır. BE'li hastaların balgamında sıklıkla *H.influenzae, S.pneumoniae, Moraxella catarrhalis, S.aureus*

~~saptanmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* ise kistik fibroziste ve erişkin bronşektazisinde daha sıktır (10).~~

Şekil 4: Nitrik oksid oluşumunda 'iki kompartman modeli '

Kompartman modelinin kullanıldığı ilk araştırmaların sonuçlarında steroid almayan astımlılarda havayolu NO akışı artmış, alveolar NO'in normal olduğu gözlenmiştir (82). Daha sonra yapılan çalışmalarda havayolu NO akışındaki artışa ek olarak nokturnal semptomu olan astımlılarda alveolar NO konsantrasyonu da yüksek bulunmuş ve bu durum daha periferal inflamasyon ve nötrofilik aktivasyonla ilişkilendirilmiştir (83)

2.2.4:Nitrik Oksid Analizini Etkileyen Faktörler:

Hastaya ait faktörler: FE-NO düzeyleri yaş ve cinsten bağımsızdır. Ancak bayan astımlılarda menstrual siklusda etkilenebileceği gösterilmiştir (84). Ölçümden hemen önce yeşil salata gibi nitrat içeren yiyeceklerin tüketilmesi, kafeinli, alkollü içeceklerin tüketilmesi ve su içilmesi geçici olarak NO ölçümünü etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle ölçümden en az 1 saat önce hastanın herhangi bir şey yememiş ve içmemiş olması ve ölçüm öncesi ağzını çalkalanması önerilmektedir (76). Sigara içilmesi ve dumanına maruz kalınması FE-NO düzeylerini düşürdüğü unutulmamalı, sigara içen olguda FE-NO ölçümü yapılacaksa akut etkileri engellemek için ölçümden 1 saat önce sigara içmemiş olmasına dikkat edilmelidir (76) Üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarının FE-NO düzeyini arttırdığı unutulmamalıdır (76)

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: -0,03 cm, İlk satır: 1,27 cm, Aralık Sonra: 14,4 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,57 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Ortama ait faktörler: Kemilüminesans analizörler ortam şartlarına oldukça duyarlıdırlar. Isı, nem oranı ve güneş ışığına maruz kalmaları onları etkileyebilir. Ayrıca ortamda bulunan volatil anestezik gazlar, kimyasal reaksiyona girerek ölçümü olumsuz etkileyebilirler. Alkol içeren dezenfektanların kullanımı da NO analizini olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir (76).

~~**Göğüs Fizyoterapisi:**~~

~~Göğüs perküsyonu ve postural drenaj aşırı balgam çıkaran hastalarda sekresyonların temizlenmesinde etkilidir. KF'li hastalarda olduğu gibi flutter ve fizyoterapi yelek gibi yeni tekniklerin kullanılması yardımcı olabilir.(58,59)~~

~~**Mukolitikler:**~~

~~N asetilsistein gibi mukolitik ajanların kullanımı genel olarak başarısızlık ile sonuçlanmıştır (51). Rekombinant deoksiribonükleaz kullanım ile KF'li hastalarda solunum fonksiyonlarında düzelme ve akut alevlenmelerde azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen KF dışı BE'de rekombinant deoksiribonükleazın yararı gösterilememiştir (60,61).~~

~~**Antibiyotik:**~~

~~Akut enfeksiyöz alevlenmelerde çabuk ve etkili antibiyotik kullanımı önemlidir. BE'li hastaların balgamında sıklıkla *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *S.aureus* saptanmaktadır (4). Ampirik antibiyotik tedavisi verilirken özellikle bu mikroorganizmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi ise genellikle önerilmemekle birlikte antibiyotik kesildiğinde semptomları belirginleşen ve sık enfeksiyon geçiren hastalarda faydalı olabilir (62).~~

~~**Anti inflamatuar Ajanlar:**~~

~~Bronşektazide inflamasyonun rolü gösterilmiş olmasına rağmen tedavide antienflamatuar ajanların yararı henüz kanıtlanamamıştır. Erişkin BE'li hastalarda inhale flutikazon propiyonat IL-1,IL-8 ve LTB4 gibi enflamatuar göstergelerin miktarlarını azaltmada etkili bulunmuştur fakat spirometreyle ölçülen akciğer fonksiyonlarına çok etkisi olmamıştır (33). Makrolid tedavisinin~~

BAL'da diffüz panbronşiolitli hastalarda nötrofil sayısını, IL-8 ve IL-1β seviyesini belirgin düşürdüğü daha önce yayınlanmıştır (63,64).

Bronkodilator:

BE'li hastaların önemli bir kısmında solunum fonksiyon testinde reversibilite vardır. Bu hastalara bronkodilatör önerilmektedir ancak yararını destekleyen randomize çalışma yoktur. FEV1 ile BE yaygınlığı arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur (53,65).

Cerrahi Tedavi:

BE insidansındaki azalma ve etkili medikal tedavi ile cerrahi girişim uygulanan hasta sayısı da azalmıştır. Cerrahi endikasyonlar tablo 5'te gösterilmiştir (66).

Tablo 5. Bronşektazide cerrahi için kesin endikasyonlar

1. Medikal tedaviye yanıt alınamayan, ağır semptomlarla seyreden lokalize hastalık
2. Kesin belirlenmiş bir odaktan veya lobdan yaşamı tehdit edecek kanama
3. Büyüme gelişme geriliğine yol açan lokalize rezektable hastalık
4. Persistan fokal enfeksiyona neden olan çıkarılabilir hastalık

Araştırmacıların çoğu, cerrahi girişimden önce en az 2 yıl yoğun medikal tedavi ve göğüs fizyoterapisi uygulanması konusunda fikir birliğindedirler (19). Çocuklarda cerrahi sonrası uzun dönem takip çalışmalarında hastaların operasyonları tolere ettikleri ve çoğunun hayat kalitesinin etkilenmediği vurgulanmıştır (67).

BE'li hastalara rutin aşılamaya ek olarak influenza, pnömokok ve *H. İnfluenzae*

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,03 cm, Satır aralığı: Birden çok 1,58 satır

Biçimlendirilmiş: Ortadan

~~aşıları uygulanmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve enflamasyon nedeniyle katabolizma artışı olduğundan nütrisyonel durumun da iyi tutulması önemlidir (51).~~

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde KF-dışı BE tanısı almış yaşları 6-18 arasında olan 100 çocuk alındı.

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın

1: 6-18 yaş arasında olmak

2: Eşlik eden önemli bir tıbbi tanının olmaması (ör. Kanser veya serebral palsi)

3: KF tanısı almamış olmak.

4 : Son 3 hafta içinde aktif enfeksiyonun olmaması

Projenin Gelişme Basamakları

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın

1- Hastaların toplanması :3 ay

2- Hastaların Exhale Nitrik Oksit düzeylerinin ölçülmesi:2 ay

3- Hasta verilerinin SPSS istatistik programı ile kayıt edilmesi:2 ay

4- Çalışmanın istatistik analizinin yapılması:2 ay

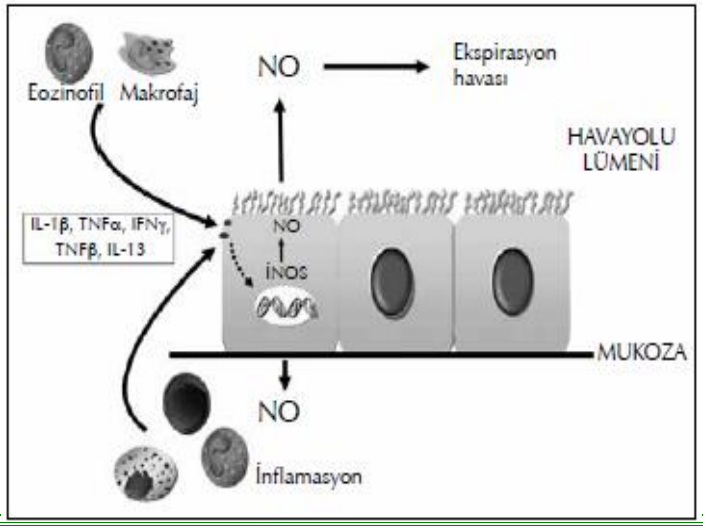
5- Çalışmanın uzmanlık tezi olarak yazılması:3 ay

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, Aralık Önce: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,7

2.2. Exhale nitrik oksit

Nitrik oksid (NO) nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi ile L Arginin'in L Citrullin'e oksidatif konversiyonu sırasında sentezlenen endojen reaktif bir moleküldür. NOS enziminin iki yapısal, bir indüklenebilir olmak üzere üç izoformu vardır. Üçünün de [yapısal endotelyal NOS (eNOS veya NOS I), indüklenebilen NOS (iNOS veya NOS II) ve yapısal nöral NOS (nNOS veya NOS III)] solunum yollarında olduğu gösterilmiştir (52).

Genel olarak nNOS ve eNOS fizyolojik koşullarda eksprese olmaktadır. iNOS aktivasyonu ise proinflamatuvar uyaran ve sitokinlerle (IL-1, TNFa, IFNγ, TNFb ve IL-13 gibi) regüle olmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3.Hava yollarında NO oluşum mekanizması

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Aralık Önce: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,7 satır

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, Aralık Önce: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,7

KF-dışı BE'li çocukların değerlendirme formu:

KF-dışı BE'li hastaların dosyalarından önce semptom yaşı, tanı yaşı, balgam kültürü, bir yıl içinde hastanede yatış sıklığı, son bir senede antibiyotik kullanım sayısı, allta yatan nedeni, BE nedeniyle geçirilen operasyon ve solunum fonksiyon testi (reverzibilite testi) kaydedildi.

Solunum fonksiyon testi

Solunum fonksiyon testi (SFT) ölçümleri akciğer sorunları olan hastaların tanısında ve fonksiyonel kapasitelerinin 44değerlendirmesinde önemli rol oynar. Akciğer fonksiyonlarının değerlendirmesinde en yaygın kullanan test spirometridir. Spirometri ile volüm zaman ve akım/volüm eğrileri, FVC, FEV1,PEF,FEV 25-75 ve FEV1/FVC oranı elde edilir. SFT ölçümleri Winspro PRO 2.8 (MIR, Italy) markalı cihazla yapılmıştır.

~~5 Çalışmanın uzmanlık tezi olarak yazılması:~~**Ekshale nitrik oksit ölçümü**

Spirometrik incelemelerden önce, FeNO (ppb) portabl nitrik oksit analizör (NIOXMINO Airway Inflammation Monitor; Aerocrine AB; Solna, Sweden) cihazı ile tek soluk verme esnasında 0,05 L/sn ekshalasyon akım hızında ölçülmüştür (online). Ölçüm birimi milyardaki parça miktarı (parts per bilion: ppb) olarak ifade edilir. Hastalara rahat oturur pozisyonda ağız parçasından 2-3 saniye boyunca total akciğer kapasitesine kadar, a–ğızlık aracılığıyla "NO-free hava" inhalasyonu yaptırılmıştır. Sonra nefesini tutmadan 0,05 L/sn'lik akım hızı ile ağız parçacığı tarafından oluşturulan 5 cmH2O'luk basınca karşı nefesini vermesi istenmiştir. Serbest havanın inspirasyonunu takiben, hemen sonra aparat içine ağızlık aracılığıyla tam bir ekshalasyon yaptırılmıştır. Ekshalasyon sırasında burun kapatılmayarak nazal hava ile kontaminasyon önlenerek, paranazal sinüsten kaynaklanan nazal havadaki NO'nun yüksek içeriğinin katkısı engellenmiştir. Plato konsantrasyonuna ulaşmak için ekshalasyon süresi 6 sn üzerinde tutulmuştur.

Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu:

Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek hasta bilgilendirme ve onam formları doldurulduldu (EK-5).

Etik Kurul Onayı:

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Arastırma Etik Kurulundan onay alınmıştır (EK-6).

~~Yapısal formlarla karşılaştırıldığında maksimum iNOS indüksiyonu daha yavaş oluşur (saatler içinde), uzun süre ortamda kalır ve daha fazla miktarda üretilir (nanomol düzeyinde). Bu~~

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,3 cm, İlk satır: 0 cm, Aralık Sonra: 14 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,56 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, Aralık Önce: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,7

nedenle akciğerlerde üretilen ve ekspirasyon havası ile atılan NO miktarı astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda en yüksek düzeydedir (53).

2.2.1:Klinik Pratikte Ekshale NO Ölçümünün Yeri:

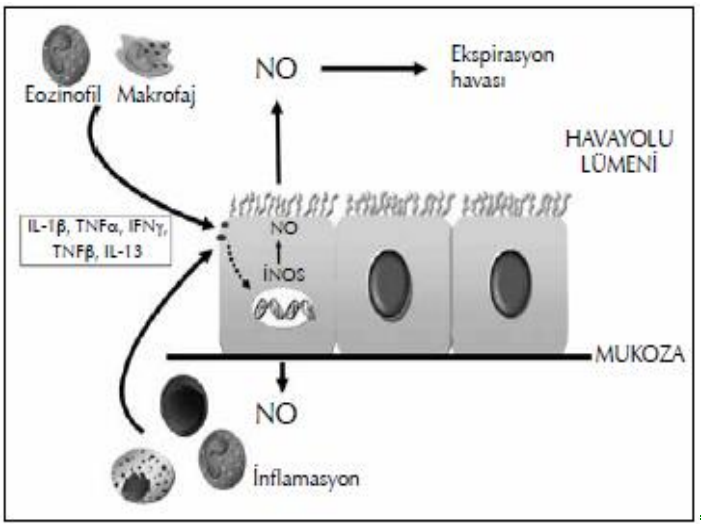
Günümüzde ekshale nitrik oksidin astım tanı ve takibindeki rolü tartışmasızdır. Steroid tedavisi almamış astımlı hastalarda sağlıklı kişilere göre FE-NO değerlerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (54)

Astım ataklarında, kontrol altında olmayan astımda, steroide dirençli astım olgularında ve anti inflamatuar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda FE NO düzeylerinin yüksek bulunduğu gösterilmiştir(55)

Astımlı hastalarda anti inflamatuvar tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve mesleksel astımın erken tanısında da FE-NO ölçümü kullanılmaktadır (56)

Aynı şekilde Primer silier diskinezi tanısında da nazal nitrik oksit seviyesinin kullanımı artık yeterli kanıta ulaşmış ve birçok klinikte tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Satır aralığı: Birden çok 1,58 satır



Şekil 3. Hava yollarında NO oluşum mekanizması

2.2.2 :Ekshale NO Ölçüm Yöntemleri:Günümüzde NO'in standart ölçüm teknikleri ile ilgili rehber ve öneriler yayınlanmıştır (57). Ekspirasyon havasındaki NO (eNO) ölçümünde en sık kullanılan analiz yöntemi "kemilüminisans" dır. Bu yöntemle ölçülen NO düzeyi ppb (parts per bilion) ile ifade edilir. Elektrokimyasal ölçüm ise NO ölçümünde kullanılan diğer bir yöntemdir. NO ölçüm cihazları ile ekshale edilen NO'in fraksiyonel konsantrasyonu (FE-NO) saptanmaktadır. 2005 yılında Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği uzlaşı raporu ile ekshale NO ve nazal NO ölçüm yöntemleri standardize edilmiştir (57). FE-NO ölçümü genellikle vital kapasite manevrası ile ekspirasyon akımı ve basıncı sabitlenerek yapılır. Önerilen teknikte, ölçüm yapılacak olguya öncelikle bir ağızlık yoluyla total akciğer kapasitesine kadar "NO-içermeyen hava" inhalasyonu yaptırılmalı, arkasından nefes tutulmadan hemen sabit akım hızında (50 mL/sn) ve basınca karşı (>5 cmH2O) ölçüm cihazının içine tam ekshalasyon yaptırılmalıdır (57). Ortam havasındaki NO, ekshale NO değerlerini etkilediği gösterildiği için manevranın başlangıcında özel hazırlanan "NO-içermeyen hava" içeren tüplerden veya NO'yu absorbe eden özel filtrelerden inspirasyon yapılarak "NO-içermeyen hava" inhalasyonu çok önemlidir (58). Rezistansa karşı (>5 cmH2O) yapılan ekspirasyonla yumuşak damak kapanarak burun ve sinüslerden gelen yüksek konsantrasyonda NO içeren havanın alt solunum yollarından

Biçimlendirilmiş: Sola

gelen soluk havası ile karışması önlenmiş olur (58) Son yıllarda geliştirilen taşınabilir FE-NO ölçüm analizörü elektrokimyasal yöntemle çalışmaktadır. Geliştirilen bu analizörle uluslararası rehberlerce standize edilmiş yöntemlere uygun şekilde FE-NO ölçümü yapılabilmektedir (59).

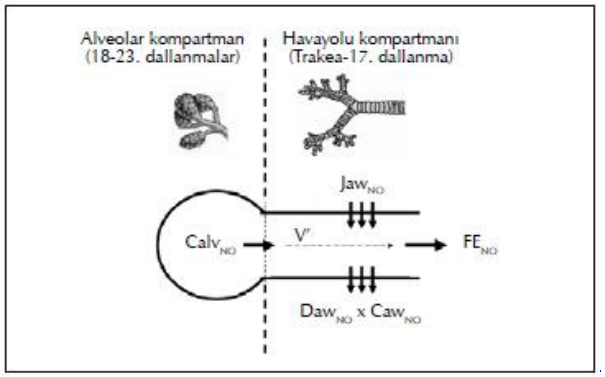
Elektrokimyasal yöntemle çalışan taşınabilir FE-NO ölçer, kemilüminisans analizörlerle karşılaştırıldığında sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu, ölçümlerin tekrar edilebilir olduğu gösterilmiştir (59).

2.2.3 :Nitrik oksit oluşumunda "iki kompartman modeli": Ekspirasyon havasında ölçülen NO sadece hava yollarından değil, daha az miktarda olmakla birlikte alveolar seviyede de üretilmektedir. Ancak akciğerlerde NO'in difüzyon kapasitesi çok yüksektir. Bu nedenle ekshale edilen NO'in en büyük kaynağı hava yollarıdır (60) Buradan yola çıkarak akciğerlerde birbiri ile ilişkili "iki kompartman modeli" yaratılmıştır: İlk kompartmanı respiratuar bronşiyoller ve alveoller, ikincisini ise iletici hava yollarından itibaren tek bir tüp gibi değerlendirilen bronşlar oluşturmaktadır (61). Alveollerdeki hava ekspirasyon sırasında havayollarından geçerken, buradan kaynaklanan NO ile zenginleşmektedir. Pek çok gazın difüzyonunda olduğu gibi, bölgesel NO salınımı da, havayolu duvarı ve lümeni arasındaki NO konsantrasyon farkına bağlıdır (Fick's kuralı). İkinci kompartmanın herhangi bir yerindeki NO konsantrasyonunu belirleyen iki faktör vardır: 1) NO içeren havayı taşıyan akım, 2) havayolu duvarından lümene olan bölgesel NO difüzyonu.

Sonuçta ekshale edilen NO seviyesi, tüp uzunluğunca NO'nun longitüdinal transferi ve lateral difüzyonunun kümülatif sonucudur. Bu prosesin başlangıç değeri ise alveolar seviyedeki NO konsantrasyonudur (62). Kompartman modelinin, alveolar inflamasyonla, havayolu inflamasyonunu birbirinden ayırt edebileceği düşünülmektedir. Bu modelde NO değişim dinamikleri akımdan bağımsız 3 değişkenle tanımlanmaktadır: ortalama sabit durum alveoler konsantrasyonu (CalvNO), ortalama havayolu difüzyon kapasitesi (DawNO) ve ortalama maksimum havayolu akışı (JawNO) yada ortalama havayolu doku konsantrasyonu (CawNO).

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 14,35 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,57 satır

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 14,4 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,57 satır



Şekil 4: Nitrik oksid oluşumunda 'iki kompartman modeli '

Kompartman modelinin kullanıldığı ilk araştırmaların sonuçlarında steroid almayan astımlılarda havayolu NO akışı artmış, alveolar NO'in normal olduğu gözlenmiştir (63). Daha sonra yapılan çalışmalarda havayolu NO akışındaki artışa ek olarak nokturnal semptomu olan astımlılarda alveolar NO konsantrasyonu da yüksek bulunmuş ve bu durum daha periferal inflamasyon ve nötrofilik aktivasyonla ilişkilendirilmiştir (64)

2.2.4:Nitrik Oksid Analizini Etkileyen Faktörler:

Hastaya ait faktörler: FE NO düzeyleri yaş ve cinsten bağımsızdır. Ancak bayan astımlılarda menstrual siklusda etkilenebileceği gösterilmiştir (65). Ölçümden hemen önce yeşil salata gibi nitrat içeren yiyeceklerin tüketilmesi, kafeinli, alkollü içeceklerin tüketilmesi ve su içilmesi geçici olarak NO ölçümünü etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle ölçümden en az 1 saat önce hastanın herhangi bir şey yememiş ve içmemiş olması ve ölçüm öncesi ağzını çalkalanması önerilmektedir (57). Sigara içilmesi ve dumanına maruz kalınması FE NO düzeylerini düşürdüğü unutulmamalı, sigara içen olguda FE-NO ölçümü yapılacaksa akut etkileri engellemek için ölçümden 1 saat önce sigara içmemiş olmasına dikkat edilmelidir (57) Üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarının FE-NO düzeyini arttırdığı unutulmamalıdır (57)

Ortama ait faktörler: Kemilüminesans analizörler ortam şartlarına oldukça duyarlıdırlar. Isı, nem oranı ve güneş ışığına maruz kalmaları onları etkileyebilir. Ayrıca ortamda bulunan

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 14,35 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,57 satır

volatil anestezik gazlar, kimyasal reaksiyona girerek ölçümü olumsuz etkileyebilirler. Alkol içeren dezenfektanların kullanımı da NO analizini olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Araştırmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde KF dışı BE tanısı almış yaşları 6-18 arasında olan 100 çocuk alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1: 6-18 yaş arasında olmak

2: Eşlik eden önemli bir tıbbi tanının olmaması (ör. Kanser veya serebral palsi)

3: KF tanısı almamış olmak.

Projenin Gelişme Basamakları

1- Hastaların toplanması :3 ay
2- Hastaların Exhale Nitrik Oksit düzeylerinin ölçülmesi:2 ay
3- Hasta verilerinin SPSS istatistik programı ile kayıt edilmesi:2 ay
4- Çalışmanın istatistik analizinin yapılması:2 ay

4. BULGULAR

Araştırmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde KF-dışı BE tanısı almış yaşları 6-18 arasında olan 100 çocuk alındı.

Tablo 6. KF dışı-BE'li Çocukların Yaş Ve Takip Süresi Bulguları

	N	Ortalama(yıl) ±SD	Min.	Max.

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 15,6 nk

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,3 cm, İlk satır: 1,27 cm, Aralık Sonra: 14,35 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,57 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Yaş	100	14,90 ± 2,02	7,4	17,8
Tanı yaşı	100	3,40 ± 1,4	1	12,7
Şikayet yaşı	100	1,75 ± 3,33	0,6	10,0
Takip süresi	100	8,00 ± 3,00	2,0	16,0

KF-dışı bronşektazili 100 çocuğun yaş ortalaması 14,90 ± 2,02 (7,4-17,8) yıl,

Tanı yaşı ortalaması 3,40 ± 1,40 (1-12,7) yıl, Şikayet yaşı ortalaması 1,75 ± 3,33 yıl (0,6-10) olarak bulundu. Takip süresi ortalaması ise 8 ± 3,00 (2-16) yıl olarak saptandı.

Tablo 7. KF-Dışı BE'li Çocukların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	**N**	**%**
Erkek	55	55
Kadın	45	45

Cinsiyet dağılımı tablo 7 ' de belirtilmiştir.

Tablo 8. KF-Dışı BE'li Çocukların Boy - Ağırlık ve Beden kitle indexi Özellikleri

	N	**Ort. ± SD**	**Min.**	**Max.**
Boy (cm)	100	150,98 ± 17,50	106	187
Ağırlık (kg)	100	47,72 ± 16,79	15	100
Beden kitle indexi	100	20,77 ± 1,96	11,64	24

KF dışı BE'li 100 çocuğun boy ortalaması 150,98 ± 17,50 (106-187) cm, kilo ortalaması 47,72 ± 16,79 (15-100) kg ,beden kitle indexi ortalaması 20,77 ± 1,96(11,64-24) olarak bulundu.

Tablo 9. KF-Dışı BE'li Çocukların Etiyoloji Dağılımı

Altta yatan neden	N	%
İdiopatik	19	19
Primer silier diskinezi	9	9
Post-enfeksiyöz	39	39
İmmun yetmezlik	23	23
Astım	8	8
Kist hidatik	1	1
Trakeo-özefagial fistül	1	1
Total	100	100

KF-dışı BE'li 100 çocuğun altta yatan nedenleri araştırıldığında; En sık 3 neden olarak post- enfeksiyöz,immun yetmezlik ve idiopatik nedenler bulunmaktadır.

Tablo 10. KF-Dışı BE'li Çocukların evlerinde sigara içme oranı

Evde sigara içen	N	%

Var	**58**	**58**
Yok	**42**	**42**

Evde sigara içme oranı tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 11. KF-Dışı BE'li Çocukların Balgam Kültürü Bulguları

Balgam Kültürü	**N**	**%**
Üreme yok	44	44
H.influenza	32	32
S.pneumonia	11	11
S.aureus	4	4
P.aeruginosa	4	4
C.albicans	1	1
M.cataralis	1	1
K.pneumonia	1	1
S.maltophilia	1	1
Total	100	100

KF-dışı BE'li 100 çocuğun 44'ünde balgam kültüründe üreme olmadı, üremeler arasında en sık nedenler ise : H.influenza, S.pneumonia ve S.aureus tespit edildi.

Tablo 12. KF-Dışı BE'li Çocukların AC Yerleşim Bulguları

BE yerleşimi	**%**
Sol alt	64
Sağ alt	44
Sağ orta	40
Sağ üst	30
Lingula	16
Sol üst	14

KF-dışı BE'li 100 çocuğun AC yerleşimi dağılımı; en sık yerleşim yeri Sol alt olarak tespit edildi. Diğer yerleşim yerleri tablo 12 ' de detaylandırıldı.

Tablo 13. KF-Dışı BE'li Çocukların Fraksiyonel Ekzhale Nitrik Oksit (FE-NO) ortalaması.

	N	**Min.**	**Max.**	**Ort ± SD**
Exhale fraksiyonel nitrik oksit(FE-NO)	100	5,00	22,00	20,880±14,00

KF-dışı BE'li 100 çocuğun FE-NO ortalaması 20,880 ± 14,00 olarak hesaplandı.

Tablo 14. KF-Dışı BE'li Çocukların Solunum Fonksiyon Testi Bulguları

Solunum Fonksiyon Testi	N	Ort ± SD	Min.	Max.
FVC	100	72,760 ± 21,434	17	110
PEF	100	69,820 ± 27,648	9	122
PEF 25-75	100	73,580 ± 36,349	9	151
FEV1	100	70,740 ± 23,655	12	116
FEV1/FVC	100	97,320 ± 12,548	73	108

KF-dışı BE'li 100 çocuğun FVC ortalaması % 72,760 ± 21,434 (17-110), PEF ortalaması % 69,820 ± 27,648 (9-122), PEF 25-75 ortalaması % 73,588 ± 36,349 (9-151),FEV1/FVC ortalaması %97,320 ± 12,548 (73-108) ve FEV1 ortalaması % 70,740 ± 23,655 (12-116) olarak bulundu.

Tablo 15. KF-Dışı BE'li Çocuklarda Reverzibilite sonrası Solunum Fonksiyon Testi

BD sonrası Solunum Fonksiyon Testi	N	Ort ± SD	Min.	Max.
FVC	100	72,760 ± 21,434	17	110
B-FVC		76,770 ± 22,653	18	136
PEF	100	69,820 ± 27,648	9	122
B-PEF		73,640 ± 30,515	8	222
FEF 25-75	100	73,580 ± 36,349	9	151
B-FEF 25-75		78,280 ± 40,904	8	124
FEV1	100	70,740 ± 23,655	12	116
B-FEV1		75,030 ± 25,879	65	105
FEV1/FVC	100	97,320 ± 12,548	73	108
B-FEV1/FVC		96,840 ± 15,862		

KF-dışı BE'li 100 çocuğa yapılan inhaler bronkodilatatör ile reverzibilite testi sonrası solunum fonksiyon testlerinde yükselme olmasına rağmen ,bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 16. KF-Dışı BE'li Çocuklarda Geçirilmiş Operasyon Varlığı

Geçirilmiş operasyon	N	%
Var	6	6
Yok	94	94

KF-dışı BE'li 100 çocuğun 6'sı bu nedenle opere olmuştur.

Tablo 17. KF-Dışı BE'li çocukların son bir sene içinde atak sayısı- antibiyotik kullanma sıklığı

	N	**Ort ± SD**
Atak sayısı – antibiyotik kullanımı	N	%
0	35	35
1	20	20
2	11	11
3	9	9
4	9	9
5	7	7
6	3	3
7	4	4
8	2	2
	100	100

KF-dışı BE'li 100 çocuğun 20'si son bir sene içinde 1 kez,11'i son bir sene içinde 2 kez antibiyotik kullanması gereken atak geçirmiştir, diğer istatistik dağılımlar tablo 17'de detaylandırıldı.

Tablo 18. KF-Dışı BE'li Çocukların Son bir Sene İçinde Hastanede Yatış Sayısı-Dağılımı

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Hastanede Yatış Sayısı	N	%
0	72	72
1	14	14
2	6	6
3	4	4
4	1	1
5	3	3
	100	100

KF-dışı BE'li 100 çocuktan 72 'sinin son bir yılda hastane yatışı olmamış.14 hastamızın ise son bir yılda 1 kez hastane yatışı olmuş.

Tablo 19. KF-Dışı BE'li Çocukların Son bir Sene İçinde ilaç kullanım sıklığı ve Dağılımı

İlaç kullaanımı	N	%
İlaç kullanmıyor	14	14
Bronkodilatör	4	4
Bronkodilatör+inhaler steroid	58	58
Bronkodilatör+inhaler steroid+proflaktik antibiyotik	24	24
	100	100

KF-dışı BE'li 100 çocuğun 4'ü sadece bronkodilatatör, 58'i bronkodilatatör ve inhaler steroid ,24'ü bronkodilatatör + inhaler steroid ve proflaktik antibiyotik kullanıyor. Hastaların 14 tanesi ise herhangi bir ilaç kullanmıyor.

Spearman's rho		FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF	PEF25-75	FE-NO
FEV1	Korelasyon katsayısı	1,000	,879**	,536**	,672**	,844**	,371**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000

	N	100	100	100	100	100	100
FVC	Korelasyon katsayısı	,879**	1,000	,162	,526**	,564**	,293**
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,107	,000	,000	,003
	N	100	100	100	100	100	100
FEV1FVC	Korelasyon katsayısı	,536**	,162	1,000	,556**	,832**	,164
	Sig. (2-tailed)	,000	,107	.	,000	,000	,103
	N	100	100	100	100	100	100
PEF	Korelasyon katsayısı	,672**	,526**	,556**	1,000	,731**	,176
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.	,000	,079
	N	100	100	100	100	100	100
FEF2575	Korelasyon katsayısı	,844**	,564**	,832**	,731**	1,000	,271**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	.	,006
	N	100	100	100	100	100	100
FE-NO	Korelasyon katsayısı	,371**	,293**	,164	,176	,271**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,003	,103	,079	,006	.
	N	100	100	100	100	100	100

Tablo 20. KF-Dışı BE'li Çocukların FE-NO düzeyleri ile SFT arasındaki ilişki

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

FE-NO değerleri ile FEV1 değerleri arasında orta düzeyde (r = 0,371) pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı **(p=0,0001).**

FE-NO değerleri ile FVC değerleri arasında düşük düzeyde (r = 0,293) pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı **(p=0,003).**

Fe-NO değerleri ile FEF2575 değerleri arasında düşük düzeyde (r = 0,271) pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı **(p=0,006).**

Fe-NO değerleri ile FEV1/FVC ve PEF değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

~~**Tablo 20.** KF-Dışı BE'li Çocukların FE-NO düzeyleri ile SFT arasındaki ilişk**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tai~~**Tablo 21.** KF-Dışı BE'li Çocuklarda FE-NO düzeyleri ile Cinsiyet arasındaki ilişki.

FE-NO	N	FE-NO Ort. ± SD	Z	p
KIZ	45	15,42 ± 7,89	-3,263	0,001**
ERKEK	55	25,34 ± 16,24		

***p<0,01** (Mann-Whitney U)

Erkeklerdeki FE-NO ortalaması (25,345) ,kızlardaki FE-NO ortalamasından (15,422) yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır .**(p 0,001)**

Tablo 22. KF-Dışı BE'li Çocuklarda 6-12 yaş ile 12-18 yaş arasında FE-NO düzeylerinin karşılaştırılması.

Yaş	N	FE-NO Ort. ± SD	Z	p

Spearman's rho		FEV1	F VC	F EV1/FVC	P EF	PE F25-75	F E-NO
FEV1	Korelasyon katsayısı	1,000	,879**	,536**	,672**	,844**	,371**

Biçimlendirilmiş Tablo

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

**p<0,01 (Mann-Whitney U)

6-12 yaş arasındaki çocuklarda ölçülen FE-NO ortalaması (17,81 ± 15,29),12-18 yaş arasındaki çocuklarda ölçülen FE-NO ortalamasından (22,32 ± 13,24) düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır**.(p=0,007)**

	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000
	N	100	100	100	100	100	100
FVC	Korelasyon katsayısı	,879**	1,000	,162	,526**	,564**	,293**
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,107	,000	,000	,003
	N	100	100	100	100	100	100
FEV1FVC	Korelasyon katsayısı	,536**	,162	1,000	,556**	,832**	,164
	Sig. (2-tailed)	,000	,107	.	,000	,000	,103
	N	100	100	100	100	100	100
PEF	Korelasyon katsayısı	,672**	,526**	,556**	1,000	,731**	,176
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.	,000	,079
	N	100	100	100	100	100	100
FEF2575	Korelasyon katsayısı	,844**	,564**	,832**	,731**	1,000	,271**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	.	,006
	N	100	100	100	100	100	100
FE NO	Korelasyon katsayısı	,371**	,293**	,164	,176	,271**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,003	,103	,079	,006	.
	N	100	100	100	100	100	100

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm

Tablo 23. KF-Dışı BE'li Çocukların AC 'de tutulan lob sayısı ile FE-NO arasındaki ilişki

Tutulan lob sayısı	N	FE-N0 Ort	SD	p
Tek lob	35	19,05	12,073	0,510
İki lob	35	20,02	14,061	
Çok lob	30	24,00	15,885	
Total	100	20,88	14,009	

Tek lob tutulumu, iki lob tutulumu ve çoklu lob tutulumu olan çocuklarda ölçülen FE-NO değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=0,510)

Tablo 24. KF-Dışı BE'li Çocuklarında etiyolojik nedenlerle FE-NO arasındaki ilişki

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 1,24 cm

PCD -ASTIM KARŞILAŞTIRMASI

Etiyoloji	N	FE-N0 Ort	SD	z	p
PCD	9	13,11	4,910	-2,121	0,034**
Astım	8	26,37	17,880		

*P<0,05 (Mann Whitney U)

Etiyolojisinde Astım olan çocuklardaki FE-NO değer ortalaması (26,37 ± 17,880) Etiyolojisinde PCD olan çocuklardaki FE-NO değer ortalaması (13,11± 17,880) olup ;Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bir farktır. (**P=0,034**)

PCD-POSTENFEKSİYÖZ KARŞILAŞTIRMASI

Etiyoliji	**N**	**FE-N0 Ort**	**SD**	**z**	**p**
PCD	9	13,11	4,910	-1,613	0,107
POST-ENFEKSİYÖZ	39	23,10	15,460		

Etiyolojisinde Post-enfeksiyöz olan çocuklardaki FE-NO değer ortalaması (23,10 ± 15,460), Etiyolojisinde PCD olan çocuklardaki FE-NO değer ortalaması (13,11± 17,880) olup ;Aradaki fark yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. (P=0,107)

PCD-PCD DIŞI NEDENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Etiyoliji	**N**	**FE-N0 Ort**	**SD**	**z**	**p**
PCD	9	13,11	4,910	-1,754	0,079
PCD DIŞI NEDENLER	91	21,64	14,390		

PCD olmayan çocuklarda FE-NO değerleri ortalaması (21,64 ± 14,39) PCD olan çocuklardaki FE-NO ortalamsından (13,11 ± 4,91) yüksekti. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,079). Bunun nedeni olarakta kısıtlı hasta olarak yorumlandı.

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 18,1 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 18,1 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 18,1 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

Çalışmamızda KF-dışı Bronşektazi'li çocuklarda FE-NO ölçümünün tanı sürecindeki önemini~~–~~, etiyolojiye yönelik ön tarama testi olarak ve klinik takipte kullanılabilirliğini araştırmayı~~desteklemeyi~~ amaçladık. ~~Çalışmamızda erkek cinsiyette ve ileri yaş grubunda (12 yaş üstü) FE-NO seviyesi daha yüksek çıktı.~~

Etiyolojik olarak post-enfeksiyöz ve astım tanılı olan hastalarda ekshale nitrik oksit düzeyleri PCD'ye göre daha yüksek ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı çıktı. PCD ve non-PCD olarak iki gruba ayırdığımızda ise non-PCD~~-~~'~~'~~de FE-NO ortalaması daha yüksek çıkmakla beraber~~tı~~ ~~–~~çalışmamızdaki PCD'li hasta sayısı çok düşük olduğundan ~~, fakat~~ aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı~~-~~. ~~Bunun nedeni olarakta kısıtlı hasta sayısı olarak yorumlandı.~~

Çalışmamızda BE'li vakaların % 45 'ini kızlar oluşturmuştur. Karadağ, İnal, Doğru ve arkadaşlarının çalışmalarında da çalışmamızla uyumlu olarak kız-erkek oranları benzer bulunmasına rağmen Babayiğit ve arkadaşlarının (2009) , İzmir'de yaptıkları çalışmada BE'li hastaların %66.7' sinin erkek , %33.3'ünün kız olduğu saptanmıştır (4,2~~3~~7,2~~8~~5,2~~9~~6).

Hastalarımızın boy - kilo ve BMI ortalamaları sırasıyla boy : 150,9~~8~~ ± 17,5 0~~-~~, kilo : 47,7~~2~~ ± 16,7~~9~~ , BMI : ~~-~~20,7~~7~~ ± 1,9~~6~~ olarak saptandı.

Biçimlendirilmiş: Satır aralığı: 1,5 satır

Bastardo ve arkadaşları KF dışı BE'li hastalarda antropometrik parametrelerin normal olduğunu bildirmiştir (~~57~~60). Doğru ve arkadaşları ise %46.1 hastanın tanı aldıkları zaman malnütre olduğunu saptamıştır (2~~7~~5).

Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine erkek cinsiyet ve ileri yaş grubuyla (12 yaş üstü) FE-NO arasında anlamlı ilişki bulundu. Shaw ve arkadaşlarının 2200 sağlıklı erişkinde yaptıkları bir çalışmada FE-NO 'nun ortalama değerini 16,3 ppb bulmuşlar (85). Buchvald ve arkadaşları 405 sağlam çocukta (4-17 yaş aralığı) yaptıkları çalışmada ise ortalama FE-NO

değerini 9,7 olarak bulmuşlar (86). Yine sağlıklı 1131 kişi ile yapılan başka bir çalışmada ise popülasyonu : Yaş ,cinsiyet ve atopi durumlarına göre değerlendirmişler. Sonuç kısmında ise: İleri yaş , erkek cinsiyet ve atopi öyküsü olan kişilerde FE-NO oranları daha yüksek ölçülmüş (87).

Çalışmamızda PCD'lilerin 7/9 (%78)'inin kız olmasının cinsiyet farkı yarattığı ve FE-NO düzeyi düşüklüğünün buna bağlı olabileceği düşünüldü. Özellikle hasta yaşının FE-NO seviyelerinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gerektiği görüldü.

~~YRBT ile BE tanısı almış hastalar KF açısından ekarte edilmiştir. Bunun için hastalara genetik analiz ve ter testi yapılmıştır.~~ Bronşiektazi etyolojisinde birçok farklı neden bulunur. Literatüre bakıldığında bronşektazilerin büyük kısmını idiopatik (% 33.3 -% 49) vakaların oluşturduğu görülmektedir (4,264,286,279). Bizim çalışmamızda ise bronşektazi vakalarının % 19 oranında idiopatik olduğu saptandı. Bir hastanın altta yatan nedenine idyopatik diyebilmek için tüm tetkiklerinin tamamlanmış ve bir neden bulunamamış olması gerekir.

Çalışmamızda bronşektazi etiyolojisinde en sık neden olarak –post-enfeksiyöz görüldü. Karadağ ve arkadaşları (2005) postenfeksiyöz nedenleri %30, İnal ve ark (2009) %16 olarak bildirmiştir (4,286). Gelişmekte olan ülkelerde etyolojik nedenler arasınsa post-enfeksiyöz nedenler %17 ile % 30 arasında değişkenlik göstermektedir . Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde etyolojik nedenler arasında post-enfeksiyöz nedenleri %28 olarak bildirmişlerdir (88). Gelişmiş ülkelerde ise bu oran % 4 ile % 13 arasında değişmektedir (89-90) .

Çalışmamızda immun yetmezlik %23 olarak saptandı. Türkiye'deki çalışmalarda immün-yetmezlik sonrası bronşektazi vakaları %15-%20 olarak bildirilmiştir (4,275,286). Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Çocuk Allerji İmmünoloji

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Satır aralığı: 1,5 satır

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın Değil

bölümlerinin immun yetmezlik ile takip edilen ve AC bulguları olan hastaları birlikte değerlendirdikleri için bu oran biraz daha yüksek bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde etyolojik nedenler arasında immun yetmezlik %10 ile % 25 arasında değişkenlik göstermektedir (89-90-91).

Çalışmamızda semptom başlangıç yaş ortalaması 1,75± 3,33 (0,6-10) yıl ve hastaların tanı yaş ortalaması 3,40 ± 1,40 (1-12,7) yıl olarak bulundu. Gelişmiş ülkelerde bronşektazi insidansındaki azalmaya bağlı olarak, kronik öksürüğün nedenleri arasında bronşektazi geç döneme kadar düşünülmemekte, bu da tanıyı geciktirmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise tanıdaki gecikmenin sebebi daha çok sağlık hizmetlerine ulaşım zorluğu ve olanakların yetersizliğidir. Bu çocukların çoğu senelerce astım tanısıyla tedavi görmektedir (132).

KF-dışı BE'li vakalarda daha sıklıkla alt loblar tutulmaktadır. Üst loblarda yer çekiminden dolayı mukus drenajı daha iyidir. Bilateral ve üst loblardaki bronşektazi daha çok KF'li hastalarda görülmektedir (574). Sıklıkla birden fazla lob tutulumu görülmektedir.

Çalışmamızdaki BE'li vakalarda literatürle uyumlu olarak, tek lob tutulumu %35 olarak bulundu (4,101). En sık etkilenen sol alt lob (%64), birden fazla lob tutulumu ise litaretürlerle uyumlu olarak %65 oranında görüldü (4).

Çocuklarda bronşektazide görülen mikroorganizmalar tüm dünyada benzerlik gösterir. Çoğu çalışmada balgam veya balgamla beraber bronko-alveolar lavaj sıvısında mikro-biyolojik dağılımlar araştırılmıştır. Eastham ve arkadaşlarının çalışmasında en sık *Hemophilus İnfluenza* ve *Stretoptococcus pneumonia* saptanmış, *Pseudomonas Aeruginosa* sıklığı % 5 olarak bulunmuştur (10). Çalışmamızda % 44 hastada balgam kültüründe üreme olmadı, % 32 hastada H.influenza % 11 S.pneumonia, % 4 S.aureus saptandı. %4 hastada Pseudomonas aeruginosa

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın Değil

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,03 cm, İlk satır: 1,25 cm, Aralık Sonra: 11,05 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,58 satır

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın

üremesi oldu. Çalışmalarda Pseudomonas aeruginosa üreme oranının yaş ilerledikçe arttığı görülmüştür (1~~2~~3**).**

~~Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine erkek cinsiyet ve ileri yaş grubuyla (12 yaş üstü) FE-NO arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu da FE-NO seviyelerinin değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır.~~

Çalışmamızda SFT ile FE-NO arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür, bu da bronşektazi'li hastaların takibinde bu parametrenin kullanılabilirliğini destekleyebilir~~mektedir~~.Bronşektazi'li hastalarda bunu destekleyecek veri olmamakla beraber astımda bunun tersini iddia eden yayınlar mevcuttur~~. Fakat bunun tersi sonuçlara literatürde rastlanmaktadır. .~~ Meyts ve arkadaşlarının astımlı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada yaşları 5,9-18 yıl arası (ort. 10,7 yıl), 68'i allerjik olan, 73 stabil astımlı çocukta, astım kontrolünün klinik değerlendirilmesi yapılıp, FE-NO seviyeleri ve FEV1 ölçümleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada bazal FEV1 ve FE-NO arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (92~~87~~). Mappa ve arkadalarının yine astmatik çocuklarda yaptıkları bir çalışmada FE-NO' nun standart spirometrik ölçümler ile korele olmadığını göstermişlerdir. FEV1, FEV1/FVC ve pulmoner rezistans ile FE-NO arasında da korelasyon yoktur. Sadece inhale KS almayan çocuklarda FE-NO ve RV arasında bir korelasyon saptamışlardır.(93~~88~~) Çalışmamızda SFT değerlerinin FE-NO değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bulunması, hastalığın klinik ağırlığı ile FE-NO arasında ilişki olma olasılığını akla getirmektedir. Bu durumda hastaların takibinde FE-NO değerlerini izlemekte faydalı olabilir. Bunun için uzun dönem izlemde FE-NO değerlerinin hasta bazında değerlendirilmesi uygundur.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Kırmızı

FE-NO ' nun klinik kullanımı ile ilgili bir~~-~~çok çalışma mevcuttur. Amerikan toraks derneği 2011 yılında ekshale nitrik oksit'in klinikte kullanımı ile ilgili geniş çaplı bir guideline hazırlamıştır. Özellikle astım tanılı hastaların tanı, takip ve tedaviye yanıtında FE-NO 'nun yeri ile ilgili detaylı sonuçlara varılmıştır. Bu sonuçlara göre :

Astım tanılı hastalarda ;

1) FE-NO ‘nun normal değer aralığı: çocukta >35 çok yüksek (20-35 aralığı normal) erişkinde: >50 çok yüksek (25-50 normal) olarak belirlenmiş .
2) FE-NO değeri 50 ppb’nin altında olan hastalarda 10 ppb yükselme , 50 ppb ‘nin üstünde olan hastalarda ilk değere göre % 20 yükselme klinik açıdan anlamlıdır .
3) FE-NO değerinin yüksekliği eozinofilik inflamasyon ile korelasyon gösterir ve bu hastalarda steroid tedavisine yanıt daha iyidir.(9489)
4) Düşük FE-NO (erişkinde 25 ppb ‘nin altı , çocukta 20 ppb ‘ nin altı) tespit edilen hastalarda steroid’e yanıt kötüdür.(950)

~~Shaw ve arkadaşlarının 2200 sağlıklı erişkinde yaptıkları bir çalışmada FE-NO ‘nun ortalama değerini 16,3 ppb bulmuşlar (90). Buchvold ve arkadaşları 405 sağlam çocukta (4-17 yaş aralığı) yaptıkları çalışmada ise ortalama FE-NO değerini 9,7 olarak bulmuşlar (91). Yine sağlıklı 1131 kişi ile yapılan başka bir çalışmada ise popülasyonu : Yaş ,cinsiyet ve atopi durumlarına göre değerlendirmişler.Sonuç kısmında ise: İleri yaş , erkek cinsiyet ve atopi öyküsü olan kişilerde FE-NO oranları daha yüksek ölçülmüş (92).~~

-PCD ‘li hastalarda nazal nitrik oksit ölçümü tanı aracı ve tedavinin takibinde artık sık kullanılan bir yöntemdir ve nazal nitrik oksit değeri çok düşüktür.(963)

2012-2014 yılları arasında Hacatepe Üniv. Çoc. Göğüs hastalıklarında takip edilen 5-18,5 yaş aralığında 46 PCD ‘li ,44 KF ‘li ve 200 Sağlam çocukta yapılan nazal nitrik oksit çalışmasında ortalama nazal nitrik oksit değerleri PCD ‘ lerde 10,4 ppb , KF ‘ lilerde 22,8 ppb , SÇ ‘lerde 21 ppb ölçülmüş. PCD ‘lilerde , KF ve kontrol grubuna göre nNO düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

KF ve PCD dışı bronşektazi tanılı hastalarda yapılan birçok FE-NO çalışmasında birbiri ile çelişen sonuçlar çıkmıştır. Kharitonov ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BE tanılı hastalarda FE-NO seviyesini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve hastalığın yaygınlığı ile orantılı olarak FE-NO seviyesinin arttığını saptamışlar (974). Tsang ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ise BE tanılı hastaların FE-NO seviyesinin kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark bulamamışlar. Fakat inhaler kortikosteroid 'in BE'de kontrol grubuna göre FE-NO oranında anlamlı düşüşe neden olduğunu bulmuşlar. (985)

Tüm bu çelişkili sonuçlara rağmen FE-NO birçok hastalığın tanısında ve tedavi yanıtının izleminde artık sık kullanılan bir yöntemdir. Astımı olan çocuklarda inflamatuar durumu ve inflamasyonun düzeyini belirlemede fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FE-NO) kullanılan non-invazif bir yöntemdir. FE-NO düzeyinin ölçümü astımlı çocuklarda yaygın olarak kullanılmakta ve astımlı hastaların takibinde solunum fonksiyon testine ve bronşiyal uyarı (challange) testine göre daha kolaydır. Son yıllarda Bronşektazi'li hastalardaki nazal FE-NO'nun tespiti özellikle primer siliyer diskinezi için tanıda önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir. Ancak diğer etiyolojik nedenler ile FE-NO arasındaki ilişki ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda astımlı ve post-infeksiyöz nedenli hastalarda FE-NO seviyesi PCD'ye göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca yaş ve cinsiyet farklılıkları da FE-NO seviyesini etkileyebilmektedir.

Bronşektazi'de inflamasyonun seviyesi hastanın yaşam kalitesindeki azalma ile doğrudan ilişkilidir .Hastalığın ilerlemesini önlemek için kan ve balgamda bakılan inflamasyon göstergeler dolaylı, değişken ve invazif yöntemler olduğu için bu hastalarda hava yolu inflamasyonunu göstermede FE-NO ölçümü kullanışlı bir yöntem olarak görülmektedir. Bu konuda hastaların uzun dönem takibini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

~~Çalışmamızda hastaların etiyolojik ve klinik farklılıklarının ekshale nitrik oksit üzerine etkilerini inceledik ve Ekshale nitrik oksite etiyoloji dışında'da birçok faktörün etki ettiğini gösterdik.~~

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 5,75 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Aralık Sonra: 11 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,55 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 5,75 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

6. KAYNAKLAR

1 Lewiston NJ. **Bronchiectasis in childhood.** Pediatr Clin North Am 1984; 31: 865-878.

2 Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. **A review of noncystic fibrosis pediatric bronchiectasis**. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:260-273.

3 Sethi GR, Batra V**. Bronchiectasis: Causes and management**. Indian J Pediatr 2000;67:133-139.

4 Karadag B, Karakoc F, Ersu R, et al**. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries**. Respiration 2005;72:233-238

5 Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R: **Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis**. Eur Respir J 1997, 10:1754–1760.

6 Shoemark A, Devaraj A, Meister M, Ozerovitch L, Hansell DM, Wilson R**: Elevated peripheral airway nitric oxide in bronchiectasis reflects disease severity**. Respir Med 2011, 105:885–891.

7 Horváth I, Loukides S, Wodehouse T, Csiszér E, Cole PJ, Kharitonov SA, Barnes PJ: **Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia**. Thorax 2003, 58:68–72.

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Aralık Sonra: 11 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,55 satır

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm, Aralık Sonra: 5,75 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,08 satır

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Aralık Sonra: 11 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,55 satır

8 Zihlif N, Paraskakis E, Lex C, Van de Pohl LA, Bush A: **Correlation between cough frequency and airway inflammation in children with primary ciliary dyskinesia**. Pediatr Pulmonol 2005, 39:5515

9 Luce JM. Bronchiectasis . In: Murray JF, Nudal JA,eds**. Textbook of Respiratory medicine.2nd ed.Philadelphia, Pa**: WB Saundrs and Co; 1994:1398-1417.

10 Field CE. **Bronchiectasis third report on a follow-up study of medical and surgical cases from childhood.** Arch Dis Child 1969;44: 551–6.

11 Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al**. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood.** Thorax 2004;59: 324-7.

12 Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. **NewZealand national incidence of bronchiectasis too high''for a developed country**. Arch DisChild 2005; 90:737–40.

13 Kapur N, Karadag B**. Differences and similarities in non-cystic fibrosis bronchiectasis between developing and affluent countries. Paediatric Respiratory** Reviews .article in press ,Available online 26 November 2010

14 Karadağ B, Karakoç F,Kut A, Ersu R, Dağli E. **Çocuklarda Kistik Fibrozis Dışı bronşektazi**. Klinik Pediatri, 2003;2(1):11-16.

15 Nikolaizik WH, Warner JO. **Aetiology of chronic suppurative lung disease**. Arch Dis Child 1994; 70:141–2.

16 Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A and Jaffe A. Non-CF **bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management**? Eur Respir J 2005; 26: 8–14

17 Santamaria F, Montella S, Pifferi M,et al. **A descriptive study of non-cystic fibrosis bronchiectasis in a pediatric population from central and southern Italy**. Respiration 2009;77:160–5.

18 Brown MA, Lemen RJ. Bronchiectasis.İn: Chernick V,Boat TF, Kendig El (eds). **Kendig's disorders of respiratory tract in children. Philadelphia** : WB Saunders company,1998;538-552.

19 Swartz MN.Bronchiectasis.In: Fishman AP,ed**. Pulmoanry Disease and Disorders**. ed2. New York. McGraw-Hill,1988-1559.

20 De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F et al. **Ig subclass deficiencies associated with bronchiectasis**. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 650-655.

21 Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, Pra U**. Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia.** Eur Respir J 2010; 35: 787.

22 Karadağ B. Bronşektazi.In: Dağli E,ed. **Çocuk Göğüs Hastalıkları.** s.197-202. Nobel Tıp Kitabevleri , 2007, İstanbul.

23 El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M, Rabeneck L. **Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects**. GASTROENTEROLOGY 2001;121:1294-1299

24 Morehead RS. **Bronchiectasis in bone marrow transplantation**. Thorax 1997: 52: 392– 393

25 Sargent MA, Cairns RA, Murdoch MJ, Nadel HR, Wensley D, Schultz KR. **Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation: evaluation with high-resolution** CT. Am J Roentgenol 1995: 164: 693–696

26 Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU,Kendirli SG, **Bronchiectasis: Still a problem**. Pediatr Pulmonol 2001;32:175–8

27 Dogru D, Nik-Ain A, Kiper N, et al**. Bronchiectasis: The consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms**. J TropPediatr 2005;51:362–5

28 İnal A, Karakoc GB,Yılmaz M .**Kistik fibroz-dışı bronşektazili çocuklarda klinik ve radyolojik özellikler.**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009;52:20-24

29 Babayigit A, Olmez D, Uzuner N. et al, **A neglected problem of developing countries: Noncystic Fibrosis bronchiectasis.** Ann Thoracic Med .2009: Jan- March;4(1):21-24

30 Cole PJ. **Inflammation**: **a two-edged sword – the model of bronchiectasis** .
Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6–15

31 King PT. **The pathophysiology of bronchiectasis. International Journal of COPD** 2009; 4 411–419

32 Whitwell F. A **study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis.** Thorax. 1952;7:213–219.

33 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. **The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease**. N Engl J Med. 2004;350:2645–2653

34 Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, Lode H, Cole PJ. **Cells and cytokinesin chronic bronchial infection.** Ann N Y Acad Sci. 1994;725:331–345

35 Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, et al. **Exhaled H2O2 in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease**. Chest 2002;121:81-87

36 Tsang KW, Ho PL, Lam WK, et al. **Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis.** Am J Respir Crit Care Med 1998;158:723-727

37 Schleimer RP, Benenati SV, Friedman B, et al. **Do cytokines play a role inleukocyte recruitment and activation in the lung?** Am Rev Respir Dis1991;143:1169-1174

38 Khair OA, Davies RJ, Devalia JL**. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells.** Eur Respir J 1996;9:1913-1922

39 Zheng L, Shum H, Tipoe GL, et al. **Macrophages, neutrophils and tumor necrosis factor-a expression in bronchiectatic airways in vivo**. Respir Med 2001;95:792-798

40 Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, et al**. Immunopathology of experimental bronchiectasis.** Am J Respir Cell Mol Biol 1989;1:297-304

41 Silva JR, Jones J, Cole PJ, et al. **The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis.** Thorax 1989;44:668-673

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,63 cm, Asılı: 0,63 cm, Numaralı + Düzey: 1 + Numaralandırma Stili: 1, 2, 3, … + Başlangıç: 1 + Hizalama: Soldan + Hizalandığı yer: 0,63 cm + Girinti yeri: 0,63 cm

42 Stockley RA. **The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis**. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:109-113

43 Sepper R, Kouttinen YT, Ingman T, et al. **Presence, activities, and molecular forms of cathepsin G, elastase, alpha 1-antitrypsin, and alpha 1- antichymotrypsin in bronchiectasis**. J Clin Immunol 1995;15:27-34

44 Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, et al**. Pathogen-host interactions in Pseudomonas aeruginosa pneumonia.** Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1209-1223

45 Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al. **Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis**. Thorax 1998;53:685-691

46 Ip M, Lauder IJ, Wong WY, et al. **Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis.** Respiration 1993;60:45-50

47 Watt AP, Brown V, Courtney J, et al**. Neutrophil apoptosis proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis**. Thorax 2004;24.258s(abs)

48 Look DC, Rapp SR, Keller BT, et al. **Selective induction of intercellular adhesion molecule-1 by interferon- in human airway epithelial cells**. Am J Physiol 1992;263:7987

49 Devalia JL, Campbell AM, Sapsford RJ. **Effect of nitrogen dioxide on the synthesis of inflammatory cytokines expressed by human bronchial epithelial cells in vitro**. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;9:271-278

50 Regamey N, Ochs M, Hilliard TN et al. **Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis**. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 837–43

51 Singleton R, Morris A, Redding G, et al. **Bronchiectasis in Alaska Native children : Causes and clinical courses.** Pediatr Pulmonol 2000;29:182–7

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,63 cm, Asılı: 0,63 cm

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,63 cm, Asılı: 0,63 cm

52 Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. **Paediatric bronchiectasis inthe twenty-first century: Experience of a tertiary children's hospitalin NewZealand.** J Paediatr Child Health 2003;39: 111–7

53 Karakoç F,Dagli E,Günay İ,et al. **The outcome and long-term follow-up of children with bronchiectasis.** Eur Respir J 1997;10:338s

54 Dağli E. **Non cystic fibrosis bronchiectasis. Pediatric Respiratory** review 2000; 1: 6470

55 Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, et al. **Computed tomography of bronchiectasis.** J Comput Assist Tomogr. 1982; 6:437–444

56 Edwards EA, Metcalfe A, Milne DG et al. **Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships**. Pediatric Pulmonology 2003;36:87-93

57 Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, et al. **Bronchiectasis: Accuracy of highresolution CT in the diagnosis of specific disease**. AJR 1999; 173:47-52

58 Ip M, Lam WK, So SY et al**. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to metacholine in bronchiectasis.** Lung 1991;169:43-51.

59 Girodon E, Cazeneuve C, Lebargy F et al**. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis**. Eur J Hum Genet 1997;5: 149-155

60 Bastardo CM, Sonnappa S, Stanojevic S, Navarro A, Lopez PM, Jaffe A, Bush A**: Non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood: longitudinal growth and lung function.** Thorax 2009; 64:246-51

61 Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF**: Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis.** J Pediatr 1994;124:689–693

62 Osman LP, Roughton M, Hodson ME, Pryor JA **Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosis**Thorax 2010;65:196-200

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

64 Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, et al. **Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability**. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:413–.

65 Evan DJ, **Greenstone M.Long-term antibiotics in the management of non-Cf bronchiectasis-do they improve outcome?** Respir Med 2003; 97.851-858

66 Oishi H, Sonada F, Kobayashi S. **Role of IL-8 and inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway disease**. Infection and Immunity 1994:62;4145-4152

67 Yalçın E, Kiper N, Özçelik U. **Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis**. J Clin Pharm Ther 2006;31:49-55

68 Wong-You-Cheong JJ, Leahy BC, Taylor PM, et al. **Airways obstruction and bronchiectasis: correlation with duration of symptoms and extent of bronchiectasis on computed tomography**. Clin Radiol 1992;45:256–259

69 Wilson JF, Decker AM, **the surgical management of childhood bronchiectasis.A review of 96 consecutive pulmonary resection in children with nontuberculous bronchiectais**. Ann Surg 1982; 195:354-363

70 Agasthian T, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC**. Surgical management of bronchiectasis.** Ann Thorac Surg 1996; 62:976–8

71 Puckett JL, George SC. **Partitioned exhaled nitric oxide ton oninvasively assess asthma.** Respir Physiol Neurobiol 2008;163:16677. [Crossref]

72 Suresh V, Minh JD, George SC. **Measurement of IL-13-induced iNOSderived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells.** Am J Respir Cell Mol Biol 2007;37 :97-104. [Crossref]

73 Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. **Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics.** Eur Respir J 1993;6:1368-70

74 Oğuzülgen İK, Türktaş H, Levent E, Erbaş D. **Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksid ölçümü.** Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:259-640

75 Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, et al. **Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma**. Thorax 2002;57:889-96

76 ATS/ERS **Recommendations for Standardized Procedures fort he Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide,** 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:912-30. [Crossref]

77 Baraldi E, Azzolin NM, Dario C, et al. **Effect of atmospheric nitric oxide (NO) on measurements of exhaled NO in asthmatic children.** Pediatr Pulmonol 1998;26:30-4. [Crossref]

78 Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R. **Novel hand-held device for exhaled nitric oxide-analysis in research and clinical applications.** J Clin Monit Comput 2004;18:379-87. [Crossref]

79 Jörres RA. **Modelling Modelling the production of nitric oxide within the human airways**. Eur Respir J 2000;16:555-60.

80 Tsoukias NM, George SC. **A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics.** J Appl Physiol 1998;85:653-66.

81 Jörres RA. **Modelling Modelling the production of nitric oxide within the human airways.** Eur Respir J 2000;16:555-60.

82 Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. **Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation**. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1557-61.

83 Oğuzülgen İK, Türktaş H, Erbaş D. **Stabil Astımda Ekspirasyon Havasındaki Nitrik Oksit Düzeyini Etkileyen Faktörler.** Toraks Dergisi 2002;3:232-5

84 Eiser C, Morse R. **Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood**. Health Technology Assessment, 2001; 5:1-156

85 Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. **The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial**. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:231–237.

86 Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, Silkoff PE, Bisgaard H. **Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years**. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:1130–1136

87 Olin AC, Bake B, Toren K. **Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers.** Chest 2007;131: 1852–1856.

88 R.E. **Black therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countriens.** Am J Clin Nutr, 68 (1998), pp . 476S – 479 S

89 W.H. Nikolaizik , J.O. Wamer **Aetiology of chronic suppurative lung disease**. Arch Dis Child. , 70 (1994),pp. 141-142

90 A.M.Li,S. Sonnappa, C.Lex, et al. **Non-CF brochirctasis:Does knowing the aetioligy lead to changes in management?** Eur Respir J,26(2005),pp. 8-14

91 N.Kapur,I.B.Masters,A.B. **Chang Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis:Clinical features and investigations** , Respir Med, 103 (2009),pp.1681-1687

92 Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. **Exhaled nitric oxide corresponds with Office evaluation of asthma control**. Pediatr Pulmonol. 2003;36(4):283-9

93 Mappa L, Cardinale F, Camodeca R, Tortorella ML, Pietrobelli A, Armenio L, Boner AL. **Exaled nitric oxide and air trapping correlation in asthmatic children**. Allergy. 2005;60(11):1436

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: -0,63 cm, Asılı: 0,63 cm

94 Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, MontiSheehan G, Herbison GP, Taylor DR. **Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response**. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:453–459

95 Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. **The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial**. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:231–237.

96 Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. **Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome.** Eur Respir J 1994;7:1501–1504.

97 Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, Barnes PJ. **Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis**. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1889–93

98 K.W. Tsang, K.C. Tan, P.L. Ho, *et al*. **Exhaled nitric oxide in bronchiectasis: the effects of inhaled corticosteroid therapy Int** J Tuberc .Lung Dis, 8 (11) (2004), pp. 1301–1307

~~2 Lewiston NJ. Bronchiectasis in childhood. Pediatr Clin North Am 1984; 31: 865-878.~~

~~3 Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of noncystic fibrosis pediatric bronchiectasis. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:260-273.~~

~~4 Sethi GR, Batra V. Bronchiectasis: Causes and management. Indian J Pediatr 2000;67:133-139.~~

~~5 Karadag B, Karakoc F, Ersu R, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. Respiration 2005;72:233-238.~~

~~6 Karadağ B, Karakoç F,Kut A, Ersu R, Dağli E. Çocuklarda Kistik Fibrozis Dışı bronşektazi. Klinik Pediatri, 2003;2(1):11-16.~~

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 5,75 nk

Biçimlendirilmiş: Aralık Sonra: 5 nk

Biçimlendirilmiş: Sola, Girinti: Sol: -0,63 cm, Aralık Önce: 12 nk, Sonra: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,45 satır

7- Pınar R. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin kullanımı Sağlıkta Birikim; 2006;1(2):71-76

8- Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, Pra U. Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2010; 35: 787.

9- Luce JM. Bronchiectasis . In: Murray JF, Nudal JA,eds. Textbook of Respiratory medicine.2nd ed.Philadelphia, Pa: WB Saundrs and Co; 1994:1398-1417.

10- Field CE. Bronchiectasis third report on a follow-up study of medical and surgical cases from childhood. Arch Dis Child 1969;44: 551-6.

11- Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. Thorax 2004;59: 324-7.

12- Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. NewZealand national incidence of bronchiectasis—too high‘‘for a developed country. Arch DisChild 2005; 90:737-40.

13. Kapur N, Karadag B. Differences and similarities in non-cystic fibrosis bronchiectasis between developing and affluent countries. Paediatric Respiratory Reviews .article in press ,Available online 26 November 2010

14. Nikolaizik WH, Warner JO. Aetiology of chronic suppurative lung disease. Arch Dis Child 1994; 70:141–2.

15. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A and Jaffe A. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? Eur Respir J 2005; 26: 8–14

16. Santamaria F, Montella S, Pifferi M,et al. A descriptive study of non-cystic fibrosis bronchiectasis in a pediatric population from central and southern Italy. Respiration 2009;77:160–5.

17. Brown MA, Lemen RJ. Bronchiectasis.İn: Chernick V,Boat TF, Kendig El (eds). Kendig's disorders of respiratory tract in children. Philadelphia : WB Saunders company,1998;538-552.

18. Swartz MN.Bronchiectasis.In: Fishman AP,ed. Pulmoanry Disease and Disorders. ed2. New York. McGraw-Hill,1988-1559.

19. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F et al. Ig subclass deficiencies associated with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 650-655.

20. Karadağ B. Bronşektazi.In: Dağli E,ed. Çocuk Göğüs Hastalıkları. s.197-202. Nobel Tıp Kitabevleri , 2007, İstanbul.

21. El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. GASTROENTEROLOGY 2001;121:1294-1299

22. Morehead RS. Bronchiectasis in bone marrow transplantation. Thorax 1997: 52: 392–393

23. Sargent MA, Cairns RA, Murdoch MJ, Nadel HR, Wensley D, Schultz KR. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation: evaluation with high resolution CT. Am J Roentgenol 1995: 164: 693–696

24- Babayigit A, Olmez D, Uzuner N. et al, A neglected problem of developing countries: Noncystic Fibrosis bronchiectasis. Ann Thoracic Med .2009: Jan- March;4(1):21-24

25- Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU,Kendirli SG, Bronchiectasis: Still a problem. Pediatr Pulmonol 2001;32:175-8.

26- Dogru D, Nik-Ain A, Kiper N, et al. Bronchiectasis: The consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms. J TropPediatr 2005;51:362-5

27- İnal A, Karakoc GB,Yılmaz M .Kistik fibroz dışı bronşektazili çocuklarda klinik ve radyolojik özellikler.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009;52:20-24

28- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis .Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6-15

29- King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. International Journal of COPD 2009; 4 411-419

30- Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. Thorax. 1952;7:213-219.

31- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:2645-2653

32- Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, Lode H, Cole PJ. Cells and cytokinesin chronic bronchial infection. Ann N Y Acad Sci. 1994;725:331-345

33- Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, et al. Exhaled H2O2 in steady-state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. Chest 2002;121:81-87

34- Tsang KW, Ho PL, Lam WK, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:723-727

35- Schleimer RP, Benenati SV, Friedman B, et al. Do cytokines play a role inleukocyte recruitment and activation in the lung?. Am Rev Respir Dis1991;143:1169-1174

36- Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. Eur Respir J 1996;9:1913-1922

37. Zheng L, Shum H, Tipoe GL, et al. Macrophages, neutrophils and tumor necrosis factor-a expression in bronchiectatic airways in vivo. Respir Med 2001;95:792-798

38. Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, et al. Immunopathology of experimental bronchiectasis. Am J Respir Cell Mol Biol 1989;1:297-304

39. Silva JR, Jones J, Cole PJ, et al. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. Thorax 1989;44:668-673

40. Stockley RA. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:109-113

41. Sepper R, Kouttinen YT, Ingman T, et al. Presence, activities, and molecular forms of cathepsin G, elastase, alpha 1-antitrypsin, and alpha 1- antichymotrypsin in bronchiectasis. J Clin Immunol 1995;15:27-34

42. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, et al. Pathogen-host interactions in Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1209-1223

43. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. Thorax 1998;53:685-691

44. Ip M, Lauder IJ, Wong WY, et al. Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis. Respiration 1993;60:45-50

45. Watt AP, Brown V, Courtney J, et al. Neutrophil apoptosis proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. Thorax 2004;24.258s(abs)

46. Look DC, Rapp SR, Keller BT, et al. Selective induction of intercellular adhesion molecule-1 by interferon- in human airway epithelial cells. Am J Physiol 1992;263:7987

47. Devalia JL, Campbell AM, Sapsford RJ. Effect of nitrogen dioxide on the synthesis of inflammatory cytokines expressed by human bronchial epithelial cells in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;9:271-278

48. Regamey N, Ochs M, Hilliard TN et al. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 837-43

49. Singleton R, Morris A, Redding G, et al. Bronchiectasis in Alaska Native children : Causes and clinical courses. Pediatr Pulmonol 2000;29:182–7

50. Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. Paediatric bronchiectasis inthe twenty-first century: Experience of a tertiary children's hospitalin NewZealand. J Paediatr Child Health 2003;39: 111–7

51. Karakoç F,Dagli E,Günay İ,et al. The outcome and long-term follow-up of children with bronchiectasis. Eur Respir J 1997;10:338s

52. Dağli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. Pediatric Respiratory review 2000; 1: 6470

53. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, et al. Computed tomography of bronchiectasis. J Comput Assist Tomogr. 1982; 6:437–444

54. Edwards EA, Metcalfe A, Milne DG et al. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships. Pediatric Pulmonology 2003;36:87-93

55. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, et al. Bronchiectasis: Accuracy of highresolution CT in the diagnosis of specific disease. AJR 1999; 173:47-52

56. Ip M, Lam WK, So SY et al. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to metacholine in bronchiectasis. Lung 1991;169:43-51.

57. Girodon E, Cazeneuve C, Lebargy F et al. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. Eur J Hum Genet 1997;5: 149-155

58. Bastardo CM, Sonnappa S, Stanojevic S, Navarro A, Lopez PM, Jaffe A, Bush A: Non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood: longitudinal growth and lung function. Thorax 2009; 64:246-51

59. Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF: Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1994;124:689–693

60. Osman LP, Roughton M, Hodson ME, Pryor JA Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosisThorax 2010;65:196-200

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

62. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:413 .

63. Evan DJ, Greenstone M.Long-term antibiotics in the management of non-Cf bronchiectasis-do they improve outcome? Respir Med 2003; 97.851-858

64. Oishi H, Sonada F, Kobayashi S. Role of IL-8 and inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway disease. Infection and Immunity 1994:62;4145-4152

65. Yalçın E, Kiper N, Özçelik U. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. J Clin Pharm Ther 2006;31:49-55

66. Wong-You-Cheong JJ, Leahy BC, Taylor PM, et al. Airways obstruction and bronchiectasis: correlation with duration of symptoms and extent of bronchiectasis on computed tomography. Clin Radiol 1992;45:256-259

67. Wilson JF, Decker AM, the surgical management of childhood bronchiectasis.A review of 96 consecutive pulmonary resection in children with nontuberculous bronchiectais. Ann Surg 1982; 195:354-363

68. Agasthian T, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC. Surgical management of bronchiectasis. Ann Thorac Surg 1996; 62:976-8

69. Puckett JL, George SC. Partitioned exhaled nitric oxide ton oninvasively assess asthma. Respir Physiol Neurobiol 2008;163:16677. [Crossref]

70. Suresh V, Minh JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOSderived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2007;37 :97-104. [Crossref]

71. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur Respir J 1993;6:1368-70

72. Oğuzülgen İK, Türktaş H, Levent E, Erbaş D. Akut astma atağındaki hastalarda ekshale nitrik oksid ölçümü. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:259-640

73. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, et al. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. Thorax 2002;57:889-96

74. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures fort he Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:912-30. [Crossref]

75. Baraldi E, Azzolin NM, Dario C, et al. Effect of atmospheric nitric oxide (NO) on measurements of exhaled NO in asthmatic children. Pediatr Pulmonol 1998;26:30-4. [Crossref]

76. Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R. Novel hand-held device for exhaled nitric oxide analysis in research and clinical applications. J Clin Monit Comput 2004;18:379-87. [Crossref]

77. Jörres RA. Modelling Modelling the production of nitric oxide within the human airways. Eur Respir J 2000;16:555-60.

78. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. J Appl Physiol 1998;85:653-66.

79. Jörres RA. Modelling Modelling the production of nitric oxide within the human airways. Eur Respir J 2000;16:555-60.

80. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1557-61.

81. Oğuzülgen İK, Türktaş H, Erbaş D. Stabil Astımda Ekspirasyon Havasındaki Nitrik Oksit Düzeyini Etkileyen Faktörler. Toraks Dergisi 2002;3:232-5

82. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. Health Technology Assessment, 2001; 5:1-156

82. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R: Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. Eur Respir J 1997, 10:1754-1760.

83. Shoemark A, Devaraj A, Meister M, Ozerovitch L, Hansell DM, Wilson R: Elevated peripheral airway nitric oxide in bronchiectasis reflects disease severity. Respir Med 2011, 105:885-891.

Biçimlendirilmiş: Sola, Girinti: Sol: -0,63 cm, Aralık Önce: 12 nk, Sonra: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,45 satır

Biçimlendirilmiş: Aralık Önce: 12 nk, Sonra: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,45 satır

84 Horváth I, Loukides S, Wodehouse T, Csiszér E, Cole PJ, Kharitonov SA, Barnes PJ: Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. Thorax 2003, 58:68–72.

85 Zihlif N, Paraskakis E, Lex C, Van de Pohl LA, Bush A: Correlation between cough frequency and airway inflammation in children with primary ciliary dyskinesia. Pediatr Pulmonol 2005, 39:551–557

86 Grasemann H, Michler E, Wallot M, Ratjen F: Decreased concentration of exhaled nitric oxide (NO) in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1997, 24:173–177.

87 Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. Exhaled nitric oxide corresponds with Office evaluation of asthma control. Pediatr Pulmonol. 2003;36(4):283-9

88 Mappa L, Cardinale F, Camodeca R, Tortorella ML, Pietrobelli A, Armenio L, Boner AL. Exaled nitric oxide and air trapping correlation in asthmatic children. Allergy. 2005;60(11):1436-9

89 Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, MontiSheehan G, Herbison GP, Taylor DR. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:453–459

90 Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:231–237.

91 - Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, Silkoff PE, Bisgaard H. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:1130–1136

92 Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. Chest 2007;131: 1852–1856.

93 Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. Eur Respir J 1994;7:1501–1504.

94 Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, Barnes PJ. …. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med …..1995;151:1889–93

95 K.W. Tsang, K.C. Tan, P.L. Ho, *et al.*

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Aralık Önce: 12 nk, Sonra: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,45 satır

Biçimlendirilmiş: Aralık Önce: 12 nk, Sonra: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,45 satır

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, Aralık Önce: 12 nk, Sonra: 6 nk, Satır aralığı: Birden çok 1,45

~~.Exhaled nitric oxide in bronchiectasis: the effects of inhaled corticosteroid therapy Int J Tuberc .Lung Dis, 8 (11) (2004), pp. 1301–1307~~

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Metin 1

EK-1

BRONŞEKTAZİ HASTA FORMU

Ad-Soyad: Çalışma Tarihi:

Doğum Tarihi:

Yaş: Telefon No 1:

Cinsiyet: Telefon No 2:

Protokol No:

Başvuru Tarihi:

Şikayetlerin Başlama Yaşı:

Evde sigara içen var mı : Tanı Yaşı : Takip Senesi:

MİKROBİYOLOJİK İNCELEME
Son balgam kültürü sonucu /tarih:

Pseudomonas:	**Var** ○	**Yok** ○	**Sıklık:**
S. aureus	**Var** ○	**Yok** ○	**Sıklık:**
H. influenzae	**Var** ○	**Yok** ○	**Sıklık:**
S.pneumoniae	**Var** ○	**Yok** ○	**Sıklık:**

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ:

FEV_1: **FVC:** **FEV1/FVC :** **PEF:** **PEF_{25-75}:**

$RFEV_1$: **RFVC:** **RFEV1/RFVC:** **RPEF:** **$RPEF_{25-75}$:**

HRCT: **lokalizasyon:**

Altta Yatan Nedeni :

Yıllık Antibiyotik Alma Sayısı :

Yıllık Hastanede yatış sayısı :

Kullandığı ilaçlar :

Ter testi :

FE-NO düzeyi :

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla, Girinti: Sol: -0,3 cm, Aralık Sonra: 2,8 satır, Satır aralığı: Birden çok 1,56 satır

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

"Bronşektazili çocuklarda Exhale nitrik oksitin etiyolojideki yeri **"**

BİLGİLENDİRME FORMU

Bronşektazi konjenital veya edinsel nedenler sonucunda oluşan bir hastalıktır (post-enfeksiyöz, primer siliyer diskinezi, kistik fibrozis vs**.).** Bronşektazi bronş duvarlarındaki yapısal bozukluk sonucu meydana gelir ve bir veya daha fazla bronşta anormal kronik değişikliklerle sonuçlanır. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik öksürük ve sık balgam çıkarma gibi semptomları bulunmaktadır. Kistik fibrozis dışındaki bronşektazi hastalarının yaklaşık yarısında etyoloji tespit edilememektedir**.** Postenfeksiyöz nedenler, immün yetmezlikler, primer siliyer diskinezi saptanan nedenler arasında yer almaktadır.

Bronşektazi hastalarında yapılan çalışmalarda FE-NO düzeyi yüksek ölçülmüştür.Son yıllarda FE-'nun özellikle primer siliyer diskinezi için tanıda önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir.Ancak diğer etyolojik nedenler ile FE-NO arasındaki ilişki ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.Çalışmamızda bronşektazili çocuklarda altta yatan diğer etiyolojik nedenler ve hastanın klinik durumu ile FE-NO arasındaki ilişkiyi göstermeyi hedefledik.

-Adı-Soyadı: Araştırmacı :Dr. Taner Adıgüzel

İmza:

Tarih:

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

"Bronşektazili çocuklarda Exhale nitrik oksit'in etiyolojideki yeri"

Onay Formu

Bilgilendirme formu okudum ve bu çalışmaya katılmayı ve çalışma sonuçlarının bilimsel ortamda yayın,sunu ve tez olarak kullanılmasını kabul ediyorum.

Adı –Soyadı : **Araştırmacı**

Veli Adı-Soyadı -imza : **Dr.Taner adıgüzel**

EK-3

90

Biçimlendirilmiş: Sola, Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Sağ: 0 cm