

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANSLI HASTALARDA
GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül SİYAH

TEZ DANIŞMANI

Şef. Doç. Dr. Mustafa BAK

2008-İZMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

| | |
|------------------------|-----------|
| ÖNSÖZ | II |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 33 |
| BULGULAR | 36 |
| TARTIŞMA | 53 |
| SONUÇLAR | 63 |
| ÖZET | 70 |
| KAYNAKLAR | 72 |

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkıları olan klinik şeflerim sayın Doç.Dr. Füsun Atlıhan'a, sayın Dr. Şükrü Çangar'a, sayın Dr. Aysel Aydoğan'a, sayın Doç.Dr. Mustafa Bak'a, sayın Doç.Dr. Ceyhun Dizdarer'e, sayın Doç.Dr. Canan Vergin'e ve tüm şef yardımcıları ile başasistanlara içtenlikle teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini aldığım klinik şef yardımcısı sayın Doç.Dr. Demet Can'a ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle Dr. Meral Torun Bayram'a, Dr. Derya Özmen'e, Dr. Hilal Koç'a teşekkür ederim.

Tüm eğitim sürem boyunca bana her zaman destek veren annem, babam ve ablama teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam süresince bana her türlü manevi desteği sağlayan Onur Bilgin'e teşekkür ederim.

Dr. Betül SİYAH

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hışıltı, tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir. Uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Üç yaş altındaki çocuklarda üç veya daha fazla hışıltı atağı olması yineleyen hışıltı, bir atağın dört haftadan uzun sürmesi ise persistan hışıltı olarak tariflenmektedir (4). Çocukluk çağında tekrarlayan veya sürekli devam eden hışıltılı solunum, çoğu zaman reaktif hava yolu hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Bronşiolitis obliterans (BO) özellikle adenovirus, mycoplasma, kızamık ve influenza'nın yol açtığı alt solunum yolu infeksiyonları sonrasında gelişen klinikte kronik hava yolu obstrüksiyonu bulguları ile giden bir hastalıktır. Histolojik olarak, bu hastalarda hava yollarının hafif inflamasyonundan, bronş ve bronşioollerin fibrotik granülasyon dokusu ile tam olarak tıkanmasına kadar değişen bulgular vardır (103). Hastalarda alt solunum yolu infeksiyonu sonrasında altı haftadan fazla devam eden öksürük, solunum sıkıntısı, takipne ve hışıltı vardır (78,98). Erken tanı konulan hastalarda kesin yararı kanıtlanmasa da steroid tedavisine hemen başlanmalıdır.

Çocuklarda BO'ya sıklıkla respiratuar infeksiyonlar sırasında gelişen hasarlanma neden olur. Bir teoriye göre herhangi bir ilk havayolu infeksiyonu potansiyel olarak BO'a neden olabilir; çünkü en sık BO yapan hastalık akut viral bronşiolittir (78,89). Yayınlar akut viral bronşiolit sonrası postinfeksiyöz BO gelişmesinin %1 olduğunu belirtmektedir (89). Akut viral bronşiolit, infantlarda alt havayolunu etkileyen en sık viral infeksiyon olup hayatın ilk yılında çocukların %10'undan daha fazlasını etkiler (90). Bu nedenle pediatrik popülasyonda viral bronşiolitler ve postinfeksiyöz BO önemli bir yere sahiptir.

Son yıllarda gastroözofageal reflü (GÖR)'nün alt ve üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi üzerinde dikkatle durulmaktadır. Gastrik içeriğin distal özofagusta sınırlı kalmayıp, üst solunum yolları ile ilgili tüm boşluklara ulaşması ve burada yaptığı inflamasyon ile infeksiyona zemin hazırlaması sıklıkla gösterilmektedir (34). Çocuk ve erişkin yaş grubunda gastrik ve orofarengeal içeriklerin rekürren olarak pulmoner aspirasyonu BO ihtimalini artırıcı faktördür. Bu ilişki literatürde genelde ihmal edilmiştir. Hardy ve arkadaşlarının yayınladığına göre 19 pediatrik BO hastası içinde 4 tanesi ispatlanmış ve şüpheli gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'dir.

Gastroözofageal reflüsü olan hastalarda tekrarlayan aspirasyonlar kimyasal ve infeksiyöz hasara yol açabilmektedir. Ancak BO'lu hastalarda gastroözofageal reflü

genellikle kronik akciğer hastalığı gelişiminden sonra saptandığı için BO gelişimde rolünün olmadığı düşünülmektedir (103). BO tanısı konulan her hastada sekonder GÖRH gelişme ihtimali olduğundan GÖRH yönünden semptomları dikkatle incelenmeli ve tetkik edilmelidir. Aynı şekilde GÖRH tanısı ile izlenen hastalarda da GÖRH'e sekonder bronşiolitis obliterans olacağı akılda bulundurulmalı şikayetler ile orantısız radyolojik bulgular varlığında mutlaka BO yönünden hasta taranmalıdır.

Çalışmamızın amacı son yıllarda daha sık karşılaştığımız postinfeksiyöz bronşiolitis obliteranslı hastalarda gastroözofagealreflü hastalığının yerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Akciğerler, ilk ayın sonuna doğru ön bağırsaktaki ventral laringotrakeal divertikülden gelişir. Akciğer tomurcukları primitif plevral kavitelerin mezenkimi içine, laterale doğru proliferer olurlar. Prenatal erken postnatal yaşam boyunca bronşlar bölünürler; yedinci aydan sonra terminal bronşlar, kapiller endotelle ilişkili küboid epitel yerine skuamöz epitelle döşeli primitif alveoller haline gelirler. Bunların gaz değişimi ve bazı alveol hücrelerin doğumdan sonra ekspansiyonunu kolaylaştıran fosfolipid yapısında surfaktan salgılama yetenekleri vardır(1).

Anatomik yapıları gereği trakea ve ana bronşlar, çaplarının 320 derecelik kısmını kaplayan kıkırdak halkalar tarafından desteklenir. Lob bronşlarının ötesinde havayollarının kıkırdak desteği devamlı değildir ve daha periferdeki havayolları tümüyle akciğer parankiminde oluşan elastik güçler tarafından desteklenir.

Sağ akciğer normal koşullarda üç loba (üst, orta, alt) sahiptir ve total akciğer volümünün %55'ini oluşturur. Sol akciğer normal koşullarda iki lobludur. Sol üst lobun bir inferior bölümü (lingula) vardır ve bu sağ taraftaki orta lobun karşılığıdır.

Akciğerin en önemli fonksiyonu kan ve atmosfer arasında oksijen ve karbondioksit değişimini sağlamaktır. Bu fonksiyona etki eden faktörler, havayollarının anatomisi ve mekaniği, göğüs kafesi ve solunum kaslarının mekaniği, alveol yüzeyinin yapısı, dolaşım ve ventilasyonun nöromusküler kontrolünü yapan santral mekanizmadır (2).

Trakea ve bronş çeperlerinin her yanında kıkırdak plaklar bulunmaz, çeperler başlıca düz kaslardan oluşur. Bronşiol çeperleri ise hemen hemen tamamen düz kaslardan ibarettir. Ancak terminal bronşiol adı verilen son bölümlerinde çok az düz kas lifi bulunmaktadır. Bir çok obstrüktif akciğer hastalığında, bizzat bu düz kasların aşırı kasılmasıyla bronşioler daralır.

Burundan terminal bronşiyollere kadar bütün solunum yolları, yüzeyi örten müsin tabakası ile nemli tutulur. Bu tabaka goblet hücrelerinden ve submukozadaki küçük bezlerden mukus sekrete edilerek oluşturulur. Mukus, inspiyum havasındaki küçük partikülleri tutarak alveollere girmelerini engeller. Hava yollarında silli epitel hakimdir. Alt solunum yollarındaki silyalar yukarı doğru, burundakiler ise aşağı doğru vurum yaparlar. Bu sürekli çarpmalar mukusu, yaklaşık 1 cm/dk hızla farinkse doğru hareket ettirir. Daha sonra mukus ve içinde tutulmuş olan partiküller ya tutulur ya da öksürük

refleksi ile dışarı atılır. Terminal bronşiyollerde yer alan klara hücreleri ise, glikoproteinler salgılayarak epitel üzerinde koruyucu tabaka oluşturur. Böylece solunan havadaki toksinler parçalanmakta, bronş epitelinin rejenerasyonu sağlanmakta ve surfaktan benzeri bir madde salgılanarak yüzey gerilimi azaltılmaktadır (3). Akciğerin savunma mekanizmalarını başlıca öksürük refleksi, mukosilyer aktivite, alveolar makrofajların fagositoz yetenekleri, sekretuar IgA ile virus ve toksinlerin nötralizasyonu oluşturmaktadır.

2.1. HIŞILTI

Hışiltı; küçük hava yollarında daralmayı gösteren çoğunlukla ekspiratuvar, nadiren inspiryumda da duyulan, genellikle ekspiryumda uzamanın da eşlik ettiği ve dışarıdan işitilebilen ince ışığa benzer müzikal bir sestir. Havanın, obstrüktif hava yollarında yaptığı türbulans ve hava yolu çeperinde oluşturduğu titreşime bağlı olarak gelişir. Genellikle alt solunum yolunda oluşan inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödemin hava yollarını daraltmasıyla ortaya çıkar.

Hışiltı, solunum yollarındaki kısmi obstrüksiyonun en önemli semptomu ve klinik bulgusudur. Sadece küçük çocuklarda değil her yaşta görülebilmektedir. Küçük çocuklarda daha sık görülmesinin nedenleri arasında periferik hava yolu direncinin yüksek olması, elastikiyet basıncının az olması, hava yollarının erken kapanması, kollateral vibrasyonun az olması, diyaframın çabuk yorulması ve immun sistemin tam olarak olgunlaşmamış olması yer alır. Okul öncesi dönemde hışiltı karşımıza tek bir atak şeklinde, persistan veya rekürren formlarda çıkabilir. İki yaş altındaki çocuklarda 3 veya daha fazla hışiltı atağı olması (rekürren hışiltı) ya da bir atağın 4 haftadan uzun sürmesi (persistan hışiltı) ileri tetkiklerin yapılmasını gerektirir (4).

Rekürren ve persistan hışiltı nedenleri içinde astım, reaktif hava yolu hastalığı, kistik fibrozis, bronşiyolitis obliterans, yabancı cisim aspirasyonları, immun yetmezlikler, primer silyer diskinezi, bronkopulmoner displazi, aspirasyon sendromları, havayolu basısı, konjenital anomaliler ve infeksiyonlar gibi pek çok neden yer almaktadır.

Beş yaşa kadar olan çocuklarda, periferik hava yolları total solunum yolları rezistansının ortalama %50'sini oluşturur. Aynı zamanda akciğer kompliyansı ve elastik recoil basıncı da azalmıştır. Bu nedenle başta bronşiolitler olmak üzere küçük hava yollarını etkileyen hastalıklarda kolaylıkla periferik hava yolu obstrüksiyonu oluşur.

Ayrıca havayolu kompliyansının az olması, hava yollarının açık kalmasını sağlayan elastinin eksik olması bronşların daha kolay kollabe olmasına neden olur. Bu durum solunum işini artırır, persistan hışıltı ve atelektaziye neden olur (5). Süt çocuklarında kollateral ventilasyonun olmaması da atelektaziye yatkınlık sağlar.

Hava yolu obstrüksiyonunun bulguları tıkanan bölgeye göre değişir. Süt çocuklarında meme veya biberonla beslenme dönemlerinde hava yolu tıkanıklıklarına daha sık rastlanmaktadır. Çünkü küçük bebekler burun solunumu yaparlar, ancak burun tıkanıklığı olduğunda oral yoldan solunum yaparlar, bu hırıltı ve kaba sesler anne tarafından hışıltı olarak nitelendirilebilir. Alt solunum yolunda tıkanıklık olan süt çocuğunda beslenme sırasında solunum işi artar ve dispne görülebilir. Çocuk çabuk yorulur emmeyi bırakır. Ailesi tarafından bu durum beslenme güçlüğü olarak algılanabilir. Nazal obstrüksiyondan farklı olarak orta ve küçük hava yollarında gelişen bir tıkanıklık durumunda hışıltıya öksürük eşlik etmektedir (5,6). Bebeklikte küçük hava yollarının çapı düşüktür ve alveol sayıları erişkindekinin ancak yarısı kadardır. Özellikle 2-3 yaşlarında alveol sayısında ve küçük hava yollarının sayısında hızlı bir artış olur. Bu nedenle hışıltı, çocuk büyüdükçe azalan bir durumdur.

2.1.1.Hışıltı fenotipleri

Okul öncesi yaş grubunda farklı fenotiplerin tanımlanmasını sağlayan ilk kohort çalışma, Martinez FD ve arkadaşları tarafından 1980 ve 1984 yılları arasında yapılmıştır (7). Bu çalışmada, 1246 yenidoğan 6 yaşına kadar izlenmiş, çalışma sonunda hışıltı fenotipleri; geçici erken hışıltı, geç başlangıçlı hışıltı, persistan hışıltı şeklinde gruplandırılmıştır (Tablo 1). Klinik pratikte bu fenotipler arasında her zaman tam olarak ayırım yapılamayabilir. Ya da fenotipler arasında üst üste binme ve birbirine geçişler olabilir. Ancak hayatın ilk yıllarında astım ortaya çıktıktan sonra, hasta remisyona girinceye kadar uygun kontrolü sağlayacak hedeflerin belirlenebilmesi için çok zor da olsa bu ayırım yapılmaya çalışılmalıdır (8,9).

Tablo 1- Hışıltı Fenotipleri

| | Erken - Geçici | Geç | Persistan |
|------------------------|--|------------|---|
| Başlangıç | İlk üç yaş | 3-6 yaş | İlk üç yaş |
| Risk faktörleri | Hamilelikte sigara Genetik yatkınlık Dar solunum yolları | Atopi yok | Atopik yapı Maternal astım Egzema |

| | Erken - Geçici | Geç | Persistan |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Solunum fonksiyonları | Başlangıçta bozuk | 6 yaşına kadar iyi | Başlangıçta iyi |
| Tetiği çeken faktörler | Viral infeksiyonlar | Havayolu tonusu kontrolü bozuk | Viral infeksiyonlar |
| Bronş hiperreaktivitesi | Yok | Başlangıçta var | Var |
| Prognoz | 6 yaşında asemptomatik | 11 yaşında %34 semptomatik | 11 yaşında %84 semptomatik |

2.1.2.Hışiltı Etyolojisi

Her yaşta farklı etyolojik etkenlerle akut, persistan veya rekürren hışiltı ortaya çıkabilir. Süt çocuğu döneminde görülen hışiltı nedenleri Tablo 2’de sıralanmıştır.

Tablo 2- Süt Çocukluğu Döneminde Hışiltı Etyolojisi

1. Konjenital anomaliler; Trakeo-bronşial anomaliler
Vasküler anomaliler
Mediastinal etkenler
2. Kardiopatiler
3. Kistik fibrozis
4. Tüberküloz
5. Viral infeksiyonlar; Respiratuar sentitial virus (RSV)
Parainfluenza tip 3 (PIV)
İnfluenza virusu
Adeno virus
6. Reaktif havayolu hastalığı ve astım
7. Hipokalsemi
8. Bronkopulmoner displazi.
9. İmmun yetmezlikler
10. Aspirasyonlar; Gastroözefageal reflü
Faringeal inkoordinasyon
Trakeoözofageal fistül
Laringo trakeo özofageal yarık

2.1.2.1 Konjenital Anomaliler

Trakeal bronkus, konjenital lobar amfizem, kistik adenomatoid malformasyon, bronkojenik kist gibi alt solunum yolu anomalileri nadir hışıltı nedenleri arasındadır. Tanıda toraks BT ve bronkoskopi yardımcıdır. Diyafragmatik herni de, yenidoğan döneminde hışıltı nedeni olabilir. Akciğer grafileri ve baryumlu grafiler tanı koydurur (10).

Anormal innominate arter, vasküler halka ve endobronşial kitlelerin trakea üstünde oluşturduğu kısmi obstrüksiyona bağlı nedenler havayolu basısına bağlı hışıltı etiolojisinde yer almaktadır.

Genellikle kronik havayolu basısı; irritasyon, öksürük ve hışıltıya sebep olur. Havayolu duvar zayıflığı, laringomalazi, trakeomalazi, subglottik hemanjiom havayolu basısının diğer nedenleridir. Şikâyetler doğumdan itibaren.

2.1.2.2. Kardiyopatiler

Konjenital Kalp Hastalıkları:

Konjenital kalp hastalıkları, interstisyel ödem nedeni ile havayolu daralmasına neden olurlar. Bu grupta sıklıkla VSD, ASD, kortiatrium, hipoplastik sol kalp sendromu, çift çıkışlı arkus aorta sayılabilir. İyi bir fizik bakıda kardiyopatiye ait üfürümlerin saptanması, EKG ve ekokardiografi bulguları ile tanıya gidilebilir.

Konjestif Kalp Yetmezliği:

Kardiyomegali, taşikardi, gallop ritmi, soğuk ekstremiteler, pulsus paradoksus veya pulsus alternans, büyüme geriliği ve terleme ile giden bozulmuş miyokard fonksiyonuna bağlı gelişen pek çok hastalığın seyrinde ortaya çıkan bir durumdur. Gelişen pulmoner konjesyona bağlı olarak takipne, hışıltı, raller, siyanoz, dispne ve öksürük görülebilir.

2.1.2.3. Kistik Fibrozis

Başlıca solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Türkiye'deki insidansı 1/3000 olarak bildirilmiştir (11). Hastaların çoğu bebeklik döneminde tekrarlayan, tedaviye dirençli ya da ilerleyici solunum yolu infeksiyonlarına ait semptomlar ve büyüme geriliği ile başvurmaktadır. Hastaların ilk tanısı genellikle bronşiyolit olmaktadır. Öksürük, hışıltı, artmış solunum sayısı, retraksiyon gibi semptomlar hayatın ilk dönemlerinden itibaren görülebilir. Akciğer grafilerinde saptanan, özellikle sağ üst lobu tutan segmental ya da lobar atelektazi, kistik

fibrozisi düşündürmektedir (12). Tanı, terde klor konsantrasyonunun ölçümü (ter testi) ile konulmaktadır. Terde klor miktarının 60 mmol/l'den fazla olması ya da terde Na/Cl oranının birden büyük olması kistik fibrozisi düşündürmektedir.

2.1.2.4. Tüberküloz

Dünyadaki ölümlerin önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Çocuklarda infeksiyon, ağır şekilde infekte olmuş solunum yolu salgılarından kaynaklanan kontamine olmuş solunum damlacıklarının solunması ile oluşur. Tedavi görmemiş, aktif, kaviteli, balgam bulgusu pozitif hastalıklı kişi ile uzun süre yakın temas içinde olmak, infeksiyonla sonuçlanabilir. Primer pulmoner TB, çocuklarda semptom vermeyen bir hastalıktır. Gecikmiş aşırı duyarlılık gelişiminden sonra halsizlik, ateş görülebilir. Hiler lenfadenopatiye bağlı gelişen bronş ve trakea basısı nedeniyle hışıltı oluşmaktadır. İlk 5 yaşına kadar hematogen yayılım olasılığının yüksek olması nedeniyle, akciğer dışı TB görülmesi erişkine göre daha fazladır. Açlık mide suyunda basil sayısı az olduğundan bakteriyolojik tanı oranı %30-50'dir (13). Tanı için semptomlar, temas öyküsü, risk faktörlerinin sorgulanması (immün yetmezlik, kronik hastalık, beslenme bozukluğu ve malignite), fizik bakı bulguları, tüberkülin cilt testi, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular değerlendirilir.

2.1.2.5. Viral İnfeksiyonlar

Erken çocukluk döneminde yineleyen hışıltı etyolojisine bakıldığında süt çocukluğu döneminde geçirilen viral alt solunum yolu infeksiyonları ve buna bağlı olarak gelişen hava yolu hiperreaktivitesi geniş bir yer tutmaktadır. Süt çocukluğu döneminde geçirilen viral alt solunum yolu infeksiyonu etkenleri arasında, RSV birinci sırayı almaktadır. Olguların %50-90'ından sorumludur. Daha az oranda Parainfluenza (PIV) ve Adenoviruslar, daha büyük çocuklarda ise Rinoviruslar da etkilidir (14,15). Yapılan çalışmalarda ağır bronşiolit nedeni ile yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaların yaklaşık yarısında RSV izole edilmiş, bunlardan yarısından fazlasında ileri dönemlerde astım geliştiği görülmüştür (16).

RSV'ye bağlı bronşiolit, 2 yaş altı çocukların %6-10'unu etkilemektedir. Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir. Erkek çocuklarında solunum yollarının çapının, akciğer hacmine oranının kızlara göre daha dar olması, daha sık görülme nedenini açıklayabilir (14,15).

Bronşiyolitte patolojik değişiklikler, gaz değişimi bozuklukları ile birlikte ve hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır. RSV bronşioliti nedeni ile hastaneye yatırılan süt çocuklarında yapılan bir çalışmada tümünde, uzamış ve orta derecede hipoksi saptanmıştır. Hipoksinin altında yatan mekanizma, havayolu obstrüksiyonu ve atelektazisi ile sonuçlanan alveoler ventilasyon ve kapiller perfüzyonun uyumsuzluğudur (17). Bronşiyolitte görülen havayolu obstrüksiyonunun diğer bir nedeni, düz kas kontraksiyonudur. Bunun yanı sıra adrenerjik ve kolinerjik sistemlerin anormalliği, noradrenerjik-nonkolonerjik yollar ile gelişen anormal noral kontrol, RSV enfeksiyonu sonrası gelişen bronşial hiperreaktiviteyi açıklamaktadır. Bu sistemin kimyasal mediatörleri nöropeptidlerdir. Supstans P, taşikininler, kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptidler bronşial obstrüksiyona yol açar (18).

RSV'nin neden olduğu alt solunum enfeksiyonuna sekonder reaktif havayolu hastalığı gelişmesi görüşü epidemiyolojik bir öngörüdür. Nöroimmün etkilenme, hücrel ve moleküler mekanizmalar, remodeling, enfeksiyonlar sonrası gelişen havayolu disfonksiyonunu açıklamaktadır (19). İlk RSV bronşiyolit atağında RSV spesifik IgE yüksek olan bebekler ve/veya ailede astım olan bebeklerde tekrarlayan hışıltı daha sık görülmüştür (20,21). Total serum IgE ve periferik kan eozinofil sayılarının rekürrensler için prediktif değerinin olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (22,23).

Küçük çocuklarda viral enfeksiyonlar, erişkinlere göre daha fazladır. Bu enfeksiyonlar, immunolojik olarak viral antijenlere karşı duyarlılığı olmayan bireylerde genellikle hafif seyrederken, hipersensitivite ve ek olarak havayolu reaktivitesi (atopi, ailede astım öyküsü, maternal ya da pasif sigara içiciliği gibi nedenlerden dolayı konjenital olarak havayollarının küçük olması) olanlarda hem şiddetli seyrederek hem de tekrarlayan hışıltı ataklarına yol açar.

2.1.2.6. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD), respiratuar distres sendromu (RDS), mekonyum aspirasyon sendromu ve konjenital kalp hastalığı sonrası görülebilmektedir. Etiyolojide ayrıca oksijen toksisitesi, enfeksiyonlar, PDA, akciğer ödemi, hava kaçakları, aşırı sıvı yüklenmesi ve solunum yolu direncinin artması da yer almaktadır. BPD, genellikle RDS semptom ve bulgularının düzelmemesi ve uzaması olarak karşımıza çıkar. Hasta ventilatörden ayrılamaz veya dispne, takipne, çekilmeleri devam eder ve oksijen ihtiyacı gösterirler. BPD'nin mortalitesi %11–73 arasında değişmektedir (24).

2.1.2.7. İmmun Yetmezlikler

İmmun yetmezlikler, tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlarına yol açtığı için hışıltı etyolojisinde rol oynar. Vucudun infeksiyon etkenlerine karşı oluşturduğu savunma sistemleri arasında, humoral bağışıklık önemle bir yer tutmaktadır. Humoral bağışıklığın major bileşenleri immunglobulinlerdir. İmmunglobulinler antijenlere özgün biçimde yapışarak onu etkisizleştirirler. Fagositozu artıracak şekilde antijeni opsonize ederler ya da kompleman sistemini aktive ederek proteinin sitolizini sağlarlar. İmmunglobulinlerin 5 izotipi bulunmaktadır (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE). İmmunglobulin yapımında B hücreler görev alır. B hücrelerinin yokluğuna, anormal T hücresi farklılaşmasına ya da anormal T hücresi işlevine bağlı B hücre yetersizlikleri görülür. Anormal B hücresi işlevinde tekrarlayan sinopulmoner ve kapsüllü bakterilere bağlı infeksiyonlara yatkınlık artar. Öner ve ark. yaptıkları çalışmada, rekürren hışıltılı çocuklarda serum immunglobulinlerini ve IgG subgruplarını incelemişler; 9 ay – 2 yaş arası hasta grubunda IgG4 düzeylerinin, 2–6 yaş grubunda ise IgG3 ve IgG4 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamışlardır (25). Sonuç olarak IgG3 ve/veya IgG4 düzeylerinde düşüklük olması rekürren hışıltının patogenezinde rol oynayabilmektedir.

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi; yaşamın ilk 3–7 ayında immunglobulin değerlerinde geçici bir düşme ile karakterize olan bir durumdur. Genellikle 18–36 aylarda normal düzeylere ulaşır. Bu dönemler içinde sinopulmoner infeksiyon dolayısıyla hışıltı insidansı fazla olmaktadır (26).

2.1.2.8. Aspirasyonlar

Laringofaringeal Reflü

Reflü ve laringeal bozukluklar arasındaki ilişki, ilk kez 1968 yılında Cherry ve Marguiles tarafından larinksin kontakt ülserli hastalarında tespit edilmiştir (27). Gastroözofageal ve laringofaringeal reflüyü önlemede, alt ve üst özofageal sfinkter mekanizmaları, özofagusun motor fonksiyonu, asit temizleme işlemi ve özofagus mukozasının direnci gibi birçok bariyer etkilidir (28). Ses kısıklığı ve posterior larenjit bulgusu olan hastalarda FLR atağı gösterilmiştir (29).

Yabancı Cisim Aspirasyonları

Hastaların çoğu 4 yaş altı çocuklardır. Tek taraflı solunum seslerinin alınmaması, hışıltı, stridor ve hemoptizi görülebilir. Sürekli stridor ya da hışıltı bulunan küçük

çocukların ayırıcı tanısında özellikle disfaji ilişkili olduğunda özofagus içinde yabancı cisim de düşünölmelidir.

2.2. GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ

Özofagus sindirim yolunun ilk organıdır. Ağızdaki materyali mideye ileten, önü-arkası düz, içi boş bir tüp organdır. Bu basit görölen görev, bir çok kompleks mekanizma ile başarıyla yapılmaktadır. Taşıyıcılık görevi nedeni ile birçok potansiyel toksik maddeye maruz kalmaktadır. Hiper-hiposmolar maddeler, sıcak-soğuk içecekler, ilaçlar, asit veya alkali olabilen gastrik veya duodenal içerik, alkol ve sigara dumanı toksik maddelere örnek olarak verilebilir. Özafagus, bütönlüğünü bozucu bu fiziksel ve kimyasal etkenlere rağmen fizyolojik defans mekanizmaları sayesinde çoğu insanda sağlıklı ve fonksiyonel olarak kalır. Özafagus fonksiyonunun bütönlüğünü bozan en büyük neden gastroözofageal reflü (GÖR)'dür. GÖR oluştuğunda defans mekanizmaları yetersiz kalarak özofagus hasarı oluşmaktadır.

Gastroözofageal reflü; gastrik içeriğın istemsiz olarak özofagusa hareketidir. Sağlıklı süt çocuklarında, çocuklarda ve erişkinlerde gün boyunca fizyolojik olarak oluşabilmektedir. Bu kaçışlar genellikle kısa süreli ve asemptomatiktir, gastrik içerik distal özofagustan daha yukarı yayılmamaktadır. Gastrik içeriğın özofagusa kaçışı çocukta semptomaya yol açıyor, yaşam kalitesini etkiliyor ve patolojik sekel bırakıyorsa gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanmaktadır (30). GÖRH özofagusun en sık görölen hastalığı olduğü gibi çocukluk çağı hastalıkları içinde de sık görölen hastalıklar içindedir (31). Her ne kadar mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa bile genetik, çevresel (sigara, diyet), anatomik, hormonal ve nörojenik olaylarla ilgili olduğü gösterilmiştir (32).

Son yıllarda GÖR'ün çoğü üst solunum yolu hastalıklarında risk faktörü olduğü dikkati çekmektedir (33). GÖR'ün orta kulak iltihabı, sinüzit, lenfoid hiperplazi, horlama, larengeal ödem ve nodüllerle ilişkili olduğü gösterilmiştir (34). Reflünün tanınması ve tedavisi ile bu grup çocuklarda uygulanacak invaziv işlemler en aza indirilebilecektir. Faringolaringeal reflü (FLR) son yıllarda tanımlanan klinik bir durumdur. Gastroözofageal reflünün tersine FLR'de gastrik içerik üst özofageal sfinkteri de aşarak farinks içine ulaşmakta, farinks ve larinkste asite bağılı hasar oluşturmaktadır.

Gastroözofageal reflü hastalığının altın standart kabul edilen tanı yönteminin olmaması, insidans ve prevalans verilerinin yetersiz olması; patolojik ve fizyolojik reflü arasında kesin ayırım yapmayı zorlaştırmaktadır. Çocuklarda GÖRH prevalansının %1-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (30). Trakeaözofagiyaal fistül, nörolojik bozukluk, oral motor disfaji gibi bazı durumlarda insidans, %70'e yükselebilmektedir (35).

Gastroözofageal reflüyü sınırlamak ve reflünün tetiklediği özofagus hasarını en aza indirmek için üç temel bariyer vardır (32):

1. Antireflü bariyer: Alt özofagiyaal sfinkter, diafragmaatik krus ve his açısını içermektedir. Bu bariyerler reflünün volümünü ve sıklığını sınırlamaktadır.

2. Özofagusun temizlenme mekanizması: Özofagus epitel ve lümen içindeki içerik arasındaki temas etme süresini sınırlamaktadır. Yerçekimi ve özofageal peristaltizm özofagiyaal lümeden maddelerin atılımını sağlarken, tükürük ve özofagiyaal sekresyonlar asiti nötralize etmektedir.

3. Doku veya özofagiyaal mukozal direnç: Özofagus temizlenmesinin bozulduğu uyku, motilite hastalıkları gibi asitle temas süresi uzadığı durumlarda etkilidir.

Bu mekanizmaların herhangi birindeki bir bozukluk olması GÖRH gelişimi için risk faktörü kabul edilmektedir.

2.2.1. Patofizyoloji

Cohen ve Haris ilk kez 1971 yılında GÖR'nün etiyolojisinde temel defektin alt özofagiyaal sfinkterde olduğunu bildirmişlerdir (36). Alt özofagiyaal sfinkter fonksiyonel bir bariyerdir ve mide ve özofagustan daha büyük intraluminal basınçlı bir zon olarak görülmektedir. Erişkinlerde bu yüksek basınçlı zon, 3-6 cm olup basıncı yaklaşık 20mmHg'dır. Basıncın 6 mmHg'dan daha az olması GÖR riski taşımaktadır (37). Süt çocuklarında uzunluk yalnızca birkaç milimetredir. Dodds ve ark. ilk kez geçici AÖS gevşemesi fenomeni tanımlamışlardır. (TLESRs) (38). Böylece defektif AÖS yerine AÖS'de fonksiyon bozukluğu tanımına yer verilmiştir. Yükselmiş intraabdominal basınçla ilgisi olmayan gastrik distansiyon, AÖS basıncında azalmaya veya düzensiz geçici gevşemelere neden olur. Bu cevapların vagal reflekslerle ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Gastrik fundusdaki mekano reseptörlerin uyarılması veya gastrik fundusun gerilmesi, TLESRs ile sonuçlanan vagosempatetik refleksleri başlatmaktadır (39).

GÖR epizotlarının yaklaşık %20'sinde bazal AÖS basıncında azalma vardır(40). Gastrik kasılma, gastrik alkalinizasyon ve proteinler AÖS basıncını artırır. Gastrin, motilin ve substans P, AÖS basıncını artırır. Özofajiel balon dilatasyon, duodenumda yağ varlığı, progesteron, atropin (kedilerde), kolesistokinin, glukagon, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), nitrik oksit, dopamin, sekretin, östrojen, nikotin, alkol, mentol ve çikolata AÖS basıncını azaltmaktadır (32). Her ne kadar antikolinerjik ajan alan atropin AÖS basıncını azaltsa da TLERSs inhibisyonu yaparak reflüyü de azaltmaktadır. GÖR'nün santral kolinerjik blokajla ilişkisine dair birçok kanıt vardır. Nitrik oksidin endojen kaynağı olan L-arjnin TLERSs'yi uzatır (41). Nitrik oksit ayrıca gastrik boşalmayı geciktirmektedir (42) ve hipertrofik pilor stenozlu infantlarda artmış olması, TLERSs'nin midenin aşırı distansiyonuna karşı koruyucu rolü olduğunu göstermektedir.

2.2.1.1. GÖR'ün Neden Olduğu GÖR

Özofagus mukozası ile asitin teması, vagal sinirde irritasyona, disfonksiyona ve inflamasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda AÖS'in fonksiyonunda bozulmaya ve pilorospazma yol açmaktadır. Hem pilorospazm, hem AÖS fonksiyon bozukluğu reflü ile sonuçlanmaktadır.

2.2.1.2. İntraabdominal Özofagus: Hiatal Herni

Hiatal herniler, sağlıklı erişkinlerde sık rastlanan bir durumdur (43). Diafragmanın özofajiel hiatusu yoluyla gastrointestinal sistem organlarının herniasyonudur. Tip 1 veya sliding herni, frenoözofajiyel membranın çevresel laksitesisi ve muskuler hiyatal tünelin genişlemesi olarak bilinmektedir ve gastrik kardiyanın bir bölümü yukarı doğru yer değiştirmiştir. Tahmini prevalansı %10–80 arasında değişkendir (44). Çoğu tip 1 herni asemptomatiktir. Reflü hastalığı gelişme riski herninin boyutları ile ilişkilidir.

Hiyatal herni çok ciddi derecede reflü özofajit, özellikle barret özofajiti ile ilgilidir (45). Ciddi reflü hastalığı semptomları daha çok hiyatal herni gibi anatomik malformasyon düşündürürken, reflüsü daha az ciddi olgularda TLERSs gibi fonksiyonel anomaliler daha muhtemeldir (46).

2.2.1.3. Özofagogastrik açığı: His Açığı

Midenin büyük kurvaturu ve özofagus arasındaki açıdır. Hiatal hernili kişilerde olduğu gibi bazı hastalarda bu açı genişlemiştir. Her ne kadar süt çocuklarında

özofagogastrik açının anatomisi ile ilgili bilgiler az olsa da açının pozisyonu postür ve pozisyonla ilgilidir. Özofajiyel aside maruziyet, sağ yanına yatarak uyuyanlarda daha fazla görülmektedir (47). Özofajiyel klirensin de sağ yan yatmada geciktiği gösterilmiştir.

2.2.1.4. Gastrik Volüm ve Gastrik Boşalma

Reflüsü olan erişkin hastaların %10-15'inin mide boşalması geçikmiştir (37). Besin girdiğinde mide içinde küçük basınç artışlarına cevap olarak gastrik fundus dilatasyonuna yol açan bir refleks oluşur. Mide distansiyonu ve mide mukozasındaki mekanoreseptörler aktive olmakta ve sirküler kasların gevşemesine neden olan NO salınımı tetiklenmektedir. Bu da fundusun gevşemesini sağlamaktadır. Reseptif relaksasyon özofagustan aşağı besin geçişine izin veren mide fundusunun dilatasyonudur (48). Reseptif relaksasyon vagal motor liflerle ilişkilidir. Basıncın tetiklediği adaptif relaksasyonla ters olarak reseptif relaksasyonda gangliyonik nikotinic etki söz konusudur. AÖS'nin fazik gevşemeleri midenin fundusundaki mekanoreseptörlerin stümlasyonu ile afferent vagal yolla tetiklenmektedir (49).

Proksimal gastrik bölgenin tonusu büyük önem taşımaktadır. Sıklıkla kusan SSS hastalıklı çocuklarda anormal gastrik motilite, nörolojik olarak normal çocuklarda gastrik disritmiler GÖR hastalığının patolojik komponentinde önemli bir rol oynayabilmektedir (50).

Kronik respiratuar hastalığı ve yetersiz büyüme gelişmesi olan GÖR'lü hastalarda gastrik boşalma gecikmiştir. Yemek sonrası GÖR'nün sıklığı yemeğin miktarı ile ilişkilidir ve bolus beslenme ile daha yüksek gastrik basınç oluşmakta ve TLERSs'ye daha fazla neden olmaktadır. Artmış osmolarite ve yemek içeriğinin volümü gastrik boşalmayı geciktirir ve yemek sonrası GÖR'yü arttırır (51).

2.2.2. Klinik Bulgular

GÖRH olan küçük çocuklarda ana semptom regürjitasyondur (30). Hastalığın diğer bulguları yokken sadece regüjitasyon varlığında bebek mutludur ve beslenme sonrası bebeğin ağzının kenarından besinlerin sızdırılması şeklinde görülür. Bu benign bir olaydır ve tedavisine gerek yoktur. Regürjitasyon yaşamın ilk yıllarında sık görülen bir durumdur. Dört aylığa kadar çocukların 2/3'ünde ve 12 aylık sütçocuklarının %5'inde görülebilmektedir (52). Süt çocuklarının hemen hemen tümünde kendiliğinden düzelmektedir.

GÖRH olan süt çocuklarının küçük bir bölümünde anoreksi, disfaji, odinofaji, beslenme sırasında çocuğun yay pozisyonu alması, irritabilite, hematemez, anemi, hipoproteinemi, melena ve gelişme geriliği olmaktadır (30). GÖRH, sütçocuklarında aynı zamanda yaşamı tehdit eden olayların bir nedeni olup reaktif havayolu hastalığı, tekrarlayan stridorlar, kronik öksürük ve tekrarlayan pnömoni gibi kranik solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir (31).

Ağrı özofajitin primer semptomudur. Reflünün tetiklediği özofajit yalnızca reflünün sıklığına ve süresine bağlı değil aynı zamanda özofagus koruyucu mekanizmaları ve reflünün içeriği arasındaki denge ile de ilişkilidir. Küçük çocuklarda ağlama ile kendini gösterir. Ağrı şiddeti ile endoskopi ve histolojik özofajitin derecesi arasındaki ilişki gösterilememiştir (53). GÖRH’da kronik inflamasyon sonucunda distal özofagus mukozası yerine baret özofagusu denilen metaplastik potansiyelli özel bir baryum oluşabilmektedir (54). Baret özofagus bir striktür, hatta bir adenokarsinom gelişinceye kadar asemptomatik kalabilmektedir. GÖR, okul öncesi çocuklarda tekrarlayan kusmalarla kendini gösterebilmektedir. Daha büyük çocuklarda erişkin gibi göğüs arkasında yanma ve regürjitasyona neden olmaktadır.

Son yıllarda GÖR’nün alt ve üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi üzerinde dikkatle durulmaktadır. Özellikle üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi kulak burun boğaz hekimlerinin bu konu üzerinde yoğunlaştırmıştır. Gastrik içeriğin distal özofagusta sınırlı kalmayıp, üst solunum yolları ile ilgili tüm boşluklara ulaşması ve burada yaptığı inflamasyon ile enfeksiyona zemin hazırlaması sıklıkla gösterilmektedir (34). GÖRH ve solunum yolları ile ilgili semptomlar çocuğun yaşı ile farklılık göstermektedir. Solunum semptomları açısından süt çocuklarında üst havayolları semptomları ve apne daha sık görülürken büyük çocuklarda alt havayolları ve astım ön plandadır (31). EÜTF’de takip edilen GÖRH tanılı çocukların %54,1’nin tekrarlayan üst ve alt solunum yolu hastalıkları, %41,8’inin gastrointestinal yakınmalar ile başvurduğu tespit edilmiştir. Her iki sistemle ilgili yakınması olan hastaların oranı %9 olarak bulunmuştur. Solunum semptomları 7 yaşından küçük çocuklarda sık rastlanırken, gastrointestinal semptomlar 7 yaşından büyük çocuklarda daha sık gözlenmiştir (55).

2.2.3. Tanı

GÖRH için günümüzde altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Mevcut veriler, reflü hastalığı tanısında kullanılan GÖR sintigrafisi, üst gastrointestinal sistem baryumlu pasaj grafisi, pH monitorizasyonu, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve özofagusun histopatolojik değerlendirilmesinin bu hastalığın teşhisinde yetersiz olduğunu göstermektedir. GÖRH tanısında en güvenilir ve en değerli yöntem anamnezdır. Dikkatli alınmış bir anamnez ve iyi yapılmış bir fizik muayene ile GÖR tanısı konulabilir. Aynı zamanda FLR açısından KBB hekimi tarafından yapılacak basit bir muayene ile bu tanı desteklenebilir. Yukarıda sayılan testlerin sınırlı kullanım alanı olup ancak özel durumlarda kullanılmaktadırlar.

2.2.3.1. Baryumlu Kontrast Radyografi

Üst GIS görüntülenmesi pilor stenozu, malrotasyon, hiyatal herni ve özofagusta striktür gibi anatomik defektlerin tanımlanmasında önemlidir. Reflü tanısında baryumlu üst GIS değerlendirme sensitivitesi %31, spesifitesi %21 olarak bildirilmiştir (56).

2.2.3.2. pH Monitorizasyonu

pH metre probunun distal ucunun çocuğun AÖS'den süt çocuklarında 3 cm, büyük çocuklarda 5 cm yukarı yerleştirilmesi ile mideden özofagus içine kaçan asitin 24 saat boyunca özofagusla temas süresini, epizotların sıklığını ve en uzun epizot süresinin ölçülmesinde kullanılan bir testtir (57). Özofagusun asite maruziyet süresinin 24 saatlik süreye oranı reflü indeksi olarak tanımlanmaktadır. Normalin üst sınırı ilk 1 yılda %12, sonrası için %6 olarak bildirilmiştir (30). Probonun yerleşim yeri, kayıt cihazlarındaki değişiklikler, problemlerin sayısı, kayıt süresi hastanın aktivitesi, aldığı besinler, çocuğun pozisyonu, sigara maruziyeti gibi nedenlerle sonuçlar farklı çıkabilmektedir. GÖR'lü çocuklara aynı şekilde iki gün üst üste pH monitorizasyonu yapılmış çalışmalarda iki gün arasında %30 olguda reflü indeksleri açısından uyumsuzluk saptanmıştır (58). En sık kullanım endikasyonu asit süpresyon tedavisi altında semptomlar gerilemediğinde reflünün devam edip etmediğinin anlaşılmasıdır (31). pH monitorizasyonu nonasit reflüleri tespit edememektedir.

2.2.3.3. Endoskopi ve Biyopsi

Reflü ile ilişkili özofagus hasarının tanımlanmasında en güvenilir yöntemdir (31). Endoskopi ile hem özofagus mukozası görülebilir hem de biyopsi alma imkânı vardır. Endoskopi ile özofajitin ciddiyeti, striktürler ve Barrett özofajit tespit edilebildiği gibi

Crohn hastalığı, eozinofilik, infeksiyöz özofajit ve webler de tanımlanabilmektedir. Endoskopik olarak normal görünüm özofajiti dışlamamaktadır (59). Endoskopik görüntüleme özofagusta erozyon, ülserasyonlar histopatoloji ile uyumlu görülse de biyopsi ile parçanın lokal bir alandan alınması ve lezyonların yama şeklinde olması sonucu endoskopik olarak saptanmış olan ciddi özofajit, histopatolojik olarak gözlenemeyebilir. Endoskopik görünüm ile histopatoloji arasındaki zayıf korelasyon nedeni ile endoskopi yapılan hastalardan mutlaka biyopsi alınması önerilmektedir. Daha önceki çalışmalarda anormal pH monitorizasyonu ile histopatolojik değerlendirme arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilirken, son yayınlarda bunun tam tersi savunulmaktadır (52, 60).

2.2.3.4.Nükleer Sintigrafi

Gastrik boşalmada gecikme, GÖR tayini ve aspirasyonun değerlendirilmesi için tekniyum 99m ile işaretlenmiş sıvı veya katı besinin çocuğa içirilmesiyle yapılmaktadır (31). GÖR'de özellikle postprandiyal reflü tanınması açısından faydalıdır. Ancak çocuğun işlem sırasında ağlaması, öksürmesi, stabil durmaması, bazen tekniğin olması gerektiğinden kısa sürede kesilmesi bu tetkikin sensitivite ve spesifitesini azaltmaktadır.

2.2.3.5.İmpedans

Özofajiel intraluminal impedans asiditeyi ölçmeksizin sadece reflü varlığını ve miktarını göstermektedir. pH monitorizasyonu ile yapıldığında tamamlayıcı test olarak kullanılabilir (31). Günümüzde araştırma için kullanılmaktadır.

2.2.3.6. Diğer Yöntemler

Özofageal manometri; azalmış AÖS basıncını, TLESRs sıklığını, özofagus peristaltizmindeki defektleri tanımlamada kullanılan bir cihazdır. Ayrıca volümetrik reflüyü tanımlamaktadır. Bu teknikte çoğunlukla araştırmalar için kullanılmaktadır. Özofagus lümeninde bilirubin tayini, GÖRH'da duodenogastrik reflünün potansiyel patojenesinden dolayı geliştirilmiş bir yöntemdir. Düodenogastrik reflü, asit olmaksızın tek başına özofajite neden olmamaktadır. Bu teknik de daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır. Yüzey elektrogastrografi noninvaziv bir tekniktir. Gastrikmiyoelektrik aktiviteyi tespit etmektedir. Kusma, anoreksi ve dispepsi gibi fonksiyonel semptomlarda anormal miyoelektrik aktivite tayininde kullanılmaktadır (61).

2.2.4. Tedavi

- A. Yaşam düzeni değişiklikleri
Koyulaştırılmış gıda
Sık sık düşük volümde beslenme
Yatış pozisyonu
Başucu yükseklięi
LES basıncını düşüren ilaç ve gıda tüketimine dikkat
- B. Farmakolojik Tedavi
- 1- Asit inhibisyonu yapan ilaçlar
Histamin-2 reseptör antagonistleri
Proton pompa inhibitörleri
Antiasitler
- 2- Prokinetik ajanlar
Domperidon
Betanokol
Metoklopramid
- 3- Yüzey ajanları
- C.Cerrahi Tedaviler

2.2.4.1. Yaşam düzeni değişiklikleri

İnfantlar için yaşam stili değişikliklerinde; formülün içeriğindeki değişiklikler ve uyku pozisyonu ön planda iken adölesanda diyetin düzenlenmesi, uyku pozisyonları, ağırlık kaybı, sigarayı bırakma önemlidir.

Çocuklarda beslenme değişikliği: Koyulaştırılmış mamalar regürjitasyonu azaltır, ağlamayı azaltır, uyku süresini artırır (62). Koyulaştırıcı ajanlar reflü indeks skorunu düzeltmez ancak kusma ataklarının sayısını azaltır (30). Bu formüller ile beslenen bebeklerde diğer standart formülle beslenenlere göre kusmanın ve özofagusa asite maruziyetin azaldığı gösterilmiştir. Düşük volüm ve düşük osmolaliteli besinlerin reflüyü azalttığı gösterilmiştir (31).

GÖRH'dan dolayı kilosu küçük olan çocuklarda bu besinlerin kalori yoğunluğu artırılarak kilo artışı sağlanabilir. Bazı süt çocuklarında kilo artımı sağlamak için gece nazogastrik tüple beslenme gibi daha agresif yöntemler denenebilir (63).

Süt çocuklarında pozisyon: Süt çocuklarında reflüyü önlemesi ve tedavisi için prone pozisyonunda yatış önerilmektedir. pH monitorizasyonu ile GÖR'ün prone pozisyonunda yatan bebeklerde supin pozisyonunda yatan bebeklere göre daha az olduğu saptanmıştır. Süt çocukları yan pozisyonunda yatırılmaz. Çünkü süt çocuğu uyku sırasında prone pozisyonuna dönebilir. Prone pozisyonunda uyumak kesintisiz uzun uyku periyotları sağlarken supin pozisyonunda bebek daha kolay uyanabilir ve genellikle gece uyanır ve ağlar. Ancak prone pozisyonunda yatış ani bebek ölüm sendromu ile yüksek oranda ilişkili olduğu unutulmamalıdır (30).

Amerikan Pediatri Akademisi prone pozisyonu dışındaki yatışları tavsiye etmektedir. Bir yaşından büyük çocuklarda pozisyon tedavisinin etkisi için yeterli tedavi yoktur. Erişkinler gibi sola yatış pozisyonu ve yatak başucunun yükseltilmesi faydalıdır.

Çocuk ve Adölesanın Yaşam Düzenindeki Değişiklikler: GÖRH olan çocuklarda semptomları tetikleyen kafein, çikolata ve baharatlı yiyeceklerin alınması önlenmesi gerekmektedir.

2.2.4.2. Farmakolojik Tedavi

GÖRH farmakolojik tedavi; asitin baskılanması prokinetik ajanlar ve bariyer ajanları içermektedir. Asit süpresyonunun amacı, hem gastrik asiti nötralize ederek hem de ekskresyonu azaltarak özofajiel asit maruziyetini azaltmaktır. Prokinetik ajanların amacı; özofagusun kontraktilesinin düzeltilmesi ile reflü miktarını azaltmak, alt özofajiel sfinkter basıncını artırmak, geçici alt özofajiel sfinkter gevşemesinin sıklığını azaltmak ve gastrik boşalmayı hızlandırmaktır.

Asiti Baskılayıcı Tedavi

Gastrik asitin kantitesini azaltarak özofajiyel asite maruziyetini azaltmada rol oynar. Antisekretuar ajanlardan H2RA ve PPI; gastrik asit sekresyonunu azaltırlar, antiasitler gastrik asiti nötröler ederler.

Histamin-2 Reseptör Antagonistleri: Mukozal iyileşmeyi ve semptomların düzelmesini sağlamaktadırlar. Süt çocuklarında ranitidin ile yapılmış bir çalışmada günde iki kez 3mg/kg/doz uygulama ile reflü indeksinin %44, iç dozla verilisle %90 azaldığı gösterilmiştir(64). Süt çocuklarında günlük 5mg/kg oral ranitidin ile gastrik pH'nın 9-10 saat yüksek kaldığı gösterilmiştir (65). Histamin reseptör antagonistlerinin hafif özofajitlerde, ciddi özofajitlere göre daha etkili olduğu saptanmıştır.

Proton Pompa İnhibitörleri: Asit süpresyonunda en etkili tedavidir. Özofajitin iyileşmesinde ve semptomların düzelmesinde H2RA'lerinden daha etkilidir. Proton pompa inhibitörleri; H-K- ATPase pompasına kovalent bağlarla bağlanarak aktivasyonunu engeller (66). Optimal etkisinin kahvaltıdan 30 dakika önce alınması olduğu gösterilmiştir. Böylece ilacın pik plazma konsantrasyonu yemekle aynı zamana denk gelmektedir. Eğer ikinci doz verilecekse akşam yemeğinden 30 dakika önce verilmelidir. Birlikte H2RA verilmesi PPI etkisini inhibe etmektedir. PPI aynı zamanda H2RA'lerine dirençli özofajitin tedavisinde de etkilidir. Yeterli dozda PPI verilmesine rağmen semptomlar yeterince düzelmiyor ise tanı tekrar sorgulanmalı uygunsuz verilişler kontrol edilmeli veya PPI'nın metabolizmasını hızlandıran hepatik P-450-2C19'da genetik varyasyonlar dikkate alınmalıdır (31).

Antiasit Tedavi: Gastrik asitin nötralizasyonu ile amaç; özofagusun asite maruziyetini azaltmak ve böylece özofajiti ve asitin tetiklediği solunum semptomlarını önlemektir. Yoğun yüksek doz antiasit tedavisinin (magnezyum hidroksit ve aliminyum hidroksit; 700mmol/1.73 m²/gün) 2-42 aylık çocuklardaki peptik özofajitin tedavisinde simetidın kadar etkili olduğu gösterilmiştir (67). Süt çocuklarının aliminyum içeren antiasitlerle tedavisi plazma aliminyum seviyelerini önemli derecede artırır. Bu ajanları alan süt çocuklarında osteopeni, mikrositik anemi, nörotoksisite görülebilmektedir (68). Adölesan ve çocuklarda GÖRH tekrarlayan semptomların rahatlatılması amacıyla kısa dönem için kullanılabilir.

Prokinetik Tedavi

Her ne kadar prokinetik ajanların ilt özofajiel sfinkter basıncını artırdığı düşünülse de az sayıda yapılmış olan çalışmalarda asit reflü sıklığını azaltmada yetersiz kaldığını ve alt özofajiyel sfinkterin geçici gevşemelerini azaltmadığı görülmüştür (31).

Metoklopromid; antidopaminerjik ajan olup kolinomimetik ve serotinerjik etkileri vardır. Erişkinlerde özofajiel motilite ve klinik üzerine etkileri net değildir. Ranitidinle kombine kullanıldığı bir çalışmada daha iyi bir etki sağlamadığı gibi yan etkilerinin de arttığı gösterilmiştir. Dört çalışmanın ikisinde kusmanın volümünü ve sıklığını azalttığı gösterilirken, kalan iki çalışmada ise plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (30).

Betaneke kolinerjik bir ajandır. İki kontrollü çalışmanın birinde kusmanın volüm ve sıklığını azaltmada plaseboya üstünlüğü gösterilmiş, diğer çalışmada antiasit ve betaneke karşılaştırıldığında klinik düzelleme ve özofajiel pH monitorizasyonları

açısından iki ilaç arasında bir fark bulunamamıştır. Düşük doz eritromisin motilin reseptörlerinin aktivasyonu ile gastrik boşalımı düzeltebilir. Baklofen bir GABA_B agonistidir ve TLESRs inhibe ederek etki gösteren bir antireflü ajandır (31).

Yüzey Ajanları

Sodyum aljinat gastrik içeriğin regürjitasyonunu azaltır ve özofajiyel mukozayı korur. Randomize kontrollü çalışmalarda semptomların ve özofajiyel pH monitorizasyonun düzelmesinde çelişkili sonuçlar vardır (69). Sükralfat jel peptik lezyonlara yapışır ve özofagusun yüzeyini korur. Erişkinlerde sükralfatın semptomları azalttığı ve nonerozif özofajitli hastalarda mukozal iyileşmeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada özofajitin tedavisinde sükralfatın simetidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (70). Sükralfat aliminyum kompleksidir ve yan etkileri açısından özellikle çocuklarda dikkat edilmelidir. Çocuklarda GÖR tedavisinde etkisi ve güvenilirliği üzerine yeterli çalışma yoktur.

2.2.4.3. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviyi takiben düzelmeyen veya medikal tedavileri azaltımayan hastalara uygulanmalıdır. Nissen funduplikasyonu en popüler tekniktir. Son zamanlarda laparoskopik işlemler rapor edilmektedir. Başarı oranları %57–92 olarak bildirilmektedir. Mortalite oranları büyük serilerde %0–4,7'dir. Cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulan çoğu olgu nörolojik bozukluklu hastalardır. Laparoskopik fundoplikasyonun pediatrik serilerde başarı oranları, açık cerrahiye benzer olmakla birlikte hastaların hastanede kalış süreleri azalmıştır. Çocuklarda ve süt çocuklarında uzamış tedavi ile cerrahi işlemin yararı ve etkisini karşılaştıran iyi yapılmış çalışmalar yoktur.

2.3. BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS

Klinik olarak BO, küçük havayollarının inflamatuvar lezyonları ile ilişkili kronik obstrüktif havayolu sendromudur. Patolojik olarak bu terim, iki tip bronşiyoler lezyonu tarif etmekte kullanılır; proliferatif bronşiyolit ve konstrüktif bronşiyolit (71,72). BO'lu ilk olgunun yüz yıl önce tanımlanmasına rağmen bu bozukluğun epidemiyolojisi, patogenezi, etkin tedavisi ve prognozu halen kesin olarak bilinmemektedir.

Yakın zamana kadar BO'nun erişkinlerde ve çocuklarda nadir bir hastalık olduğu düşünülmüştür (73). LaDue tarafından 1941 yılında, 42 yıllık bir süre içinde

yapılan 42038 otopside sadece birinde BO olgusu olduğu bildirilmiştir (74). 1988'de Hardy ve arkadaşları 25 yılda yapılan tüm otopside (n= 2,897) ve pulmoner biyopsilerde (n=244) 19 pediatrik BO tanımlamıştır (75). Son on yılda erişkin popülasyonda özellikle organ transplantasyonu nedeniyle bu hastalığa karşı ilgi artmıştır (76).

Çocuklarda BO, çoğunlukla Adenovirusun neden olduğu alt havayolu infeksiyonları sonucu gelişir. Erişkin BO ile ilgili çalışmaların sayısının artmasına rağmen bu hastalık pediatriklerin ilgisini daha tam olarak çekmemiştir. Bunun hem çocuklarda az sayıda BO bildirilmesinden yani pediatrik popülasyonda bu hastalığın düşük insidansında olmasından hem de çocuklarda hastalığa tanı koymadaki yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Çocuklardaki BO prevalansının, epidemiyolojik verilerdeki eksikliğe rağmen tahmin edilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir (75,77). Zhang ve arkadaşları 8 yıldan uzun bir sürede 36 çocukta BO'yu klinik olarak tanımlamıştır. Bu sonuç BO'nun, çocukları etkileyen kronik respiratuar hastalıklarla kıyaslanabilir bir orana sahip olduğunu göstermektedir (78).

2.3.1. Terminoloji

Başlangıçta farklı iki tip bronşiyoler lezyonu tarif etmek için kullanılan bu terimin bir sendromu tarif etmek üzere kullanılması uzun yıllar klinisyen ve patologların aklını karıştırmıştır. 1901'de Lange, idiyopatik pulmoner hastalığı olan iki hastada BO terimini ilk defa kullanmıştır. Bu hastalarda yapılan patolojik incelemede bronşiyol lümeni ve komşu alveollerin, bronşiyol duvarından köken alan granülasyon dokusu ile dolduğu görülmüştür. Bundan sonra, çeşitli diğer terimler fibröz BO, obliteratif bronşiolit ve küçük havayolu hastalığı bu hastalığın çeşitli klinik durumlarını tanımlamak için kullanılmıştır (74,75,79). Bu terimler; bronşiyol lümeninin granüler doku tarafından obstrüksiyonu ve fibrozis gibi histopatolojik bulgular ile ilişkili olarak kullanılmıştır.

1973'de Gosink ve arkadaşları bronşiyollerle sınırlı obliteratif lezyonu olan ve belirgin alveoler tutulumu olmayan 52 BO'lu hastada Konstrüktif Bronşiolit terimini kullanmıştır (80). Bu terim, saptanan patolojinin, bronşiyolleri ve alveolleri birlikte etkileyen obliteratif lezyonu olan hastalardan farkını vurgulamaktadır (71,81).

1983'de Epler ve Colby, alveoler tutulumu olan olgularda bronşiyollerdeki granülasyon dokusunun alveollere doğru genişlemesi nedeniyle Bronşiyolit

Obliterans Alveolar Pnömoni terimini kullanmayı önermiş ve bu terim daha sonra BOOP (Bronşiyolit Obliterans Organize Pnömoni) olarak değiştirilerek literatürde kabul görmüştür (82,83). Sonuç olarak alveolar tutulumu göre ayrılan BOOP ve BO iki farklı hastalığı tanımlar. BO ve BOOP arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamasına rağmen ikisi de farklı klinik, radyolojik, fizyolojik ve histopatolojik özellikler gösterir. Bu yüzden BO terimi, organize pnömonisi olmayan olguları tanımlamada kullanılmalıdır (84).

2.3.2. Histopatoloji

Colby ve Myers (71,72), iki ayrı bronşiyoler lezyon tipini detaylı olarak tariflemiş, konstrüktif bronşiolit ve proliferatif bronşiolit olarak adlandırmıştır. Konstrüktif bronşiolit terimi, bronşiyolar inflamasyon ve peribronşiyolar fibrozisten submukozal skarlaşmaya bağlı bronşiyolar lümenin total obstrüksiyonuna kadar geniş bir morfolojik değişiklik spektrumunu içermektedir.

Erken dönemde konstrüktif bronşiolit, bronşiyoler epitel nekrozu yanı sıra terminal bronşiyole ait mukoza, submukoza, peribronşiyal alan ve bronşiyolar lümeninde inflamatuvar infiltrasyonu ile birlikte (71,79). İnflamatuvar infiltrasyon; değişen sayıda lenfositleri, plazmositleri ve nötrofilleri içerir. Başlangıçta bronşiyoller mukus tıkaçları ile oblitere edilir. Daha ileri evrede ise submukozal fibrozis oluşmaya başlar, bronşiyoler lümen konsantrik bir hale gelir. Fibrotik sürecin ilerlemesi ile bronşiyoler lümen daralır ve oblitere olur. Bronşiyoler obliterasyon, bronşiyol boyunca fokal olarak izlenir bu nedenle tanımlanması için fazla kesit gerekir (85). Elastik dokunun rengi etkilenen havayolunu tanımlamada yardımcı olabilir. Konstrüktif bronşiolit, BO'nun ana histolojik bulgusu olup irreversibl bir lezyon olarak kabul edilmektedir (71,79,86).

Proliferatif bronşiolit; daha çok respiratuvar bronşiyoller, alveoler keseler ve alveollerini tutan hava yolu içinde polipoid demet şeklinde granülasyon dokusu ile karakterizedir (72,79). Granülasyon dokusu; hücrelerden (fibroblastlar ve değişken sayıda makrofajlar, lenfositler nötrofiller ve plazmositler) ve proteoglikanlardan zengin matriksten oluşur. En sık görülen fenomen, köpüksü makrofaj hücrelerinin akümülyasyonudur. Bazen alveoler alanda nötrofiller de bulunur. Alveoler septumun kalınlığı sıklıkla kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tip 2 pnömosit hiperplazisi ile artar. İnterstisyel süreç yaygın değildir ve sıklıkla polipoid demet alanına

sınırlıdır. Proliferatif bronşiolit daha çok BOOP'nın ana histopatolojik bulgusudur ve reversibıldır (71).

2.3.3. Bronşiolitis Obliteransın Sınıflandırılması

1970'lerin ilk yarısına kadar BO sadece 3 alt kategori içerirdi; İdiyopatik BO, Postinfeksiyöz BO ve İrritan maddelerin inhalasyonuna bağlı BO. Yeni nedenler ve ilişkili sendromlar tanımlandığından beri BO'nun sınıflaması daha karışık hale gelmiştir (85).

1983'de Epler ve Colby; İrritan maddelerin inhalasyonuna bağlı BO, Postinfeksiyöz BO, konnektif doku hastalığı ile ilişkili BO, lokal lezyon ile ilişkili BO ve idiyopatik BOOP şeklinde sınıflandırma önermişlerdir (87).

1994'de Epler (84), bronşioler hastalıklar için daha karşılaştırmalı bir klinik sınıflamayı kullanmayı önermiştir (Tablo 3).

Tablo 3- Bronşiyal Hastalıkların Klinik Sınıflaması

1. Havayolu obstrüksiyonu olmaksızın bronşiyolit
 2. Havayolu obstrüksiyonu olan bronşiyal hastalıklar
 - Bronşiolit (membranöz bronşiyolit)
 - Akut bronşiyolit
 - Kronik bronşiyolit
 - Sigara içenlerde solunumsal bronşiyolit
 - Mineral toz inhalasyonu ile ilişkili bronşiyolit
 - Diffüz panbronşiyolit
 - Bronşiolitis obliterans (konstrüktif bronşiyolit)**
 - İdiyopatik
 - İrritan maddelerin inhalasyonu ile ilişkili
 - Postinfeksiyöz**
 - Konnektif doku hastalıkları ile ilişkili
 - İlaç kullanımı ile ilişkili
 - Transplantasyon sonrası
 - Diğerleri
 3. İnterstisyel bronşiyal hastalıklar
 - Pulmoner interstisyel hastalıklarla bronşiyolit
 - BOOP
 - İdiyopatik
 - Postinfeksiyöz
 - Konnektif doku hastalıkları ile ilişkili
 - Lokale lezyon ile ilişkili
 - İlaç kullanımı ile ilişkili
 - İmmunolojik hastalıklarla ilişkili
 - Diğerleri
-

Günümüzde BO'nun orijini 3 kategoriye ayrılmıştır. Bunlar kimyasal hasar, infeksiyon hasarı ve immunolojik hasardır. Organ ve doku transplantasyonundaki gelişmelerle immunolojik kategori, pediatrik popülasyonda önemli hale gelmiştir. İlk 6 aydaki çocuklarda fazla görülmediğinden anneden geçen antikorların koruyucu işlevi olabileceği düşünülmektedir. Tablo 4'de BO'nun ilişkili olduğu durumlar gösterilmiş, aspirasyon nedeniyle GÖR ile bağlantısı olduğuna dikkat çekmek istenmiştir (88).

Tablo 4- Bronşiolitis Obliteransın ilişkili olduğu durumlar

1. Toksik inhalanlar; Amonyak
 - Hidroklorik asid
 - Diklordietil sülfid
 - Nitrik asid
 - Nitrojen dioksit
 - Karbonik diklorid
 - Sülfirik asid
 - Talk pudrası
 - Çinko klorid
 2. Aspirasyon;
 - Gastroözofageal reflü
 - Yabancı cisim aspirasyonu
 - Yağlar
 3. İnfeksiyonlar
 - Adenovirus infeksiyonu
 - İnfluenza
 - Kızamık
 - B.pertusis infeksiyonu
 - M:pnömoni infeksiyonu
 4. İmmunolojik hastalıklar veya transplantasyon
 - Otoimmün hemolitik anemi
 - Romatoid artrit
 - Skleroderma
 - Sjögren sendromu
 - Kemik iliği transplantasyonu
 - Kalp ve akciğer transplantasyonu
 5. Diğerleri;
 - Penisilamin kullanımı
 - Sulfasalazin kullanımı
 - Alveoler proteinozis
 - Bronkopulmoner displazi
 6. İdiyopatik nedenler
-

2.3.4. İnfeksiyöz Hasarlanma

POSTİNFEKSİYÖZ BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS

Çocuklarda BO'ya sıklıkla respiratuar infeksiyonlar sırasında gelişen hasarlanma neden olur. Bir teoriye göre herhangi bir ilk havayolu infeksiyonu potansiyel olarak BO'a neden olabilir; çünkü en sık BO yapan hastalık akut viral bronşiyolittir (78,89). Yayınlar akut viral bronşiolit sonrası postinfeksiyöz BO gelişmesinin %1 olduğunu göstermektedir (89). Akut viral bronşiolit, infantlarda alt havayolunu etkileyen en sık viral infeksiyon olup hayatın ilk yılında çocukların %10'undan daha fazlasını etkiler (90). Bu nedenle pediatrik popülasyonda viral bronşiyolitler ve postinfeksiyöz BO önemli bir yere sahiptir. Ancak postinfeksiyöz BO ile ilgili yayımlanan çalışmaların yetersiz olması nedeni ile olgu sunumları temel alınarak yorumlar yapılmaktadır.

2.3.4.1. Etyolojik Ajanlar: .

Adenovirus, postinfeksiyöz BO gelişimi ile ilgili en sık görülen ajandır (89). Viral ajanlardan özellikle adenoviruslar (Tip 3,7,21), mycoplasma pneumoniae ve kızamık BO gelişiminde önem taşımaktadır (75,89,91). Ağır adenovirus pnömonisi geçiren hastaların akciğerlerinde adenovirus içeren immunkompleksler gösterilmiş ve ayrıca serum interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekrozis faktör-alfa seviyelerinde artış saptanmıştır. Bu çalışmalar adenovirusa bağlı kronik akciğer hastalığı gelişiminde konaktaki aşırı inflamatuvar ve immunolojik yanıtın önemli olabileceğini düşündürmektedir. Adenoviruslarla bronşiolit geçiren hastaların %1'inde BO gelişebileceği gösterilmiştir. Hiperlusen akciğer sendromunun bir takım pulmoner hasarlanmalara sekonder gelişebildiği bilinmekle birlikte sıklıkla adenovirus infeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle 7 ve 21 serotipteki adenovirus infeksiyonunun sekeli olarak bronşektazi tanımlanmıştır. Bakteriyel ajanlardan ise B.pertusis, S.aureus, Grup B beta hemolitik streptokoklar etyolojide önem taşımaktadır. Bunların yanı sıra İnfluenza A ve B, Parainfluenza tip 2 ve 3 ve P.carini infeksiyonları da etkenler arasında sayılır. En sık bronşiyolit nedeni olan RSV infeksiyonlarının ise BO gelişimine zemin hazırladığı konusunda bir bulgu yoktur.

Porto Alegre kliniğinde 31 hastada yapılan çalışmada; 3 hastanın viral bronşiyolitinin erken evresinde yapılan virolojik çalışmasında nazofarengeal

sekresyonlarda Adenovirus tespit edilmiştir. Beş hastadan biyopsi ile alınan pulmoner doku immunperoksidaz ile boyanmıştır. Hastalığın başlangıcı ile biyopsi arasında 2 aydan 7 yıla kadar değişen bir süre geçmiştir. Bu beş hastanın pulmoner dokusunda viral antijen varlığı tespit edilememiştir.

2.3.4.2. Klinik ve Radyolojik Bulgular:

Postinfeksiyöz BO klinik ve radyolojik manifestasyonları çok heterojendir ve bronkopulmoner lezyonların genişliği, ciddiyeti ve hastalığın süresine bağlı olarak değişir (78). Tipik olarak akut viral bronşiyolit; ateş, öksürük, hışıltı ve takipne ile kendini gösterir. Fizik muayenede retraksiyon (interkostal, subkostal ve supra sternal), hışıltı ve ince rallere rastlanır. Akciğer filminde; peribronşial infiltrasyon, akciğerde havalanma artışı ve segmental/subsegmental atelektaziler gösterilebilir. Bir veya 2 haftalık süreçte, iyileşme yerine bu semptomların yani solunumsal ve radyolojik anormalliklerin devam ettiği gözlenir.

Postinfeksiyöz BO'nun klinik ve radyolojik manifestasyonları halen net olarak tanımlanmamıştır. Porto Alegre Hastanesi'nde ortalama 3,5 yıl izlenen (1,6-8,3 yıl) 31 hastanın farklı klinik ve radyolojik bulguları olduğu gözlenmiştir. Üç hasta, akut viral bronşiyolit tablosundan sonraki ilk 3 yıl içinde progresif respiratuvar yetmezlikten ölmüştür. Yedi hasta, normal fizik muayane ve akciğer filminde minimal değişiklikler ile asemptomatik hale gelmiştir. Kalan 21 hastada akut viral bronşiyolit epizotundan iki yıl sonra yavaş yavaş semptomların azaldığı, ancak klinik iyileşme gözlenmesine rağmen bazı semptom (öksürük, retraksiyon, hışıltı, ince raller) ve radyolojik anormalliklerin (bronşial kalınlaşma, artmış havalanma, atelektazi ve bronşektazi) devam ettiği bildirilmiştir.

İnfanthardaki küçük havayollarının çapı orantısız olarak daha küçüktür bu da toplam havayolu resistansının artmasına neden olur (92). Çocuk büyüdüğünde bu oran dereceli olarak azalır, küçük havayolları bulgu ve semptomlar için daha sessiz bir hale gelir (93). Bu nedenle aynı derecedeki küçük havayolu inflamatuvar lezyonu, büyük çocuklarda infanthardan daha az respiratuvar semptom ve bulgulara yol açar. Sonuç olarak postinfeksiyöz BO'lu hastalarda büyüme ile klinik iyileşme görülür ve bu bronkopulmoner lezyonun gerilemesine gerek kalmadan gerçekleşir. Porto Alegre Kliniği Hastanesi'nde yapılan çalışmada klinik ve radyolojik iyileşmeyi etkileyen

faktörler belirlenmemesine rağmen ilk atak akut viral bronşiolitin ileri yaşta olması ve yüksek IgE seviyelerinin kötü prognostik faktörler olduğu söylenebilir.

2.3.4.3. Tanı

Postinfeksiyöz BO tanısı klinik değerlendirmeye dayanır (78,94). Genellikle akut viral bronşiolitin respiratuar bulgu ve semptomları 5-7 günde geçer ancak ciddi olgularda 2 haftaya kadar sürebilir (95,96). Eğer iyileşme beklendiği gibi gerçekleşmez ve respiratuar bulgular devam ederse postinfeksiyöz BO düşünülmelidir.

Ayırıcı tanı için kronik havayolu obstrüksiyonuna neden olacak hastalıklar arasında yer alan gastroözofageal reflü, kistik fibrozis, akciğer tüberkülozu, immun yetmezlik ve alfa 1 antitripsin eksikliği vs. gibi patolojiler, klinik ve laboratuvar incelemeler ile ekarte edilmelidir. Tanıda sorun yaratan diğer bir bozukluk ise akut viral bronşiolit geçiren hastaların %75'inde görülebilen tekrarlayan hışıltı tablosudur (97). Tablo 5'de postinfeksiyöz BO ile bronşiolit sonrası gelişen tekrarlayan hışıltı arasındaki farklar gösterilmiştir.

Tablo 5- Postinfeksiyöz BO ile Tekrarlayan Hışıltı Arasındaki Farklar

| | Postinfeksiyöz BO | Tekrarlayan Hışıltı |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Semptomlar | Kalıcı | Tekrarlayıcı |
| Raller | Kalıcı | Yok |
| Radyolojik bulgular | Kalıcı | Tekrarlayıcı |
| Patofizyoloji | Bronşiyollerde obliterasyon | Bronşial aşırı duyarlılık |
| Bronkodilatöre yanıt | Yok | Var |
| Prognoz | İyi değil | İyi |

BO tanısı koymak için akciğer grafisi, akciğer sintigrafisi, HRCT ve açık akciğer biyopsisi kullanılır (75,94,98). Bronşiyal kalınlaşma, akciğerde havalanma artışı, atelettazi ve bronşektazi gibi radyolojik bulgular spesifik olmamasına rağmen lezyonların havayolunu sınırladığını gösterir. Akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi; karakteristik olan ventilasyon-perfüzyon defektini gösterir. Akciğer grafisine kıyasla akciğer sintigrafisi bronkopulmoner lezyonların lokalizasyonu ve genişliğini daha doğru tanımlar (98). Son zamanlarda HRCT küçük hava yollarındaki lezyonları tanımlamada yeterli bir yöntem olarak görülmekte ve postinfeksiyöz

BO'su olan olguları incelemede kullanılmaktadır(98,99). HRCT'deki ana bulgular; bronşial kalınlaşma, bronşektazi, atelektazi ve hipo/hiper atenüasyon alanları olarak sıralanır. Hipo-hiper atenüasyon alanları aynı zamanda pulmoner atenüasyonun mozaik paterni veya kısaca mozaik perfüzyon olarak tanımlanır. Mozaik patern, küçük havayolu lezyonlarında görülen en önemli bulgudur.

Bronşiyolitis Obliteransın radyolojik bulguları arasında buzlu cam görünümü yer alır. Buzlu cam görünümüne neden olan; intralobuler interstisyumun ve alveol duvarının kalınlaşması, inflamasyonu veya alveoler boşluğun hücre ya da sıvı ile kısmen dolması sonucu oluşan, yoğunluğu fazla olmayan opasitelerdir. Bu flu dansitedeki alanların altında damarsal yapılar görülmelidir, şayet görülüyorsa konsolidasyon adını alır. Yamalı şekilde, segmenter, non-segmenter veya lobar olabilir, yaygın olduğu zaman içinde hava bronkogramı da görülebilir. Eğer fibrozis bulguları ile birlikte değilse hastalığın erken veya aktif devrede olduğunu gösterir, bu yüzden doğru tanımlanması tedavi yönünden önemlidir. Sırt üstü yatar pozisyon, kalın kesit, kesitin ekspirasyonda alınması gibi bazı teknik durumlar veya amfizem/hava hapsi gibi patolojiler buzlu cam görünümünü taklit edebilir. Tedavi edilebilirliği göstermesi yönünden önemli olan bu bulgunun iyi değerlendirilebilmesi için gerekirse kesitlerin yüzüstü pozisyonda tekrarlanması, hava hapsi durumunda ise inspirasyon ve ekspirasyon kesitlerinin alınması faydalı olacaktır. Başta bronşiolitis obliterans, deskuamatif interstisyel pnömoni, skleroderma, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, P.carini pnömonisi, alveoler proteinozis, akut interstisyel pnömoni olmak üzere pek çok hastalıkta görülür.

HRCT'nin bronkopulmoner lezyonların doğası, lokalizasyonu ve genişliğini tanımlamadaki üstünlüğüne rağmen yüksek maliyet, fazla radyasyon dozu ve inceleme için gerekli tekniğin kompleksliği nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Altın standart olarak kabul edilen açık akciğer biyopsisi, HRCT'nin tanıdaki avantajları nedeniyle postinfeksiyöz BO tanısı için genellikle gerekli değildir (94). Bu inceleme sadece tedaviye rağmen klinik olarak progresif kötüleşmesi olan hastalarda gerekebilir (78). Çocuklarda postinfeksiyöz BO'ta konstrüktif bronşiolit görüntüsü ana histopatolojik bulgudur (78).

2.3.4.4. Tedavi

Etkili terapötik tedavinin olmaması nedeni ile postinfeksiyöz BO'nun temel tedavisi hastanın izlemine dayanır. Postinfeksiyöz BO'lu hastalarda sistemik steroid tedavisinin yerini araştıran yeterli klinik çalışma yoktur. Kortikosteroid kullanımı; Maron ve Hellstronun çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada intratekal nitrik oksid verilerek BO oluşturulan tavşanlarda, erken dönemde kortikosteroid kullanımının BO'yu azalttığı bildirilmiştir (100). BOOP'lu hastalarda sistemik steroid kullanımının terapötik etkisi daha çok klinik olarak gösterilmiştir (82,101). Buna ek olarak, steroid kullanan BO'lu hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofil seviyelerinin azaldığı ve pulmoner fonksiyonların iyileştiğini bildiren çalışmalar vardır (102). Terapötik etkisinin tam olarak kanıtlanmaması ve yüksek yan etki oranı olması nedeni ile sistemik steroidler postinfeksiyöz BO'ı olan olgularda dikkatle kullanılmalıdır.

Pulmoner fonksiyon testlerine cevap veren ve/veya klinik ihtiyacı olan olgulara bronkodilatörler uygulanabilir (94). Ancak postinfeksiyöz BO'su olan olguların bronkodilatöre yanıtı tam olarak tahmin edilememektedir (78).

Bronşektazisi olan olgularda ve bronşial ağaçtaki inflamatuvar değişikliğe bağlı mukosilyer fonksiyonları bozulan olgularda akciğer fizyoterapisi faydalı olabilir (94). Bu hastalarda özellikle kliniğin aktifleştiği kış ayları boyunca antibiyoterapi kullanılabilir (78). Bu hastalarda S.pneumonia ve H.influenza tanımlanan esas etkenlerdir. Bu nedenle amoksisilin, ampicilin, kloramfenikol ve trimetoprim sulfometaksazol seçilebilecek antibiyotiklerdir (78).

2.3.5. Kimyasal hasarlanma

Zehirli gaza maruziyet veya aeorolize kimyasalların, erişkinlerde BO'ya neden olduğu bildirilmiştir. Toksik gazları inhale etmek akut solunum sıkıntısına neden olabilir fakat pek az hastada irreversibl havayolu obstrüksiyonu gelişebilir. Genellikle maruziyetten sonra 3 hafta içinde solunum patolojisi gelişebilir. Toksik gaza maruziyetten dolayı oluşan solunumsal etkilenmenin derecesi inhalasyon hasarının süresi ve ciddiyeti ile ilgilidir. Diğer inhalan iritanlar (pudra) belirgin pulmoner hastalığa neden olur ve BO gelişebilir.

Çocuk ve erişkin yaş grubunda gastrik ve orofarengial içeriklerin rekürren olarak pulmoner aspirasyonu BO ihtimalini artırıcı faktördür. Bu ilişki literatürde genelde

ihmal edilmiştir. Hardy ve arkadaşlarının yayınladığına göre 19 pediatrik BO hastası içinde 4 tanesi ispatlanmış ve şüpheli GÖR'dür. Bu serideki diğer 2 hastada ise altında norolojik ve kardiyovasküler hastalıklar yatmaktadır ve bunların optisi örneklerinde lipid içeren alveolar makrofajlar görülmüştür.

Gastroözefageal reflüsü olan hastalarda tekrarlayan aspirasyonlar kimyasal ve enfeksiyöz hasara yol açabilmektedir. Ancak BO'lu hastalarda gastroözefageal reflü genellikle kronik akciğer hastalığı gelişiminden sonra saptandığı için BO gelişimde rolünün olmadığı düşünülmektedir (103).

BO köpeklerin trakealarına konulan HCl ile deneysel olarak tetiklenmiştir. Gastrik içeriğin aspire edilmesinin kimyasal olarak bronşiolere hasar verdiği düşünülmekteyse de infeksiyon hasarı da bu mekanizmayla olabilmektedir.

2.3.6. İmmunolojik Hasarlanma

Bronşiyolitisi obliterans, erişkinlerde bir takım romatolojik hastalıkların akciğer tutulumu olarak bildirilmiştir (RA, SLE). Gerçek insidansı belli olmamasına rağmen BO rölatif olarak bu hastalıkların sık komplikasyonudur ve muhtemelen bu hastalıklarda tanımlanan aynı inflamatuvar süreçten dolayı oluşmaktadır. Romatoid artrit tedavisinde ender olarak kullanılan penisilamin uygulamasının BO gelişimiyle ilgili olduğu gösterilmiştir. Aynı pulmoner komplikasyonlar ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sulfasalazil alan hastalarda da tanımlanmıştır. BO'nun transplant hastalarında graft-versus-host hastalığının postoperatif bir sekeli olduğu bulunmuştur. Transplant hastalarında BO sıklığı giderek artmaktadır. İlk defa 22 yaşında aplastik anemi için allojenik KİT yapılan bir erkek hastada tanımlanmıştır. BO KİT sonrası kronik GWHH gelişenler içerisinde %10'unda tanımlanmıştır. Solunumsal bulgular ve semptomlar (öksürük, ateş, progresif dispne) transplantasyondan sonra yaklaşık yaklaşık 6 ay içinde gelişebilir. Kronik GWHH'ın diğer bulguları örneğin mukozit ve sikka sendromu pulmoner komplikasyonlardan genellikle önce gelişir. BO akciğer ve kalp-akciğer transplantı olan hastalarda da tanımlanmıştır. Burke ve arkadaşları kelp ve akciğer transplantasyonundaki tecrübelerini ve bunların havayolu ile olan ilişkisini derlemiştir. BO yaşayan 20 hastanın %50'sinde gelişmiş ve neticede 4 hasta ölmüştür. İmmunsupresif tedavinin artırılması bu komplikasyonun gelişimini geciktirmektedir. Buna rağmen etkilenmiş

hastaların büyük bir oranında klinik kötüleşme, ölüm veya retransplantasyon görülmüştür.

Tablo 6- BO'nun klinik spektrum, prognoz ve tedavisi;

| Kategori | Prognoz | Tedavi |
|-------------------------------|----------------|----------------|
| Toksik gaz maruziyeti | Zayıf-iyi | kortikosteroid |
| Postinfeksiyon etkiler | Orta-iyi | kortikosteroid |
| Otoimmün infeksiyonlar | Zayıf-iyi | Kortikosteroid |
| Lokalize infeksiyon | İyi | Rezeksiyon |
| İdiyopatik infeksiyon | Orta-iyi | kortikosteroid |

Yaklaşım ve prognoz; BO'nun tedavi ve prognozu asıl olarak temeldeki hastalığa bağlıdır. GWHH'da progressif gidiş görülürken toksik gaz inhalasyonu ile oluşan hasar ilerleme olmaz. Kortikosteroidlerin hayvan deneylerinde havayolu hasarına karşı oluşan akut fibroblastik yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Bronşiyolitis obliterans hastalarının sistemik kortikosteroidlere yanıtı değişkendir. Diğer immunsupresif ajanlar ve antibiyotiklerin akciğer hasarının akut fazında hastalar üzerinde olumlu etkisi olduğu kanıtlanamamıştır. Lokalize tutulumu olan hastalarda etkilenmiş akciğer segmentinin rezeksiyonu şart olabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji-Solunum Polikliniği tarafından bronşiyolitis obliterans (BO) saptanan 79 hasta alınmıştır. BO'da klinik özellikler, tedaviye yanıt, prognoz ve GÖRH'nin yerini belirlemek için gerekli olan kontrol grubu (BO saptanmayan 50 hasta), RHYH nedeniyle izlenen hastaların arasından randomize seçilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalara GÖR sintigrafisi çekilmiştir.

3.2. Tanımlar

Reaktif hava yolu hastalığı tanısı için hastaların üç yaş altında olması ve beta agonist ile düzelen en az 3 hışıltı atağı geçirmesi zorunlu tutulmuştur. Bronşiyolitis obliterans tanısı öyküde en az 3 bronşiolit atağı geçirme, klinik olarak öksürük, hışıltı, takipne, egzersiz intoleransı şikayetlerinin bulunması ve HRCT'de mozaik oligemi, santral bronşektazi, görüntüsü olması ile konulmuştur (104). Bronşiyolitis obliterans tanısı için ayrıca benzer klinik gösteren hastalıklar (astım, kistik fibrozis, tüberküloz, bronkopulmoner displazi, herediter ve kazanılmış immun yetmezlik) klinik ve laboratuvar ile dışlanmıştır (105). GÖRH tanısı için, GÖR sintigrafisinde GÖR pozitifliği saptanması şartı aranmıştır. Dinamik ve statik görüntüleme en az bir epizotta mide içeriğinin özofagusa kaçışının gösterilmesi pozitif kabul edildi.

3.3.Araştırılan Parametreler

3.3.1. Öykü ve Fizik Muayene

Tüm olguların yaşı, ilk atak yaşı ve cinsiyeti sorgulandı. Hastaların sistemik muayeneleri yapıldı. İn hale steroid öncesi ve sonrası yakınmalarındaki değişiklikler öğrenildi. Takipne, öksürük, hışıltı ve egzersiz intoleransı varlığı değerlendirildi.

3.3.2. Tedaviye Yanıt

Tedavi olarak BO'lu hastaların tümüne 6 ay süreyle inhale steroid preparatlarından budesonid (<500 mcg/gün) ya da eşdeğer dozda flutikazon propionat verilmiş, atelektazisi olanlara n-asetil sistein (NAS 10 mg/kg) eklenmiştir. Tedavinin sonunda tedaviye klinik ve radyolojik yanıt araştırılmıştır. Klinik düzelme için 6 aylık izlem süresince, acil başvuru ya da hospitalizasyon olmaması şartı aranmıştır. Radyolojik düzelme için aynı radyolog tarafından ilk toraks BT ile kontrol BT

karşılaştırılmış, lezyonlarda yarıdan fazla azalma olması radyolojik düzelme olarak kabul edilmiştir.

GÖR sintigrafisi pozitif saptanan olgular, GÖRH kabul edilmiş ve GÖR sintigrafisi pozitif hastaların tümüne antireflü tedavi (domperidon 0,2mg/kg/doz günde 4 doz ve ranitidin 2 mg/kg veya omeprazol 0,6mg/kg) verilmiştir.

Klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt parametreleri açısından önce hasta grubu, BO(-) kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. GÖR(+) ve GÖR(-) olan BO hastalarının klinik, laboratuvar, tedaviye yanıtı GÖR(+) ve GÖR(-) olan kontrol grubu hastaları ile karşılaştırılmıştır. BO'lu hastaların klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt, klinik ve radyolojik düzelmeleri GÖR(+) ve GÖR(-) iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

3.3.3. Laboratuvar Bulgular

RHYH tanısı ile izlenen hastalarda infeksiyonu değerlendirmek için hemogram (hemoglobin, WBC, absolu nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı), C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızına bakıldı. BO'lu tüm hastalardan etiyoloji ve ayırıcı tanı için immunglobulinler (IgG, IgA, IgM, IgE), tüberkülin testi, ter testi ve GÖR sintigrafisi ve HRCT bulguları değerlendirildi.

3.4. Yöntemler

- Hemogram incelemeleri (Sysmex XT-200 I cihazı, Sysmex Corporation Japonya), CRP tayini elisa yöntemi ile ölçüldü.
- İmmunglobulinler nefelemetrik yöntemle ölçüldü (Dade Behring BN II cihazı, BN II Almanya)
- Hastaların ter testi değerleri macroduct ter toplama testi yöntemi ile (sweat-check) yapıldı. Pilocarpin iyontoforezi ile stimüle edilen ter, konkav plastik şeklinde kapiller tüpte toplandı ve klor ölçümü yapıldı (Cl: 40 mEq/l't'nin altı negatif kabul edildi).
- Tüberkülin testi (PPD) 0,1 ml ön kolun 2/3 üst ve dış kısmına intradermal olarak yapıldı ve 72 saat sonra endurasyon çapı, kola dik açıdan milimetrik olarak ölçüldü. 0-4 mm: negatif, 5-14 mm: BCG aşısına bağlandı, 15mm üzeri anlamlı kabul edildi.
- Gastroözofageal reflü (GÖR) sintigrafisi, Tc99m SC 1mCi, 3-5 cc süt ile içirilerek yapıldı ve 45 dakikalık çekimler sonucunda değerlendirildi.
- BO düşünülen RHYH olan hastalardan yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi (HRCT) 10 mm'lik intervallerle, 1 mm kesit kalınlıkta sekans çekimleri yapıldı. (Picker Philips Hollanda 1997)

3.5. Verilerin istatistiksel analizi

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for windows istatistiksel paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ki-kare testi, nümerik değişkenlerde ise T-testi uygulandı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmanın hasta grubunu; Allerji-Solunum Polikliniği tarafından izlenen reaktif havayolu hastalığı arasından bronşiyolitis obliterans tanısı almış 80 hasta oluşturdu. Kontrol grubuna ise aynı evrenden randomize olarak seçilen ve bronşiyolitis obliterans olmayan 50 hasta alındı.

Bronşiyolitis obliteranslı hastaların 51'i erkek (%63,8), 29'u kız (%36,3), kontrol grubunun ise 35'i erkek (%70), 15'i kız (%30) idi. Hasta grubunda ilk atak yaşı $9,62 \pm 8,39$ ay, kontrol grubunun ilk atak yaşı $9,33 \pm 6,51$ aydı. Hastaların yaş ortalaması $4,41 \pm 2,85$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $3,54 \pm 1,55$ yıl olup, iki grup arasında cinsiyet, yaş ve ilk atak yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$), (Tablo 1).

Tablo 1- Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

| | Hasta Grubu (n=80) | Kontrol Grubu (n=50) | p |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------|-------|
| KIZ | 29 (%36,3) | 15 (%30) | 0,568 |
| ERKEK | 51 (%63,8) | 35 (%70) | |
| İLK ATAK AYI | $9,62 \pm 8,39$ | $9,33 \pm 8,39$ | 0,889 |
| YAŞ (ort. \pm SD) | $4,59 \pm 3,05$ yıl | $3,54 \pm 1,55$ yıl | 0,10 |

Bronşiyolitis obliteranslı hastaların kesin tanı alma yaşları araştırıldığında %24,1'inin 0-12 ay arasında, %41,8'inin 13-36 ay arasında, %13,9'ünün 37-60 ay arasında, %20,3'ünün 60 ay üzerinde iken bronşiyolitis obliterans tanısı aldıkları saptandı (Tablo 2).

Tablo 2- Hastaların tanı sırasındaki yaş dağılımları

| Yaş dağılımı | Hasta sayısı | % |
|---------------|--------------|------------|
| 0-12 ay | 19 | 24,1 |
| 13-36 ay | 33 | 41,8 |
| 37-60 ay | 11 | 13,9 |
| > 60 ay | 17 | 20,3 |
| Toplam | 80 | 100 |

Bronşiyolitis obliteranslı 70 hastada (%92,1) öksürük, 70 hastada (%92,1) hışıltı, 6 hastada (%7,9) egzersiz intoleransı, 6 hastada (%7,9) takipne şikayetleri mevcuttu. Kontrol grubunda ise 46 hastada (%92) öksürük, 44 hastada (%88) hışıltı, 5 hastada (%10) egzersiz intoleransı olup takipne şikayeti kontrol grubunda gözlenmedi (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubunda öksürük, hışıltı ve egzersiz intoleransı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Takipne açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p= 0,044$).

Tablo 3- Hasta ve kontrol grubunun klinik bulgulara göre dağılımı

| | HASTA GRUBU | | KONTROL GRUBU | | Toplam | | p |
|-----------------------------|-------------|------|---------------|----|--------|------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Öksürük | 70 | 92,1 | 46 | 92 | 116 | 92,1 | 1 |
| Hışıltı | 70 | 92,1 | 44 | 88 | 114 | 90,5 | 0,539 |
| Egzersiz intoleransı | 6 | 7,9 | 5 | 10 | 11 | 8,7 | 0,752 |
| Takipne | 6 | 7,9 | 0 | 0 | 6 | 4,8 | 0,044 |

Hasta ve kontrol grubunda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 4). Eritrosit sedimentasyon hızı, bronşiyolitis obliteranslı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek idi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Tablo 4- Hastaların Laboratuvar Bulguları

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| Hemoglobin (g/dl) | 11,311±1,21 | 11,27±1,07 | 0,883 |
| WBC(/mm³) | 11283±4144 | 13210±2587 | 0,531 |
| Absolu nötrofil sayısı | 5277±2880 | 5336,4±3845 | 0,941 |
| Total lenfosit sayısı | 4301±2530 | 4081,8±1584 | 0,659 |
| Eozinofil sayısı | 363±326 | 370,4±366 | 0,925 |
| ESR | 14,5±11,5 | 9,68±6 | 0,025 |
| CRP | 0,910±0,98 | 1,11±2,09 | 0,672 |
| PPD | 7,89±5,4 | 9,18±5,8 | 0,307 |
| IgE | 139±245 | 93,2±125 | 0,216 |
| IgG | 817±311 | 786±234 | 0,562 |
| IgA | 66,3±44 | 54,5±34 | 0,129 |
| IgM | 119±61,2 | 108±50 | 0,322 |

Bronşiolitis obliteranslı 80 hastanın gastroözofageal reflü sintigrafisi sonucuna göre 34 hastada (%42,5) GÖRH sintigrafisi pozitif, 46 hastada (%57,5) negatif sonuç elde edildi. Kontrol grubunda 50 hastanın 25'inde (%50) GÖR sintigrafisi pozitif, 25'inde (%50) negatif sonuç elde edildi (tablo 5). Hasta ve kontrol grubu GÖRH görülme sıklığı yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,470).

Tablo 5- GÖRH dağılımı

| | Hasta grubu n= 80 | Kontrol grubu n= 50 | p |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| GÖR sintigrafisi (+) | 34 (%42,5) | 25 (%50) | 0,470 |

Bronşiyolitisi obliteranslı hasta grubunun içinde GÖRH (+) olan hastaların 23'i erkek (%69,7), 10'u kız (%30,3), GÖRH (-) hastaların ise 28'i erkek (%59,6), 19'u kız (%40,4) idi. GÖRH (+) hastaların ilk atak ayı ortalaması $10,55 \pm 9,454$ ay, GÖRH (-) hastaların ise $8,74 \pm 7,34$ aydı. GÖRH (+) hastaların yaş ortalaması $4,12 \pm 2,47$ yıl, GÖRH (-) hastaların ise $4,61 \pm 3,10$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$), (Tablo 6).

Tablo 6- BO'lu hastaların GÖRH (+) ve GÖRH (-) grubun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

| BO (+) (n=80) | GÖRH (+) (n=33) | GÖRH (-) (n=47) | P |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| KIZ | 10 (%30,3) | 19 (%40,4) | 0,479 |
| ERKEK | 23 (%69,7) | 28 (%59,6) | |
| İLK ATAK AYI | 10,55±9,45 | 8,74±7,34 | 0,480 |
| YAŞ (ort. ± SD) | 4,09 ± 2,47 yıl | 4,96 ± 3,38 yıl | 0,20 |

Bronşiyolitisi obliteranslı hasta grubunun içinde GÖRH (+) olan hastaların 23'i erkek (%69,7), 10'u kız (%30,3), kontrol grubunda GÖRH (+) hastaların ise 16'sı erkek (%64), 9'u kız (%36) idi. BO'lu hastalardan GÖRH (+) hastaların ilk atak ayı ortalaması $10,55 \pm 9,454$ ay, hastaların yaş ortalaması ise $4,12 \pm 2,47$ yaş idi. Kontrol grubunda GÖRH (+) hastaların ise ilk atak ayı $11 \pm 7,11$ ay, yaş ortalaması $3,48 \pm 1,73$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$), (Tablo 7).

Tablo 7- Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (+) hastaların cinsiyete, yaşa ve ilk atak ayına göre dağılımı

| | Hasta Grubu GÖRH(+) n=33 | Kontrol Grubu GÖRH (+) n=25 | p |
|------------------------|---|--|----------|
| KIZ | 10 (%30,3) | 9 (%36) | 0,779 |
| ERKEK | 23 (%69,7) | 16 (%64) | |
| İLK ATAK AYI | 10,55± 9,45 | 11± 7,11 | 0,878 |
| YAŞ (ort. ± SD) | 4,12 ± 2,47 yıl | 3,48 ± 1,73 yıl | 0,251 |

Bronşiyolitisi obliteranslı hasta grubunun içinde GÖRH (-) olan hastaların 28'i erkek (%59,6), 19'u kız (%40,4), kontrol grubunda GÖRH (-) hastaların ise 19'u erkek (%76), 6'sı kız (%24) idi. BO'lu hastalardan GÖRH (-) hastaların ilk atak ayı ortalaması $8,74 \pm 7,34$ ay, hastaların yaş ortalaması ise $4,61 \pm 3,10$ yaş idi. Kontrol grubunda GÖRH (-) hastaların ise ilk atak ayı $7,28 \pm 5,36$ ay, yaş ortalaması $3,60 \pm 1,38$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$), (Tablo 8).

Tablo 8- Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (-) hastaların cinsiyete, yaşa ve ilk atak ayına göre dağılımı

| | Hasta Grubu GÖRH(-) n=47 | Kontrol Grubu GÖRH (-) n=25 | p |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|
| KIZ | 19 (%40,4) | 6 (%24) | 0,200 |
| ERKEK | 28 (%59,6) | 19 (%76) | |
| İLK ATAK AYI | $8,74 \pm 7,34$ | $7,28 \pm 5,36$ | 0,542 |
| YAŞ (ort. \pm SD) | $4,61 \pm 3,10$ yıl | $3,60 \pm 1,38$ yıl | 0,064 |

Kontrol grubunun içinde, GÖRH (+) olan hastaların 16'sı erkek (%64), 9'u kız (%36), GÖRH (-) hastaların ise 19'u erkek (%76), 6'sı kız (%24) idi. GÖRH (+) hastaların ilk atak ayı ortalaması $11 \pm 7,11$ ay, GÖRH (-) hastaların ise $7,28 \pm 5,36$ aydı. GÖRH (+) hastaların yaş ortalaması $3,48 \pm 1,73$ yıl, GÖRH (-) hastaların ise $3,60 \pm 1,38$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$), (Tablo 9).

Tablo 9- Kontrol grubunda GÖRH (+) ve GÖRH (-) hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

| BO (-) (n=50) | GÖRH (+) (n=25) | GÖRH (-) (n=25) | p |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| KIZ | 9 (%36) | 6 (%24) | 0,538 |
| ERKEK | 16 (%64) | 19 (%76) | |
| İLK ATAK AYI | $11 \pm 7,11$ | $7,28 \pm 5,36$ | 0,199 |
| YAŞ (ort. \pm SD) | $3,48 \pm 1,73$ yıl | $3,60 \pm 1,38$ yıl | 0,788 |

Bronşiolitis obliteranslı hastaların GÖRH (+) ve GÖRH (-) gruplar arasında kesin tanı alma yaşları araştırıldığında GÖRH (+) hastaların %21,2'sinin 0-12 ay arasında, %45,5'unun 13-36 ay arasında, %18,2'sinin 37-60 ay arasında, %15,2'sinin 60 ay üzerinde iken bronşiolitis obliterans tanısı aldıkları saptandı. GÖRH (-) hastaların ise %26,1'inin 0-12 ay arasında, %39,1'inin 13-36 ay arasında, %10,9'unun 37-60 ay arasında, %23,9'unun 60 ay üzerinde iken bronşiolitis obliterans tanısı aldıkları saptandı. (Tablo). Her iki grup arasında BO tanısı alma yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,606$) (Tablo 10).

Tablo 10- BO'lu Hastaların GÖRH (+) ve GÖRH (-) grubunun tanı sırasındaki yaş dağılımları

| Yaş dağılımı | BO (+) GÖRH (+) n=33 | BO (+) GÖRH (-) n=47 |
|--------------|-------------------------|-------------------------|
| 0-12 ay | 7 (%21,2) | 13 (%26,1) |
| 13-36 ay | 15(%45,5) | 18 (%39,1) |
| 37-60 ay | 6 (%18,2) | 5 (%10,9) |
| > 60 ay | 5 (15,2) | 11 (23,9) |

Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (+) olan grupta, 30 hastada (%93,8) öksürük, 28 hastada (%87,5) hışıltı, 3 hastada (%9,4) egzersiz intoleransı, 1 hastada (%3,1) takipne şikayetleri mevcuttu. GÖRH (-) grupta ise 40 hastada (%90,9) öksürük, 42 hastada (%95,5) hışıltı, 3 hastada (%6,8) egzersiz intoleransı, 5 hastada (%11,4) takipne şikayeti mevcuttu (Tablo 11). GÖRH (+) ve GÖRH (-) gruplarda öksürük, hışıltı, egzersiz intoleransı ve takipne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11- BO'lu hastaların GÖRH (+) ve GÖRH (-) grubunun klinik bulgulara göre dağılımı

| BO (+) | GÖRH (+) | GÖRH (-) | p |
|---|-------------------------|-------------------------|----------|
| Öksürük Var yok | 30 (%93,8) 2 (%6,3) | 40 (%90,9) 4 (%8,7) | 1,00 |
| Hışiltı Var yok | 28 (%87,5) 4 (%12,5) | 42 (%95,5) 2 (%4,5) | 0,233 |
| Egzersiz intoleransı Var yok | 3 (%9,4) 29 (%90,6) | 3 (%6,8) 41 (%93,2) | 0,692 |
| Takipne Var yok | 1 (%3,1) 31 (%96,9) | 5 (%11,4) 39 (%88,6) | 0,392 |

Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (+) olan grupta, 30 hastada (%93,8) öksürük, 28 hastada (%87,5) hışiltı, 3 hastada (%9,4) egzersiz intoleransı ve 1 hastada (%3,1) takipne şikayetleri mevcuttu. Kontrol grubunda GÖRH (+) grupta ise 22 hastada (%88) öksürük, 21 hastada (%84) hışiltı, 4 hastada (%16) egzersiz intoleransı mevcuttu, takipne şikayeti olan hasta yoktu (Tablo 12). GÖRH (+) hasta ve kontrol grubunda öksürük, hışiltı, egzersiz intoleransı ve takipne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 12- Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (+) hastaların klinik bulgulara göre dağılımı

| | HASTA GRUBU GÖRH (+) n=32 | KONTROL GRUBU GÖRH (+) n=25 | p |
|---|--------------------------------------|--|----------|
| Öksürük Var yok | 30 (%93,8) 2 (%6,3) | 22 (%88) 3 (%12) | 0,645 |
| Hışiltı Var yok | 28 (%87,5) 4 (%12,5) | 21 (%84) 4 (%16) | 0,720 |
| Egzersiz intoleransı Var yok | 3 (%9,4) 29 (%90,6) | 4 (%16) 21 (%84) | 0,687 |
| Takipne Var yok | 1 (%3,1) 31 (%96,9) | 0 | 0,392 |

Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (-) olan grupta, 40 hastada (%90,9) öksürük, 42 hastada (%95,5) hışıltı, 3 hastada (%6,8) egzersiz intoleransı ve 5 hastada (%11,4) takipne şikayetleri mevcuttu. Kontrol grubunda GÖRH (-) grupta ise 24 hastada (%96) öksürük, 23 hastada (%92) hışıltı, 1 hastada (%4) egzersiz intoleransı mevcuttu, takipne şikayeti olan hasta yoktu (Tablo 13). GÖRH (-) hasta ve kontrol grubunda öksürük, hışıltı, egzersiz intoleransı ve takipne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 13- Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (-) hastaların klinik bulgulara göre dağılımı

| | HASTA GRUBU GÖRH (-) n=44 | KONTROL GRUBU GÖRH (-) n=25 | P |
|-----------------------------|--------------------------------------|--|----------|
| Öksürük | | | |
| Var | 40 (%90,9) | 24 (%96) | 0,646 |
| yok | 4 (%8,7) | 1 (%4) | |
| Hışıltı | | | |
| Var | 42 (%95,5) | 23 (%92) | 0,617 |
| yok | 2 (%4,5) | 2 (%8) | |
| Egzersiz intoleransı | | | |
| Var | 3 (%6,8) | 1 (%4) | 1,00 |
| yok | 41 (%93,2) | 24 (%96) | |
| Takipne | | | |
| Var | 5 (%11,4) | 0 | 0,151 |
| yok | 39 (%88,6) | | |

Kontrol grubunda GÖRH (+) olan grupta, 22 hastada (%88) öksürük, 21 hastada (%84) hışıltı, 4 hastada (%16) egzersiz intoleransı, şikayeti mevcuttu. GÖRH (-) grupta ise 24 hastada (%96) öksürük, 23 hastada (%92) hışıltı, 1 hastada (%4) egzersiz intoleransı, şikayeti mevcuttu (Tablo 14). GÖRH (+) ve GÖRH (-) gruplarda öksürük, hışıltı ve egzersiz intoleransı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 14- Kontrol grubunda GÖRH (+) ve GÖRH (-) grubun klinik bulgulara göre dağılımı

| BO (-) | GÖRH (+) | GÖRH (-) | p |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Öksürük | | | |
| Var | 22 (%88) | 24 (%96) | 0,609 |
| yok | 3 (%12) | 1 (%4) | |
| Hışıltı | | | |
| Var | 21 (%84) | 23 (%92) | 0,667 |
| yok | 4 (%16) | 2 (%8) | |
| Egzersiz intoleransı | | | |
| Var | 4 (%16) | 1 (%4) | 0,349 |
| yok | 21 (%84) | 24 (%96) | |

BO'lu hastalarda GÖRH (+) ve GÖRH (-) grubunda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, ESR, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 15).

Tablo 15- Hastaların GÖRH (+) ve GÖRH (-) grubunda laboratuvar bulguları

| BO (+) | GÖRH (+) | GÖRH (-) | p |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Hemoglobin (g/dl) | 11,35±1,15 | 11,27±1,27 | 0,776 |
| WBC(/mm³) | 11723±4112 | 10966±4186 | 0,441 |
| Absolu nötrofil sayısı | 5908±2473 | 4823±3111 | 0,210 |
| Total lenfosit sayısı | 4630±3108 | 4068±2069 | 0,521 |
| Eozinofil sayısı | 407±371 | 321±277 | 0,364 |
| ESR | 14,4±13 | 14,6±10 | 0,939 |
| CRP | 0,82±0,910 | 0,972±1,03 | 0,599 |
| PPD | 7,8±6,49 | 7,92±4,86 | 0,971 |
| IgE | 144±209 | 136±268 | 0,894 |
| IgG | 860±375 | 786±255 | 0,379 |
| IgA | 76,2±56,7 | 59,1±32,2 | 0,167 |
| IgM | 120±65 | 117±58 | 0,852 |

Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (+) Hastalarda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, ESR, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 16).

Tablo 16- Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (+) Hastaların Laboratuvar Bulguları

| | HASTA GRUBU GÖRH (+) | KONTROL GRUBU GÖRH (+) | P |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Hemoglobin (g/dl) | 11,35±1,15 | 11,07± 0,88 | 0,319 |
| WBC(/mm³) | 11723±4112 | 17493± 3590 | 0,451 |
| Absolu nötrofil sayısı | 5908±2473 | 6541± 4801 | 0,649 |
| Total lenfosit sayısı | 4630±3108 | 4239± 1200 | 0,638 |
| Eozinofil sayısı | 407±371 | 289±296 | 0,253 |
| ESR | 14,4±13 | 10,7± 5,9 | 0,238 |
| CRP | 0,82±0,910 | 0,81± 0,85 | 0,986 |
| PPD | 7,8±6,49 | 9,8± 6,32 | 0,364 |
| IgE | 144±209 | 91± 148 | 0,335 |
| IgG | 860±375 | 801± 272 | 0,532 |
| IgA | 76,2±56,7 | 50,6± 39,4 | 0,072 |
| IgM | 120±65 | 105± 57,4 | 0,394 |

Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (-) Hastalarda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, ESR, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında lökosit sayısı ($p=0,024$) ve ESR ($p=0,013$) dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 17).

Tablo 17- Hastaların Laboratuvar Bulguları

| | HASTA GRUBU GÖRH (-) | KONTROL GRUBU GÖRH (-) | p |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Hemoglobin (g/dl) | 11,27±1,27 | 11,47±1,22 | 0,543 |
| WBC(/mm³) | 10966±4186 | 8732±3348 | 0,024 |
| Absolu nötrofil sayısı | 4823±3111 | 4045±1887 | 0,338 |
| Total lenfosit sayısı | 4068±2069 | 3924±1928 | 0,831 |
| Eozinofil sayısı | 321±277 | 447±415 | 0,253 |
| ESR | 14,6±10 | 8,59±6 | 0,013 |
| CRP | 0,972±1,03 | 1,36±2,76 | 0,645 |
| PPD | 7,92±4,86 | 8,59±5,51 | 0,671 |
| IgE | 136±268 | 94,6±100 | 0,403 |
| IgG | 786±255 | 771±191 | 0,796 |
| IgA | 59,1±32,2 | 58,6±28,1 | 0,949 |
| IgM | 117±58 | 110±43,5 | 0,617 |

Hasta grubunda yer alan GÖRH(+) 33 hastanın ilk tanı sırasındaki HRCT bulguları değerlendirildiğinde 33 hastada (%100) mozaik pattern, 1 hastada (%3) santral bronşektazi olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda yer alan ancak GÖRH saptanmayan 46 hastanın ilk tanı sırasındaki HRCT bulguları değerlendirildiğinde 46 hastada (%100) mozaik pattern, 4 hastada (%8,5) santral bronşektazi saptandı. Beraberinde GÖRH olan ve olmayan BO'lu hastaların ilk tanı sırasındaki HRCT bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$), (Tablo 18).

Tablo 18- Bronşiyolitis Obliteranslı Hastaların İlk Tanı HRCT Bulguları.

| BO (+) | GÖRH (+) | GÖRH (-) | Toplam | p |
|----------------------------|-----------------|-----------------|---------------|----------|
| Mozaik pattern | 33 (%100) | 46 (%100) | 80 (%100) | 1,00 |
| Santral bronşektazi | 1 (%3) | 4 (%8,5) | 5 (%6,3) | 0,399 |
| Diğer | 1 (%3) | 0 | 1 (%1,3) | 0,412 |

Bronşiolitis obliteranslı 80 hastanın tümünün medikal tedavi ile izlendiği belirlendi. Medikal tedavi olarak 69 hastaya (%86,3) nebulize beta agonist, 76 hastaya (%95) nebulize steroid, 12 hastaya (%15) aylık periyotlar şeklinde N-asetil sistein, 35 hastaya (%43,8) diğer tedaviler uygulandı (Tablo 19). Reflüsü olan ve olmayan hastaların aldıkları tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubu, poliklinikten izlenen hastalardan oluştuğu için hiçbirisi sistemik steroid tedavisi gereksinimi göstermedi. GÖRH olan hastaların tümüne antireflü tedavi verildi.

Tablo 19- Bronşiolitis Obliteranslı Hastaların Uygulanan Tedavi Ajanlarına Göre Dağılımı.

| | BO (+), GÖRH (+) n = 33 | BO(+), GÖRH (-) n = 47 | Toplam hasta sayısı n = 80 | p |
|-------------------------|--|---|---|----------|
| Beta agonist | 29 (%87,9) | 40 (%85,1) | 69 (%86,3) | 1,00 |
| Nebülize steroid | 31 (%93,9) | 45 (%95,7) | 76 (%95) | 1,00 |
| N-asetil sistein | 4 (%12,1) | 8 (%17) | 12 (%15) | 0,752 |
| Diğer | 13 (%39,4) | 22 (%46,8) | 35 (%43,8) | 0,648 |

GÖRH (+) hasta grubunda 29 hastaya (%87,9) nebulize beta agonist, 31 hastaya (%93,9) nebulize steroid, 4 hastaya (%12,1) aylık periyotlar şeklinde N-asetil sistein, 13 hastaya (%39,4) diğer tedaviler uygulandı. GÖRH (+) kontrol grubunda ise 25 hastaya (%100) nebulize beta agonist, 25 hastaya (%100) nebulize steroid, N-asetil sistein kullanan hasta olmadı, 4 hastaya (%16) diğer tedaviler uygulandı. (Tablo 20). GÖRH (+) hasta ve kontrol grubunda hastaların aldıkları tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubu, poliklinikten izlenen hastalardan oluştuğu için hiçbirisi sistemik steroid tedavisi gereksinimi göstermedi. GÖRH (+) olan hastaların tümüne antireflü tedavi verildi.

Tablo 20– GÖRH (+) Hasta ve Kontrol Grubuna Uygulanan Tedavi Ajanlarının Dağılımı.

| | HASTA GRUBU GÖRH (+) n =33 | KONTROL GRUBU GÖRH (+) n = 25 | P |
|-------------------------|---------------------------------------|--|----------|
| Beta agonist | 29 (%87,9) | 25 (%100) | 0,126 |
| Nebülize steroid | 31 (%93,9) | 25 (%100) | 0,501 |
| N-asetil sistein | 4 (%12,1) | 0 | 0,126 |
| Diğer | 13 (%39,4) | 4 (%16) | 0,80 |

GÖRH (-) hasta grubunda 40 hastaya (%85,1) nebülize beta agonist, 45 hastaya (%95,7) nebülize steroid, 8 hastaya (%17) aylık periyotlar şeklinde N-asetil sistein, 22 hastaya (%46,8) diğer tedaviler uygulandı. GÖRH (-) kontrol grubunda ise 21 hastaya (%87,5) nebülize beta agonist, 21 hastaya (%87,5) nebülize steroid, N-asetil sistein kullanan hasta olmadı, 8 hastaya (%33,3) diğer tedaviler uygulandı. (Tablo 21). GÖRH (-) hasta ve kontrol grubunda hastaların aldıkları tedavi açısından istatistiksel olarak N-asetil sistein kullanımı anlamlı bulundu ($p=0,045$). Diğer tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) Hasta grubu, poliklinikten izlenen hastalardan oluştuğu için hiçbiri sistemik steroid tedavisi gereksinimi göstermedi.

Tablo 21-GÖRH (-) Hasta ve Kontrol Grubuna Uygulanan Tedavi Ajanlarının Dağılımı

| | HASTA GRUBU GÖRH (-) n = 47 | KONTROL GRUBU GÖRH (-) n = 25 | P |
|-------------------------|--|--|----------|
| Beta agonist | 40 (%85,1) | 21 (%87,5) | 1,00 |
| Nebülize steroid | 45 (%95,7) | 21 (%87,5) | 0,327 |
| N-asetil sistein | 8 (%17) | 0 | 0,045 |
| Diğer | 22 (%46,8) | 8 (%33,3) | 0,292 |

Kontrol grubunda GÖRH(+) olan hastaların tamamı nebülize beta agonist, nebülize steroid, antireflü tedavi almıştı. Kontrol grubundaki GÖRH(-) hastaların ise 21 tanesi (%87,5) nebülize beta agonist tedavi, 21 tanesi (%87,5) nebülize steroid ve 8 tanesi de diğer tedavileri almıştı (Tablo 22). Kontrol grubunda GÖRH olan ve olmayan hastalar arasında tedavi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 22- Kontrol Grubundaki Hastaların Uygulanan Tedavi Ajanlarına Göre Dağılımı

| | BO (-), GÖRH (+) n = 25 | BO(-), GÖRH (-) n = 24 | Toplam Hasta Sayısı n = 49 | p |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|----------|
| Beta agonist | 25 (%100) | 21 (%87,5) | 46 (%93,9) | 0,110 |
| Nebülize steroid | 25 (%100) | 21 (%87,5) | 46 (%93,9) | 0,110 |
| N-asetil sistein | 0 | 0 | 0 | |
| Diğer | 4 (%16) | 8 (%33,3) | 12 (%24,5) | 0,196 |

Bronşiyolitisi obliteranslı hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildi. Bu grupta yer alan ve GÖRH(+) olan 20 hastanın (%66,7) 6 aylık izleminde şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma saptandı, 10 hastanın (%33,3) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta şikayetleri artan, progresyon gösteren hasta olmadı.

Hasta grubunda yer alan ve GÖRH(-) hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 35 hastanın (%83,3) 6 aylık izleminde şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu saptandı, 6 hastanın (%14,3) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Sadece 1 hastanın (%2,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayısında artış saptandı (Tablo 23). GÖRH olan ve olmayan BO'lu hastalar arasında tedaviye yanıt ve hastalığın gidişi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubunda yer alan ve reaktif havayolu hastalığı tanısı ile tedavi edilen toplam 50 hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. Bu grupta GÖRH(+) olan 25 hastanın 21'inde (%84) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma saptandı, 4 hastanın (%16) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta

şikayetleri artan hasta olmadı. Kontrol grubundaki GÖRH(-) 25 hastanın 20'sinde (%80) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma saptandı, 5 hastanın (%20) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta da şikayeti artan hasta olmadı (Tablo 23). Kontrol grubunda yer alan GÖRH(+) ve GÖRH(-) hastalar, tedaviye yanıt ve klinik gidiş yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 23- Hasta ve Kontrol Grubunda GÖRH (+) ve GÖRH (-) hastaların klinik gidişi

| | Düzelme Var | Değişiklik Yok | Progresyon Var | p |
|---|-------------|----------------|----------------|-------|
| BO (+),GÖRH (+) n = 30 | 20 (%66,7) | 10 (%33,3) | 0 | 0,122 |
| BO(+), GÖRH (-) n = 42 | 35 (%83,3) | 6 (%14,3) | 1 (%2,4) | |
| BO (-),GÖRH (+) n = 25 | 21 (%84) | 4 (%16) | 0 | 1,00 |
| BO (-),GÖRH (-) n = 25 | 20 (%80) | 5 (%20) | 0 | |

GÖRH (+) hasta ve kontrol grubundaki hastaların klinik gidiş yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,215$). GÖRH (-) hasta ve kontrol grubundaki hastaların klinik gidiş yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,629$). GÖRH'nın hastaların klinik gidişine etkisi olmadığı görüldü (tablo 24)

Tablo 24- Hasta ve Kontrol Grubunda GÖRH (+) ve GÖRH (-) hastaların klinik gidişi

| | Düzelme Var | Değişiklik Yok | Progresyon Var | p |
|---|-------------|----------------|----------------|-------|
| BO (+),GÖRH (+) n = 30 | 20 (%66,7) | 10 (%33,3) | 0 | 0,215 |
| BO(-), GÖRH (+) n = 42 | 21 (%84) | 4 (%16) | 0 | |
| BO (+),GÖRH (-) n = 25 | 35 (%83,3) | 6 (%14,3) | 1 (%2,4) | 0,629 |
| BO (-),GÖRH (-) n = 25 | 20 (%80) | 5 (%20) | 0 | |

Hasta grubunda yer alan 72 hastanın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 55 hastanın (%76,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu saptandı, 16 hastanın (%22,2) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Sadece 1 hastanın (%1,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayısında artış saptandı (Tablo 17). Kontrol grubunda yer alan 50 hastanın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 41 hastanın (%82) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu saptandı, 9 hastanın (%18) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta şikayeti artan hasta olmadı. (Tablo 17). Bronşiyolitisi obliterans hastaları ve kontrol grubu hastaları arasında klinik gidiş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,604$), (tablo 25).

Tablo 17- Hasta ve kontrol grubundaki hastaların klinik gidişleri

| | Düzelme Var | Değişiklik Yok | Progresyon Var | p |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| BO (+) n = 72 | 55 (%76,4) | 16 (%22,2) | 1 (%1,4) | 0,586 |
| BO(-) n = 50 | 41 (%82) | 9 (%18) | 0 | |

Bronşiyolitisi obliteranslı 63 hastaya 6 aylık tedavi sonrası kontrol HRCT çekildi. Bu grupta yer alan GÖRH(+) olan 27 hastanın 13'ünde (%48,1) tedavi sonrası mozaik pattern, 2'sinde (%7,4) santral bronşektazi, 9'unda (%33,3) normal HRCT bulguları ve 7'sinde (%25,9) diğer bulgular saptandı. GÖRH (-) 36 bronşiyolitisi obliteranslı hastanın ise 20'sinde (%55,6) mozaik pattern, 1'ünde (%11,1) santral bronşektazi, 10'unda (%27,8) normal HRCT bulguları ve 8'inde (%22,2) diğer bulgular saptandı (Tablo 26). Tedavi sonrası bronşiyolitisi obliteranslı hastalarda radyolojik düzelme olduğu görüldü. Ancak bu grupta yer alan GÖRH(+) ve GÖRH(-) hastalar, radyolojik bulgular yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 26- Bronşiyolitisi Obliteranslı Hastaların Tedavi sonrası Kontrol HRCT Bulguları

| | GÖRH (+) n = 27 | GÖRH (-) n = 36 | Toplam n = 63 | p |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------|
| Mozaik pattern | 13 (%44,8) | 20 (%51,3) | 33 (%48,5) | 0,632 |
| Santral bronşektazi | 2 (%6,9) | 5 (%12,8) | 7 (%10,3) | 0,690 |
| Diğer | 9 (%31) | 10 (%25,6) | 19 (%27,9) | 0,785 |
| Normal | 9 (%29,4) | 11 (%28,2) | 20 (%29,4) | 1 |

Bronşiyolitis obliteranslı 62 hastanın 9'unda (%14,5) klinik ve radyolojik düzelme saptanmadı, 5 hastada (%8,1) sadece radyolojik düzelme saptandı, 15 hastada (%24,2) sadece klinik düzelme saptandı, 33 hastada (%53,2) hem klinik hem de radyolojik düzelme saptandı (tablo 19). GÖRH olan ve olmayan bronşiyolitis obliteranslı hastaların klinik ve radyolojik düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,358) (tablo 27).

TABLO 27- BO'lu hastaların klinik ve radyolojik düzelme oranları

| | Klinik düzelme yok Radyolojik düzelme yok | Klinik düzelme yok Radyolojik düzelme var | Klinik düzelme var Radyolojik düzelme yok | Klinik düzelme var Radyolojik düzelme var | P |
|----------------------|--|--|--|--|-------|
| BO(+) GÖRH(-) | 3 (%8,6) | 4 (%11,4) | 8 (%22,9) | 20 (%57,1) | 0,337 |
| BO(+) GÖRH(+) | 6 (%22,2) | 1 (%3,7) | 7 (%25,9) | 13 (%48,1) | |
| Toplam | 9 (%14,5) | 5 (%8,1) | 15 (%24,2) | 33 (%53,2) | |

Tedaviye yanıt her iki grupta değerlendirildiğinde bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (-) olan grupta 34 hastada (%82,9) klinik düzelme, 24 hastada (%66,7) radyolojik düzelme görüldü. GÖRH (+) olan grupta ise 21 hastada (%70) klinik düzelme, 14 hastada (%51,9) radyolojik düzelme görüldü (Tablo 28).

Kontrol grubunda ise GÖRH (-) olan 20 hastada (%80) klinik düzelme, GÖRH (+) olan grupta 21 hastada (%84) klinik düzelme görüldü . (Tablo 28).

GÖRH (+) olan hasta grubuyla GÖRH (+) kontrol grubunun klinik düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0,341)

GÖRH (-) olan hasta grubuyla GÖRH (-) kontrol grubunun klinik düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0,754)

BO'lu hastalarda GÖRH (+) olmasının klinik ve radyolojik düzelmeye etkisi olmadığı görüldü.

TABLO 28 – Tedaviye Yanıt

| DÜZELME | BO(+) | | Kontrol grubu | | P |
|-------------------|------------|------------|---------------|----------|-------|
| | GÖRH(-) | GÖRH(+) | GÖRH(-) | GÖRH(+) | |
| Klinik | 34 (%82,9) | 21 (%70) | 20 (%80) | 21 (%84) | 0,651 |
| Radyolojik | 24 (%66,7) | 14 (%51,9) | | | 0,301 |

5. TARTIŞMA

Hışıltı, tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir. Uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Üç yaş altındaki çocuklarda üç veya daha fazla hışıltı atağı olması yineleyen hışıltı, bir atağın dört haftadan uzun sürmesi ise persistan hışıltı olarak tariflenmektedir (4). Çocukluk çağında tekrarlayan veya sürekli devam eden hışıltılı solunum, çoğu zaman reaktif hava yolu hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Bronşiolitis obliterans özellikle adenovirus, mycoplasma, kızamık ve influenza'nın yol açtığı alt solunum yolu infeksiyonları sonrasında gelişen klinikte kronik hava yolu obstrüksiyonu bulguları ile giden bir hastalıktır. Histolojik olarak, bu hastalarda hava yollarının hafif inflamasyonundan, bronş ve bronşiollerin fibrotik granülasyon dokusu ile tam olarak tıkanmasına kadar değişen bulgular vardır (103). Hastalarda alt solunum yolu infeksiyonu sonrasında altı haftadan fazla devam eden öksürük, solunum sıkıntısı, takipne ve hışıltı vardır (78,98).

Çalışmamızın amacı son yıllarda daha sık karşılaştığımız postinfeksiyöz bronşiolitis obliteranslı hastalarda gastroözofagealreflü hastalığının yerini araştırmaktır.

Yakın zamana kadar bronşiolitis obliteransın erişkinlerde ve çocuklarda nadir bir hastalık olduğu düşünülüyordu. LaDue'nin 1941 yılından itibaren 42 yıllık bir sürede yapılan 42038 otopside birinde BO olgusu bildirilmiştir. Hardy ve arkadaşları 1988'de, 25 yılda yapılan 2897 otopsi ve 244 pulmoner biyopside 19 pediatrik bronşiolitis obliterans olgusu tanımlamıştır (88). Çalışmalar akut viral bronşiyolit sonrası postinfeksiyöz BO gelişme olasılığının %1 olduğunu belirtmektedir (89).

Çalışmamızda Alerji-Solunum Polikliniği tarafından izlenen reaktif havayolu hastalığı arasından 80 hastaya bronşiyolitis obliterans tanısı konuldu.

Reaktif havayolu hastalığının, erkek çocuklarda daha sık gözleendiği ve ciddi seyrettiği bildirilmiştir. Erkek çocuklarda solunum yollarının çapının, akciğer hacmine oranının kız çocuklarına göre daha dar olması, hastalığın erkek çocuklarda daha sık görülme nedenini açıklayabilmektedir (14) .

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Kore'deki hastaların %75'inin, Amerika'daki hastaların %67'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Santos ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların %66'sının erkek cinsiyette olduğu gösterilmiştir (104,105).

Çalışmamızda bronşiolitis obliteranslı hastaların 51'i erkek (%63,8), 29'u kız (%36,3), kontrol grubunun ise 35'i erkek (%70), 15'i kız (%30) idi. BO'da saptadığımız cinsiyet oranı, literatürle uyumlu bulunmuştur.

Colom ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %93'ü 12 ayın altında olmasına rağmen yaşın bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir (108). Tanaç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BO tanı yaşı 3 ay-7 yaş arasında olup, ortalama 2 yaştır (107). İlk bronşiyolit atağı yaş ortalaması ise 8 aydır. Hastaların yaş dağılımları ise 2 ay-6,5 yaş arasında olup ortalama 20 aydır. Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ortalama tanı yaşı 1,9 yaş (4ay-13yaş) olarak belirlenmiştir (106).

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $4,41 \pm 2,85$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $3,54 \pm 1,55$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Hastaların ortalama tanı yaşının $2,85 \pm 2,05$ yaş olduğu ve ilk hışıltı atağı ile başvurduğu yaşın ortalama $9,62 \pm 8,39$ ay, kontrol grubunun ilk atak yaşı $9,33 \pm 6,51$ ay olduğu belirlendi. Çalışmamızda hastaların tanı yaşı, literatürdekilerden daha yüksek bulunmuştur. Nedeni hastalarımızın ileri tetkiklerin yapıldığı merkezlere geç başvurması, her atakta farklı merkezlere başvurması ve sonuç olarak geç tanı alması olabilir. Aynı bölgeden Tanaç ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer rakamlar elde edilmesi bu görüşü desteklemektedir (107).

Postinfeksiyöz BO'nun tipik klinik özellikleri; 1- Pnömoni sonrası öksürük veya hışıltının devam etmesi, 2- Uzamış lokalize krepitasyon veya şiddetli akut solunum yetmezliği sonrası hışıltı gelişimi, 3- Akut akciğer hasarı sonrası uzamış egzersiz intoleransı, 4- Akciğer grafisi ile uyumsuz solunumsal şikayetler, 5- Mide içeriğinin tekrarlayan aspirasyonu olarak sıralanabilir (75).

Santos ve arkadaşlarının çalışmasında ise BO'nun klinik tanı kriterleri; 1- Yenidoğan döneminden itibaren viral hastalığın başlangıcına kadar olan sürede herhangi bir solunum yolu hastalığının olmaması. 2- Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen bir infantta hastaneye yatırılma ve oksijen tedavisine ihtiyaç gösteren ciddi bronşiyolit atağı. 3- Üç aydan daha uzun süren dispne, hava hapsi, oksijen saturasyonunun %95 altında olması gibi bulgu ve semptomların devam etmesi olarak belirlenmiştir (105).

Colom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 3 yaş altında şiddetli bronşiyolit sonrası kronik solunum yetmezliği (takipne, hışıltı, hipoksi, raller) gelişen çocuklar değerlendirilmiş, kontrol grubu olarak da ilk atak bronşiyolitler alınmıştır. Literatürdeki

en geniş çalışma olan bu çalışmada; hastaların %74'ünde (69/93) hışıltı, %89'unda (81/91) prodüktif öksürük ve takipne yakınmaları olduğu saptanmıştır (108). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların yakınmaları; öksürük (%87), hışıltı (%93), takipne (%47), egzersiz intoleransı (%93) şeklinde sıralanmıştır (104). Çalışmamızda, BO'lu 70 hastada (%92,1) öksürük, 70 hastada (%92,1) hışıltı, 6 hastada (%7,9) egzersiz intoleransı, 6 hastada (%7,9) takipne mevcuttu. Kontrol grubunda ise 46 hastada (%92) öksürük, 44 hastada (%88) hışıltı, 5 hastada (%10) egzersiz intoleransı olduğu kaydedildi, takipne kontrol grubunda gözlenmedi. Yakınmaların arasında yer alan öksürük ve hışıltı oranları literatürle uyumlu iken takipne kontrol grubuna göre BO'lu hastalarda anlamlı yüksek ($p= 0,044$) bulunmasına rağmen, takipne ve egzersiz intoleransı literatüre göre hastalarımızda daha nadir olarak görüldü.

Hasta ve kontrol grubunda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sadece eritrosit sedimentasyon hızı, bronşiyolitisi obliteranslı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,01$). Eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması sekonder bakteriyel infeksiyonları desteklediği düşünülür.

Bronşiyolitisi obliterans tanısı koymak için akciğer grafisi, akciğer sintigrafisi, HRCT ve açık akciğer biyopsisi kullanılır (75,94,98). Bronşiyal kalınlaşma, akciğerde havalanma artışı, atelettazi ve bronşektazi gibi radyolojik bulgular spesifik olmamasına rağmen lezyonların havayolunu sınırladığını gösterir. Akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi; karakteristik olan ventilasyon-perfüzyon defektini gösterir. Akciğer grafisine kıyasla akciğer sintigrafisi bronkopulmoner lezyonların lokalizasyonu ve genişliğini daha doğru tanımlar (98). Son zamanlarda HRCT küçük hava yollarındaki lezyonları tanımlamada yeterli bir yöntem olarak görülmekte ve postinfeksiyöz BO'su olan olguları incelemede kullanılmaktadır(98,99). HRCT'deki ana bulgular; bronşiyal kalınlaşma, bronşektazi, atelettazi ve hipo/hiper atenüasyon alanları olarak sıralanır. Hipo-hiper atenüasyon alanları aynı zamanda pulmoner atenüasyonun mozaik paterni veya kısaca mozaik perfüzyon olarak tanımlanır. Mozaik patern, küçük havayolu lezyonlarında görülen en önemli bulgudur.

HRCT'nin bronkopulmoner lezyonların doğası, lokalizasyonu ve genişliğini tanımlamadaki üstünlüğüne rağmen yüksek maliyet, fazla radyasyon dozu ve inceleme için gerekli tekniğin kompleksliği nedeniyle kullanımı sınırlıdır (98).

Altın standart olarak kabul edilen açık akciğer biyopsisi, HRCT'nin tanıdaki avantajları nedeniyle postinfeksiyöz BO tanısı için gerekli değildir (94). Hastalık segmental tutulum yaptığı için biyopside yanlış negatif sonuç elde edilebilir. Ayrıca hastalığın spesifik tedavi yöntemi olmadığı için aileden biyopsi için izin almak da zordur. Bu inceleme sadece tedaviye rağmen progresif kötüleşmesi olan hastalarda gerekebilir (78).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otuz hastaya HRCT çekildiği ve 29 hastada BO tanısal özellikleri görüldüğü kaydedilmiştir. Biyopsi yapılan 9 çocuktan 7'sinde BO histolojik olarak doğrulanmıştır. Biyopsi sonuçlarının tanısal olmadığı 2 hastada BO tanısının HRCT ve solunum fonksiyon testleri ile konulduğu bildirilmiştir (104).

Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 42 BO'lu hastanın HRCT bulguları; %64 mozaik perfüzyon, %54 bronşektazi, %69 hava hapsi, %47 atelektazi, %42 bronşial duvar kalınlaşması olarak sıralanmıştır. Altı hastaya tomografi çekilememiş ve BO tanısı akciğer grafi bulguları ve klinik ile konulmuştur.

Çalışmamızda, bronşiolitis obliteranslı 80 hastanın ilk tanı sırasındaki HRCT bulguları değerlendirildiğinde 84 hastada (%100) mozaik pattern, 5 hastada (%6,3) santral bronşektazi olduğu gözlemlendi. Biyopsi yapılan hastamız olmadı.

Bronşiolitis obliterans tedavisi için evrensel olarak kabul edilen bir protokol yoktur. Fibroblastik cevabı düzenlemek üzere hastalığın erken safhasında kortikosteroid uygulanması önerilmiştir (104). Çocuklarda hastalık süresince kortikosteroid kullanımının yararını gösteren klinik çalışma yoktur (109), buna karşın erişkinlerdeki veriler başlangıçtaki inflamatuvar süreçte muhtemel bir etki olduğunu göstermektedir. Uzamış kortikosteroid kullanımı solunum yolu obstrüksiyonunu geri döndürmez ancak hiperreaktiviteyi ve infeksiyonlar sırasındaki bronkokonstrüksiyonu azaltır, böylece daha fazla klinik stabilite sağlar. Zhang başta olmak üzere bazı yazarlar, solunum yolu obstrüksiyonu nedeni ile inhale steroidlerin periferik depolanmasının zor olacağını öne sürerek sistemik steroid kullanılmasını önerirler (109).

Bronkodilatör kullanımı tartışmalıdır. Çünkü teorik olarak hastalar sabit olan obstrüksiyonda düzelme göstermeyeceklerdir (104). Ancak amfizem hastaları gibi sabit hava yolu obstrüksiyonu olan bazı hastalar bronkodilatör kullanımından semptomatik olarak yarar görmektedir. Bu nedenle tedaviye bronkodilatör eklenmesi sadece solunum fonksiyon testindeki bir seferlik bronkodilatör yanıtına dayandırılmamalıdır (104). Diğer destek tedavilerden fizyoterapi; başta bronşektazili hastalar olmak üzere sekresyonların atılmasında ve atelektatik alanların açılmasında kullanılmıştır. Antibiyotikler klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak kötüleşme periyotlarında kullanılmış, uzun süreli antibiyotik kullanımının avantajları gösterilememiştir (109).

Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 17 hastanın 11 tanesi kortikosteroid tedavisinden yarar gördüğü, 8 hastanın bronkodilatör tedaviye klinik yanıt gösterdiği bildirilmiştir (104). Tanaç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 BO'lu hastanın tümüne inhale steroid tedavisi verilmiş ve klinik düzelme olduğu gözlenmiştir (107). Lobo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise inhale kortikosteroid ve bronkodilatörler kombine olarak kullanılmıştır (109).

Çalışmamızda BO'lu 80 hastanın tümünün medikal tedavi ile izlendiği belirlendi. Medikal tedavi olarak 69 hastaya (%86,3) nebülize beta agonist, 76 hastaya (%95) nebülize steroid, 12 hastaya (%15) aylık periyotlar şeklinde N-asetil sistein, 35 hastaya (%43,8) diğer tedaviler uygulandı. Hasta grubu, poliklinikten izlenen hastalardan oluştuğu için hiçbiri sistemik steroid tedavisi gereksinimi göstermedi.

Bronşiolitis obliteranslı hastaların klinik seyri, ılımlı astım benzeri semptomlardan hızlı ilerleyici kötüleşmeye ve ölüme kadar geniş bir yelpazede değişiklik göstermektedir. Bu hastalarla ilgili deneyimler hastalığın genelde iyi bir prognozu olduğu, Hardy ve arkadaşlarının bildirdiklerine oranla daha düşük mortalite taşıdığını göstermektedir. Bu durum büyük oranda olguların tanımlanmasındaki farklılıklara bağlıdır. Hardy ve arkadaşlarının çalışmasında; otopsi kayıtları gözden geçirilerek olguların yarısına tanı konulmuştur. Bunun aksine Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, olguların çoğu küçük hava yolu hastalıklarına yüksek duyarlılık gösteren HRCT ile tanımlanmıştır (104). Sonuç olarak BO önceden bildirildiği kadar ölümcül değildir. Yine de bir yıldan daha az ömür beklentisi olan hastalarda pediatrik akciğer transplantasyonu günümüzde ulaşılabilir bir seçenektir (104).

Porto Alegre Kliniği Hastanesi'nde takip edilen 31 hastada farklı klinik bulgular izlenmiştir. Üç hasta (%9,7) akut viral bronşiolit epizotundan sonraki ilk 3 yıl içinde progresif respiratuvar yetmezlikten ölmüştür. Yedi hasta (%22,6) normal fizik muayene ve akciğer filminde minimal değişiklikler ile asemptomatik hale gelmiştir. Kalan 21 hastada (%67,7) akut viral bronşiolit epizotundan 2 yıl sonra giderek semptomların kaybolması, solunumsal bulguların yoğunluğunun azalması şeklinde klinik iyileşme bildirilmesine rağmen bazı solunum bulguları ve radyolojik anormallikler devam etmiştir. Bu klinik ve radyolojik değişikliğin nelere bağlı olduğu belirlenememiştir (78).

Chan ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yarısında semptomlar devam etmiş, çift taraflı tutulum olanlarda pnömoni nedeni ile hastane yatışlarının daha sık olduğu gözlenmiştir (106).

Yalçın ve arkadaşlarının yaptığı 20 hastalık çalışmada 15 hasta (%75) bir yıl izlenmiş ve solunum semptomları nedeni ile defalarca hastaneye başvurusu olduğu kaydedilmiştir. İzlemin 2. ve 3. yıllarında ise solunumsal bulguların sıklığı ve yoğunluğunun azaldığı gözlenmiştir. Çalışma periyodunun sonunda 8 hastanın (%40) stabil kaldığı, 1 hastanın (%5) exitus olduğu ve 11 hastanın (%55) kısmi düzelme gösterdiği ancak hastaların hiçbirinde tam düzelme görülmediği bildirilmiştir (110).

İnfantlardaki küçük hava yollarının çapı küçüktür bu da toplam hava yolu rezistansının artmasına neden olur. Çocuk büyüdüğünde bu oran dereceli olarak azalır ve küçük hava yolları bulgu ve semptomlar için daha sessiz bir hale gelir. Bu nedenle aynı derecedeki küçük hava yolu inflamatuvar lezyonu büyük çocuklarda infantlardan daha az solunumsal semptom ve bulgulara yol açar. Bu nedenle bronşiolitis obliterans olan çocuklarda büyüme ile klinik iyileşme görülür ve bu durum bronkopulmoner lezyonun gerilediğini göstermez (78).

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan ve 6 aylık rutin izlemleri yapılabilen 72 hastanın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 55 hastanın (%76,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu, 16 hastanın (%22,2) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında değişiklik olmadığı ve sadece 1 hastanın (%1,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayısında artış olduğu saptandı. Kontrol grubunda yer alan 50 hastanın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde ise 41 hastanın (%82) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu, 9 hastanın (%18) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında değişme olmadığı belirlendi. Bu

grupta şikayeti artan hasta olmadı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında klinik gidiş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni bronşiolitis obliterans hastalarının poliklinikten takip edilen hastalar arasından seçilmiş olması ve HRCT ile tanı konması olabilir.

Çalışmamızda BO'lu 62 hastanın 9'unda (%14,5) klinik ve radyolojik düzelme olmadığı, 5 hastada (%8,1) sadece radyolojik düzelme olduğu, 15 hastada (%24,2) sadece klinik düzelme olduğu, 33 hastada (%53,2) ise hem klinik hem de radyolojik düzelme olduğu saptandı. 55 hastada (%77,5) klinik düzelme saptandı. Klinik düzelme oranımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Son yıllarda GÖRH'nin alt ve üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi üzerinde dikkatle durulmaktadır. Gastrik içeriğin distal özofagusta sınırlı kalmayıp, üst solunum yolları ile ilgili tüm boşluklara ulaşması ve burada yaptığı inflamasyon ile enfeksiyona zemin hazırlaması sıklıkla gösterilmektedir (34). GÖRH ve solunum yolları ile ilgili semptomlar çocuğun yaşı ile farklılık göstermektedir. Solunum semptomları açısından süt çocuklarında üst havayolları semptomları ve apne daha sık görülürken büyük çocuklarda alt havayolları ve astım ön plandadır (31). EÜTF'de takip edilen GÖRH tanılı çocukların %54,1'nin tekrarlayan üst ve alt solunum yolu hastalıkları, %41,8'inin gastrointestinal yakınmalar ile başvurduğu tespit edilmiştir. Her iki sistemle ilgili yakınması olan hastaların oranı %9 olarak bulunmuştur. Solunum semptomları 7 yaşından küçük çocuklarda sık rastlanırken, gastrointestinal semptomlar 7 yaşından büyük çocuklarda daha sık gözlenmiştir (55).

Bronşiolitis obliteransta GÖRH sebep veya sonuç olarak karşımıza çıkabilir. Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GÖRH tanısı, klinik semptomlar ve baryumlu özofagus-mide-duodenum grafileri ile konulmuştur. Viral infeksiyonun başlangıcına kadar hastalar asemptomatik ise sekonder GÖRH olarak kabul edilmiştir (105). Santos ve arkadaşlarının 48 hastalık serisinde 25 hastada (%52) sekonder GÖRH saptanmıştır. Hardy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; şiddetli GÖRH ve aspirasyonun 2 olguda BO gelişiminde predispoze faktör olduğu gözlenmiştir. Birinci olgunun neonatal dönemde trakeaözofageal fistül operasyonu geçirdiği, tekrarlayan bronkospazm ve pnömoni epizotlarından sonra 4 yaşında sol alt lobunda BO geliştiği ve sol alt lobektomiye rağmen bulguların kaybolmadığı bildirilmiştir. Diğer olgunun ise kusma, ateş, öksürük ve hipoksi şikayetleri ile başvurduğu, uzun süre hastanede kalmasını gerektirecek kalıcı bronkospazm geliştiği ve başvurudan 20 gün sonra

baryumlu ÖMD grafisi ile masif GÖRH ve aspirasyonun teşhis edildiği ve akciğer biyopsisi ile BO tanısı konulduğu kaydedilmiştir. Her iki hastanın da solunum semptomları antireflü cerrahiden sonra belirgin şekilde azalmıştır.

Tablo 4’de özetlenen muhtelif hasarlar BO gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Yiyecek ve mide içeriğinin aspirasyonu BO gelişiminde belirgin bir rol oynayabilir. Bu olasılık ilk olarak kuru erik çekirdeğini aspire eden bir hastada BO tanısını koyan Wegelin tarafından belirtilmiştir. McNamara 1969’da GÖRH olarak düşünülen bir yetişkinde ilerleyici solunum yetmezliği ve BO tanımlamıştır. Bu bağlantı daha önce pediatri literatüründe vurgulanmamıştır. Köpeklerde HCl’nin trakeaya direk verilmesi sonrasında deneysel BO gelişimi (94), Hardy ve arkadaşlarının serisinde 4 çocukta GÖRH ve aspirasyon, 2 çocukta tanımlanmamış tekrarlayan besin aspirasyonu olması aspirasyon ve BO arasındaki sebep ilişkisine örnek olarak verilebilir (94).

Yalçın ve arkadaşlarının çalışmasında BO tanılı 20 hastanın 12’sinde (%60) GÖRH saptanmıştır. Bu çalışmada sintigrafi veya baryumlu grafi ile 12 hastada GÖRH tespit edilmiş ve GÖRH’nin kronik solunum hastalığından sonra geliştiği sonucuna varılmıştır. Bunun nedeni bu hastalarda ilk akciğer enfeksiyonunun başlangıcından önce GÖRH semptomları olmaması ve antireflü tedavisine rağmen düzelme gözlenmemesidir.

Maurad ve arkadaşları BO’lu 34 çocukta yaptıkları histoloji çalışmasında iki hastada aspirasyonun histolojik bulgularını göstermişlerdir (111). GÖRH’nin BO’ya neden olabileceği gibi bu hasta grubunda solunum güçlüğüne ikincil olarak reflü gelişmiş olabilir. Her iki durumda da GÖRH tanı ve tedavisi mutlaka gerekir (75).

Çalışmamızda BO’lu 80 hastanın gastroözofageal reflü sintigrafisi değerlendirildi. Bu hastalardan 34 tanesinin (%42,5) GÖRH sintigrafisi pozitif idi. Bronşiyolitis obliteransta GÖRH sıklığımız literatür ile uyumlu idi. Kontrol grubumuzu reaktif hava yolu hastalığı tanısı ile izlenen hastalardan seçtiğimiz için kontrol grubunda GÖRH oranı %50 gibi yüksek değerlerde bulundu. GÖRH görülme sıklığı açısından Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,470$).

Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunun içinde GÖRH (+) olan hastaların %69,7’si erkek iken GÖRH (-) hastaların ise %59,6’ı erkek idi. GÖRH (+) hastaların yaş ortalaması $4,12 \pm 2,47$ yıl iken GÖRH (-) hastaların ise $4,61 \pm 3,10$ yıl idi. GÖRH(+) ve GÖRH(-) hasta grubu karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş ortalaması, ilk atak

yaşı ve tanı yaşı dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. GÖRH (+) hasta ve kontrol grubu cinsiyet, yaş ve ilk atak yaşı dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. GÖRH (-) hasta ve kontrol grubu cinsiyet, yaş ve ilk atak yaşı dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

GÖRH (+) ve GÖRH (-) hasta grubunda klinik bulgulara göre (öksürük, hışıltı, egzersiz intoleransı, takipne) dağılımda anlamlı fark bulunmadı. GÖRH (+) hasta ve kontrol grubunda, GÖRH (-) hasta ve kontrol grubunda da klinik bulgulara göre dağılımda anlamlı fark bulunmadı.

GÖRH (+) ve GÖRH (-) hasta grubunda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). GÖRH (+) hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmadı. GÖRH (-) hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve BO'lu hastalarda sekonder bakteriyel infeksiyonlara bağlı olduğu düşünüldü.

İlk tanı sırasındaki HRCT bulguları değerlendirildiğinde BO(+) ve GÖRH(+) grupta sadece 1 hastada (%3) santral bronşektazi saptanırken BO(+) ve GÖRH(-) grupta 4 hastada (%8,5) santral bronşektazi saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da GÖRH olanlarda solunum yolu sekellerinin daha az oranda olması beklenmeyen bir sonuçtu. BO'lu hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde GÖRH(+) ve GÖRH(-) gruplar arasında anlamlı fark olmaması idi. Bu sonuçta GÖRH(+) hastaların antireflü tedavisi almasının etkili olabileceği düşünüldü.

Bronşiyolitis obliteranslı 63 hastaya 6 aylık tedavi sonrası kontrol HRCT çekildi. Normale dönen HRCT bulguları; GÖRH(-) grupta 11 (%28,2) hastada, GÖRH(+) grupta 9 hastada (%31) elde edildi. GÖRH (+)'liğinin radyolojik düzelmeyi etkilemediği görüldü.

Bronşiyolitis obliterans tanısı konulan her hastada sekonder GÖRH gelişme ihtimali olduğundan hastalar GÖRH yönünden dikkatle incelenmeli ve tetkik edilmelidir. Aynı şekilde GÖRH tanısı ile izlenen hastalarda da GÖRH'e sekonder BO

olacağı akılda bulundurulmalı, şikayetler ile orantısız radyolojik bulgular varlığında mutlaka BO yönünden hasta değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak çalışmamızda BO tanısı ile izlenen hastalarda %42,5 oranında GÖRH birlikteliği saptandı. BO hastalarında, antireflü tedavi alan GÖRH birlikteliğinin BO'nun klinik gidişi, laboratuvar bulguları ve radyolojik bulguları üzerine etkisi olmadığı bulundu.



8. SONUÇLAR

1. Çalışmanın hasta grubunu; Allerji-Solunum Polikliniği tarafından izlenen reaktif havayolu hastalığı arasından bronşiyolitis obliterans tanısı almış 80 hasta oluşturdu. Kontrol grubuna ise aynı evrenden randomize olarak seçilen ve bronşiyolitis obliterans olmayan 50 hasta alındı.

2. Bronşiyolitis obliteranslı hastaların 51'i erkek (%63,8), 29'u kız (%36,3), kontrol grubunun ise 35'i erkek (%70), 15'i kız (%30) idi. Hasta grubunda ilk atak yaşı $9,62 \pm 8,39$ ay, kontrol grubunun ilk atak yaşı $9,33 \pm 6,51$ aydı. Hastaların yaş ortalaması $4,41 \pm 2,85$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $3,54 \pm 1,55$ yıl olup, iki grup arasında cinsiyet, yaş ve ilk atak yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

3. Bronşiyolitis obliteranslı hastaların kesin tanı alma yaşları araştırıldığında %24,1'inin 0-12 ay arasında, %41,8'inin 13-36 ay arasında, %13,9'ünün 37-60 ay arasında, %20,3'ünün 60 ay üzerinde iken bronşiyolitis obliterans tanısı aldıkları saptandı.

4. Bronşiyolitis obliteranslı 70 hastada (%92,1) öksürük, 70 hastada (%92,1) hışıltı, 6 hastada (%7,9) egzersiz intoleransı, 6 hastada (%7,9) takipne şikayetleri mevcuttu. Kontrol grubunda ise 46 hastada (%92) öksürük, 44 hastada (%88) hışıltı, 5 hastada (%10) egzersiz intoleransı olup takipne şikayeti kontrol grubunda gözlenmedi. Hasta ve kontrol grubunda öksürük, hışıltı ve egzersiz intoleransı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Takipne açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p = 0,044$).

5. Hasta ve kontrol grubunda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Eritrosit sedimentasyon hızı, bronşiyolitis obliteranslı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek idi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,01$).

6. Bronşiyolitis obliteranslı 80 hastanın gastroözofageal reflü sintigrafisi sonucuna göre 34 hastada (%42,5) GÖR sintigrafisi pozitif, 46 hastada (%57,5) negatif sonuç elde edildi. Kontrol grubunda 50 hastanın 25'inde (%50) GÖR sintigrafisi pozitif, 25'inde (%50) negatif sonuç elde edildi. Hasta ve kontrol grubu GÖRH görülme sıklığı

yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,470$).

7. Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunun içinde GÖRH (+) olan hastaların 23'i erkek (%69,7), 10'u kız (%30,3), GÖRH (-) hastaların ise 28'i erkek (%59,6), 19'u kız (%40,4) idi. GÖRH (+) hastaların ilk atak ayı ortalaması $10,55\pm 9,454$ ay, GÖRH (-) hastaların ise $8,74\pm 7,34$ aydı. GÖRH (+) hastaların yaş ortalaması $4,12 \pm 2,47$ yıl, GÖRH (-) hastaların ise $4,61 \pm 3,10$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

8. Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunun içinde GÖRH (+) olan hastaların 23'i erkek (%69,7), 10'u kız (%30,3), kontrol grubunda GÖRH (+) hastaların ise 16'sı erkek (%64), 9'u kız (%36) idi. BO'lu hastalardan GÖRH (+) hastaların ilk atak ayı ortalaması $10,55\pm 9,454$ ay, hastaların yaş ortalaması ise $4,12\pm 2,47$ yaş idi. Kontrol grubunda GÖRH (+) hastaların ise ilk atak ayı $11\pm 7,11$ ay, yaş ortalaması $3,48 \pm 1,73$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

9. Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunun içinde GÖRH (-) olan hastaların 28'i erkek (%59,6), 19'u kız (%40,4), kontrol grubunda GÖRH (-) hastaların ise 19'u erkek (%76), 6'sı kız (%24) idi. BO'lu hastalardan GÖRH (-) hastaların ilk atak ayı ortalaması $8,74\pm 7,34$ ay, hastaların yaş ortalaması ise $4,61\pm 3,10$ yaş idi. Kontrol grubunda GÖRH (-) hastaların ise ilk atak ayı $7,28\pm 5,36$ ay, yaş ortalaması $3,60\pm 1,38$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

10. Kontrol grubunun içinde, GÖRH (+) olan hastaların 16'sı erkek (%64), 9'u kız (%36), GÖRH (-) hastaların ise 19'u erkek (%76), 6'sı kız (%24) idi. GÖRH (+) hastaların ilk atak ayı ortalaması $11 \pm 7,11$ ay, GÖRH (-) hastaların ise $7,28 \pm 5,36$ aydı. GÖRH (+) hastaların yaş ortalaması $3,48 \pm 1,73$ yıl, GÖRH (-) hastaların ise $3,60 \pm 1,38$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

11. Bronşiyolitis obliteranslı hastaların GÖRH (+) ve GÖRH (-) gruplar arasında kesin tanı alma yaşları araştırıldığında GÖRH (+) hastaların %21,2'sinin 0-12 ay arasında, %45,5'unun 13-36 ay arasında, %18,2'sinin 37-60 ay arasında, %15,2'sinin 60 ay üzerinde iken bronşiyolitis obliterans tanısı aldıkları saptandı. GÖRH (-) hastaların ise %26,1'inin 0-12 ay arasında, %39,1'inin 13-36 ay arasında, %10,9'unun 37-60 ay arasında, %23,9'unun 60 ay üzerinde iken bronşiyolitis obliterans tanısı aldıkları

saptandı. Her iki grup arasında BO tanısı alma yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,606$).

12. Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (+) olan grupta, 30 hastada (%93,8) öksürük, 28 hastada (%87,5) hışıltı, 3 hastada (%9,4) egzersiz intoleransı, 1 hastada (%3,1) takipne şikayetleri mevcuttu. GÖRH (-) grupta ise 40 hastada (%90,9) öksürük, 42 hastada (%95,5) hışıltı, 3 hastada (%6,8) egzersiz intoleransı, 5 hastada (%11,4) takipne şikayeti mevcuttu. GÖRH (+) ve GÖRH (-) gruplarda öksürük, hışıltı, egzersiz intoleransı ve takipne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

13. Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (+) olan grupta, 30 hastada (%93,8) öksürük, 28 hastada (%87,5) hışıltı, 3 hastada (%9,4) egzersiz intoleransı ve 1 hastada (%3,1) takipne şikayetleri mevcuttu. Kontrol grubunda GÖRH (+) grupta ise 22 hastada (%88) öksürük, 21 hastada (%84) hışıltı, 4 hastada (%16) egzersiz intoleransı mevcuttu, takipne şikayeti olan hasta yoktu. GÖRH (+) hasta ve kontrol grubunda öksürük, hışıltı, egzersiz intoleransı ve takipne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

14. Bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (-) olan grupta, 40 hastada (%90,9) öksürük, 42 hastada (%95,5) hışıltı, 3 hastada (%6,8) egzersiz intoleransı ve 5 hastada (%11,4) takipne şikayetleri mevcuttu. Kontrol grubunda GÖRH (-) grupta ise 24 hastada (%96) öksürük, 23 hastada (%92) hışıltı, 1 hastada (%4) egzersiz intoleransı mevcuttu, takipne şikayeti olan hasta yoktu. GÖRH (-) hasta ve kontrol grubunda öksürük, hışıltı, egzersiz intoleransı ve takipne açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

15. Kontrol grubunda GÖRH (+) olan grupta, 22 hastada (%88) öksürük, 21 hastada (%84) hışıltı, 4 hastada (%16) egzersiz intoleransı, şikayeti mevcuttu. GÖRH (-) grupta ise 24 hastada (%96) öksürük, 23 hastada (%92) hışıltı, 1 hastada (%4) egzersiz intoleransı, şikayeti mevcuttu. GÖRH (+) ve GÖRH (-) gruplarda öksürük, hışıltı ve egzersiz intoleransı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

16. BO'lu hastalarda GÖRH (+) ve GÖRH (-) grubunda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, ESR, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

17. Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (+) Hastalarda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, ESR, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

18. Hasta ve kontrol grubundaki GÖRH (-) Hastalarda bakılan hemoglobin, lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, ESR, C- reaktif protein, serum IgE, IgG, IgA, IgM seviyeleri ve PPD deri testi sonuçları arasında lökosit sayısı ($p=0,024$) ve ESR ($p=0,013$) dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

19. Hasta grubunda yer alan GÖRH(+) 33 hastanın ilk tanı sırasındaki HRCT bulguları değerlendirildiğinde 33 hastada (%100) mozaik pattern, 1 hastada (%3) santral bronşektazi olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda yer alan ancak GÖRH saptanmayan 46 hastanın ilk tanı sırasındaki HRCT bulguları değerlendirildiğinde 46 hastada (%100) mozaik pattern, 4 hastada (%8,5) santral bronşektazi saptandı. Beraberinde GÖRH olan ve olmayan BO'lu hastaların ilk tanı sırasındaki HRCT bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p> 0,05$).

20. Bronşiyolitisi obliteranslı 80 hastanın tümünün medikal tedavi ile izlendiği belirlendi. Medikal tedavi olarak 69 hastaya (%86,3) nebulize beta agonist, 76 hastaya (%95) nebulize steroid, 12 hastaya (%15) aylık periyotlar şeklinde N-asetil sistein, 35 hastaya (%43,8) diğer tedaviler uygulandı. Reflüsü olan ve olmayan hastaların aldıkları tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubu, poliklinikten izlenen hastalardan oluştuğu için hiçbirisi sistemik steroid tedavisi gereksinimi göstermedi. GÖRH olan hastaların tümüne antireflü tedavi verildi.

21. GÖRH (+) hasta grubunda 29 hastaya (%87,9) nebulize beta agonist, 31 hastaya (%93,9) nebulize steroid, 4 hastaya (%12,1) aylık periyotlar şeklinde N-asetil sistein, 13 hastaya (%39,4) diğer tedaviler uygulandı. GÖRH (+) kontrol grubunda ise 25 hastaya (%100) nebulize beta agonist, 25 hastaya (%100) nebulize steroid, N-asetil sistein kullanan hasta olmadı, 4 hastaya (%16) diğer tedaviler uygulandı. GÖRH (+) hasta ve kontrol grubunda hastaların aldıkları tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubu, poliklinikten izlenen hastalardan oluştuğu için hiçbirisi sistemik steroid tedavisi gereksinimi göstermedi. GÖRH (+) olan hastaların tümüne antireflü tedavi verildi.

22. GÖRH (-) hasta grubunda 40 hastaya (%85,1) nebülize beta agonist, 45 hastaya (%95,7) nebülize steroid, 8 hastaya (%17) aylık periyotlar şeklinde N-asetil sistein, 22 hastaya (%46,8) diğer tedaviler uygulandı. GÖRH (-) kontrol grubunda ise 21 hastaya (%87,5) nebülize beta agonist, 21 hastaya (%87,5) nebülize steroid, N-asetil sistein kullanan hasta olmadı, 8 hastaya (%33,3) diğer tedaviler uygulandı. GÖRH (-) hasta ve kontrol grubunda hastaların aldıkları tedavi açısından istatistiksel olarak N-asetil sistein kullanımı anlamlı bulundu ($p=0,045$). Diğer tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) Hasta grubu, poliklinikten izlenen hastalardan oluştuğu için hiçbirisi sistemik steroid tedavisi gereksinimi göstermedi.

23. Kontrol grubunda GÖRH(+) olan hastaların tamamı nebülize beta agonist, nebülize steroid, antireflü tedavi almıştı. Kontrol grubundaki GÖRH(-) hastaların ise 21 tanesi (%87,5) nebülize beta agonist tedavi, 21 tanesi (%87,5) nebülize steroid ve 8 tanesi de diğer tedavileri almıştı. Kontrol grubunda GÖRH olan ve olmayan hastalar arasında tedavi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

24. Bronşiyolitisi obliteranslı hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildi. Bu grupta yer alan ve GÖRH(+) olan 20 hastanın (%66,7) 6 aylık izleminde şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma saptandı, 10 hastanın (%33,3) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta şikayetleri artan, progresyon gösteren hasta olmadı.

25. Hasta grubunda yer alan ve GÖRH(-) hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 35 hastanın (%83,3) 6 aylık izleminde şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu saptandı, 6 hastanın (%14,3) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Sadece 1 hastanın (%2,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayısında artış saptandı. GÖRH olan ve olmayan BO'lu hastalar arasında tedaviye yanıt ve hastalığın gidişi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

26. Kontrol grubunda yer alan ve reaktif havayolu hastalığı tanısı ile tedavi edilen toplam 50 hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. Bu grupta GÖRH(+) olan 25 hastanın 21'inde (%84) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma saptandı, 4 hastanın (%16) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta şikayetleri artan hasta olmadı. Kontrol grubundaki GÖRH(-) 25 hastanın 20'sinde (%80) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma saptandı, 5 hastanın

(%20) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta da şikayeti artan hasta olmadı. Kontrol grubunda yer alan GÖRH(+) ve GÖRH(-) hastalar, tedaviye yanıt ve klinik gidiş yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

27. GÖRH (+) hasta ve kontrol grubundaki hastaların klinik gidiş yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,215$). GÖRH (-) hasta ve kontrol grubundaki hastaların klinik gidiş yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,629$). GÖRH'nın hastaların klinik gidişine etkisi olmadığı görüldü .

28. Hasta grubunda yer alan 72 hastanın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 55 hastanın (%76,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu saptandı, 16 hastanın (%22,2) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Sadece 1 hastanın (%1,4) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayısında artış saptandı. Kontrol grubunda yer alan 50 hastanın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 41 hastanın (%82) şikayetlerinde ve acil servise başvuru sayılarında azalma olduğu saptandı, 9 hastanın (%18) şikayetlerinde ve atak sayılarında azalma olmadı. Bu grupta şikayeti artan hasta olmadı. Bronşiyolitis obliterans hastaları ve kontrol grubu hastaları arasında klinik gidiş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,604$).

29. Bronşiyolitis obliteranslı 63 hastaya 6 aylık tedavi sonrası kontrol HRCT çekildi. Bu grupta yer alan GÖRH(+) olan 27 hastanın 13'ünde (%48,1) tedavi sonrası mozaik pattern, 2'sinde (%7,4) santral bronşektazi, 9'unda (%33,3) normal HRCT bulguları ve 7'sinde (%25,9) diğer bulgular saptandı. GÖRH (-) 36 bronşiyolitis obliteranslı hastanın ise 20'sinde (%55,6) mozaik pattern, 1'ünde (%11,1) santral bronşektazi, 10'unda (%27,8) normal HRCT bulguları ve 8'inde (%22,2) diğer bulgular saptandı. Tedavi sonrası bronşiyolitis obliteranslı hastalarda radyolojik düzelme olduğu görüldü. Ancak bu grupta yer alan GÖRH(+) ve GÖRH(-) hastalar, radyolojik bulgular yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p> 0,05$).

30. Bronşiyolitis obliteranslı 62 hastanın 9'unda (%14,5) klinik ve radyolojik düzelme saptanmadı, 5 hastada (%8,1) sadece radyolojik düzelme saptandı, 15 hastada (%24,2) sadece klinik düzelme saptandı, 33 hastada (%53,2) hem klinik hem de radyolojik düzelme saptandı (tablo 19). GÖRH olan ve olmayan bronşiyolitis obliteranslı

hastaların klinik ve radyolojik düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,358$).

31. Tedaviye yanıt her iki grupta değerlendirildiğinde bronşiyolitis obliteranslı hasta grubunda GÖRH (-) olan grupta 34 hastada (%82,9) klinik düzelme, 24 hastada (%66,7) radyolojik düzelme görüldü. GÖRH (+) olan grupta ise 21 hastada (%70) klinik düzelme, 14 hastada (%51,9) radyolojik düzelme görüldü.

32. Kontrol grubunda ise GÖRH (-) olan 20 hastada (%80) klinik düzelme, GÖRH (+) olan grupta 21 hastada (%84) klinik düzelme görüldü.

33. GÖRH (+) olan hasta grubuyla GÖRH (+) kontrol grubunun klinik düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0,341$). GÖRH (-) olan hasta grubuyla GÖRH (-) kontrol grubunun klinik düzelme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0,754$)

34. BO'lu hastalarda GÖRH (+) olmasının klinik ve radyolojik düzelmeye etkisi olmadığı görüldü

9. ÖZET

Hışiltı, tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir. Uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Üç yaş altındaki çocuklarda üç veya daha fazla hışiltı atağı olması yineleyen hışiltı, bir atağın dört haftadan uzun sürmesi ise persistan hışiltı olarak tariflenmektedir (4). Çocukluk çağında tekrarlayan veya sürekli devam eden hışiltılı solunum, çoğu zaman reaktif hava yolu hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Bronşiolitis obliterans özellikle adenovirus, mycoplasma, kızamık ve influenza'nın yol açtığı alt solunum yolu infeksiyonları sonrasında gelişen klinikte kronik hava yolu obstrüksiyonu bulguları ile giden bir hastalıktır. Histolojik olarak, bu hastalarda hava yollarının hafif inflamasyonundan, bronş ve bronşiollerin fibrotik granülasyon dokusu ile tam olarak tıkanmasına kadar değişen bulgular vardır (103). Hastalarda alt solunum yolu infeksiyonu sonrasında altı haftadan fazla devam eden öksürük, solunum sıkıntısı, takipne ve hışiltı vardır (78,98). Erken tanı konulan hastalarda kesin yararı kanıtlanmasa da steroid tedavisine hemen başlanmalıdır.

Çocuklarda BO'ya sıklıkla respiratuar infeksiyonlar sırasında gelişen hasarlanma neden olur. Bir teoriye göre herhangi bir ilk havayolu infeksiyonu potansiyel olarak BO'a neden olabilir; çünkü en sık BO yapan hastalık akut viral bronşiolittir (78,89). Yayınlar akut viral bronşiolit sonrası postinfeksiyöz BO gelişmesinin %1 olduğunu belirtmektedir (89). Akut viral bronşiolit, infantlarda alt havayolunu etkileyen en sık viral infeksiyon olup hayatın ilk yılında çocukların %10'undan daha fazlasını etkiler (90). Bu nedenle pediatrik popülasyonda viral bronşiolitler ve postinfeksiyöz BO önemli bir yere sahiptir.

Son yıllarda GÖRH'nin alt ve üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi üzerinde dikkatle durulmaktadır. Gastrik içeriğin distal özofagusta sınırlı kalmayıp, üst solunum yolları ile ilgili tüm boşluklara ulaşması ve burada yaptığı inflamasyon ile infeksiyona zemin hazırlaması sıklıkla gösterilmektedir (34). Çocuk ve erişkin yaş grubunda gastrik ve orofarengeal içeriklerin rekürren olarak pulmoner aspirasyonu BO ihtimalini artırıcı faktördür. Bu ilişki literatürde genelde ihmal edilmiştir. Hardy ve arkadaşlarının yayınladığına göre 19 pediatrik BO hastası içinde 4 tanesi ispatlanmış ve şüpheli GÖRH'dür.

Gastroözefageal reflüsü olan hastalarda tekrarlayan aspirasyonlar kimyasal ve infeksiyöz hasara yol açabilmektedir. Ancak BO'lu hastalarda gastroözefageal reflü

genellikle kronik akciğer hastalığı gelişiminden sonra saptandığı için BO gelişimde rolünün olmadığı düşünülmektedir (103). BO tanısı konulan her hastada sekonder GÖRH gelişme ihtimali olduğundan GÖRH yönünden semptomları dikkatle incelenmeli ve tetkik edilmelidir. Aynı şekilde GÖRH tanısı ile izlenen hastalarda da GÖRH'e sekonder bronşiolitis obliterans olacağı akılda bulundurulmalı şikayetler ile orantısız radyolojik bulgular varlığında mutlaka BO yönünden hasta taranmalıdır.

Çalışmamızın amacı son yıllarda daha sık karşılaştığımız postinfeksiyöz bronşiolitis obliteranslı hastalarda gastroözofagealreflü hastalığının yerini araştırmaktır.

Bronşiolitis obliterans tüm yaş gruplarında görülen kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Erken tanı konulan hastalarda kesin yararı kanıtlanmasa da steroid tedavisine hemen başlanmalıdır.

BO tanısı konulan her hastada sekonder GÖRH gelişme ihtimali olduğundan GÖRH yönünden semptomları dikkatle incelenmeli ve tetkik edilmelidir. Aynı şekilde GÖRH tanısı ile izlenen hastalarda da GÖRH'e sekonder bronşiolitis obliterans olacağı akılda bulundurulmalı şikayetler ile orantısız radyolojik bulgular varlığında mutlaka BO yönünden hasta taranmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda BO tanısı ile izlenen hastalarda %42,5 oranında GÖRH birlikteliği saptandı. BO hastalarında, antireflü tedavi alan GÖRH birlikteliğinin BO'nun klinik gidişi, laboratuvar bulguları ve radyolojik bulguları üzerine etkisi olmadığı bulundu.

10. KAYNAKLAR

1. Buyru F, Dağoğlu T. Neonatoloji, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul. 2000;33
2. Haddad GG. The Respiratory Syste. Nelson Textbook of Pediatrics 15th edition Ed. By Behrman WB. Saunders. Philadelphia. 1996;1165–1177
3. Guyton AC. Pulmoner Ventilasyon. Tıbbi Fizyoloji 7. Ed, Nobel Tıp kitabevi İstanbul. 1986
4. Hiatt P, Recurrent or persistent lower respiratory tract symptoms. Oski pediatrics, Mc Millan JA, De Angelis CD, Frein RD. (eds) 3 th. Edition, Lippicott Williams and Wilkins, 1276, 1999
5. Tuncer A Çocukluk çağında bronşial astma Katkı Pediatri Dergisi: HUTF 1997;18(6):712-723
6. Stein RT, Sherrill D, Morgan Wj, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999;354:542–545
7. Taussing LM, Wright AL, Holberg CJ et al. Tuscon Children's Respiratory Study: 1980 to present J Allergy Clin Immunol 2003;111:661–75
8. Martinez FD, Stein RT. Asthma phenotypes in children: lessons from an epidemiological approach Pediatric Respiratory reviews 2004;5:155-161
9. Türkteş İ Çocuklukta erişkin astımın doğal seyri toraks dergisi, 2004; 5,25–30
10. Kılıçaslan B, Arık A, Altınkaynak S. Hışıltılı çocuk. Sendrom 2003;3:42–46
11. Yılmaz E, Erdem H, Özgünç M. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. Human Hered 1995;45:175-177
12. Fiel SB. Cystic fibrosis. Clinics in Chest Medicine 1998;19:426–430
13. Zhang L, Irion K, Kozakewich H. Clinical course of post infectious bronchiolitis obliterans. Pediatr pulmonol 2000;29:341–350
14. Orenstein D.M. Bronchiolitis. Nelson Textbook of pediatrics 16th. Edition Ed: By Behrman WB Saunders. Philadelphia. 2000 1285–1287
15. McIntosh K Respiratory Syncytial Virus: Nelson Textbook of Pediatrics 16th. Edition Ed. By Behrman WB Saunders. Philadelphia. 2000 991–993
16. Kotaniemi A, Vainionpää R, Reijonene M. Rhinovirus induced wheezing in infancy the first sign of childhood asthma J Allergy Clin Immunol 2003;11;66–71
17. Cynthia BP. Bronchiolitis In: Hilman BC (ed.) Pediatric Respiratory Disease W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992;205–218

18. Sant Anna C.C., D'Elia C. Bronchiolitis. *Respiratory Infections in Children: Clinic Aspects and Treatment* 247–263
19. Sigurs N. Clinical perspectives on the association between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Respir Res* 2002(3)1:8–14
20. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV- specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing and pulmonary function at age 7–8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:1927
21. Sigurs N. Does bronchiolitis caused by RSV predispose to atopic asthma. *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2004;44:573–575
22. Ehlenfeld DR, Cameron K. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics* 2000;3:79
23. Hacımustafaoğlu M, Sapan N. RSV-bronşiolit, wheezy infant ve astım ilişkisi. *T Klin J Allergy-Asthma* 2000;2:19–24
24. Buyru F, Dağoğlu T. *Neonatoloji, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.* 200;36
25. Öner AF, Çaksen H, Çelik A. Serum immunoglobulins and immunoglobulin G subclasses with recurrent wheezing. *Indian J Pediatr* 2000;67:861–864
26. Stiehm ER: *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 4th ed Philadelphia, WB Saunders, 1996:224–245
27. Little JP, Mathews BL, Glock MS. Extraesophageal pediatric reflux: 24 hour double probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;169:1–16
28. Koufman JA. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinic investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101;1–78
29. Öztürk Ö, Öz F, Toprak M. Ses kısıklığı ve posterior larenjit bulgusu olan hastalarda faringeal pH monitörizasyonu ile laringofaringeal reflü araştırılması. *Türk Otolarengoloji arşivi* 2001;39:287–291
30. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:1–31

31. Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Vol 2. Ontario: BC Decker, 2004:1219–40
32. Vandenplas Y, Hassal E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:119–36
33. Orenstein S. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;14:338–48
34. Rosbe Kw, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1213-20
35. Hrabovsky EE, Mullett MD. Patterns of pediatric gastroesophageal reflux. *Am Surg* 1985;51:212–6
36. Cohen S, Haris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971;284:1053–6
37. Richter J. Do we know the causes of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:3–9
38. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547–52
39. Holloway RH. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985;89:778–84
40. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Mignon M. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997;40:167–74
41. Luiking YC, Weusten BL, Portincasa P, Van Der Meer R, Smout AJ, Akkermans LM. Effects of long-term oral L-arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;274:984–91
42. Sun WM, Doran S, Jones KL, et al, Effects of nitroglycerin on liquid gastric emptying and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol* 1998;275:G1173–8
43. Stal P, Lindberg G, Ost A, Iwarzon M, Seensalu R. Gastroesophageal reflux in healthy subjects. Significance of endoscopic findings, histology, age, and sex. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:121–8
44. Skinner DB. Hernias (hiatal, traumatic and congenital). In Berk JE, ed, *Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985:705–32

45. Wright RA, Hurwitz AL. Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1979;24:311–3
46. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients. *Gastroenterology* 2000;118:688–95
47. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:280–3
48. Arakawa T, Uno H, Fukuda T, et al. New aspects of gastric adaptive relaxation reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J Smooth Muscle Res* 1997;33:81–8
49. Martin CJ, Patrikios J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockage in the dog. *Gastroenterology* 1986;91:890–6
50. Ravelli AM, Milla PJ. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of the central nervous system. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1998;26:56–63
51. Tolia V, Lin CH, Kuhns LR. Gastric emptying in gastroesophageal reflux. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1992;15:297–301
52. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 2005;40:210-5
53. Achem SR, DeVault KR. Recent developments in chest pain of undetermined origin. *Curr. Gastroenterol Rep.* 2000;2:201–9
54. Hassal E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1993;16:345–64
55. Tümgör G, Yılmaz A, Arıkan Ç, Özgenç F, Yağcı RV, Aydoğdu . Gastrointestinal ve solunum semptomları ile başvuran gastroesophageal reflü hastalıklı çocuklarda tanı ve tedavi yaklaşımları. 1. Uludağ pediatri kış kongresi 20–23 şubat 2005 Bursa
56. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, et al. Gastroesophageal reflux the acid test: scintigraphy or the pH probe ? *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:1087–90
57. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:253–62

58. Nielsen RG, Andersen SK, Husby S. Low reproducibility of 2x24 hour continuous esophageal pH monitoring in infants and children: A limiting factor for interventional studies. *Digestive Diseases and Sciences* 2003;48:1495–502
59. Leape LL, Ramenofsky ML. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children. Results of Nissen's fundoplication in 100 children. *Am J. Dis. Child.* 1980;134:935–8
60. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, et al. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990;98:1408–14
61. Levy J, Haris J, Chen J, et al. Electrogastrographic norms in children: Toward the development of standard methods, reproducible results and reliable normative data. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2001;33:455–61
62. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feeding for therapy of gastroesophageal reflux. *J. pediatr.* 1987;110:181–6
63. Ferry GD; Selby M, Pietro TJ. Clinical response to short term nosogastric feeding in infants with gastroesophageal reflux and growth failure. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1983;2:57–61
64. Sutphen JL, Dillard VL. Effect of ranitidine on twenty-four –hour gastric acidity in infants. *J. Pediatr.* 1989;114:472–4
65. Mallet E, Mouterde O, Dubois F, et al. Use of ranitidine in young infants with gastroesophageal reflux. *Eur J. Clin. Pharmacol* 1989;36:641–2
66. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:9–31
67. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, et al. Antacids and cimetidine treatment for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1984;59:842–7
68. Sedman A. Aluminum toxicity in childhood. *Pediatr. Nephrol* 1992;6:383–93
69. Poynard T, Vernisse B, Agostini H. Randomized, multicentre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:159–65
70. Argeulles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989;86:73–6
71. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:240–62

72. Colby TV, Myers JL, Clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Med* 1992;13:119-33
73. Baar HS, Galindo J. Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Thorax* 1966;21:209-214
74. LaDu JS. Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Arch Intern Med* 1941;68:663-73
75. Hardy KA, Schidlow DW, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93:460-66
76. Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, Yousem SA, Blank N, Billingham ME, et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984;86:824-29
77. Omar AH, Manan A. Bronchiolitis obliterans in children. A report of six cases. *Med J Malaysia* 1989;44:204-9
78. Zhang L. Postinfection bronchiolitis obliterans. *Universiade Fedaral do Rio Grande do Sul*; 1996
79. Katzenstein ALA, Askin FB, Bennington JL, eds. *Surgical Patology of Non-neoplastic Lung Disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1990.p.40-57
80. Gosink BB, Freidman PJ, Liebow AA. Bronchiolitis obliterans. *Am J Roentgenol* 1973;117:816-32
81. King TE, Jr. Bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;140:607-785
82. Cordier JF, Louire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989;96:161-2
83. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR* 1990;154:983-7
84. Epler GR. The clinician's classification of the disease of the bronchioles. In: Epler GR, ed. *Disease of the Bronchioles*. New York: Raven Pres; 1994.p.101-12
85. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-warwick M. Progressive airway disease in an adults and its association with rheumatoid disease. *QJ med* 1977;46:427-44
86. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:321-34
87. Epler GR, Colby TV. The spectrum of bronchiolitis obliterans. *Chest* 1983;83:161-2

88. Mosby Lynn M. Taussing. MD Louis I. Landau MD. FRACP St Louis 1999
89. Milner AD, Murry M. Akute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax* 1989;44:1-5
90. Denny FW, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635-8
91. Mayock DE, Rourke PP, Kapur RP. Bronchiolitis obliterans: a complication of group B Streptococcal disease treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics* 1993;92:157-9
92. HoggJC, Williams J, Richardson JB, Macklem PT, Thurlbeck WM. Age as a factor in the distribution of lower airway conductance and in the pathological anatomy of obstructive lung disease. *N Engl Med* 1970;282:1283-7
93. Mead J, The lung's quiet zone. *N Engl J Med* 1970;282:1318-9
94. Hardy KA. Childhood bronchiolitis obliterans: In epler GR, ed. *Diseases of the bronchioles*. New York: Raven Pres; 1994.p.415-26
95. Panitch HB, Callahan CW Jr., Schidlow DW. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993;14:715-31.
96. McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988;81:22-26.
97. Henry RL, Hodges IGC, Milner AD, Stokes GM. Respiratory problems 2 years after acute bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58:713-6.
98. Zang L, Irion K, Porto NS, Abreu e Silva FA. High resolution computed tomograph findings in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Journal of Thoracic Imaging* 1999;14:85-9.v
99. Lynch DA, Brasch RC, Hardy KA, Webb WR. Pediatric pulmonary disease: assessment with high-resolution ultrafast CT. *Radiology* 1990;176:243-8.
100. Moran TJ, Hellstron HR. Bronchiolitis obliterans. An experimental study of the pathogenesis and the use of cortisone in the modification of the lesions. *Arch Path* 1958;66:691-707
101. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Clinical features and differantial diagnosis. *Chest* 1992;102:715-9.v
102. Dorinsky PM, Davis wb, Lucas JG, Weiland JE, Gadek JE. Adult bronchiolitis: evaluation by bronchoalveolar lavage and response to prednisone therapy. *Chest* 1985;88:58-63.

103. Karadağ B, Dağlı E. Çocuklarda alt solunum yolu infeksiyonlarının kısa ve uzun dönem sekelleri. *Toraks dergisi* 2004;5:19-24
104. Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990's in Korea and the United States. *Chest* 2001;120:1101-1106
105. Santos RV, Rosario N. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical aspects and complementary tests of 48 children. *J.bras.pneumol.vol.30 no.1 sao Paulo Jan./Feb.2004*
106. Chan pwk, Muridan R. Bronchiolitis obliterans in children: Clinical and diagnosis. *Respirology* (2000) 5,369-375
107. Tanaç R, Demir E, Yurtsever S. Bronşiolitis obliteranslı çocuklarda klinik, tanı ve tedavi. 39.türk pediatri kongresi .17-22 haziran 2003
108. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006;61:503-506.
109. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol* 2007; XIII (4): 495-509
110. Yalçın A, Doğru D, Haliloğlu M, Özçelik U, Kiper N. Postinfectious Bronchiolitis obliterans in Children: Clinical and Radiological Profile and Prognostic Factors. *Respiration* 2003;70:371-375
111. Mauad T, Dolhnikoff M, The Sao Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group, Histology of childhood bronchiolitis obliterans, *Pediatr Pulmonol* 2002;33:466-474