

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

**ENFEKSİYON SONRASI GELİŞEN BRONŞİYOLİTİS  
OBLİTERANSLI  
ÇOCUKLARIN UZUN SÜRELİ İZLEMİ;  
KLİNİK, RADYOLOJİK ÖZELLİKLER VE PROGNOZLA  
İLİŞKİLİ  
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Turan BAYHAN**

**UZMANLIK TEZİ  
olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2012**



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

**ENFEKSİYON SONRASI GELİŞEN BRONŞİYOLİTİS  
OBLİTERANSLI  
ÇOCUKLARIN UZUN SÜRELİ İZLEMİ;  
KLİNİK, RADYOLOJİK ÖZELLİKLER VE PROGNOZLA  
İLİŞKİLİ  
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Turan BAYHAN**

**UZMANLIK TEZİ  
olarak hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Ebru Yalçın**

**ANKARA  
2012**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya katılarak desteklerini esirgemeyen fedakar hastalarımıza ve ailelerine, Çalışmanın tüm basamaklarında tecrübe ve bilgisi ile yanımda hissettiğim çok sevgili hocam Doç. Dr. Ebru Yalçın'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışmanın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı;  
Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nden Uzm. Dr. Güzin Cinel'e  
Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç Dr. Berna Oğuz'a,  
Çocuk Göğüs Hastalıkları'ndan Kimyager Sn. Nermin Gürcan'a,  
Biyostatistik Anabilim Dalı'ndan Araş. Gör. Dr. N. Anıl Dolgun'a,  
Çocuk Göğüs Hastalıkları hemşireleri, teknisyenleri ve sekreterlerine  
ve  
Çocuk Acil Polikliniği hemşirelerine teşekkür ederim.

Ayrıca;  
Yardım ve desteği ile hep yanımda olan eşim Dr. Cihangül Bayhan'a,  
anneme, babama, kardeşime, ağabeyime ve yengeme teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 011 T10 101 001

## ÖZET

**Bayhan, T., Enfeksiyon sonrası gelişen bronşiyolitis obliteranslı çocukların uzun süreli izlemi; Klinik, radyolojik özellikler ve prognozla ilişkili faktörlerin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2012.** Bronşiyolitis obliterans, çocuklarda sıklıkla ağır bir akciğer enfeksiyonunu ya da kemik iliği/akciğer transplantasyonunu takiben ortaya çıkan küçük hava yollarının fibrozisle kısmen veya tamamen tıkanmasıyla oluşan bir tür kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Enfeksiyona ikincil gelişen bronşiyolitis obliterans hastalarının prognozunu gösterecek bulguların neler olduğuna dair yeterli veri yoktur. Kerbs von de Lungren 6 (KL-6) pnömosit tip 2 hücreleri ve bronşiyol epiteli yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir. Serum KL-6 düzeyinin birçok interstisyel akciğer hastalığında arttığı ve düzey yüksekliğinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, enfeksiyona ikincil bronşiyolitis obliteranslı (EİBO) çocukların uzun süreli izleminin retrospektif olarak değerlendirilmesi, hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, hastalığın ağırlığı ile serum KL-6 düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması ve diğer hastalık gruplarıyla serum KL-6 düzeyinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde takip edilen, Eylül 2010 – Şubat 2012 tarihleri arasında son kontrollerine gelmiş 38 EİBO hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların geçirdikleri ilk ağır akciğer enfeksiyonu sırasındaki, EİBO tanısı aldıkları dönemdeki ve son kontrollerindeki klinik özellikleri ve bulguları sorgulandı. Hastaların 21'inin EİBO tanısı aldıkları dönemde çekilen, 8'inin de tedavi başlanmasından sonra çekilen akciğer tomografilerine ulaşıldı ve tomografiler modifiye Bhalla skorlamasına göre puanlandı. Hastaların 36'sından son kontrollerinde serum KL-6 düzeyi için kan örneği alındı. Kontrol grubu olarak Çocuk Acil Polikliniği'nde akut bronşiyolit, pnömoni veya astım atağı tanısı almış ve başka kronik hastalığı olmayan 32 hasta kabul edildi ve bu hastalardan serum KL-6 düzeyi için kan örneği alındı. İlk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında mekanik solunum desteği gereken hastaların son klinik ağırlık skorları diğer hastalara göre daha yüksek bulundu ( $p; 0.033$ ). Hastaların EİBO tanısı aldıkları dönemde klinik ağırlık skorları yüksekse son kontrollerinde de istatistiksel olarak

anlamli şekilde klinik ağırlık skorlarının yüksek olduğu görüldü ( $r; 0.355, p; 0.029$ ). Son klinik durumları daha kötü olan hastaların solunum fonksiyon testlerinden FEV1 değerlerinin daha düşük olduğu saptandı ( $r; -0.524, p; 0.012$ ). EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi 2 – 321,73 U/ml arasında değişmekte olup, ortalama: 20,84 U/ml (SD  $\pm$ 53,38) ve ortanca: 4,87 U/ml bulundu. EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi kontrol grubu hastalarına göre anlamli şekilde düşük olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). İlk ağır akciğer enfeksiyonu döneminde hastanede yatış süresi daha uzun olan hastaların son kontrollerinde serum KL-6 düzeyinin istatistiksel olarak anlamli şekilde daha düşük olduğu bulundu ( $r; -0.498, p; 0.004$ ). Bu sonuçlar EİBO'ya neden olan ilk geçirilen akciğer enfeksiyonunun ağırlığı ile EİBO'nun klinik ağırlığı arasında anlamli ilişki bulunduğunu göstermiş, ayrıca EİBO'nun akciğer transplantasyonu sonrası gelişen bronşiyolitis obliteranstan farklı olarak; süregelen ağır bir enflamasyondan ziyade KL-6 oluşumunu sağlayan pnömosit tip 2 ve bronşiyol epitelinin kalıcı hasarı ile giden bir hastalık olabileceğini de düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Enfeksiyona ikincil bronşiyolitis obliterans, prognoz, KL-6

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 011 T10 101 001

## ABSTRACT

**Bayhan, T., Long term follow-up of post-infectious bronchiolitis obliterans patient children; Clinical, radiological properties and detection of prognosis related factors. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2012.** Bronchiolitis obliterans is a kind of chronic obstructive lung disease that develops at childhood generally after severe lung infection or bone marrow/lung transplantation and results in narrowing and/or complete obliteration of the small airways with fibrosis. There is no sufficient data about the factors that predict the prognosis of post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO). Kerbs von de Lungren 6 (KL-6) is a glycoprotein that is expressed on the surface of type 2 pneumocytes and respiratory bronchiolar epithelial cells. Serum KL-6 levels have been shown to be elevated in various interstitial lung diseases and increasing levels have been positively correlated with disease severity. The purposes of the study are; retrospective assessment of long term follow-up of PIBO patients, detection of prognostic factors, investigation of relation between serum KL-6 level and disease severity, and comparison of serum KL-6 level with other diseases. Thirty-eight PIBO patients, evaluated at last control between September 2010 and January 2012 in Hacettepe University İhsan Doğramacı Children Hospital Pulmonary Medicine, were included in our study. Clinical properties of patients at first severe lung infection, at admission which PIBO diagnosis was performed, and at last admission were investigated. 21 of PIBO patients' thorax tomografies at their first admission and 8 patients' thorax tomografies performed after initiation of treatment were obtained and they were evaluated via modified Bhalla score. Samples for serum KL-6 level were taken at 36 PIBO patients. Control group was selected from 32 patients without any chronic disease, diagnosed as acute bronchiolitis, pneumonia or asthma attack at Pediatric Emergency Room of our hospital and blood samples of these patients for serum KL-6 level were obtained. Last clinical severity score of patients that were mechanically ventilated at first severe lung infection was found greater than other patients ( $p; 0.033$ ). It was detected that if the severity score of PIBO patients at first admission was elevated, severity score at last admission was also elevated significantly ( $r; 0.355, p; 0.029$ ). Patients, whose last clinical condition was worse

had decreased FEV1 capacity of respiratory function tests ( $r; -0.524, p; 0.012$ ). Serum KL-6 levels of PIBO patients were between 2 – 321,73 U/ml, mean was 20,84 U/ml (SD  $\pm 53,38$ ), median was 4,87 U/ml. Serum KL-6 levels of PIBO patients were found significantly lesser than control group ( $p < 0.05$ ). It was found that, patients that were hospitalized longer time at first severe lung infection, have significantly lower KL-6 levels at their last control ( $r; -0.498, p; 0.004$ ). These results revealed that severity of the first lung infection was correlated with clinical severity of PIBO, additionally PIBO is a different condition than bronchiolitis obliterans develops after lung transplantation and PIBO is a disease occurs after persistent damage to pneumocyte type 2 and bronchiolar epithelial cells that secrete KL-6 instead of continuing inflammation.

**Key Words:** Post-infectious bronchiolitis obliterans, prognosis, KL-6

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research and Development Office. Proje Number: 011 T10 101 001



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
TABLOLAR .....	xii
ŞEKİLLER .....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Etiyoloji .....	3
2.2. Patoloji ve Patogenez .....	6
2.3. Klinik Bulgular .....	9
2.4. Tanı .....	9
2.4.1. Radyolojik görüntüleme: .....	10
2.4.2. Solunum Fonksiyon Testleri: .....	13
2.4.3. Egzersiz testleri: .....	16
2.4.4. Bronkoskopi: .....	16
2.4.5. Akciğer biyopsisi: .....	16
2.4.6. Kardiyovasküler değerlendirme: .....	17
2.4.7. Tanı kriterleri: .....	17
2.4.8. Ayırıcı tanı: .....	18
2.5. Tedavi .....	18
2.6. Prognoz .....	20
2.7. Kerbs von de Lungren 6 Proteini .....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	24
3.1. Çalışma Planı .....	24
3.2. Hastalar .....	24
3.3. Çalışmanın Yürütülmesi .....	25
3.4. İstatistiksel Analiz .....	26

**Sayfa**

4. BULGULAR .....	28
4.1. EİBO Hastalarının Genel Özellikleri .....	28
4.2. EİBO Hastaları ve Kontrol Grubunun Serum KL-6 Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	35
4.3. EİBO Hastalarının Serum KL-6 Düzeyleri ile Tanı Anında ve Son Kontrollerindeki Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması.....	36
4.4. EİBO Hastalarının Son Klinik Durumlarına Etki Eden Faktörler .....	39
4.5. EİBO Hastalarının Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Solunum Fonksiyon Testlerine Etkileri .....	40
4.6. Hastaların EİBO Tanısı Aldıkları Dönemde Çekilen Akciğer Tomografilerinin Modifiye Bhalla Skorları ile Klinik Bulgularının Karşılaştırılması .....	41
4.7. Hastaların İlk ve Son Klinik Skorları Arasındaki Değişimi Etkileyen Faktörler	42
5. TARTIŞMA.....	44
5.1. Hasta Özellikleri .....	44
5.2. Serum KL-6 Düzeyine Etki Eden Faktörler .....	47
5.3. Hastaların Son Klinik Durumlarını Etkileyen Faktörler .....	50
5.4. Hastaların Klinik Skorlarındaki Değişimi Etkileyen Faktörler .....	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	54
KAYNAKLAR.....	57

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>6DYT</b>	Altı dakika yürüme testi
<b>AMP</b>	Adenozin 5-monofosfat
<b>BO</b>	Bronşiyolitis obliterans
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>EİBO</b>	Enfeksiyona ikincil bronşiyolitis obliterans
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme linked immunoassay</i>
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>	Ekspiryum ortası maksimum akım değeri
<b>FEV1</b>	Zorlu ekspiratuar volüm, birinci saniye
<b>FVC</b>	Zorlu vital kapasite
<b>GÖR</b>	Gastroözefagial reflü
<b>HLA</b>	İnsan lökosit antijeni
<b>IgE</b>	İmmunoglobulin E
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>KL-6</b>	Kerbs von de Lungren 6
<b>KPET</b>	Kardiyo-pulmoner egzersiz testi
<b>NH3</b>	Amonyak
<b>NO2</b>	Azotdioksit
<b>RSV</b>	Respiratuar sinsityal virüs
<b>RV</b>	Rezidüel volüm
<b>SD</b>	Standart deviasyon

<b>SFT</b>	Solunum fonksiyon testi
<b>TAK</b>	Total akciğer kapasitesi
<b>TGV</b>	İntratorasik gaz volümü
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tümör nekrozis faktör $\alpha$
<b>YÇBT</b>	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2. 1.</b> Bronşiyolitis obliterans nedenleri.....	4
<b>Tablo 2. 2.</b> 250 EİBO'lu çocuk ve adolesanların YÇBT bulguları.....	13
<b>Tablo 2. 3.</b> Modifiye Bhalla BT skorlama sistemi.....	14
<b>Tablo 2. 4.</b> Çeşitli çalışmalarda EİBO hastalarının spirometrik göstergeleri.....	15
<b>Tablo 3. 1.</b> Klinik ağırlık skoru.....	25
<b>Tablo 4. 1.</b> EİBO hastalarının genel özellikleri.....	29
<b>Tablo 4. 2.</b> EİBO hastalarının tanı anında ve son kontrollerindeki klinik ağırlık skorları.....	30
<b>Tablo 4. 3.</b> Hastaların EİBO tanısı aldıkları sırada fizik muayene bulguları.....	30
<b>Tablo 4. 4.</b> EİBO'lu hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısı bakteriyel kültür incelemesi.....	31
<b>Tablo 4. 5.</b> EİBO'lu hastaların bronkoskopik değerlendirme sonuçları.....	31
<b>Tablo 4. 6.</b> EİBO'lu hastaların tanı anında çekilen akciğer tomografisi bulguları.....	32
<b>Tablo 4. 7.</b> EİBO'lu hastaların tanı anında ve tedavi başlanmasından sonra çekilen akciğer tomografisi modifiye Bhalla skorlaması.....	33
<b>Tablo 4. 8.</b> EİBO'lu hastalarda eşlik eden hastalıklar.....	33
<b>Tablo 4. 9.</b> EİBO hastalarının son kontrollerinde klinik özellikleri.....	34
<b>Tablo 4. 10.</b> EİBO hastalarının son kontrollerinde solunum fonksiyon testi sonuçları.....	34
<b>Tablo 4. 11.</b> EİBO'lu hastaların ve kontrol grubunun serum KL-6 düzeyi (U/ml).....	35
<b>Tablo 4. 12.</b> EİBO hastalarının ve kontrol grubunun serum KL-6 düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 4. 13.</b> EİBO hastalarının başvuruları sırasındaki klinik özellikleri ile serum KL-6 düzeyleri (U/ml) arasındaki ilişki.....	37
<b>Tablo 4. 14.</b> EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi ile son kontrollerindeki klinik özelliklerinin ilişkisinin incelenmesi.....	39
<b>Tablo 4. 15.</b> EİBO hastalarının son klinik durumuna etki eden faktörlerin incelenmesi.....	40

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 4. 16.</b> EİBO hastalarının klinik ve radyolojik özelliklerinin solunum fonksiyon testlerine etkileri. ....	41
<b>Tablo 4. 17.</b> EİBO hastalarının akciğer tomografisi modifiye Bhalla skorlarıyla klinik özelliklerinin ilişkisi.....	42
<b>Tablo 4. 18.</b> Hastaların klinik skorlarındaki değişim ile klinik bulguların karşılaştırılması.....	43

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2. 1.</b> Bronşiyolün inflamatuvar hücreler ve fibroz dokuyla tıkanmasının görüldüğü, bir EİBO hastasına ait akciğer biyopsisi. ....	9
<b>Şekil 2. 2.</b> YÇBT’de tipik mozaik perfüzyonun görünümü. ....	12

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşiyolitis obliterans (BO), alt solunum yollarına ağır bir hasarı takiben gelişen, fibrozisle seyreden, küçük hava yollarının kısmen veya tamamen tıkanmasına neden olan nadir bir kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır (1). BO, kök hücre nakli, akciğer nakli, ilaçlar, toksik gazlara maruziyet, alerjik reaksiyonlar, kollajen doku hastalıkları ve enfeksiyonlar gibi birçok etiyolojik faktörden sonra tanımlanmıştır (2). BO çocuklarda sıklıkla akciğerin ağır bir enfeksiyonu sonrasında gelişir ve viral enfeksiyonların uzun dönem sekeli olarak kabul edilir (3). Hastaların ilk başvurularındaki klinik ve radyolojik özellikleri akut bronşiyolit veya pnömoniden farklı olmamaktadır. Sonrasında ise hastalığın klinik ve radyolojik bulguları artıp azalarak haftalar veya aylarca sürmekte, tekrarlayan atelektazi, pnömoni ve hışıltı atakları olmaktadır (4).

Son yıllarda solunum sistemi hastalığı olan çocuklarda akciğer yüksek çözünürlüklü tomografisinin kullanılması, hekimlere BO'yu girişimsel olmayan yöntemlerle tanıyabilme fırsatı sunmuştur (5). Hastalara yeterli destek tedavileri verilse de BO'nun bir komplikasyonu olarak halen solunum yetmezliği, bronşektazi ve atelektazi gelişebilmektedir (1).

Genel olarak akciğere ilk etki ne kadar ağırsa, BO hastalarının ileriki dönemde morbiditesinin de o kadar fazla olacağı düşünülür (3). Ancak hastalığın prognozunu gösterecek bulguların neler olduğuna dair yeterli veri yoktur. Böyle bir verinin elde edilmesinin faydası, prognozu daha kötü olacak hastalara verilecek tedavinin yoğunlaştırılmasıyla veya kötü prognoza neden olacak faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla hastaların ileriki dönemlerinde doğabilecek sorunlarının önlenmesi olabilir.

Pnömosit tip 2 ve respiratuar epitelyum hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir glikoprotein olan KL-6'nın interstisyel akciğer hastalıklarında serumda yükseldiği ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (6,7). Akciğer nakli yapılan hastalarda BO gelişenlerde serum KL-6 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (8,9).



Enfeksiyona ikincil BO (EİBO) hastalarında serum KL-6 düzeyi ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı enfeksiyon sonrası gelişen bronşiyolitis obliteranslı çocukların uzun süreli izleminin retrospektif olarak değerlendirilmesi, hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, hastalığın ağırlığı ile serum KL-6 düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması ve diğer hastalık gruplarıyla serum KL-6 düzeyinin karşılaştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Bronşiyolitis obliterans, çocuklarda sıklıkla ağır bir akciğer enfeksiyonunu ya da kemik iliği/akciğer transplantasyonunu takiben ortaya çıkan küçük hava yollarının fibrozisle kısmen veya tamamen tıkanmasıyla oluşan bir tür kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır (10). Tüm yaş gruplarında tanımlanmış olsa da çocuklarda altta yatan nedenler ve prognoz erişkinlerden farklıdır. Çocuklarda en sık formu, akciğer ve kemik iliği nakli dışında, EİBO iken erişkinlerde görülen bronşiyolitis obliterans sıklıkla mesleki inhalasyon hastalıkları, hipersensitivite pnömonileri ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (3).

BO tanımı ilk kez 1835 ve sonrasında 1901’de nedeni anlaşılamayan kronik öksürük ve solunum sıkıntısı olan ve kaybedilen iki hastada kullanılmıştır (11). 1953’te Swyer ve James, akciğerin tek tarafında havalanma artışı, akciğer hacminde azalma ve aynı tarafta pulmoner arter çapında azalma olan altı yaşında bir erkek çocuk tanımlamışlardır (12). 1954’te MacLeod bu sendromu akciğerlerinin tek tarafında havalanma artışı olan dokuz erişkin hastada bildirmiştir (13). Bugün Swyer James veya MacLeod sendromu EİBO’nun bir türü olarak kabul edilmektedir.

Bir hastalık olarak EİBO şimdiye kadar Kuzey ve Güney Amerika, Batı ve Güney-Doğu Avrupa, Hindistan, Güney Kore, Tayvan, Malezya, Yeni Zelanda ve Avustralya’dan bildirilmiştir. Yirminci yüzyılın son yirmi yılında özellikle Güney Amerika ülkelerinden bildirilen vaka sayılarında belirgin artış olmuştur (14).

### 2.1. Etiyoloji

BO’nun bilinen nedenleri ve BO ile ilişkili durumlar Tablo 2.1’de özetlenmiştir (3). Vakaların üçte birinin nedeni bilinmemektedir (15).

Günümüzde akciğer ve kalp-akciğer transplantasyonu yapılan vakaların artışıyla BO daha sık görülmeye başlamıştır. Akciğer allograftına iskemi-reperfüzyon hasarı, rejeksiyon, enfeksiyon ve diğer inflamatuvar süreçler hava yolu epitelyum dokusunda hasara ve bunu izleyen aşırı iyileşme cevabına neden olmakta, bunlar da BO ile sonuçlanmaktadır (16). Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası hastaların uzun dönem izlemlerinde yaklaşık %45’inde kronik ‘graft versus host’

hastalığı gelişmekte, bu durumun hava yolu obstrüksiyonuna neden olan ağır bir bulgusu olarak BO görülmektedir. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu alıcılarında BO gelişme sıklığı yaklaşık %3,9'dur. BO gelişimi için bu grupta risk faktörleri 'graft versus host' hastalığı, ileri verici ve alıcı yaşı, myeloablative durum, metotreksat kullanımı, öncesinde geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu varlığı ve serum immünoglobulin eksikliğidir (17).

**Tablo 2. 1.** Bronşiolitis obliterans nedenleri.

<b>Enfeksiyon sonrası</b>	Adenovirüs tip 3, 7, 21 İnfluenza Parainfluenza Kızamık RSV Varisella <i>Mycoplasma pneumonia</i>
<b>Transplantasyon sonrası</b>	Akciğer kronik rejeksiyonu Kemik iliği transplantasyonuna bağlı 'Graft-versus-host' hastalığı
<b>Kollajen doku hastalığı</b>	Romatoid artrit Sjögner sendromu Sistemik lupus eritematozis
<b>Toksik gaz inhalasyonu</b>	NO <sub>2</sub> NH <sub>3</sub>
<b>Kronik hipersensitivite pnömonisi</b>	Kuş antijenleri Küf
<b>Aspirasyon</b>	Gastroözefagial reflü Yabancı cisim
<b>İlaçlar</b>	Penisillamin Kokain
<b>Stevens-Johnson sendromu</b>	İdiyopatik İlaç ilişkili Enfeksiyon ilişkili

Transplantasyon yapılmayan çocuklarda BO'nun en sık nedeni ağır geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Birçok otorite tarafından EİBO'nun güney yarım kürede daha sık görüldüğü belirtilmiştir (3) ancak dünyanın diğer bölgelerinden de EİBO bildirilmektedir (4,15,18). Arjantin'den bildirilen bir çalışmada EİBO gelişen çocuklarda, Amerikan yerlilerinde belirgin bir allel olan HLA DR8-DQB1\*0302

haplotipinin sık olduğu tespit edilmiştir (19). Bu veri, EİBO'nun Güney Amerika ülkelerinde neden sık görüldüğünü açıklayabilir.

EİBO'nun prevelansı bilinmemektedir ancak çocuklarda ağır akciğer enfeksiyonuna neden olan viral salgınlarla EİBO sıklığı da artmaktadır. Tüm dünyada BO'nun en sık enfeksiyöz nedeninin adenovirüs olduğu kanıtlanmıştır (14). Colom ve arkadaşlarının (2006) (20) Arjantin'den bildirdiği bir çalışmada 109 BO hastası 99 bronşiyolit hastası ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş, EİBO hastalarının %72'sinde ilk enfeksiyon etkeni olarak adenovirüs tespit edilirken bronşiyolit hastalarının %3'ünde adenovirüs pozitif bulunmuş ve adenovirüs enfeksiyonu varlığının EİBO gelişiminde güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut hastalığın ağırlığının BO gelişimiyle ilişkili olduğunu, kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında BO hastalarının daha uzun süre hastanede yatmaları ve daha sık mekanik solunum cihazı ihtiyaçları olması ile göstermişlerdir. Castro-Rodriguez ve arkadaşları (2006) (21) adenovirüs ve BO arasındaki ilişkiyi prospektif olarak incelemişler ve 1998 yılında Şili'de bir epidemi sırasında adenovirüs pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan 38 hastayı beş yıl süreyle izlemişlerdir. Beş yıllık izlem boyunca bu çocukların neredeyse yarısında (%47,4) BO gelişmiştir. Akut adenovirüs pnömonisi sırasında BO gelişen hastaların BO gelişmeyenlere göre solunum yollarında daha ağır bir etkilenme olduğu görülmüştür. Bu etkilenmeyi değerlendirmede aksesuar kasların kullanımı, fizik muayenede rallerin belirgin olması, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatırılma, mekanik solunum cihazı kullanılması, kortikosteroid ve beta 2 agonisti ilaçların kullanım süresi gibi parametreler göz önüne alınmıştır. İzlemede ise BO gelişen grupta evde oksijen tedavisi ihtiyacı, tekrarlayan pnömoni ve ağır hışıltılı solunum atakları, akciğer grafilerinde kronik veya değişken atelektazilerin varlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Güney Amerika'da yapılan surveyans çalışmalarında adenovirüsün neden olduğu akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen hastalardan en sık adenovirüs tip 3, 7 ve 11 izole edilmiştir (22). Larranaga ve arkadaşları (2000) (23) tarafından Şili'de yapılan surveyans çalışmasında iki yaşın altında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 3097 bebeğin solunum yollarından

alınan örnekler incelenmiştir. Hastaların %12'sinde adenovirüs saptanırken, adenovirüs tip 7'nin enfeksiyon nedeni olduğu hastaların hastanede kalış süreleri ve oksijen ihtiyaçlarının diğer adenovirüs tipleri ile enfekte olan hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

21. yüzyılın başlangıcından itibaren yeni EİBO hasta sayısında düşme olmuştur. Sosyo-ekonomik durumda düzelmeden çok virüsün epidemiyolojisi ile bu değişimin açıklanması daha olasıdır (14). Lee ve arkadaşlarının (2010) (24) Güney Kore'den bildirdiği çalışmada solunum sistemini etkileyen adenovirüs serotiplerinin prevalansının zamanla değiştiği gösterilmiştir. Bu değişim, virüslerin adaptasyon mekanizmasına veya enfeksiyon ajanlarına vücudun bağışıklık cevabına bağlı olabilir. Bu çalışmada 1990-2007 yılları arası Güney Kore'de akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak izlenen çocuklarda en sık adenovirüs serotipleri tip 3 ve tip 7 olarak bulunmuştur. Ancak surveyansın ilk yıllarında adenovirüs tip 7 salgınları daha sık olurken zamanla salgınların sıklığı ve bu serotiple enfekte birey sayısı azalmış ve surveyansın son iki yılında vaka tespit edilmemiştir. Buna karşılık başlarda adenovirüs tip 3 salgınları ve hasta sayısı azken çalışmanın ikinci yarısında salgın sıklığı ve hasta sayısı artmıştır. Bu bölgeden yapılan başka bir çalışmada Güney Amerika'da olduğu gibi ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarında adenovirüs serotiplerinden tip 7'in daha yaygın olduğu görülmüştür (25).

BO'nun daha nadir enfeksiyöz nedenleri arasında respiratuar sinsityal virüs (RSV), kızamık, influenza, parainfluenza ve *Mycoplasma pneumonia* bulunmaktadır. Bazıları şüpheli de olsa, Chan ve arkadaşları (26) 14 BO hastasının üçünde, Lobo ve arkadaşları (27) 10 hastanın üçünde RSV'yi enfeksiyon etkeni olarak göstermişlerdir. Yalçın ve arkadaşları (4) ise RSV enfeksiyonu olan hastalarda başka bir mikroorganizmanın eşzamanlı enfeksiyonunun BO gelişimini kolaylaştıracağı fikrini ortaya atmışlardır. Malezya ve Kore'den bildirilen serilerde mikoplazma enfeksiyonları EİBO'nun ikinci en sık nedeni olarak tespit edilmiş, vakaların yaklaşık %20'sinde gösterilmiştir, vakaların çoğu 1990'lardaki pnömoni salgınları sonrası görülmüştür (15,26).

## 2.2. Patoloji ve Patogenez

BO, terminal ve respiratuar bronşiyollerin lümenlerinin inflamatuvar ve fibröz doku ile kısmi veya tamamen tıkanması ile karakterizedir (1). Histolojik bulgular birçok hastalığın son döneminde olduğu gibi küçük hava yolları epiteline etki ile normal iyileşme yerine intraluminal skar oluşumu gösterir.

EİBO etiolojisinde çok farklı mikroorganizmalar sorumlu olsa da hepsi de ortak olarak akut dönemde solunum yolları epitelini etkileme kapasitesi taşırlar. Küçük hava yolları epiteline ilk etki, epitelial hücre fonksiyonlarında bozulma veya lokal nekrozla sonuçlanır. İntraluminal fibropürülan bir eksuda birikir ve miyofibroblastlardan mukopolisakkaritler ve kollajen toplanmasını uyarır. Bazı vakalarda, histiyositlerin ve kapiller damarların proliferasyonu ile 'Masson cisimciği' olarak bilinen lümen içi büyük polipler gelişebilir. Bu lezyonlar ağır BO'da tipik olarak görülen neredeyse çepeçevre skarlaşmaya ilerleyebilir. Fibrovasküler bağ dokusunun aşamalı olarak yıkımı ile normal hava yolu epitelinin ve çapının yeniden yapılanması mümkündür, ancak hava yolu epitelinin akut enflamasyonu, hava yolu duvarının düz kas ve lamina propria tabakaları arasında sürekli kollajen birikmesiyle hava yolu lümenini tahrip etmektedir (3). EİBO patogenezinde her hücrenin spesifik görevi henüz tam anlaşılammıştır. Mauad ve arkadaşlarının (28) 23 EİBO hastasının akciğer biyopsisi örneği ile yaptığı çalışmada hücrel infiltrasyonun çoğunluğunu T hücrelerinin oluşturduğu ve bunlarda da CD8+ alt grubunun baskın olduğu bulunmuştur. CD8+ T hücrelerinin hava yolu epitel hücrelerinden sitokin üretimini arttırarak enflamasyonu ve akciğer zedelenmesini belirginleştirdikleri düşünülmüştür.

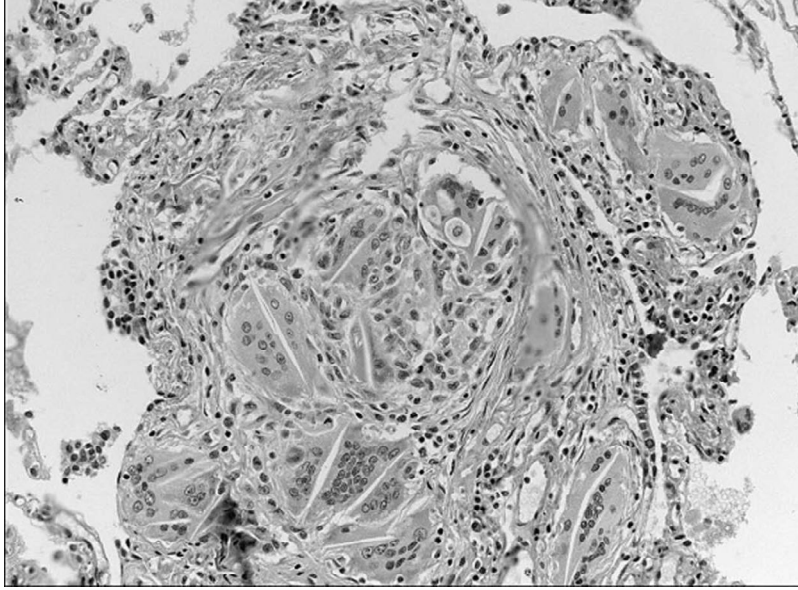
Myers ve Colby (29), BO'nun patolojik olarak birbirinin devamı olan başlıca iki kategoriye ayrılabilceğini ileri sürmüşlerdir. Bunlardan birincisi proliferatif BO, saf tip BO olarak da adlandırılır, hava yolu lümeninin granülasyon dokusu polipleriyle tıkanmasıyla karakterizedir. Bu granülasyon dokusu alveollere ilerlediğinde, lezyon bronşiyolitis obliterans organize pnömoni ya da kriptojenik organize pnömoni olarak adlandırılır. İkincisi ve daha sık görülen tipi restriktif bronşiyolit ise bronşiyol duvarında enflamasyondan fibroze, sonunda da hava yollarında tam tıkanıklığa kadar ilerleyen değişikliklerle karakterizedir. Costa ve arkadaşları (30) bir sıçan modelinde trakeye nitrik oksit damlatarak BO'nun

proliferatif ve konstriktif hava yollarının benzerini elde etmişlerdir. Bu deney BO'nun patogenezi ve tedavisi üzerine yapılacak çalışmalar için iyi bir kaynak olacaktır.

Mauad ve arkadaşları (10) büyük çoğunluğu enfeksiyona ikincil olan 34 BO hastasının akciğer biyopsilerini retrospektif olarak incelemişler ve açık akciğer biyopsilerinin (32 hasta) %97'sinde konstriktif tip BO tespit etmişlerdir. Çalışmada konstriktif tip BO'ların histolojik olarak bronşiyollerin hafif enflamasyonundan bronşiyol ve bronşların fibrotik dokuyla tamamen tıkanmasına kadar farklı olabileceği görülmüştür. Hava yollarındaki tıkanıklığın makrofaj birikimi, bronşektazi, mukostaz ve hiperinflasyon gibi dolaylı göstergeleri de tüm vakalarda gözlenmiştir (Şekil 2.1).

Küçük hava yolu tutulumuna ek olarak büyük ve orta çaplı hava yollarında da bronş epitelinde hipertrofi veya kalınlaşma gibi değişiklikler görülebilir. Daha ağır etkilenmiş hava yollarında, peribronşiyal alana uzanan hücresel infiltrasyon, duvardaki kas ve elastik dokunun destrüksiyonu ve fibrozis nedeniyle bronşektazi gelişebilir.

Ağır adenovirüs pnömonili hastaların akciğerlerinde adenovirüs antijeni içeren immün komplekslerin varlığı ve interleukin(IL)-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) seviyelerinde artış gösterilmiştir (31,32). Koh ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir çalışmada, kızamığı takiben BO gelişmiş hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında birbiriyle ilişkili olarak, nötrofil sayısının ve IL-8 seviyesinin akciğer hastalığı olmayan kontrol grubuna kıyasla arttığı gösterilmiş ve IL-8'in kemoatraktan ve nötrofil aktivatörü olarak patogenezdaki rolü vurgulanmıştır. Ek olarak CD8+ T hücre sayısında da artış belirlenmiş, nötrofiller gibi CD8+ T hücrelerinin de küçük hava yollarının hasar görmesi ve fibrotik değişikliklerinde önemli rolleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Andersson-Sjöland ve arkadaşlarının (34) akciğer veya kemik iliği nakline ikincil BO gelişmiş sekiz hastada postmortem yaptıkları incelemelerinde akciğer parankiminde fibrositlerde belirgin artış görmüş, hava yollarındaki değişikliklerle beraber akciğer damar endotelinde de kalınlaşmalar tespit etmiş ve fibrositlerin hem solunum yollarında hem de dolaşımda yeniden yapılanmaya yol açtıklarını iddia etmişlerdir.



**Şekil 2. 1.** Bronşiyolün inflamatuvar hücreler ve fibroz dokuyla tıkanmasının görüldüğü, bir EİBO hastasına ait akciğer biyopsisi.

### 2.3. Klinik Bulgular

Enfeksiyona ikincil bronşiyolitits obliterans, ağır geçirilen bir alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası başlar. Yüksek ateş ve öksürüğün ardından vizing (hışıltı) ve solunum sıkıntısı gelişir. Muayenede göğüs ön-arka çapı artmıştır, krepitan raller, sibilan ronkuslar duyulur, solunum sıkıntısı ve hipoksi saptanır. Şikayetler ve muayene bulguları artıp azalarak 8 haftadan uzun süre devam eder. Hastaların izleminde sekonder enfeksiyonlarla atelektazi ve tekrar eden pnömoniler sonucunda bronşektazi gelişebilir. EİBO tanısı, daha öncesinde sağlıklı olup ağır bir alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası 8 haftadan uzun süren, obstrüksiyonla kronik solunum semptomları gelişen çocuklarda düşünülmelidir (11).

### 2.4. Tanı

Doğru tanıya ulaşmak için geniş kapsamlı araştırmalar gerekebilir. Hasta öyküsünün ve fizik muayenenin detaylı değerlendirilmesi, ilk geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonunun belirlenmesi, görüntüleme yöntemleri ve solunum fonksiyon testleri tanı için önemlidir. Günümüzde akciğer biyopsisi tanı için gerekli değildir.



Adenovirüs ve diğer mikrobial ajanlar BO için iyi tanımlanmış bir risk faktörü olduğundan akut hastalık sırasında uygun viral kültürler, immünofloresan veya 'radioimmünoassay' ile hızlı testler, serolojik testler ve adenovirüs ve diğer virüsler için DNA problemleri kullanılarak etkenin belirlenmesi çok değerlidir.

#### **2.4.1. Radyolojik görüntüleme:**

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) EİBO tanısının konmasında önemli rol oynar (5), sonuçlar klinik ve laboratuvar çalışmaları ile birlikte değerlendirilmelidir. En sık kullanılan görüntüleme yöntemleri direkt akciğer grafisi, YÇBT ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisidir (35).

Akciğer direkt grafisindeki değişiklikler hastalığa özgül değildir ama diğer hastalıkları dışlamak için kullanılabilir. Havalanma artışı, peribronşiyal infiltrasyonlar, segmental veya subsegmental atelektaziler ve konsolidasyonlar görülebilir (2,36). Vakaların yaklaşık yarısında tariflenmiş olan tek veya iki taraflı havalanma artışı kalıcı bir bulgu olabilir (26). Vakaların %30'unda geçmeyen atelektaziler görülmüştür (37). Direkt grafiler bronşektaziyi değerlendirmede en iyi yöntem olmasa da bazı hastalarda bronşektazi bulguları saptanabilir. Bazen kardiyomegali ve pulmoner hipertansiyonun dolaylı bulguları da görülebilir. Yine de hastaların şikayetleri ve klinik bulguları ile akciğer bilgisayarlı tomografileri (BT) göz önüne alındığında akciğer direkt grafi bulguları genelde yetersiz kalmaktadır, hasta bireylerin bir kısmında normal olarak değerlendirilebilmektedir (26).

Chang ve arkadaşlarının (35) EİBO hastalarının akciğer direkt grafilerini değerlendirmelerinde en sık şu bulguları belirlemişlerdir:

- 1- Tek tarafta havalanma artışı ve artmış akciğer hacmi
- 2- Bir veya daha çok lobda kalıcı atelektazi
- 3- Swyer-James veya McLeod sendromu (akciğerde havalanma artışı ile birlikte normal veya azalmış akciğer hacmi)
- 4- İki tarafta havalanma artışı
- 5- Havalanma artışı, kalıcı atelektazi ve peribronşiyal kalınlaşmanın birlikteliği

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde de değişiklikler hastalığa özel olmasa da hastalığın şiddeti hakkında değerli bilgiler verir. Hastaların çoğunda radyoaktif maddenin (teknesyum-99m) akciğerde dağılımı heterojendir. Zhang ve arkadaşları (36) çalışmalarında EİBO gelişen tüm hastalarında perfüzyon anormalliği bulmuşlardır. Akciğer perfüzyonu ve direkt grafilere karşılaştırıldığında, grafilere peribronşiyal kalınlaşma ve bronşektazinin görüldüğü alanlarda perfüzyon da bozulmaktadır (31). Ayrıca sintigrafilerinde daha çok perfüzyon bozukluğu olan hastalarda morbidite daha fazla gelişmekte, bu hastaların hastaneye yatırımları ve akciğer enfeksiyonu atakları daha sık olmaktadır (38).

YÇBT, EİBO'da olan hava yolu ve akciğer parankimi hasarlarını göstermede direkt grafi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisine göre daha duyarlı olduğundan, EİBO tanısında etkili ve girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Ancak hastanın diğer yöntemlere göre daha fazla radyasyona maruz kalması YÇBT'nin bir dezavantajdır. Son yıllarda çocuklarda YÇBT'nin görüntü kalitesi bozulmadan daha düşük dozda radyasyon içeren protokolleri uygulanmaktadır (39). YÇBT küçük hava yolu anomalilerini gösterebildiği gibi diğer akciğer sorunlarını da yakalayabilmektedir. EİBO'nun YÇBT'deki en belirleyici bulgusu mozaik perfüzyon görünümüdür (20,39) (Şekil 2.2). Bu görünümün nedeni, kan akımının az havalanan alanlardan normal veya fazla havalanan alanlara kaymasıdır. Doku hipoksisine ikincil gelişen vazokonstriksiyon nedeniyle parankimal atenuye alanlarda perfüzyon azalmaktadır. Mozaik perfüzyon görünümü küçük hava yolu hastalıklarında (BO ve astım gibi), akciğerin bazı damar hastalıklarında (pulmoner tromboemboli ve pulmoner arter hipertansiyonu gibi) ve akciğerin bazı parankimal hastalıklarında (*P. jirovecii* pnömonisi, kronik eozinofilik pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni) da görülebilir (40). BO gibi küçük hava yolu hastalıklarında hem inspiryum hem de ekspiryumda görüntüleme yapılması hava hapsinin tespit edilmesi ve mozaik görünüme neden olan diğer hastalıklardan ayırım yapılması açısından faydalıdır (40,41). Ancak bu uygulama ile hastaların maruz kalacağı radyasyon miktarı iki katına çıkacağı gibi küçük çocukların bu çekime uyumu da zordur. Choi ve arkadaşları (42) çekime uyumsuz çocuklarda alternatif bir yöntem olarak lateral dekübit BT'lerin hava hapsini değerlendirmede

etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. EİBO'lu hastalarda YÇBT'de mozaik perfüzyonun yanı sıra atelettazi, konsolidasyon ve bronşektazi bulgularına da rastlanır.



**Şekil 2. 2.** YÇBT'de tipik mozaik perfüzyonun görünümü.

Fischer ve arkadaşları (14) Güney Amerika ülkelerinde (Brezilya dört merkez, Şili üç merkez, Arjantin bir merkez) yapılmış sekiz çalışmayı gözden geçirmişler ve 250 EİBO hastasının YÇBT verilerini toplamışlardır, sonuçlar Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

1991 yılında Bhalla ve arkadaşları (43) tarafından kistik fibroz hastalarında, hastalığın akciğer tutulumunu değerlendirmek amacıyla toraks BT skorlama sistemi geliştirilmiştir, Dodd ve arkadaşlarınca (2006) (44) da bu skorlama sistemi modifiye edilmiştir. Modifiye Bhalla skorlaması transplantasyona ikincil BO vakalarında erken tanı için kullanılmıştır, EİBO hastalarında ise ilk kez Mattiello ve arkadaşları (45) tarafından uygulanmıştır. Tanı anında skoru daha yüksek olan hastaların ileri dönemlerde solunum fonksiyon testlerinin daha bozuk olduğu bulunmuştur. Bu

nedenle modifiye Bhalla skorlamasının EİBO hastalarında hastalığın şiddeti ve prognozu açısından bilgi verecek bir parametre olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Modifiye Bhalla skorlaması Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2. 2.** 250 EİBO'lu çocuk ve adolesanların YÇBT bulguları.

BT değişiklikleri	Sayı	%
<b>Mozaik perfüzyon</b>	220	88
<b>Hava hapsi</b>	230	92
<b>Peribronşiyal kalınlaşma</b>	195	78
<b>Bronşektazi</b>	240	96
<b>Atelektazi</b>	165	66
<b>Mukus tıkaçı</b>	145	58

#### 2.4.2. Solunum Fonksiyon Testleri:

Solunum fonksiyon testleri (SFT) EİBO'lu çocukların solunum fonksiyonları hakkında önemli ve duyarlı veriler elde edilmesini sağlar. Diğer kronik akciğer hastalıklarında olduğu gibi SFT sınıflama ve takip olanakları sunar (46). SFT'de EİBO'lu çocuklarda tipik olarak bronkodilatöre yanıt vermeyen fiks obstrüksiyon bulguları, kompliyansa düşüklük, hava yolu direncinde artma ve hava hapsi bulguları vardır (20). Spirometrik göstergelerde çalışmalar arası farklılıklar görülebilmektedir (Tablo 2.4), bunun nedeni çalışmaların yapıldığı toplumların ve hastalığın şiddetinin farklı olması olabilir.

Bazı çalışmalarda sadece spirometri değerlerine bakılarak EİBO vakalarında miks fonksiyon bozukluğu (obstrüksiyon ve restriksiyon) olduğu ileri sürülmüştür (14). Ancak hacimler eş zamanlı elde edildiğinde total akciğer kapasitesi (TAK) çoğunlukla normal iken intratorasik gaz volümü (TGV), rezidüel volüm (RV) ve RV/TAK oranının belirgin olarak artması EİBO'nun sadece obstrüktif bir hastalık olduğunu desteklemektedir (15,47). TAK'deki artış sadece obstrüksiyonu daha fazla olan EİBO'larda beklenir (45).

**Tablo 2. 3.** Modifiye Bhalla BT skorlama sistemi.

Sorun	1	2	3
Bronşektazi şiddeti	Lümen komşu damardan hafifçe büyük	Lümen komşu damarın 2-3 katı büyüklüğünde	Lümen komşu damarın 2-3 katından daha büyük
Peribronşial kalınlık	Bronş duvarı kalınlığı (BDK) komşu damar ile aynı	BDK komşu damarın $\leq 2$ katı kadar	BDK komşu damarın $>2$ katı kadar
Bronşektazinin uzanımı <sup>1</sup>	1-5	6-9	$>9$
Mukus tıkaçının uzanımı <sup>1</sup>	1-5	6-9	$>9$
Keseleşme veya abse <sup>1</sup>	1-5	6-9	$>9$
Bronşiyoler dallanma tutulumu (bronşektazi/tıkaç) <sup>1</sup>	4'e kadar	5'e kadar	6'ya kadar
Bül sayısı	1	2	$>4$
Amfizem <sup>1</sup>	1-5	$>5$	-
Kollaps/konsolidasyon	Sub-segmental	Segmental/lobar	-
Mozaik perfüzyon	1-5	6-9	$>9$
Hava hapsi <sup>1</sup>	1-5	6-9	$>9$

Bhalla skoru 0 sorunun bulunmadığına işaret eder. 1: Bronkopulmoner segment sayısı

Normal Bhalla skoru: 0

Hafif Bhalla skoru: 1-10

Orta Bhalla skoru: 11-21

Ağır Bhalla skoru: 22-31

EİBO'da SFT'nin tanıdaki yeri ile ilgili bazı tartışmalar vardır. Bunlardan biri hafif obstrüksiyonun EİBO tanısını ekarte ettirip ettirmeyeceğidir. Birçok yazar EİBO tanısında sadece hastalığı destekleyici klinik öykü ve YÇBT bulgularının yeterli olmadığını ayrıca solunum yollarında orta-ağır şiddette obstrüksiyonun olması gerektiğini ileri sürmektedir (14,15,45). Ama bazı gruplar hastaların küçük bir kısmının hastalığı destekleyici klinik öykü ve radyolojik görüntülerle, SFT'lerinde hafif-orta şiddette obstrüksiyon olsa da EİBO kabul edilebileceğini savunmaktadırlar (14,21,36). Hastalıkta kalıcı solunum yolu obstrüksiyonu olduğu için bronkodilatörle

tam düzelme olmayacağını bilinmektedir (21,27,36,47,48) (Tablo 2.4). Bu hastalarda bronkodilatörlere yanıt varsa, eşlik eden bronş hiperreaktivitesinden şüphelenilmelidir, ancak bu durum astımdan farklıdır. Yoo ve arkadaşları (49) EİBO ve astım hastalarının metakolin ve adenozin 5-monofosfata (AMP) bronş cevaplarını karşılaştırmışlar, çalışmalarında EİBO hastalarının sadece metakoline bronş hiperreaktivitesi olurken astım hastalarının hem metakolin hem de AMP ile bronş hiperreaktivite olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca AMP'nin neden olduğu hiperreaktivite ile kan eozinofil sayısı yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Metakolin direkt bronş düz kasları düzeyinde etkinken AMP dolaylı yoldan aktive olmuş mast hücrelerinin degranülasyonunu aktive ederek etki göstermektedir. EİBO hastalarındaki bronş hiperreaktivitesi alerjik nedenler yerine periferik hava yolu duvarlarında kalınlaşma ve hava yollarının kas konstrüksiyonuna karşı elastik kuvvetinin kaybolması gibi nedenlerden dolayı olabilir.

**Tablo 2. 4.** Çeşitli çalışmalarda EİBO hastalarının spirometrik göstergeleri.

Çalışma	N	FVC(%)	FEV1 (%)	FEF <sub>25-75</sub> (%)	BD'ye cevap*
Hardy ve ark. (ABD, 1988) (37)	7	69	41	44	BY
Chang ve ark. (Avustralya, 1998) (35)	9	79	58	BY	0 (0)
Zhang ve ark. (Brezilya, 2000) (36)	8	67	64	47	3 (37,5)
Kim ve ark. (Kore ve ABD, 2001) (15)	14	62 (Kore) 51 (ABD)	35 (Kore) 31 (ABD)	18 (Kore) 14 (ABD)	3 (21)
Mocelin ve ark. (Brezilya, 2004) (11)	19	75	57	BY	5 (26)
Linares ve ark. (Şili, 2004) (11)	17	59	74	33	2 (12)
Cazzato ve ark. (İtalya, 2008) (47)	10	74	64	40	3 (30)
Mattiello ve ark. (Brezilya ve Şili, 2010) (11)	41 (Brezilya) 36 (Şili)	61,7 (Brezilya) 72,5 (Şili)	42,5 (Brezilya) 49,7 (Şili)	19,9 (Brezilya) 23,4 (Şili)	BY

BD = bronkodilatör, BY = bilgi yok, n = hasta sayısı, \* n (%)

### 2.4.3. Egzersiz testleri:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibroz üzerine yapılan çalışmalarda egzersiz testi performansının bu hastaların genel sağlık durumları ve hastalığın prognozu hakkında kıymetli veriler sunduğu görülmüştür (50). Mattiello ve arkadaşları (51) çalışmalarında 20 EİBO'lu çocuğun altı dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyο-pulmoner egzersiz testini (KPET) değerlendirmişlerdir. Her iki testte de egzersiz kapasitesi düşük bulunmuş, 6DYT'de uzun yürüme ve KPET'de tepe oksijen tüketimi normalden belirgin düşük tespit edilmiştir. Tepe oksijen tüketimi FEV1 ve RV/TAK ile uyumlu gelmiştir, EİBO'larda bu durum egzersiz sırasında hava hapsinin arttığı ve solunum fonksiyonunun bozulduğunun göstergesidir. KPET'nin avantajı 6DYT'den daha duyarlı olması ve geleneksel spirometre ile değişiklikleri anı anına değerlendirmesidir (50). Ancak 6DYT'nin uygulanabilirlik ve düşük maliyet gibi avantajları bu testi özellikle KPET 'nin olmadığı yerlerde çok kullanışlı bir tarama testi kılmaktadır (51).

### 2.4.4. Bronkoskopi:

Fleksible bronkoskopi ayrııcı tanıda düşünülecek diğer tanıların dışlanması amacıyla tanıda kullanılabilir. Tek taraflı tutulumu olan çocuklarda (bir akciğerde veya lobda havalanma artışı gibi) bronkoskopi uygulanmalıdır bu sayede yabancı cisim veya lokalize obstrüksiyonun diğer nedenleri dışlanabilir (26). Ayrıca bronkoskopi ile EİBO'ya neden olan akut hastalık sırasında bronkoalveolar lavaj sıvısında etken mikroorganizma gösterilebilir.

### 2.4.5. Akciğer biyopsisi:

Akciğer biyopsisi tanı için gerekli değildir. Yapılırsa patoloji ve patogeneizde anlatılan bulgulara rastlanır, ancak BO'da tutulumun heterojen ve yamasal olması nedeniyle biyopsinin tanısal değeri düşüktür, üstelik bu nedenle hastalığın ağırlığını göstermede de yetersizdir (2,35-37). YÇBT tekniğinin ilerlemesi ve kullanımının yaygınlaşması ile küçük hava yollarının değerlendirilmesinde akciğer biyopsisi sadece klinik ve YÇBT bulgularının tanı için yeterli olmadığı, tipik olmayan seçilmiş vakalarda kullanılabilir (11).

#### 2.4.6. Kardiyovasküler değerlendirme:

Özellikle uyku veya aktivite esnasında olan hipoksi erken evrelerde anlaşılmazsa pulmoner arter hipertansiyonu ve kor pulmonaleye neden olabilir. EİBO'lu hastalarda pulmoner arter hipertansiyonu sıklığı farklı çalışmalarda % 6,5 ile 15 arasında bulunmuştur (2,4,15). Sürekli oksijen desteği verilen ağır EİBO hastalarında gece boyu oksijen saturasyonu takibi yapmak, hipoksemiye değerlendirmek ve kor pulmonaleyi önlemek için faydalıdır. Hipoksemisi olan çocuklarda pulmoner arter hipertansiyonunu erken evrede yakalamak için elektrokardiyogram, ekokardiyogram ve gerekirse kalp kateterizasyonunu içeren tam kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır (11).

#### 2.4.7. Tanı kriterleri:

Öykü, klinik ve yukarıda bahsedilen yöntemlerin değerlendirilmesi ile EİBO tanısı konulur. Birçok yazara göre tanı; hastanın öyküsü, hastalığı telkin edici işlevsel ve radyolojik anormallikler ve diğer akciğer hastalıklarının ekarte edilmesi ile doğrulanır. EİBO tanısında şu kriterler kullanılır (14):

1. Daha öncesinde sağlıklı olan bir çocukta üç yaşından önce geçirilmiş ağır bir bronşiyolit veya akut viral pnömoni öyküsü varlığı,
2. Bu ilk enfeksiyondan sonra obstrüktif semptom ve bulguların 8 haftadan uzun süre devam etmesi, bu bulguların en az iki haftalık sistemik kortikosteroid ve bronkodilatatör tedavisine yanıt vermemesi,
3. YÇBT'de mozaik perfüzyon saptanması,
4. Kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, yabancı cisim aspirasyonu, konjenital anomaliler, tüberküloz, immün yetmezlik gibi hastalıklarının ekarte edilmesi ile konulur.

Colom ve Teper (52) tarafından Arjantin'den bildirilen bir çalışmada iki yaşın altında 125 EİBO tanısıyla izlenen çocuk kullanılarak EİBO tanısının doğrulanmasında skorlama sistemi geliştirilmiş, bu skorlama şu değişkenlerle yapılmıştır; tipik klinik öykü (4 puan), adenovirüs enfeksiyonu (3 puan) ve YÇBT'de mozaik perfüzyon (4 puan). Toplam puanı yedi ve üzerinde olanların EİBO kabul



edilmesi halinde skorlamanın özgüllüğü % 100, duyarlılığı % 67 hesaplanmıştır. Ancak çalışmada hastalığın sadece ağır formu incelenmiştir.

Birçok BO hastası özelleşmiş merkezlere çok geç evrede yönlendirilmektedir. Brezilya'da bir çocuk göğüs hastalıkları merkezinde 23 EİBO hastasının incelenmesinde hastaların %69'unun ilk enfeksiyonu bir yaşına kadar geçirmesine ve sonrasında şikayetlerinin sürekli devam etmesine rağmen tanı konulma yaşı ortalama 5,7 yıl olarak bulunmuştur. Ayrıca bu merkeze hastaların çoğunun astım ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle yönlendirildiği belirtilmiştir (11).

#### **2.4.8. Ayırıcı tanı:**

EİBO tanısı konulurken diğer akciğer hastalıkları, özellikle de kronik hava yolu obstrüksiyonuna neden olanlar dışlanmalıdır. Dışlanması gereken hastalıklar; kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, akciğer tüberkülozu, pulmoner hemosiderozis, konjestif kalp hastalığı, immün yetmezlik,  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği, konjenital malformasyonlar, immün yetmezlikler, yabancı cisim aspirasyonu ve gastroözefagial reflü (GÖR) hastalığıdır.

Swyer-James veya MacLeod sendromunun ayırıcı tanısında ise pectoralis major kasının konjenital yokluğu, pulmoner arterin konjenital agenezisi ve obstrüktif bronşiyal lezyon gibi konjenital malformasyonların ekarte edilmesi gereklidir (53).

Viral enfeksiyon sekelleri altta yatan hastalığı olanlarda da olmayanlarda da görülebilir. Preterm bebekler veya başka bir kronik akciğer hastalığı olanlar da sekel bırakabilecek adenoviral akciğer enfeksiyonu geçirebilirler. Bu nedenle diğer kronik hastalığı olan çocuklarda da EİBO düşünülmelidir. GÖR hastalığı da EİBO'ya neden olabileceği gibi, EİBO'ya ikincil de olabilir (4), akciğerde havalanma artışı nedeniyle yükselen karın içi basıncı ve kronik öksürük bu durumun nedeni olabilir.

#### **2.5. Tedavi**

BO'nun kesin bir tedavisi tanımlanmamıştır. EİBO'nun nadir bir hastalık olması, tedavide randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına engeldir. Bu nedenle farmakolojik uygulamalar farklı sağlık çalışanlarının klinik deneyimi temellidir. Hastalar çeşitli disiplinleri içeren bir takımla izlenmelidir. Bu takımda en az bir

çocuk göğüs hastalıkları uzmanı, çocuk kardiyolojisi uzmanı, fizik tedavi uzmanı, diyetisyen, psikolog ve sosyal hizmet uzmanı bulunmalıdır.

Sigara dumanı ve diğer toksik inhale ajanlardan kaçınmak, aşıların yapılması, hava yolu temizleme tekniklerinin uygulanması, yeterli beslenme ve kalori alımının sağlanması ve hipokseminin düzeltilmesi gibi genel destek tedavileri uygulanmalıdır, bunlar infektif ekzezerbasyonların sayısını da azaltacaktır. Bazı hastaların uzun süre (aylar veya yıllar boyunca) evde oksijen tedavisi almaları gerekebilir. Murtagh ve arkadaşları (54) adenovirüs enfeksiyonu sonrası gelişen EİBO'lu 117 çocuk hastalık serilerinde hastaların %87'sinin hastaneden taburcu olduktan sonra oksijen tedavisi ihtiyaçlarının devam ettiğini ve bu durumun ortalama 33 ay sürdüğünü bildirmişlerdir. Hastaların oksijen saturasyonunun %94'ün üzerinde tutulması için gerekli oksijen konsantrasyonu genellikle düşüktür (%25-40) (11). Solunum yükünün artması nedeniyle hastanın harcanan enerjiyi kompanse edebilmesi için hastaya beslenme desteği sağlanmalıdır. Bosa ve arkadaşlarının (55) 57 EİBO hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %21,1'inde malnütrisyon, %17,5'inde malnütrisyon riski olduğu ve malnütrisyonu olan hastaların 6DYT performanslarının düştüğü bildirilmiştir.

Klinik olarak veya SFT'de bronkodilatöre yanıt veren obstrüksiyon ya da bronşiyal hiperreaktivite saptanırsa inhale bronkodilatör ve inhale steroid tedavisi verilebilir. Bronkodilatörler rutin olarak her hastada kullanılmamalıdır, örneğin Kim ve arkadaşlarının (15) serisinde bronkodilatör verilen hastaların yaklaşık %28'i tedaviden fayda görmüştür. Akciğer transplantasyonu sonrası gelişen BO'lu hastalarda yapılan çalışmalarda azitromisinin antiinflamatuvar etkileri (invitro IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'yi azaltması) sayesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (45). Bu hastalarda üç ila dört ay gün aşırı makrolid kullanılması ile solunum fonksiyonlarında düzelme tespit edilmiştir (56,57). Bazı yazarlar bu çalışmaları temel olarak azitromisinin EİBO hastalarında da kullanılmasını önermişlerdir (3) ancak EİBO'lu hastalarda azitromisinin etkinliği araştırılmamıştır. Bronşektazisi olan hastalarda akut atak esnasında, yeni akciğer hasarlarını önlemek için antibiyotikler sıklıkla kullanılır. Bu hastalarda en sık akut atağa neden olan bakteriler *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir, ancak antibiyotik

seçimi balgam, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinin kültür ve duyarlılık testleri sonuçlarına göre yapılmalıdır (11). Sürekli tedavi yerine ataklar sırasında tedavi verilmesi dirençli bakterilerin gelişmesini önlemek için tercih edilmektedir.

BO'da hava yollarındaki enflamasyonun baskılanması için sistemik kortikosteroidler en sık kullanılan ajan olmasına rağmen, konuyla ilgili yapılmış randomize plasebo kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle aslında etkinliği bilinmemektedir. Kullanılacaksa hastalığın erken döneminde, fibrotik komponent gelişmeden önce verilmesi önerilir (3,37). Kortikosteroide ek olarak verilen klorokin ve hidrosiklorokin memnun edici sonuçlar vermemiştir (4,11). Bazı merkezlerde yan etkilerini en aza indirmek için her gün yerine, ayda bir pulse steroid tedavisi, 3-6 ay boyunca kullanılmaktadır (3). Etkisi kanıtlanmamış olmakla beraber, ağır hastalığı olanlarda immünomodulator etkisinden faydalanmak için aylık intravenöz immunoglobulin tedavisi de denenebilir (15).

GÖR, BO'ya sebep olabileceği gibi sıklıkla BO'ya eşlik eden bir durumdur (4), saptandığında tedavi edilmesi semptomları azaltacaktır.

Swyer-James sendromu yada transplantasyon sonrası gelişen, ağır, medikal tedaviye yanıtız ilerleyici hastalığı olanlarda akciğer transplantasyonu yapılmalıdır. Huddleston ve arkadaşları (16), 1990 ile 2002 yılları arasında 190 çocuğa yapılan 207 akciğer transplantasyonunun 21'inin BO tanısı nedeniyle yapıldığını, bu çocukların bir yıllık yaşam beklentilerinin %77, beş yıllık yaşam beklentilerinin %55 olduğunu, transplantasyona neden olan primer tanı ile yaşam beklentisi arasında belirgin fark olmadığını göstermişlerdir. Postinfeksiyöz BO vakalarına akciğer transplantasyonu yapıldığına dair bilgi bulunmamaktadır.

## **2.6. Prognoz**

Kemik iliği, akciğer transplantasyonu veya Stevens-Johnson sendromu sonrası gelişen BO ile karşılaştırıldığında EİBO'nun klinik seyri daha yavaştır (58). Hastalığın ilk yıllarında solunum sisteminin ikincil enfeksiyonları ve obstrüktif ataklar nedeniyle hastaneye yatış sık olmaktadır (4). Castro-Rodriguez ve arkadaşları (21), EİBO gelişmiş çocuklarda sık tekrarlayan hışıltı, ikincil pnömoni atakları ve bu

hastaların akciğer grafilerinde tekrarlayan atelettaziler olduğunu göstermişlerdir. Genel olarak ilk etki ne kadar ağırsa, uzun dönem morbidite de o kadar ağırdır. Mattiello ve arkadaşları (45), EİBO'lu hastaların ilk enfeksiyondan sonraki iki yıl içerisinde çekilmiş YÇBT bulguları daha ağır olanların on yıl sonraki solunum fonksiyonlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Prospektif, gözlemsel bir çalışmada Zhang ve arkadaşları (36) EİBO'lu 31 hastanın ortalama 3,5 yıllık izlemlerinde %22,6'sında klinik düzelme, %67,7'sinde devam eden şikayet ve bulgular, %9,7'sinde ise ölüm bildirmişlerdir. İlerleyen yıllarda atakların sıklığı ve şiddeti azalmaktadır ancak solunum fonksiyonları ve radyolojik değişikliklerde düzelme olmamaktadır. Hastaların klinik durumlarındaki iyileşmenin nedeni ilk enfeksiyonda etkilenmemiş akciğer bölgelerinde alveollerin gelişmeye devam etmesi ve hastalardaki genel büyüme ile solunum yolu lümenlerinin de genişlemesi olabilir. Ayrıca tıbbi tedaviler ve hastaların sistemik bakımları genel durumlarındaki düzelmeye katkıda bulunmaktadır (14).

Birçok yayında solunum fonksiyonlarındaki kötüleşmenin ileri yaşlarda da devam ettiği bildirilmiştir (20,21,31,36). Sly ve arkadaşları (59) adenovirüs pnömonisi geçiren çocukların 13 yıl sonra solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde %65'inde obstrüksiyonun olduğunu göstermişlerdir. Cazzato ve arkadaşlarının (47) 11 EİBO hastası ile yaptıkları çalışmada bronkoalveolar lavaj sıvısının inflamatuvar profiliyle ilişkili olarak FEV1 değerinde yıllık %1 düşme olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçla EİBO'm progresif bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür. Bazı yazarlar akut hava yolu zedelenmesi sonrası enflamasyonun devam ettiğini, tekrarlayan şikayetlerin, akciğer grafisi bulgularının ve kalıcı solunum fonksiyon bozukluğunun nedeninin de bu enflamasyon olduğunu kabul etmektedirler (36,47).

## **2.7. Kerbs von de Lungren 6 Proteini**

Kerbs von de Lungren 6 (KL-6), tip 2 pnömositlerin ve respiratuvar bronşiyol epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. KL-6 sentezinden sorumlu gen MUC1 gen ailesine dahildir, bu gen ailesi membran ilişkili müsin yapımını kodlar (60). Hava yolu ve alveoler hücrelerden salgılanan diğer proteinler gibi KL-6 da yalnız bu hücrelerin yüzeyinde değil serumda da tespit

edilebilir (60,61). Serum KL-6 düzeyinin birçok interstisiyel akciğer hastalığında arttığı ve KL-6 düzeyi yüksekliğinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7). Artmış KL-6 düzeyi hipersensitivite pnömonisi, ilaç nedenli pnömoni, bronkopulmoner displazi, kızamık pnömonisi, idiyopatik pulmoner fibrozis, vaskülitlerle ilişkili interstisiyel pnömoni, radyasyon pnömoniti, ilerlemiş akciğer tüberkülozu ve Langerhans hücreli histiyositozun akciğer tutulumunda olabilir (6,62-64). KL-6 seviyesi artışı hem akciğer hasarı sonrası genellikle fazlalaşan pnömosit tip 2'nin aktivitesi hem de respiratuar bronşiyol epitel hasarı ve akciğer/kan bariyerinin geçirgenliğinin artması ile ilişkilidir (6,7). Imai ve arkadaşlarının (65) çocuklar üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada serum KL-6 düzeyinin, akciğer hastalığı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağır pnömoni, akut astım atağı ve kızamık pnömonisinde arttığını göstermişler ve akciğer hastalığı olmayan çocuklarda serum KL-6 konsantrasyonunun üst sınırını 250 U/ml hesaplamışlardır.

KL-6'nın interstisiyel akciğer hastalıklarının patofizyolojisindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Hirasawa ve arkadaşları (66) KL-6'nın normal akciğer fibroblastları üzerinde kemotaktik etkisini göstermişlerdir. Ohshimo ve arkadaşları (67) KL-6'nın *in vitro* insan akciğer fibroblastları üzerine proliferasyonu artırıcı, apoptozisi engelleyici ve proliferasyonu uyaran sitokinlerin etkinliğini artırıcı özelliklerini bulmuşlardır. Ayrıca hücre kültürlerine anti-KL-6 antikoru eklediklerinde KL-6'nın bu etkileri kaybolmuştur. Bu çalışmalar ışığında KL-6'nın interstisiyel akciğer hastalıklarında fibroblastların akciğere hareketini ve akciğerde çoğalmasını sağlayarak fibrozise neden oldukları düşünülmektedir.

Walter ve arkadaşları (8) akciğer transplantasyonu sonrası BO gelişen sekiz hastanın serum KL-6 düzeyini, BO gelişmeyen 18 transplantasyon hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubununkiyle karşılaştırmışlar, BO gelişen grubun KL-6 düzeyinde diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olduğunu bulmuşlardır. Solunum fonksiyon testleri incelendiğinde KL-6 düzeyi yükselen hastaların FEV1 değerlerinde düşmenin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Haberman ve arkadaşları (9) akciğer transplantasyonu yapılmış 46 hastayla yaptıkları prospektif çalışmalarında hastaların transplantasyon sonrası ve takip eden başvurularında serum

KL-6 düzeyine bakmışlar, bu hastaların dokuzunda BO gelişmiş ve BO gelişen hastalarda hem KL-6 düzeyini hem de KL-6 düzeyi artışını diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Ancak KL-6 düzeyinin bazal değerine göre artışının transplantasyon sonrası BO tanısında daha spesifik olduğunu belirlemişlerdir. Akut rejeksiyon gelişen 12 hastada ise KL-6 düzeyinde belirgin yükselme olmamıştır. Akut rejeksiyonda perivasküler infiltrasyon olması ve böylece KL-6'nın bulunduğu solunum yolundan dolaşım sistemine geçişinin engellenmesinin bu durumun nedeni olduğu düşünülmüştür. KL-6'nın fibroblastlar üzerine kemotaktik ve proliferatif etkilerinin BO hastalarındaki fibrozisin de nedeni olduğu düşünülmektedir. BO hastalarında KL-6 etkisinin durdurulması hastalığın gelecekteki tedavisinde farmakolojik bir hedef olabilir.

BO'da KL-6 ile ilgili yapılmış çalışmalar az sayıdadır ve sadece posttransplant gelişen BO'lu hastalarda yapılmıştır. EİBO hastalarında KL-6 düzeyi ve hastalığın şiddeti ile ilişkisi hakkında şimdiye kadar yapılmış bir çalışma yoktur.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Planı

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde takip edilen ve Eylül 2010 – Şubat 2012 tarihleri arasında son kontrollerine gelen 38 EİBO hastası dahil edildi. Bu hastaların geçirdikleri ilk ağır akciğer enfeksiyonu sırasındaki ve EİBO tanısı aldıkları dönemdeki klinik özellikleri hastane dosyalarından retrospektif olarak öğrenildi. Hastaların son kontrollerinde rutin değerlendirmeleri yapıldı, rutin değerlendirme gereği SFT'yi başarabilecek durumda olanlara SFT yaptırıldı. Hastalardan serum KL-6 düzeyine bakılabilmesi için kan örneği alındı. Hastaların anne ve babalarından bir tanık gözleminde çalışmaya katılmaya istekli olduklarını beyan etmeleri ve bunu "Bilgilendirilmiş Onam Formu"nu imzalayarak göstermeleri istenerek sözlü ve yazılı izin alındı. Kontrol grubu olarak Hacettepe Üniversitesi Çocuk Acil Polikliniği'ne çeşitli nedenlerle başvuran 32 hasta seçildi. Bu hastalardan serum KL-6 düzeyi bakılması için kan örneği alındı. Bu hastaların anne ve babalarından da aynı şekilde örnek alımı öncesi onay alındı. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulundu (Proje No: HEK 11/36, Karar No: HEK 11/36 – 29). Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'nden KL-6 kiti sarf malzemesi alımı için proje desteği alındı (Proje No: 011 T10 101 001).

#### 3.2. Hastalar

Çalışmaya Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde takip edilen ve çalışmanın yapıldığı tarihlerde kontrole gelen tüm EİBO hastaları dahil edilmiştir. EİBO tanısı konulurken kullanılan kriterler şunlardır:

1. Daha öncesinde sağlıklı olan bir çocukta geçirilmiş ağır bir bronşiyolit veya akut pnömoni öyküsü varlığı,
2. Bu ilk enfeksiyondan sonra obstrüktif semptom ve bulguların 8 haftadan uzun süre devam etmesi, bu bulguların en az iki haftalık sistemik kortikosteroid ve bronkodilatatör tedavisine yanıt vermemesi,

3. YÇBT’de mozaik perfüzyon saptanması,
4. Kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, yabancı cisim aspirasyonu, konjenital anomaliler, tüberküloz, immün yetmezlik gibi hastalıkların ekarte edilmesi.

Çalışma süresince kontrole gelen 38 hastanın verilerine ulaşılmış ve bu hastalardan 36’sından enfeksiyon atağında olmadıkları bir dönemde serum KL-6 düzeyinin değerlendirilebilmesi için kan örneği alınmıştır. Çalışmaya kontrol grubu olarak, Çocuk Acil Polikliniği’nde akut bronşiyolit, pnömoni veya astım atağı tanısı almış ve başka kronik hastalığı olmayan 32 hasta kabul edilmiştir. Kontrol grubu hastalarının tanıları acil hekimlerinin klinik değerlendirmeleri ve akciğer grafisi bulguları ile konulmuştur.

### 3.3. Çalışmanın Yürütülmesi

Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi’nde takip edilen veya yeni tanı almış olan EİBO hastalarının dosyalarından öğrenilen bilgiler daha önceden hazırlanan kayıt formuna işlendi. Hastaların hem tanı aldıkları başvurularındaki hem de son kontrollerindeki klinik durumları, klinik ağırlık skoru (15) modifiye edilerek değerlendirildi (Tablo 3.1). Skorlama hastanın devam eden semptomu, hipoksisi (oksijen saturasyonu < % 93) ve pulmoner arter hipertansiyonu olup olmadığı sorularına verilecek var veya yok yanıtına göre yapılmıştır. Durumu dört skordan hangisine uyuyorsa hastanın klinik ağırlık skoru o kabul edilmiştir. Hastalar en düşük 1 puan en yüksek 4 puan alabilmekte, puanın artışı hastalığın daha şiddetli olduğunu göstermektedir.

**Tablo 3. 1.** Klinik ağırlık skoru.

<b>Puan</b>	<b>Semptom</b>	<b>O<sub>2</sub> saturasyonu &lt; %93</b>	<b>Pulmoner hipertansiyon</b>
<b>1</b>	Yok	Yok	Yok
<b>2</b>	Var	Yok	Yok
<b>3</b>	Var	Var	Yok
<b>4</b>	Var	Var	Var



Hastaların dosyasından sorgulanan veriler hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında konulan tanı, izole edilmişse enfeksiyon etkeni, hastanede yatış durumu ve süresi, mekanik solunum desteği ihtiyacı olup olmaması, EİBO tanı konulma yaşı, tanı anındaki klinik ağırlık skoru, tanı anındaki fizik muayene bulguları, tanı anındaki oksijen saturasyonu, akciğer tomografisi bulguları, tanı anında pasif sigara içiciliği durumu, atopi varlığı, IgE yüksekliği, bronkoskopi yapılmışsa bronkoskopi bulguları, brokoalveolar lavaj sıvısı sitolojisi ve kültürü, eşlik eden başka hastalık olup olmaması, medikal tedavinin başlanma zamanı, sistemik kortikosteroid başlanma durumu ve süresi, inhale kortikosteroid tedavisi başlanma durumu ve süresi ve tedavi başlanmasından sonra akciğer tomografisi çekilmişse akciğer tomografisi bulgularıdır. Hastaların son kontrollerinde oksijen saturasyonlarına bakıldı, klinik ağırlık skorları değerlendirildi, evde sigara içen birey varlığı sorgulandı, SFT yapabilen hastaların SFT'lerine bakıldı ve serum KL-6 düzeyi için kan örneği alındı. Hastaların EİBO tanısı aldıkları dönemde çekilen akciğer tomografileri ve tedavi başlanmasından sonra çekilen akciğer tomografileri eğer hastane sisteminde bulunmuyorsa hastalardan istendi. 21 hastanın EİBO tanısı aldıkları dönemde çekilen ve 8 hastanın da tedavi başlanmasından sonra çekilen akciğer tomografisine ulaşıldı. Bu akciğer tomografileri Radyoloji Bölümü'nden bir öğretim görevlisi tarafından modifiye Bhalla skorlamasına göre puanlandı.

EİBO hastalarından ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinin serumu ayrılarak -80 C°'de saklandı. KL-6 ELISA kiti (Cusabio Biotech co., Ltd., Çin) ile örneklerden serum KL-6 düzeyi çalışıldı. KL-6 ELISA kiti, kantitatif sandviç enzim *immünoassay* tekniği ile çalışmaktadır.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS programı 15.0 sürümü ile yapılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi ile nümerik değişkenlerin normal dağılımda olmadığı görülmüş bu nedenle nümerik değişkenlerin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.  $p < 0.05$  ise hipotez doğru kabul edilip  $r$  değerine göre iki değişken arasındaki ilişkinin kuvveti incelenmiştir. Gruplar arası fark incelenirken non-parametrik testlerden faydalanılmış, iki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun ortalamasının

karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İki den fazla grup karşılaştırıldığında grupların kendi içindeki fark Conover-Dunn testi ile araştırılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. EİBO Hastalarının Genel Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde takip edilen, Eylül 2010 – Şubat 2012 tarihleri arasında son kontrollerine gelmiş 38 EİBO hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı 1,4 yıl ile 17,1 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 9,24 (SD  $\pm$ 4,48) yıl, ortanca ise 8,3 yıldır. Hastaların 20'si kız (% 52,6), 18'i erkekti (% 47,4).

Hastaların ilk geçirdikleri ağır akciğer enfeksiyonu sırasında yaşlarının ortalaması 22,18 ay (SD  $\pm$ 2,04), ortancası ise 11,5 aydır. İlk akciğer enfeksiyonu tanısının 31 (% 81,6) hastada pnömoni, 7 (% 18,4) hastada akut bronşiyolit olduğu öğrenildi. İlk akciğer enfeksiyonunda 33 (% 86,8) hastada etken gösterilememişken, 2 (% 5,3) hastada adenovirüs (PCR metodu ile), 1 (% 2,6) hastada influenza (nazal sekresyonda antijen tespitiyle), 1 (% 2,6) hastada RSV (PCR metodu ile) ve 1 (% 2,6) hastada kızamık (serum kızamık antikoru tespitiyle) etken olarak bulunmuştur. Hastaların ilk akciğer enfeksiyonu sırasında 34'ü (% 89,5) hastaneye yatırılmıştır. Hastanede yatış süresi 3 gün ile 120 gün arasında olup ortalaması 30,14 (SD  $\pm$ 21,8) gün, ortancası 30 gün bulunmuştur. Hastalardan yedisinin (% 18,4) yatışı süresince ventilatör ihtiyacı olmuştur. Hastalara EİBO tanısı konulma yaşı 7 ay – 162 ay arasında değişmektedir, ortalama 55,28 (SD  $\pm$ 46,58) ay, ortanca 38 aydır.

Otuz hastanın tanı anında serum IgE seviyesine bakılmış, hastaların 25'inde (% 83,3) IgE yaşa göre normal aralıkta bulunurken 5'inde (% 16,7) IgE normalin üstünde bulunmuştur. Hastaların 19'u tanı anında atopi açısından cilt testi araştırılmış, sadece 1 (% 5,3) hastanın atopisi olduğu saptanmıştır. Hastaların 20'sinin (% 52,6) tanı anında evinde sigara içildiği, 18'inin (% 47,4) evinde sigara içilmediği öğrenilmiştir. Hastaların genel özellikleri ve tanı anındaki bulguları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların EİBO tanısı aldıkları sırada oksijen saturasyonlarının % 66 ve % 98 arasında değiştiği, ortalama % 89,94 (SD  $\pm$ 7,54) (ortanca % 92) olduğu öğrenilmiştir. Bu dönemde hastaların 21'inin (% 55,3) hipoksisi vardır.

Tanı anında 19 (% 50) hastanın klinik ağırlık skoru 3, 16 (% 42,1) hastanın 2, 2 (% 5,3) hastanın 4 ve 1 (% 2,6) hastanın 1 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4. 1.** EİBO hastalarının genel özellikleri.

		Hasta sayısı (%)	Ortalama $\pm$ SD
<b>Cinsiyet</b>	Kız	20 (52,6)	
	Erkek	18 (47,4)	
<b>Yaş</b>			9,24 yıl $\pm$ 4,48
<b>İlk enfeksiyon sırasında yaş</b>			22,18 ay $\pm$ 2,04
<b>İlk tanı</b>	Pnömoni	31 (81,6)	
	Bronşiyolit	7 (18,4)	
<b>Enfeksiyon etkeni</b>	Gösterilememiş	33 (86,8)	
	Adenovirus	2 (5,3)	
	İnfluenza	1 (2,6)	
	RSV	1 (2,6)	
	Kızamık	1 (2,6)	
<b>Hastaneye yatış</b>		34 (89,5)	
<b>Hastanede yatış süresi</b>			30,14 gün $\pm$ 21,8
<b>Ventilatör desteği gerekenler</b>		7 (18,4)	
<b>EİBO tanı yaşı</b>			55,28 ay $\pm$ 46,58
<b>Tanı anında IgE yüksekliği</b>		5 (16,7)	
<b>Tanı anında atopi varlığı</b>		1 (5,3)	
<b>Tanı anında evde sigara içimi</b>		20 (52,6)	
<b>Oksijen saturasyonu</b>			% 89,94 $\pm$ 7,54
<b>Hipoksi varlığı</b>		21 (55,3)	

Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularında yapılan fizik muayenelerinde 8 (% 21,19) hastada sadece ral, 12 (% 31,6) hastada sadece ronkus, 15 (%39,5) hastada ral ve ronkus duyulmuş, 2 (% 5,3) hastada göğüs ön-arka çapı artışı, 1 (% 2,6) hastada ise ral, ronkus ve göğüs ön-arka çapı artışı tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4. 2.** EİBO hastalarının tanı anında ve son kontrollerindeki klinik ağırlık skorları.

		<b>Tanı anında</b>	<b>Son kontrolde</b>
		<b>Hasta sayısı (%)</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>Klinik ağırlık skoru</b>	1	1 (2,6)	21 (55,3)
	2	16 (42,1)	10 (26,3)
	3	19 (50)	5 (13,2)
	4	2 (5,3)	2 (5,3)

**Tablo 4. 3.** Hastaların EİBO tanısı aldıkları sırada fizik muayene bulguları.

	<b>Hasta sayısı</b>	<b>%</b>
<b>Ral ve ronkus</b>	15	39,5
<b>Ronkus</b>	12	31,6
<b>Ral</b>	8	21,19
<b>Göğüs ön-arka çapı artışı</b>	2	5,3
<b>Ral, ronkus ve göğüs ön-arka çapı artışı</b>	1	2,6

Hastaların tanı anında 23'üne (% 60,5) bronkoskopi yapılmış, bunların 13'ünün (% 56,5) bronkoskopisi normal olarak değerlendirilmiş, 10'unda (% 43,5) ise hava yollarından pü aspire edilmiş ve enfeksiyon ile uyumlu bulunmuştur. Bronkoskopi yapılan her hastadan bronkoalveoler sıvı örneği alınıp bakteriyel kültür incelemesi yapılmıştır. Bu hastaların 13'ünün (% 56,5) kültüründe bakteri ürememiştir. 2 (% 8,7) hastada *H. influenza*, 1 (% 4,3) hastada *S. pneumonia*, 1 (% 4,3) hastada *H. influenza* ve *M. catarrhalis*, 1 (% 4,3) hastada *C. pneumonia*, 2 (% 8,7) hastada *H. hemolyticus*, 1 (% 4,3) hastada *H. hemolyticus* ve *M. catarrhalis*, 1 (% 4,3) hastada *S. maltophilia* ve *A. baumannii* ve 1 (% 4,3) hastada *S. pneumonia* ve *H. influenza* üretilmiştir (Tablo 4.4).

Bronkoskopi yapılan hastaların 22'sinin bronkoalveoler sıvısı sitolojik olarak incelenmiştir. Bu hastaların 5'inde (% 22,7) polimorfonükleer lökosit hakimiyeti,

10'unda (% 45,5) lipid yüklü makrofaj, 5'inde (% 22,7) lipid yüklü makrofaj ve polimorfonükleer lökosit hakimiyeti görülmüştür (Tablo 4.5).

**Tablo 4. 4.** EİBO'lu hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısı bakteriyel kültür incelemesi.

	Hasta sayısı	%
Üreme yok	13	56,5
<i>H. influenza</i>	2	8,7
<i>H. hemolyticus</i>	2	8,7
<i>H. influenza</i> ve <i>M. catarrhalis</i> ,	1	4,3
<i>C. pneumonia</i>	1	4,3
<i>S. pneumonia</i>	1	4,3
<i>H. hemolyticus</i> ve <i>M. catarrhalis</i>	1	4,3
<i>S. maltophilia</i> ve <i>A. baumannii</i>	1	4,3
<i>S. pneumonia</i> ve <i>H. influenza</i>	1	4,3

**Tablo 4. 5.** EİBO'lu hastaların bronkoskopik değerlendirme sonuçları.

		Hasta sayısı	%
<b>Bronkoskopi bulguları</b>	Normal	13	56,5
	Enfeksiyon bulgusu	10	43,5
<b>BAL mikroskopik inceleme</b>	Lipid yüklü makrofaj	10	45,5
	Lipid yüklü makrofaj ve polimorfonükleer lökosit hakimiyeti	5	22,7
	Polimorfonükleer lökosit hakimiyeti	5	22,7
	Hücre yok	1	4,5

Hastaların tanı anında çekilen akciğer tomografi bulguları incelendiğinde 18'inde (% 47,4) mozaik patern, atelettazi ve bronşektazi, 11'inde (%28,9) mozaik

patern ve atelektazi, 6'sında (% 15,8) sadece mozaik patern ve 3'ünde (% 7,9) mozaik patern ve bronşektazi tespit edildiği görülmüştür (Tablo 4.6).

**Tablo 4. 6.** EİBO'lu hastaların tanı anında çekilen akciğer tomografisi bulguları.

	Hasta sayısı	%
<b>Mozaik patern</b>	38	100
<b>Atelektazi</b>	11	28,9
<b>Bronşektazi</b>	3	7,9
<b>Atelektazi ve bronşektazi</b>	18	47,4

Yirmi bir hastanın ilk akciğer tomografilerine ulaşılabilmiş ve bu tomografiler modifiye Bhalla skorlaması ile puanlandığında skorların 7 ile 19 arasında değiştiği, ortalamanın 13,42 (SD  $\pm$ 3,8) ve ortancanın 14 olduğu tespit edilmiştir. Modifiye Bhalla skoruna göre ağırlık sınıflaması yapıldığında 15 (% 71,4) hastanın orta Bhalla skoru grubuna, 6 (% 28,6) hastanın hafif Bhalla skoru grubuna dahil olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

Hastaların EİBO'ya eşlik eden hastalıkları incelendiğinde 16 (% 42,1) hastanın başka bir hastalığı olmadığı, 12 (% 31,6) hastanın GÖR'ü, 3 (% 7,9) hastanın pulmoner hipertansiyonu, 2 (% 5,3) hastanın immün yetmezliği, bir hastanın GÖR ve pulmoner hipertansiyonu, bir hastanın GÖR ve akciğer tüberkülozu, bir hastanın osteoporozu, bir hastanın GÖR, idiopatik trombositopenik purpura (İTP) ve boy kısalığı ve bir hastanın da epilepsisi olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.8).

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde, tedavilerin ilk enfeksiyondan ortalama 30,46 ay (SD  $\pm$ 39,41) sonra başladığı tespit edilmiştir. Hastaların 18'ine (% 47,4) sistemik steroid tedavisinin verilmiş olduğu ve bu tedavinin ortalama 8,66 ay (1 – 21 ay) (SD  $\pm$ 5,89) kullanıldığı gösterilmiştir. Hastaların tamamına inhale steroid tedavisinin başlanmış olduğu ve tedavinin ortalama 51,02 ay (SD  $\pm$ 42,69) verildiği saptanmıştır. Son kontrolde 33 (%86,8) hastanın halen inhale steroid tedavisi kullandığı, 1 (%2,6) hastanın da halen hem sistemik steroid hem de inhale steroid tedavisi aldığı görülmüştür.

**Tablo 4. 7.** EİBO'lu hastaların tanı anında ve tedavi başlanmasından sonra çekilen akciğer tomografisi modifiye Bhalla skorlaması.

		<b>Hasta sayısı (%)</b>	<b>Ortalama skor</b>	<b>Ortanca skor</b>
<b>Bhalla skoru: Hafif</b>	Tanı anında	6 ( 28,6)	8,33	8,5
	Son kontrolde	1 (12,5)	8	8
<b>Bhalla skoru: Orta</b>	Tanı anında	15 (71,4)	15,46	15
	Son kontrolde	7 (87,5)	17	18
<b>Toplam</b>	Tanı anında	21	13,42	14
	Son kontrolde	8	15,87	17,5

**Tablo 4. 8.** EİBO'lu hastalarda eşlik eden hastalıklar.

	<b>Hasta sayısı</b>	<b>%</b>
<b>Gastroözefagial reflü (GÖR)</b>	12	31,6
<b>Pulmoner hipertansiyon (PHT)</b>	3	7,9
<b>İmmün yetmezlik</b>	2	5,3
<b>GÖR + PHT</b>	1	2,6
<b>GÖR + akciğer tüberkülozu</b>	1	2,6
<b>GÖR + İTP + boy kısalığı</b>	1	2,6
<b>Osteoporoz</b>	1	2,6
<b>Epilepsi</b>	1	2,6

Hastaların son kontrollerinde evde sigara içimi yeniden sorgulandığında 6 (% 15,8) ailede sigara içilirken 32 (% 84,2) ailede sigara içilmediği görülmüştür. Hastaların son kontrollerinde oksijen saturasyonlarının %81 – 98 arasında olduğu ve ortalamasının % 93, 92 ± 3,80 (ortanca % 95) olduğu bulunmuştur. Bu dönemde hastaların 7'sinin (% 18,4) oksijen saturasyonu % 93'ün altındadır (Tablo 4.9). Son kontrollerinde 21 (% 55,3) hastanın klinik ağırlık skoru 1, 10 (% 26,3) hastanın 2, 5 (% 13,2) hastanın 3 ve 2 (% 5,3) hastanın 4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2).



**Tablo 4. 9.** EİBO hastalarının son kontrollerinde klinik özellikleri.

	Hasta sayısı	%
<b>Hipoksi varlığı</b>	7	18,4
<b>Pasif sigara içiciliği</b>	6	15,8

Sekiz hastanın son akciğer tomografilerine erişilmiş ve bu tomografiler de modifiye Bhalla skorlamasına göre puanlanmıştır. Akciğer tomografileri hastalara tedavi başlanmasından ortalama 50,12 ay sonra (en erken 16 ay, en geç 92 ay) çekilmiştir. Modifiye Bhalla skoru 8 – 21 arasında olup ortalama 15,87 (SD ±4,25) hesaplanmıştır. Modifiye Bhalla skorlamasına göre 7 (% 87,5) hasta orta ve bir hasta hafif Bhalla skoru grubunda bulunmuştur (Tablo 4.7).

Hastaların 22'si son kontrollerinde solunum fonksiyonu testi yapabilmıştır. Solunum fonksiyon testlerinde FEV1 değeri %26 – 93 arasında, ortalama % 53,22 (SD ±19,35), FVC değeri % 38 – 101 arasında, ortalama % 70,72 (SD ±15,44), FEF<sub>25-75</sub> değeri % 13 – 83 arasında, ortalama % 38,86 (SD ±21,73) hesaplanmıştır. Solunum fonksiyon testlerinde 12 (% 54,5) hastanın hem obstrüksiyon hem de restriksiyon, 9 (% 40,9) hastanın sadece obstrüksiyon bulgularının olduğu ve bir hastanın solunum fonksiyonlarının normal olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).

**Tablo 4. 10.** EİBO hastalarının son kontrollerinde solunum fonksiyon testi sonuçları.

		Hasta sayısı (%)	Ortalama ±SD
<b>FEV1</b>		22	%53,22 ±19,35 (26 - 93)
<b>FVC</b>		22	%70,72 (38 - 101)
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>		22	%38,86 ±21,73 (13 - 83)
<b>SFT bulguları</b>	Obstrüksiyon	9 (40,9)	
	Obstrüksiyon ve restriksiyon	12 (54,5)	
	Normal	1 (4,5)	

Hastaların izlem süresi incelendiğinde ortalama 58,26 ay (SD ±40,91) olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların 36'sında son kontrolleri esnasında, enfeksiyon bulguları olmadığı dönemde serum KL-6 düzeylerine bakılmıştır, serum KL-6 düzeyi 2 – 321,73 U/ml

arasında değişmektedir, ortalama: 20,84 U/ml (SD  $\pm$ 53,38) ve ortanca: 4,87 U/ml (Tablo 4.11).

Kontrol grubu olarak Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran 32 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 18'i (% 56,3) kız, 14'ü (% 43,8) erkektir. Hastaların yaşları 2 ay – 15,5 yıl arasında değişmektedir. Yaşları ortalaması 3,8 yıl (SD  $\pm$ 3,5), ortancası 2,75 yıldır. Hastaların 19'u (% 59,4) pnömoni, 8'i (% 25) akut bronşiyolit ve 5'i (% 15,6) akut astım atağı tanısı almışlardır. Hastaların serum KL-6 seviyesi 2 – 1500U/ml arasındadır, ortalama: 186,86 U/ml (SD  $\pm$ 432,25), ortanca: 41,57 U/ml. Hastaların tanılarına göre serum KL-6 düzeyi dağılımı şu şekildedir; pnömoni tanılı hastalarda ortalama: 206,92 (2 – 1500) (SD  $\pm$ 459,36) ortanca: 45,92, akut bronşiyolit tanılı hastalarda ortalama: 246,07 (4,65 – 1500) (SD  $\pm$ 508,64) ortanca: 83,12 ve akut astım atağı tanılı hastalarda ortalama: 15,88 (2 – 42,2) (SD  $\pm$ 15,94) ortanca: 14,54 (Tablo 4.11).

**Tablo 4. 11.** EİBO'lu hastaların ve kontrol grubunun serum KL-6 düzeyi (U/ml).

		Hasta sayısı	Ortalama	Ortanca	SD
<b>EİBO'lu hastalar</b>		36	20,84 (2-321)	4,87	$\pm$ 53,38
<b>Kontrol grubu</b>	Pnömoni	19	206,92 (2-1500)	45,92	$\pm$ 459,36
	Akut bronşiyolit	8	246,07 (4,65-1500)	83,12	$\pm$ 508,64
	Astım atağı	5	15,88 (2-42,2)	14,54	$\pm$ 15,94
	Toplam	32	186,86 (2-1500)	41,57	$\pm$ 432,25

#### 4.2. EİBO Hastaları ve Kontrol Grubunun Serum KL-6 Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kruskal-Wallis testi kullanılarak EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi ile kontrol grubunun serum KL-6 düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ), EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktür. EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi ile pnömoni, bronşiyolit ve astım atağı hastalarının düzeyi Conover-Dunn testi ile

ayrı ayrı karşılaştırıldığında EİBO hastaları ile bronşiyolit ve pnömoni hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken astım atağındaki hastalar ile EİBO hastaları KL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bronşiyolit ve pnömoni hastalarının serum KL-6 düzeyleri arasında fark yokken, bu iki grubun serum KL-6 düzeyi astım atağındaki hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12).

**Tablo 4. 12.** EİBO hastalarının ve kontrol grubunun serum KL-6 düzeylerinin karşılaştırılması.

	Hasta sayısı	En az (U/ml)	En yüksek (U/ml)	Ortanca (U/ml)	P
EİBO	36	2	321,73	4,86	< 0.05
Kontrol	32	2	1500	41,57	
EİBO	36	2	321,73	4,86	< 0.05
Pnömoni	19	2	1500	45,92	
EİBO	36	2	321,73	4,86	< 0.05
Bronşiyolit	8	4,65	1500	83,12	
EİBO	36	2	321,73	4,86	> 0.05
Astım atağı	5	2	42	14,54	

#### 4.3. EİBO Hastalarının Serum KL-6 Düzeyleri ile Tanı Anında ve Son Kontrollerindeki Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

İlk ağır akciğer enfeksiyonları döneminde pnömoni olarak değerlendirilen hastaların (n: 29) son kontrollerinde serum KL-6 düzeyi ortalaması 12,61 U/ml (SD:  $\pm 14,15$ ), bronşiyolit olarak değerlendirilen hastaların (n: 7) serum KL-6 düzeyi ortalaması ise 54,97 U/ml (SD:  $\pm 118,34$ ) bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p$ : 0.815). İlk akciğer enfeksiyonu etkeni ile KL-6 düzeyi arasındaki ilişki, etken gösterilebilen hastaların sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. İlk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında hastaneye yatırılarak izlenen hastaların (n: 32) KL-6 düzeyi ortalaması 20,69 U/ml (SD:  $\pm 56,44$ ), hastaneye yatırılmadan tedavi edilen hastaların (n: 4) KL-6 düzeyi ortalaması ise 22,12 U/ml (SD:  $\pm 18,05$ ) gelmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p$ : 0.26). İlk ağır akciğer enfeksiyonu esnasında mekanik solunum desteği gereken hastaların (n: 6) serum KL-6 düzeyi ortalaması 13,84 U/ml (SD:

$\pm 21,67$ ), mekanik solunum desteği gerekmeyen hastaların (n: 30) KL-6 düzeyi ise 22,25 U/ml'dir (SD:  $\pm 57,85$ ) ve mekanik solunum desteği ve serum KL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ( $p$ ; 0.63). İlk ağır akciğer enfeksiyonu döneminde hastaneye yatırılan hastaların hastanede kalış süreleriyle serum KL-6 düzeyleri 32 hastada incelenebilmiş ve yatış süresiyle serum KL-6 düzeyi arasında anlamlı, negatif yönde ve orta derecede bir ilişki gösterilmiştir (Spearman korelasyon katsayısı  $r$ ; -0.498,  $p$ ; 0.004) (Tablo 4.13).

**Tablo 4. 13.** EİBO hastalarının başvuruları sırasındaki klinik özellikleri ile serum KL-6 düzeyleri (U/ml) arasındaki ilişki.

		n	KL-6 ortanca	KL-6 ortalama	SD / r	p
<b>İlk akciğer enfeksiyonu tanısı</b>	Pnömoni	29	4,92	12,61	$\pm 14,15$	0.815
	Bronşiyolit	7	2	54,97	$\pm 118,34$	
<b>Hastaneye yatış</b>	Var	32	4,76	20,69	$\pm 56,44$	0.269
	Yok	4	20,43	22,12	$\pm 18,05$	
<b>Mekanik solunum desteği</b>	Var	6	3,77	13,84	$\pm 21,67$	0.634
	Yok	30	4,86	22,25	$\pm 57,85$	
<b>IgE yüksekliği</b>	Var	5	19,13	78,09	$\pm 137,35$	0.521
	Yok	23	5,55	11,89	$\pm 11,04$	
<b>Pasif sigara içiciliği</b>	Var	19	4,81	14,17	$\pm 17,25$	0.754
	Yok	17	5,55	28,31	$\pm 76,07$	
<b>İlk ağır akciğer enfeksiyonunda hastanede yatış süresi</b>		32			<b>-0.498</b>	<b>0.004</b>
<b>Tam anındaki klinik skor</b>		36			-0.005	0.975
<b>Tam anındaki oksijen saturasyonu</b>		36			-0.08	0.642
<b>İlk akciğer tomografisi modifiye Bhalla skoru</b>		21			0.032	0.89
<b>Akciğer tomografisi bulguları</b>	Mozaik patern (MP)	6	9,92		$\pm 6,69$	0.491
	MP + atelektazi (AT)	11	12,49		$\pm 98,02$	
	MP + bronşektazi (BT)	3	18,99		$\pm 24,02$	
	MP + AT + BT	8	4,22		$\pm 10,43$	

Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularındaki klinik skorları ile son kontrollerinde bakılan serum KL-6 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki gösterilememiştir ( $r$ ;  $-0.05$ ,  $p$ ;  $0.975$ ). EİBO hastalarının tanı aldıkları başvurularındaki serum IgE düzeyi yüksek olan hastaların ( $n$ : 5) son kontrollerinde serum KL-6 düzeyi ortalaması 78,09 U/ml (SD:  $\pm 137$ ), serum IgE düzeyi normal aralıkta olan hastaların ( $n$ : 23) KL-6 düzeyi ise ortalama 11,89 U/ml (SD: 11,04) hesaplanmış ve iki grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir ( $p$ ;  $0.521$ ). Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularında pasif sigara içiciliği olanların ( $n$ : 19) KL-6 düzeyi ortalaması 14,17 U/ml (SD:  $\pm 17,25$ ), pasif sigara içiciliği olmayanların ( $n$ : 17) ise 28,31 U/ml (SD:  $\pm 76,07$ ) bulunmuş ve iki grup arasında fark tespit edilmemiştir ( $p$ ;  $0.754$ ). Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularında bakılan oksijen saturasyonları ile serum KL-6 düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r$ ;  $-0.08$ ,  $p$ ;  $0.642$ ). EİBO hastalarının tanı aldıkları dönemde çekilen akciğer tomografilerinin modifiye Bhalla skoru ile son kontrollerindeki serum KL-6 düzeyi arasındaki ilişki 21 hastada incelenebilmiş ve aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r$ ;  $0.032$ ,  $p$ ;  $0.89$ ). Hastaların EİBO tanısı aldıkları dönemde çekilen akciğer tomografileri, bulgularına göre gruplanarak gruplar arası KL-6 düzeyleri karşılaştırılmış ve farklılık görülmemiştir ( $p$ ;  $0.491$ ) (Tablo 4.13).

EİBO hastalarının son kontrollerindeki klinik skorları ile serum KL-6 düzeylerinin korelasyonu karşılaştırılmış, aralarında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir ( $r$ ;  $0.61$ ,  $p$ ;  $0.725$ ). Hastaların son kontrollerindeki solunum fonksiyon testlerinden elde edilen FEV1 değerleri ile serum KL-6 düzeyleri 20 hastada karşılaştırılmış, aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r$ ;  $0.187$ ,  $p$ ;  $0.429$ ). Serum KL-6 düzeyi ile son kontrollerindeki oksijen saturasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki görülmemiştir ( $r$ ;  $-0.248$ ,  $p$ ;  $0.145$ ) (Tablo 4.14). Son kontrollerinde pasif sigara içiciliği olan hastaların ( $n$ : 5) serum KL-6 düzeyi ortalaması 16,55 U/ml (SD:  $\pm 13,13$ ), pasif sigara içiciliği olmayan hastaların ( $n$ : 31) ise KL-6 düzeyi ortalaması 21,54 (SD:  $\pm 57,43$ ) hesaplanmış ve iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p$ ;  $0.396$ ).

**Tablo 4. 14.** EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi ile son kontrollerindeki klinik özelliklerinin ilişkisinin incelenmesi.

Karşılaştırılan Değişken	Hasta sayısı	<i>r</i>	<i>p</i>
Son kontroldeki oksijen saturasyonu	36	-0.248	0.145
Son kontroldeki klinik skor	36	0.61	0.725
Son kontroldeki FEV1 değeri	20	0.187	0.429

#### 4.4. EİBO Hastalarının Son Klinik Durumlarına Etki Eden Faktörler

İlk ağır akciğer enfeksiyonunda tanısı bronşiyolit olan hastaların son klinik skorları ortalaması 1,71 (SD:  $\pm 1,11$ ), tanısı pnömoni olan hastaların ise 1,67 (SD:  $\pm 0,87$ ) gelmiş ve aralarında anlamlı fark görülmemiştir (*p*; 0.94). Hastaların ilk akciğer enfeksiyonunu geçirdikleri sıradaki yaşları ile son klinik skorları arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (*r*; -0.209, *p*; 0.207). Hastalardan ilk enfeksiyon etkeni gösterilebilenlerin sayısının yetersiz olması nedeniyle son klinik skorla ilişkisi için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. İlk akciğer enfeksiyonu sırasında hastaneye yatması gerekmeyen hastaların (n: 4) son klinik skorları ortalaması 1 (SD:  $\pm 0$ ), hastaneye yatması gereken hastaların (n: 34) son klinik skorları ortalaması 1,76'dır (SD:  $\pm 0,92$ ) ve aralarında anlamlı fark gösterilememiştir (*p*; 0.113). İlk akciğer enfeksiyonu sırasında mekanik solunum desteği gereken hastaların (n: 7) son klinik skorları ortalaması 2,28'iken (SD:  $\pm 0,75$ ) mekanik solunum desteği gerekmeyenlerin (n: 31) son klinik skorları ortalaması 1,54 (SD:  $\pm 0,88$ ) bulunmuştur. Mekanik solunum desteği ihtiyacı olan hastaların son klinik skorlarındaki yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı değerlendirilmiştir (*p*; 0.033). Hastaların ilk ağır akciğer enfeksiyonu döneminde hastanede yatış süreleriyle son klinik skorları arasındaki anlamlı ilişki bulunmamıştır (*r*; 0.08, *p*; 0.653) (Tablo 4.15).

Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularındaki klinik skorları ile son kontrollerindeki klinik skorları karşılaştırıldığında bu iki skora arasında anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde bir ilişki olduğu bulunmuştur (*r*; 0.355, *p*; 0.029). Hastaların EİBO tanısı aldıkları dönemde çekilen akciğer tomografilerinin modifiye Bhalla skorlarıyla son kontrollerindeki klinik skorları arasındaki ilişkisi değerlendirildiğinde aralarında anlamlı ilişki kurulamamıştır (*r*; 0.106, *p*; 0.648). Hastaların solunum fonksiyon testlerinden FEV1 değerleri ile son klinik skorları

karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde ve orta düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $r$ ;  $-0.524$ ,  $p$ ;  $0.012$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4. 15.** EİBO hastalarının son klinik durumuna etki eden faktörlerin incelenmesi.

		Hasta sayısı	Son klinik skor	SD	$r$	$p$
<b>Akciğer enfeksiyonu tanısı</b>	Pnömoni	31	1,67	$\pm 0,87$		<i>0.94</i>
	Bronşiyolit	7	1,71	$\pm 1,11$		
<b>Hastaneye yatış</b>	Var	34	1,76	$\pm 0,92$		<i>0.113</i>
	Yok	4	1	0		
<b>Mekanik solunum desteği</b>	Var	7	2,28	$\pm 0,88$		<b>0.033</b>
	Yok	31	1,54	$\pm 0,75$		
<b>İlk ağır akciğer enfeksiyonunu geçirme yaşı</b>		38			- <i>0.209</i>	<i>0.207</i>
<b>İlk ağır akciğer enfeksiyonunda hastanede yatış süresi</b>		34			<i>0.08</i>	<i>0,653</i>
<b>Tanı anındaki klinik skor</b>		38			<i>0.355</i>	<b>0.029</b>
<b>İlk akciğer tomografisi modifiye Bhalla skoru</b>		21			<i>0.106</i>	<i>0.648</i>
<b>Son kontroldeki FEV1 değeri</b>		22			- <i>0.524</i>	<b>0.012</b>

#### 4.5. EİBO Hastalarının Klinik ve Radyolojik Özelliklerinin Solunum Fonksiyon Testlerine Etkileri

Hastaların geçirdikleri ilk ağır akciğer enfeksiyonunda tanısı akut bronşiyolit olan hastaların (n: 5) FEV1 ortalaması % 61,2 (SD:  $\pm 26,93$ ), pnömoni olanların (n: 17) % 50,88 (SD:  $\pm 16,87$ ) olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p$ ;  $0.401$ ). İlk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında hastaneye yatışı gereken hastaların (n: 21) FEV1 ortalaması % 51,33 (SD:  $\pm 17,62$ ) bulunmuştur, ancak ilk akciğer enfeksiyonunda yatışı gerekmeyip son kontrolünde solunum fonksiyon testi yapılabilen sadece bir hasta vardır (FEV1: % 93), bu nedenle hastanede yatış durumunun FEV1'e etkisi istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. İlk akciğer

enfeksiyonu sırasında mekanik solunum desteği gereken hastaların (n: 3) FEV1 ortalaması % 41,33 (SD:  $\pm 2,08$ ), mekanik solunum desteği gerekmeyen hastaların (n: 19) ise % 55,10 (SD:  $\pm 20,23$ ) bulunmuş, iki grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir ( $p$ ; 0.356). Hastaların ilk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında hastanede yatış süresiyle FEV1 değerlerinin ilişkisi incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r$ ; -0.359,  $p$ ; 0.110) (Tablo 4.16).

**Tablo 4. 16.** EİBO hastalarının klinik ve radyolojik özelliklerinin solunum fonksiyon testlerine etkileri.

		Hasta sayısı	FEV1 (%)	P
<b>Akciğer enfeksiyonu tanısı</b>	Pnömoni	17	50,88	0.401
	Bronşiyolit	5	61,20	
<b>Hastaneye yatış</b>	Var	21	51,33	-
	Yok	1	93	
<b>Mekanik solunum desteği</b>	Var	3	41,33	0.356
	Yok	19	55,10	

EİBO hastalarının tanı anındaki klinik skorları ile son kontrollerindeki FEV1 değerleri arasındaki ilişki incelenmiş ve aralarında anlamlı, negatif yönde ve zayıf değerde ilişki bulunmuştur ( $r$ ; -0.446,  $p$ ; 0.037). Hastaların EİBO tanısı aldıkları dönemde çekilen akciğer tomografilerinin modifiye Bhalla skorlarıyla son FEV1 değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r$ ; -0.501,  $p$ ; 0.116). Tedavi başlanmasından sonra akciğer tomografisi çekilen ve son kontrollerinde solunum fonksiyon testi yapılan sadece dört hasta olduğu için FEV1 ve son akciğer tomografisi modifiye Bhalla skorları karşılaştırılmamıştır.

#### **4.6. Hastaların EİBO Tanısı Aldıkları Dönemde Çekilen Akciğer Tomografilerinin Modifiye Bhalla Skorları ile Klinik Bulgularının Karşılaştırılması**



İlk ağır akciğer enfeksiyonlarında pnömoni tanısı alan hastaların (n: 19) akciğer tomografilerinin modifiye Bhalla skoru ortalaması 13,58 (SD:  $\pm 3,61$ ), bronşiyolit tanısı alan hastaların (n: 2) ortalaması ise 12 (SD:  $\pm 7,07$ ) bulunmuş ve iki grup arasında fark görülmemiştir ( $p$ ; 0.610). İlk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların (n: 19) akciğer tomografisi modifiye Bhalla skorları ortalama 13,68 (SD:  $\pm 3,68$ ), hastaneye yatırılmayan hastaların (n: 2) ise ortalama 11 (SD:  $\pm 5,65$ ) gelmiş, iki grup arasında fark görülmemiştir ( $p$ ; 0.467). İlk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında mekanik solunum desteğine ihtiyaç duyan hastaların (n: 3) modifiye Bhalla skorları ortalama 14 (SD:  $\pm 1$ ), mekanik solunum desteğine ihtiyaç duymayanların (n: 18) ise ortalama 13,33 (SD:  $\pm 4,10$ ) gelmiş ve iki grup arasında fark tespit edilmemiştir ( $p$ ; 0.96). Hastaların EİBO tanısı aldıkları dönemdeki klinik skorlarıyla akciğer tomografisi skorlarının ilişkisi incelendiğinde anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r$ ; 0.152,  $p$ ; 0.511) (Tablo 4.17).

**Tablo 4. 17.** EİBO hastalarının akciğer tomografisi modifiye Bhalla skorlarıyla klinik özelliklerinin ilişkisi.

		n	İlk BT skoru	SD	r	p
<b>Akciğer enfeksiyonu tanısı</b>	Pnömoni	19	13,58	$\pm 3,61$		0.610
	Bronşiyolit	2	12	$\pm 7,07$		
<b>Hastaneye yatış</b>	Var	19	13,68	$\pm 3,68$		0.467
	Yok	2	11	$\pm 5,65$		
<b>Mekanik solunum desteği</b>	Var	3	14	$\pm 1$		0.96
	Yok	18	13,33	$\pm 4,10$		
<b>Tanı anı klinik skorla korelasyon</b>		21			0.152	0.511

#### 4.7. Hastaların İlk ve Son Klinik Skorları Arasındaki Değişimi Etkileyen Faktörler

Hastaların son klinik skorlarının ilk klinik skorlarına göre ortalama 0,89 puan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastaların ilk ağır akciğer enfeksiyonlarından EİBO'ya yönelik tedavinin başlanmasına kadar geçen süreyle klinik skorlarındaki değişim arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $r$ ; 0.049,  $p$ ;

0.770). Hastaların son kontrollerinde evlerinde sigara içen birey olduğu öğrenilen 6 hastanın klinik skor değişimi ortalama -1 (SD:  $\pm 1,09$ ), diğer 32 hastanın klinik skor değişimi ise -0,87 (SD:  $\pm 0,87$ ) bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p$ ; 0.984). EİBO nedeniyle sistemik steroid tedavisi verilen 18 hastanın klinik skorundaki düzelme ortalama 0,83 (SD:  $\pm 1,09$ ) iken sistemik steroid tedavisi verilmeyen 20 hastanın klinik skorundaki düzelme ortalama 0,95'tir (SD:  $\pm 0,68$ ), bu iki grubun klinik skorlarındaki düzelmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p$ ; 0.718). Hastaların inhale steroid kullanma süreleri ile klinik skorlarındaki düzelme arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ( $r$ ; 0.22,  $p$ ; 0.896) (Tablo 4.18).

**Tablo 4. 18.** Hastaların klinik skorlarındaki değişim ile klinik bulguların karşılaştırılması.

		Hasta sayısı	Klinik skordaki değişim	SD	R	p
<b>Tedavi başlanma süresi</b>		38			0.049	0.770
<b>İnhale steroid süresi</b>		38			0.22	0.896
<b>Son kontrolde pasif sigara içiciliği</b>	Var	6	-1	$\pm 1,09$		0.984
	Yok	32	-0,87	$\pm 0,87$		
<b>Sistemik steroid tedavisi</b>	Var	18	-0,83	$\pm 1,09$		0.718
	Yok	20	-0,95	$\pm 0,68$		

## 5.TARTIŞMA

### 5.1. Hasta Özellikleri

Enfeksiyona ikincil bronşiyolitis obliterans, solunum yolları epitelini etkileme kapasitesi olan birçok mikroorganizmanın neden olabileceği ağır bir akciğer enfeksiyonu sonrası gelişebilen kronik, obstrüktif bir akciğer hastalığıdır. Genel olarak ilk etki ne kadar ağırsa uzun dönem morbidite de o kadar ağırdır (3). İlerleyen yıllarda hastalığın şiddeti ve akciğer enfeksiyonu atakları azalmaktadır ancak solunum fonksiyonlarında kötüleşmenin ileri yaşlarda da devam ettiğini bildiren yayımlar vardır (20,21,31,36). Bazı yazarlar akut akciğer enfeksiyonu sonrasında hava yolunda başlayan enflamasyonun devam ettiğini, sonraki yıllarda düzelmeyen şikayetlere ve solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğunu iddia etmektedirler (36,47). Hastalığın prognozu hakkında çalışmalar olsa da prognozu etkileyen faktörler hakkında net veriler yoktur (36,45,47,59).

EİBO hastalarının geçirdikleri ilk akciğer enfeksiyonu sırasında, EİBO tanısı aldıkları dönemde ve son kontrollerindeki klinik özelliklerinin incelenmesi amacıyla Eylül 2010 – Şubat 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne kontrole gelmiş olan 38 EİBO hastasının dosyası incelenmiştir. Hastaların cinsiyetlerinin yaklaşık olarak eşit dağıldığı görülmüştür (kız; % 52,6, erkek; %47,4). Hastaların son kontrollerindeki yaş ortalaması 9,24 yıldır ve ilk ağır akciğer enfeksiyonunu ortalama 22,18 aylıkken geçirmişlerdir. İlk ağır akciğer enfeksiyonunu çoğu hastada pnömoni olarak geçirmiştir (% 81,6). Hastalar ilk akciğer enfeksiyonu tanısını çoğunlukla hastanemiz dışında almıştır ve akciğer enfeksiyonu etkenine yönelik detaylı çalışmalar yapılmamıştır. Hastaların ancak beşinde etken gösterilebilmiştir. Tüm dünyada adenovirüsün EİBO'nun en sık nedeni olduğu kanıtlanmıştır (14). Enfeksiyon etkeni gösterilebilen hastalarımızda da adenovirüs iki hastada etken olarak saptanmıştır ve birer hastada influenza, RSV ve kızamık enfeksiyonu tanısı konmuştur. Ancak etken gösterilebilen hastalarımızın sayısının azlığı nedeniyle mikrobiyal ajanların sıklığı konusunda anlamlı bir veri oluşturulamamıştır. İlk akciğer enfeksiyonu sırasında enfeksiyonun ağırlığının bir göstergesi olarak, beklendiği gibi, hastalarımızın büyük

çoğunluğu hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir (% 89,5), ve yatışları ortalama 30 gün sürmüştür.

Birçok EİBO hastası, ileri merkezlere geç dönemde yönlendirilmektedir. Brezilya'dan bildirilen bir çalışmada, EİBO tanısıyla takip edilen 23 hastanın yaklaşık % 69'unun ilk ağır akciğer enfeksiyonunu 12 aylıktan küçükken geçirmiş olmasına rağmen tanı yaşının ortama 5,7 yıl olduğu bulunmuştur (11). Çalışmamızdaki hastaların da ilk ağır akciğer enfeksiyonunu ortalama 22 aylıkken geçirmelerine rağmen EİBO tanı konulma yaşları 55 aydır. Hastalarımız akciğerlerini zedeleyen ilk olaydan yaklaşık 3 yıl sonra tanı alabilmişlerdir. Bu durum, hastalarımızın çoğunluğunun devam eden şikayetleri nedeniyle diğer hastanelerden merkezimize sevk edildikleri de göz önünde bulundurulunca ülkemizde de EİBO hastalığının geç düşünülen bir tanı olduğunu göstermektedir.

EİBO hastalarında bronş hiperreaktivitesi olsa da astım hastalarından farklı olarak alerjik nedenlerle ilişkili olmadan periferik hava yolu duvarında kalınlaşma ve hava yollarında kas konstrüksiyonuna karşı elastik kuvvetin kaybolması gibi nedenlerden dolayı olduğu ileri sürülmüştür (49). Çalışmadaki hastaların EİBO tanısı aldıkları dönemde 30 hastanın serum IgE düzeyine bakılmış ve bu hastaların % 83,3'ünde IgE'nin normal aralıkta olduğu görülmüştür. Hastaların 20'sinde atopi açısından cilt testi yapılmış ve bu hastaların ancak bir tanesinde atopi bulunmuştur. Bu veriler EİBO hastalarımızın çok azında atopik yatkınlık olduğunu göstermiştir.

Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularında yapılan fizik muayenelerinde en sık bulgu % 39,5 ile ral ve ronkusun beraber duyulmasıdır. Hastalarda ral ve ronkus ayrı ayrı da bulunabilirken hastaların % 5,3'ünde ise sadece göğüs ön arka çapı artışı görülmüştür. Bu durum hastaların EİBO'ya özel olmayan farklı fizik muayene bulguları ile başvurabileceklerini göstermektedir.

EİBO hastalarının izlemlerinde mukosilyer klirens bozulmakta olup tekrarlayan akciğer enfeksiyonu sıklıkla görülmektedir ve ataklar sırasında en sık izole edilen bakteriler *H. influenza*, *M. catarrhalis* ve *S. pneumonia* olarak bildirilmiştir (11). Bronkoskopi yapılan hastalarımızın bronkoalveolar lavaj sıvısı örnekleri bakteriyel kültür ortamına ekilmiş ve 10 örnekte bakteri üremesi tespit

edilmiştir. Karışık üremeler de göz önünde bulundurulduğunda en sık *H. influenza* (% 40) üremesi olurken ikinci sıklıkta *H. haemolyticus* (% 30) ve üçüncü sıklıkta *M. catarrhalis* (% 20) ve *S. pneumonia* (% 20) görülmüştür. Üreme olan hastaların sayısının azlığı nedeniyle genel çıkarımda bulunmak doğru değildir ancak hastalarımızda *H. haemolyticus* bilinenden daha sık görülmektedir.

Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularında çekilen akciğer tomografisi bulguları incelendiğinde mozaik patern hepsinde varken atelektazi yaklaşık % 76'sında, bronşektazi ise yaklaşık % 55'inde saptanmıştır. Fisher ve arkadaşlarının (14) Güney Amerika ülkelerinden bildirilen çalışmalardan derledikleri 250 hastadan oluşan veride atelektazi % 66 hastada bronşektazi ise % 96 hastada tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızda atelektazi ve bronşektazi daha az sıklıkta bulunmuştur ve atelektazi bronşektaziye göre daha sık görülmüştür.

Hastalarımızın EİBO'a eşlik eden hastalıkları incelendiğinde yaklaşık % 40'ında GÖR olduğu tespit edilmiştir. GÖR, BO'ya neden olabileceği gibi BO hastalarının izleminde de gelişebilir (4). Çalışmamızdaki hastaların ilk ağır akciğer enfeksiyonu öncesine kadar şikayetleri yoktur, GÖR'ün sekonder olarak geliştiği düşünülmüştür. Hastalarımız GÖR tanısını ünitemizde takipleri sırasında yapılan GÖR sintigrafisi veya özefagus-mide-duodenografi tetkikleri ile almışlardır. EİBO tanısı alan hastaların izleminde GÖR'ün % 40 gibi bir sıklıkla gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Takipte GÖR tanısı alan hastaların hemen tedavisinin başlanması önerilmektedir (14). Hastalarımızın izlemleri süresince yaklaşık % 10'unda pulmoner arter hipertansiyonu tespit edilmiştir. Pulmoner hipertansiyon EİBO'nun ağırlığı ile ilişkili bir durumdur, farklı çalışmalarda EİBO'lu hastalarda pulmoner arter hipertansiyonunun % 6,5 ile 15 arasında görülebildiği bildirilmiştir (2,4,15). Hastalarımızın ikisinde immün yetmezlik tespit edilmiştir, bu durum ilk ağır akciğer enfeksiyonuna bir yatkınlık oluşturmuş olabilir.

Hastalarımızın 22'sinin son kontrollerinde SFT'lerine bakılabilmıştır. Hastaların FEV1 ortalaması % 53,22 (SD ±19,35), FVC ortalaması % 70,72 (SD ±15,44) ve FEF<sub>25-75</sub> ortalaması % 38,86 (SD ±21,73) gelmiştir. Beklendiği gibi SFT parametrelerinde en belirgin anormallik FEF<sub>25-75</sub>'te olmuştur. EİBO'da küçük hava yollarının etkilenmesi astım ve bronkopulmoner displazi gibi diğer küçük hava

yolunu tutan hastalıklara göre çok daha belirgin olmaktadır (31). Hastalarımızın SFT sonuçları ile 12 (% 54,5) hastanın hem obstrüksiyon hem de restriksiyon, 9 (% 40,9) hastanın sadece obstrüksiyon bulgularının olduğu ve bir hastanın solunum fonksiyonlarının normal olduğu görülmüştür. Ancak bu verilere spirometre ile ölçümler yapılarak ulaşılmıştır. Pletismograf ile yapılan ölçümlerde EİBO hastalarında rezidüel volümün ve rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi oranının arttığı görülmektedir (15,47). Spirometrik değerlendirmede ise bu ölçümler yapılamadığı için obstrüksiyon olan hastalar hem obstrüksiyon hem restriksiyon varmış gibi değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle bu verilerle hastalardaki obstrüksiyon sıklığı ile ilgili bir çıkarım yapmak doğru olmayacaktır.

## 5.2. Serum KL-6 Düzeyine Etki Eden Faktörler

KL-6 tip 2 pnömositlerin ve respiratuvar bronşiyol epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir. Serum KL-6 düzeyinin birçok interstisiyel akciğer hastalığında arttığı ve düzey yüksekliğinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7). KL-6 seviyesi artışı hem akciğer hasarı sonrası genellikle fazlalaşan pnömosit tip 2'nin aktivitesi hem de respiratuvar bronşiyol epitel hasarı ve akciğer/kan bariyerinin geçirgenliğinin artması ile ilişkilidir (6,7). BO hastalarında serum KL-6 düzeyi şimdiye kadar üç çalışmada araştırılmıştır, ancak bu çalışmalar akciğer nakli sonrası gelişen BO hastaları üzerine yapılmıştır (8,9,68). EİBO hastalarında serum KL-6 düzeyinin önemi ilk kez çalışmamızda incelenmiştir.

Hastalarımızdan 36'sının son poliklinik kontrollerinde, enfeksiyon atağında olmadıkları bir dönemde serum KL-6 düzeyi için örnek alınmıştır. Hastaların serum KL-6 düzeyi ortalaması 20,84 U/ml (SD  $\pm$ 53,38) ve ortancası 4,87 U/ml bulunmuştur. Walter ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada akciğer nakli sonrası BO gelişen 8 hastanın serum KL-6 düzeyi ortalaması 688,7 (SD  $\pm$ 225,8) U/ml, Haberman ve arkadaşlarının (9) çalışmasında ise akciğer nakli sonrası BO gelişen 7 hastanın serum KL-6 düzeyi ortalaması 559,25 (SD  $\pm$ 283,84) U/ml bulunmuştur. Bu çalışmalarda hasta sayısı az ve standart sapma fazla olsa da serum KL-6 düzeyleri çalışmamızdaki hastalardan yüksek değerlerdedir. İmai ve arkadaşları (65) çocuklarda 250 U/ml ve üzerindeki serum KL-6 değerlerinin, alveolar hasarın ve/veya tip 2 pnömositlerde rejenerasyonun göstergesi olabileceği iddia etmişlerdir.

Çalışmamızdaki 36 EİBO hastasının ise sadece bir tanesinin KL-6 düzeyi 321,73 U/ml gelerek 250 U/ml'yi geçmiş, ikinci en yüksek KL-6 değeri ise ancak 56,96 U/ml bulunmuştur.

Kontrol grubu olarak pnömoni, bronşiyolit ve akut astım atağı tanıları almış 32 hasta rastgele seçilmiştir. EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi kontrol grubunun toplam ortalamasına göre anlamlı şekilde düşüktür ( $p; <0.05$ ). Kontrol grubu hastaları tanılarına göre gruplandırılıp KL-6 düzeyleri EİBO hastaları ile karşılaştırıldığında pnömoni ve akut bronşiyolit tanılı hastaların KL-6 düzeyleri anlamlı şekilde EİBO hastalarından yüksek bulunmuştur ( $p; <0.05$ ). Astım atağındaki hastaların KL-6 düzeyi ile EİBO hastaları arasında anlamlı fark tespit edilmemiş, akut bronşiyolit ve pnömonili hastaların KL-6 düzeyine göre ise düşük bulunmuştur ( $p; <0.05$ ). EİBO'lu hastalarda KL-6 düzeyinin düşük olmasının en önemli nedeni akciğerindeki kronik fibrotik sürece bağlı yıkım olması, kontrol grubundaki hastalar gibi akut enflamasyon olmamasıdır.

Hastaların klinik özellikleri ile serum KL-6 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde ilk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında hastanede tedavi edilmesi gereken 32 hastanın yatış süreleri ile serum KL-6 düzeyleri arasında, negatif yönde ve orta derecede bir ilişki gösterilmiştir ( $r; -0.498, p; 0.004$ ), bu ilişki yatış süresi daha fazla olan hastaların serum KL-6 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermektedir. Diğer verilerle KL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamasa da ilk akciğer enfeksiyonunu daha şiddetli geçirenlerde KL-6 düzeyi biraz daha düşük bulunmuştur. Örneğin ilk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında hastanede yatması gereken hastaların serum KL-6 düzeyi ortancası 4,76 U/ml iken yatması gerekmeyenlerin 20,43 U/ml, mekanik solunum desteği gereken hastaların serum KL-6 düzeyi ortancası 3,77 U/ml iken mekanik solunum desteği ihtiyacı olmayanların serum KL-6 düzeyi ortancası 4,86 U/ml bulunmuştur. Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularında çekilen akciğer tomografilerinin bulgularına göre serum KL-6 düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı fark olmasa da en düşük KL-6 ortancası 4,22 U/ml ile mozaik paterne atalektazi ve bronşektazini eşlik ettiği grupta bulunmuştur. Bu da akciğer hasarının şiddetinin artmasının KL-6 üretimini azalttığı bir göstergesidir. Hastaların tanı aldıkları andaki ve son kontrollerindeki

linik skorları, son kontrollerindeki FEV1 değerleri ve tanı aldıkları dönemdeki akciğer tomografileri Bhalla skoru ile KL-6 düzeyi arasında ise anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler akciğer nakli sonrası gelişen BO hastalarıyla yapılan serum KL-6 düzeyi çalışmalarına tam ters yönde önermeler sunmaktadır. EİBO hastalarında KL-6 düzeyi beklenenin aksine kontrol grubundan ve önceki çalışmalarda önerilen sınır değerinden daha düşüktür. İlk akciğer enfeksiyonunda hastanede daha uzun süre yatan hastaların serum KL-6 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olması ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastanede yatışı gereken ve mekanik solunum desteği ihtiyacı olan hastaların serum KL-6 düzeyinin daha düşük ölçülmesi akciğeri zedeleyen ilk olayı daha ağır geçiren hastaların serum KL-6 düzeyinin daha düşük geldiğini göstermektedir. İlk enfeksiyonda akciğeri daha ağır etkilenen hastaların solunum yollarındaki pnömosit tip 2 hücrelerin daha fazla kaybı ileriki dönemde saptanan bu KL-6 düşüklüğünün nedeni olabilir.

KL-6 düzeyinin birçok interstisyel akciğer hastalığında arttığı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak arttığı bilinmektedir (6,7). Transplantasyon sonrası gelişen BO'da serum KL-6 düzeyi artışı, kronik inflamatuvar süreç nedeniyle bronşiyoler epitelde KL-6 ekspresyonunun artması ve parankim kan geçişinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (8). Yani hem aktif interstisyel akciğer hastalıklarında hem de transplantasyon sonrası gelişen BO hastalarında KL-6 düzeyi artışı aktif enflamasyonla ilişkilidir. EİBO hastalarında ise interstisyel akciğer hastalarındaki ve transplantasyon sonrasındaki gibi bir inflamatuvar sürecin devam etmemesi de KL-6 düzeyinin artmamasının nedeni olabilir. Ancak EİBO'da enflamasyonun devam ettiğini bildiren bir çalışma Cazzato ve arkadaşları (47) tarafından yapılmıştır. Çalışmada 11 EİBO hastasının 10 yıllık izlemlerinde solunum fonksiyon testlerinden FEV1 ve FEF<sub>25-75</sub> değerlerinde yılda yaklaşık %1'lik düşme tespit edilmiş ve hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarındaki belirgin nötrofil artışı da göz önünde bulundurularak EİBO'nun enflamasyonun devam ettiği progresif bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür. Ancak çalışmadaki hasta sayısı azdır ve enflamasyonun devam ettiği iddiasının gerekçesi de bronkoalveolar lavaj sıvısında nötrofil sayısının



artmasıdır. EİBO hastalarında devam eden bir enflamasyon olsa da bu inflamatuvar olay akciğer nakli sonrası gelişen BO'dakinden çok daha hafif olmalıdır.

### **5.3. Hastaların Son Klinik Durumlarını Etkileyen Faktörler**

Hastaların son klinik durumlarını değerlendirirken hastaların son klinik skorları ve solunum fonksiyon testlerinden FEV1 değeri göz önünde bulundurulmuştur. Hastalar ilk ağır akciğer enfeksiyonlarından ortalama 88,7 ay (4 – 202) sonra değerlendirilmişlerdir.

Hastaların ilk ağır akciğer enfeksiyonu sırasındaki klinik özelliklerinin son kontrollerindeki klinik skorlarına etkisi incelendiğinde sadece mekanik solunum desteği verilmesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde son klinik skorla ilgili olduğu bulunmuştur. İlk akciğer enfeksiyonu sırasında mekanik solunum desteği gereken hastaların son klinik skorları ortalaması 2,28 gelirken mekanik solunum desteği gerekmeyenlerin son klinik skorları ortalaması 1,54 bulunmuştur ( $p; 0.033$ ). Daha önceki çalışmalarda akciğer enfeksiyonu sırasında mekanik solunum desteği gereken hastalarda EİBO gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (20,21) ancak mekanik solunum desteğinin hastalığın ileri dönemindeki klinik duruma etkisi bildirilmemiştir. Mekanik solunum desteği gereksinimi enfeksiyonun ağır geçirildiğini göstermektedir. İlk akciğer etkilenmesinin şiddetini gösteren diğer bir veri olarak hastaneye yatırılarak tedavi edilme değerlendirildiğinde; ilk akciğer enfeksiyonunda hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların son klinik skoru ortalaması 1,76 gelirken yatışı gerekmeyen hastaların ortalaması 1 bulunmuştur. Hastaneye yatırılması gereken hastaların son klinik skorları daha yüksektir ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. İlk akciğer enfeksiyonunu geçirme yaşı ve hastanede yatış süresiyle son klinik skor arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızdaki veriler ilk akciğer etkilenmesi daha şiddetli olan hastaların ileriki dönemdeki klinik durumlarının daha kötü olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Matiello ve arkadaşları (45) da çalışmalarında akciğeri zedeleyen ilk enfeksiyondan yaklaşık iki yıl sonra çekilen akciğer tomografilerinde daha fazla etkilenme olan hastaların yaklaşık 10 yıl sonraki değerlendirilmelerinde solunum fonksiyonlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Hastalarımızın EİBO tanısı aldıkları başvurularındaki klinik skorları ile son kontrollerindeki klinik skorları arasında anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde bir ilişki olduğu bulunmuştur ( $r; 0.355, p; 0.029$ ). Hastaların bu iki değerlendirmesi arasında geçen süre ortalama 58,26 aydır (SD  $\pm 40,91$ ). İlk değerlendirmede klinik durumu daha ağır olan hastaların son değerlendirmelerinde de klinik durumlarının diğerlerine göre daha kötü olduğu anlaşılmaktadır. Bu veri de ilk akciğer etkilenmesinin ağırlığıyla son klinik durumun ilişki önermesiyle aynı doğrultudadır.

Hastalarımızın 21'inin tanı anındaki akciğer tomografileri bulunmuş ve modifiye Bhalla skorlamasına göre değerlendirilmiş, elde edilen puanların son kontrollerindeki klinik skorlarıyla ilişkisi incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca erişilememiştir ( $r; 0.106, p; 0.648$ ). Bu puanların, hastaların son FEV1 değerleri ile ilişkisi 11 hastada değerlendirildiğinde de anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $r; -0.501, p; 0.116$ ). Bu sonuçlar Mattiello ve arkadaşlarının (45) 21 hastanın akciğer tomografisi modifiye Bhalla skoru ile 10 yıl sonraki FEV1 değerlerini inceledikleri çalışmalarının verileri ile çelişmektedir. Hastaların tanı anında çekilen akciğer tomografisi modifiye Bhalla skorlarıyla ilk ağır akciğer enfeksiyonu klinik özelliklerinin ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Ancak hastanede yatışı gereken ve mekanik solunum ihtiyacı olan hastaların skorlarının hafif yüksek olduğu görülmüştür, hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlı sonuca ulaşılamamış olabilir. Modifiye Bhalla skorunun prognozu değerlendirmedeki rolüyle ilgili önermede bulunabilmek için daha fazla hastayla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Hastalarımızın son klinik skorları ve FEV1 değerleri arasında negatif yönde ve orta düzeyde bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $r; -0.524, p; 0.012$ ). Klinik durumu daha kötü olan hastaların FEV1 değerlerinin düşük olması beklediğimiz bir durumdur. Çünkü FEV1, obstrüktif akciğer hastalıklarını değerlendirmekte en sık kullanılan ve güvenilen parametredir (69). Hastaların tanı aldıkları başvurularındaki klinik skorları ile son kontrollerindeki FEV1 değerleri arasında da negatif yönde ve zayıf değerde ilişki bulunmuştur ( $r; -0.446, p; 0.037$ ). Bu durum klinik durumu kötü olan hastaların aradan geçen ortalama 58 aylık bir süreye rağmen solunum fonksiyonlarının diğer hastalara göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Daha

önce de belirttiğimiz gibi hastaların son klinik durumunu ilk akciğer etkilenmesinin şiddeti belirlemektedir.

#### **5.4. Hastaların Klinik Skorlarındaki Değişimi Etkileyen Faktörler**

Enfeksiyona ikincil bronşiyolitis obliterans hastalarının çoğunun zaman içinde klinik durumlarında düzelme olmaktadır. Bu düzelme, hastaların büyümesi ile hava yollarının genişlemesi ve zaman içinde hava yollarındaki enflamasyonun azalmasıyla ilişkili olabilir (36). Ancak bu klinik düzelme genellikle tamamen olmamakta hastaların hafif de olsa semptomları, egzersiz intoleransı ve bazen muayene bulguları devam etmektedir (11).

Çalışmamızda hastaların tanı aldıkları başvurularındaki klinik skorları ile son kontrollerindeki klinik skorları arasındaki değişimi etkileyen faktörlerin olup olmadığı incelenmiştir. EİBO tanısıyla ortalama 58,26 ay izlenen hastalarımızın klinik skorları bu süre içinde ortalama 0,89 puan azalmıştır. İki hastada klinik skorda 1 puan artış olmuş, 10 hastanın klinik skorunda ise değişim olmamıştır. Klinik ağırlık skoru artan iki hasta da izlemlerinde pulmoner arter hipertansiyonu tanısı almışlardır ve bu nedenle klinik ağırlık skorları yükselmiştir. Diğer 26 hastanın klinik skorunda düşme olmuştur.

Hastaların son kontrollerinde pasif sigara içiciliği olanların klinik skorlarındaki düzelme 1 puanken pasif sigara içiciliği olmayanların klinik skorunda düzelme 0,87 puandır ve iki grup arasında anlamlı fark yoktur ( $p$ ; 0.984). Hastaların son kontrollerindeki yaş ortalamasının 9,24 ( $\pm 4,48$ ) yıl olduğu düşünülürse hastaların pasif içiciliğe ev dışında da maruz kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle pasif içiciliğin klinik skor değişimine etkisi olmadığını kesin olarak söyleyemeyiz.

Hastaların klinik skorlarındaki değişime hastalara verilen medikal tedavinin etkisi incelenmek istenmiştir. Hastalarımıza tüm medikal tedaviler ilk akciğer enfeksiyondan ortalama 30,46 ay ( $SD \pm 39,41$ ) sonra, sistemik kortikosteroid tedavisi ise ortalama 10 ay sonra başlanmış, hastaların 18'ine (% 47,4) sistemik steroid tedavisinin verilmiş, hastaların tamamına inhale steroid tedavisinin başlanmış ve ortalama 51,02 ay ( $SS \pm 42,69$ ) verilmiştir. Hastaların klinik skorlarındaki değişim ile

ilk akciğer enfeksiyonundan EİBO'ya yönelik tedavinin başlanmasına kadar geçen sürenin ve inhale steroid tedavisini kullanma süresinin ilişkisi ayrı ayrı incelenmiş ve anlamlı ilişki bulunamamış. Sistemik steroid kullanan hastaların klinik skorundaki düzelme ortalama 0,83 (SD:  $\pm 1,09$ ) iken sistemik steroid tedavisi verilmeyen hastaların klinik skorundaki düzelme ortalama 0,95'tir (SD:  $\pm 0,68$ ) ve aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. EİBO hastalarında kortikosteroidler en sık kullanılan ilaçlar olmasına rağmen etkinliği ile ilgili kesin bir veri yoktur. Ancak bazı yazarlar hastalığın başlangıç evresinde tedavinin başlanmasını önermektedirler (3). Hastalarımızın çoğunun ünitemize diğer hastanelerden yönlendirilmesi nedeniyle daha önce de değindiğimiz gibi tanı almalarındaki gecikmenin yanı sıra tedavilerinin başlanmasında da bir gecikme olmaktadır. Tedaviye zaten geç başladığı için geri dönüşümsüz fibrozisin gerçekleşmiş olması, tedavi başlama zamanının klinik skordaki değişimle ilişkisiz gibi görünmesinin sebebi olabilir. Hastalara medikal tedavinin yanı sıra verilen genel bakım önerileri ve hastaların anatomik değişimleri ile de düzelme eğiliminde olmaları medikal tedavilerinin klinik düzelmede etkisinin anlaşılmasını engellemiş olabilir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. EİBO hastalarının % 81,6'sı ilk ağır akciğer enfeksiyonunu pnömoni olarak geçirmiştir, enfeksiyon etkeni gösterilebilen hastalarda en sık etken adenovirüstür.
2. Hastalar ilk ağır akciğer enfeksiyonunu ortalama 22 aylıkken geçirmelerine rağmen EİBO tanısını ortalama 55 aylıkken almışlardır. EİBO tanısı konulmasında gecikme vardır.
3. EİBO hastaların tanı anında en sık fizik muayene bulguları ral ve ronkusun beraber duyulmasıdır.
4. EİBO'lu hastalarda mukosilyer klirensin sekonder olarak bozulması nedeniyle tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sık görülür, EİBO hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısı kültürlerinde en sık üreyen bakteriler *H. influenza*, *H. haemolyticus*, *M. catarrhalis* ve *S. pneumonia*'dır.
5. Hastaların EİBO tanısı aldıkları başvurularında çekilen akciğer tomografilerinin hepsinde mozaik patern vardır, atelektazi bronşektaziye göre daha sık görülmektedir.
6. EİBO'ya en sık eşlik eden hastalık GÖR'dür.
7. EİBO'lu hastaların %10'unda pulmoner arter hipertansiyon tespit edilmiştir.
8. EİBO hastalarının solunum fonksiyon testlerinde en belirgin bozulma FEF<sub>25-75</sub>'te olmaktadır.
9. İlk ağır akciğer enfeksiyonu sırasında mekanik solunum desteği gereken hastaların ileriki dönemde klinik durumları daha kötü olmaktadır.

10. İlk başvurularında klinik durumu daha kötü olan EİBO hastalarının son kontrollerinde de klinik durumları diğer hastalara göre daha kötü olmaktadır.
11. İlk başvuruda ve son kontrollerde klinik durumu kötü olan hastaların FEV1 değerleri daha düşük olmaktadır.
12. EİBO hastalarının serum KL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
13. İlk akciğer enfeksiyonu sırasında hastanede daha uzun süre yatan hastaların serum KL-6 düzeyi daha düşük bulunmuştur.
14. Bu sonuçlar EİBO'ya neden olan ilk geçirilen akciğer enfeksiyonunun ağırlığı ile EİBO'nun klinik ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulunduğunu göstermiş, ayrıca EİBO'nun akciğer transplantasyonu sonrası gelişen BO'dan farklı olarak; süregelen ağır bir enflamasyondan ziyade KL-6 oluşumunu sağlayan pnömosit tip 2 ve bronşiyol epitelinin kalıcı hasarı ile giden bir hastalık olabileceğini de düşündürmüştür.
15. EİBO hastalarının %68,4'ünün 58 aylık izlemleri süresince klinik durumlarında düzelme olduğu görülmüştür. Bu durum, büyümeyle birlikte akciğer parankiminin gelişmeye devam etmesi ve hava yollarının genişlemesi ile açıklanabilir.
16. EİBO hastalarına sistemik ve/veya inhale kortikosteroid başlanması, tedavi başlama zamanının ve tedavi süresinin hastaların klinik skorlarındaki değişime etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak, kortikosteroid tedavisinin işe yarayıp yaramadığının kesin olarak gösterilmesi için plasebo kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.
17. Çocukluk çağının bir çeşit kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan EİBO'da destek tedaviler (oksijen desteği, beslenmenin düzenlenmesi, aşıların

yapılması, toksik ajanlardan korunma) çok önemlidir. Hastalarda bronşektazi, atelektazi ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir, GÖR eşlik edebilir. Bu nedenle hastalar çok yakın izlenmelidir.

18. EİBO hastalarının tanı anından itibaren izlemlerinde serum KL-6 düzeylerine bakılarak zamanla değişimi, klinik bulgular ve komplikasyonlar ile ilişkisinin incelenmesi ve EİBO'lu hastalar ile transplantasyon sonrası BO gelişen hastalar arasındaki KL-6 düzeylerinin karşılaştırılması ile ileride daha net veriler elde edilebilir.

## KAYNAKLAR

- 1.Kurland, G.,Michelson, P. (2005) Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*, 39 (3), 193-208.
- 2.Chiu, C.Y., Wong, K.S., Huang, Y.C.,Lin, T.Y. (2008) Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health*, 44 (3), 129-133.
- 3.Moonnumakal, S.P.,Fan, L.L. (2008) Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr*, 20 (3), 272-278.
- 4.Yalcin, E., Dogru, D., Haliloglu, M., Ozcelik, U., Kiper, N.,Gocmen, A. (2003) Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*, 70 (4), 371-375.
- 5.Zhang, L., Irion, K., da Silva Porto, N.,Abreu e Silva, F. (1999) High-resolution computed tomography in pediatric patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Thorac Imaging*, 14 (2), 85-89.
- 6.Al-Salmi, Q.A., Walter, J.N., Colasurdo, G.N., Sockrider, M.M., Smith, E.O., Takahashi, H. ve diğ erleri. (2005) Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung disease. *Chest*, 127 (1), 403-407.
- 7.Ohnishi, H., Yokoyama, A., Kondo, K., Hamada, H., Abe, M., Nishimura, K. ve diğ erleri. (2002) Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 165 (3), 378-381.



8. Walter, J.N., Fan, L.L., Bag, R., Zhang, H., Doan, M., Mallory, G.B. ve diğerleri. (2006) Serum KL-6 as a marker for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation*, 82 (5), 709-711.
9. Haberman, B., Doan, M.L., Smith, E.O., Schechter, M.G., Mallory, G.B., Elidemir, O. (2010) Serum KL-6 level and the development of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Pediatr Transplant*, 14 (7), 903-908.
10. Mauad, T., Dolhnikoff, M. (2002) Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 33 (6), 466-474.
11. Champs, N.S., Lasmar, L.M., Camargos, P.A., Marguet, C., Fischer, G.B., Mocelin, H.T. (2011) Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)*, 87 (3), 187-198.
12. Swyer, P.R., James, G.C. (1953) A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*, 8 (2), 133-136.
13. Macleod, W.M. (1954) Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*, 9 (2), 147-153.
14. Fischer, G.B., Sarria, E.E., Mattiello, R., Mocelin, H.T., Castro-Rodriguez, J.A. (2010) Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*, 11 (4), 233-239.
15. Kim, C.K., Kim, S.W., Kim, J.S., Koh, Y.Y., Cohen, A.H., Deterding, R.R. ve diğerleri. (2001) Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*, 120 (4), 1101-1106.

16. Huddleston, C.B., Bloch, J.B., Sweet, S.C., de la Morena, M., Patterson, G.A., Mendeloff, E.N. (2002) Lung transplantation in children. *Ann Surg*, 236 (3), 270-276.
17. Afessa, B., Litzow, M.R., Tefferi, A. (2001) Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 28 (5), 425-434.
18. Chuang, Y.Y., Chiu, C.H., Wong, K.S., Huang, J.G., Huang, Y.C., Chang, L.Y. ve diğeri. (2003) Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 36 (1), 37-40.
19. Teper A.M., M.C.Y., Theiler G., Colom A.J., Fainboim L. (2004) Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans (BO) in Argentina. *American journal of respiratory critical care medicine*, 169 (A).
20. Colom, A.J., Teper, A.M., Vollmer, W.M., Diette, G.B. (2006) Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*, 61 (6), 503-506.
21. Castro-Rodriguez, J.A., Daszenies, C., Garcia, M., Meyer, R., Gonzales, R. (2006) Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*, 41 (10), 947-953.
22. Kajon, A.E., Mistchenko, A.S., Videla, C., Hortal, M., Wadell, G., Avendano, L.F. (1996) Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol*, 48 (2), 151-156.

23. Larranaga, C., Kajon, A., Villagra, E., Avendano, L.F. (2000) Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol*, 60 (3), 342-346.
24. Lee, J., Choi, E.H., Lee, H.J. (2010) Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *J Med Virol*, 82 (4), 624-631.
25. Callaway, Z., Kim, S.H., Kim, J.Y., Kim, D.W., Kim, C.K. (2011) Adenovirus infection with serious pulmonary sequelae in Korean children. *Clin Respir J*, 5 (2), 92-98.
26. Chan, P.W., Muridan, R., Debruyne, J.A. (2000) Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology*, 5 (4), 369-375.
27. Lobo, A.L., Guardiano, M., Nunes, T., Azevedo, I., Vaz, L.G. (2007) Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Rev Port Pneumol*, 13 (4), 495-509.
28. Mauad, T., van Schadewijk, A., Schrupf, J., Hack, C.E., Fernezlian, S., Garippo, A.L. ve diğeri. (2004) Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 38 (3), 233-239.
29. Myers, J.L., Colby, T.V. (1993) Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med*, 14 (4), 611-622.
30. Costa, C.L., Spilborghs, G.M., Martins, M.A., Saldiva, P.H., Mauad, T. (2005) Nitric acid-induced bronchiolitis in rats mimics childhood Bronchiolitis obliterans. *Respiration*, 72 (6), 642-649.

- 31.Colom, A.J.,Teper, A.M. (2009) [Postinfectious bronchiolitis obliterans]. *Arch Argent Pediatr*, 107 (2), 160-167.
- 32.Mistchenko, A.S., Lenzi, H.L., Thompson, F.M., Mota, E.M., Vidaurreta, S., Navari, C. ve diğ erleri. (1992) Participation of immune complexes in adenovirus infection. *Acta Paediatr*, 81 (12), 983-988.
- 33.Koh, Y.Y., Jung da, E., Koh, J.Y., Kim, J.Y., Yoo, Y.,Kim, C.K. (2007) Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest*, 131 (5), 1454-1460.
- 34.Andersson-Sjoland, A., Erjefält, J.S., Bjermer, L., Eriksson, L.,Westergren-Thorsson, G. (2009) Fibrocytes are associated with vascular and parenchymal remodelling in patients with obliterative bronchiolitis. *Respir Res*, 10, 103.
- 35.Chang, A.B., Masel, J.P.,Masters, B. (1998) Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*, 28 (1), 23-29.
- 36.Zhang, L., Irion, K., Kozakewich, H., Reid, L., Camargo, J.J., da Silva Porto, N. ve diğ erleri. (2000) Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 29 (5), 341-350.
- 37.Hardy, K.A., Schidlow, D.V.,Zaeri, N. (1988) Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*, 93 (3), 460-466.
- 38.Yuksel, H., Yilmaz, O., Urk, V., Yuksel, D., Goktan, C., Savas, R. ve diğ erleri. (2009) Clinical significance of lung perfusion defects in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Tuberk Toraks*, 57 (4), 376-382.

39. Brody, A.S. (2008). Computed Tomography of Pediatric Small Airways Disease. P. Boiselle, Lynch, D. (Ed.). *CT of the Airways* (s. 381-384). Totowa: Humana Press
40. Stern, E.J., Swensen, S.J., Hartman, T.E., Frank, M.S. (1995) CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *AJR Am J Roentgenol*, 165 (4), 813-816.
41. Teel, G.S., Engeler, C.E., Tashjian, J.H., duCret, R.P. (1996) Imaging of small airways disease. *Radiographics*, 16 (1), 27-41.
42. Choi, S.J., Choi, B.K., Kim, H.J., Lee, S.H., Choi, S.H., Park, S.J. ve diğerleri. (2002) Lateral decubitus HRCT: a simple technique to replace expiratory CT in children with air trapping. *Pediatr Radiol*, 32 (3), 179-182.
43. Bhalla, M., Turcios, N., Aponte, V., Jenkins, M., Leitman, B.S., McCauley, D.I. ve diğerleri. (1991) Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*, 179 (3), 783-788.
44. Dodd, J.D., Barry, S.C., Barry, R.B., Gallagher, C.G., Skehan, S.J., Masterson, J.B. (2006) Thin-section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology*, 240 (1), 236-245.
45. Mattiello, R., Sarria, E.E., Mallol, J., Fischer, G.B., Mocelin, H., Bello, R. ve diğerleri. (2010) Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function? *Pediatr Pulmonol*, 45 (4), 315-319.
46. Cotes, J. (2006). Early Developments and Future Prospects. J. Cotes, Chinn, D., Miller, M. (Ed.). *Lung Function: Physiology, Measurement and Application in Medicine* (s. 3-12). Malden, USA: Blackwell Publishing, Inc

47. Cazzato, S., Poletti, V., Bernardi, F., Laroni, L., Bertelli, L., Colonna, S. ve diğerleri. (2008) Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 43 (4), 381-390.
48. Mattiello, R., Mallol, J., Fischer, G.B., Mocelin, H.T., Rueda, B., Sarria, E.E. (2010) Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol*, 36 (4), 453-459.
49. Yoo, Y., Yu, J., Kim, D.K., Choi, S.H., Kim, C.K., Koh, Y.Y. (2006) Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J*, 27 (1), 36-41.
50. Palange, P., Ward, S.A., Carlsen, K.H., Casaburi, R., Gallagher, C.G., Gosselink, R. ve diğerleri. (2007) Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*, 29 (1), 185-209.
51. Mattiello, R., Sarria, E.E., Stein, R., Fischer, G.B., Mocelin, H.T., Barreto, S.S. ve diğerleri. (2008) Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*, 84 (4), 337-343.
52. Colom, A.J., Teper, A.M. (2009) Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*, 44 (11), 1065-1069.
53. Tortajada, M., Gracia, M., Garcia, E., Hernandez, R. (2004) [Diagnostic considerations in unilateral hyperlucency of the lung (Swyer-James-MacLeod Syndrome)]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 32 (5), 265-270.
54. Murtagh, P., Giubergia, V., Viale, D., Bauer, G., Pena, H.G. (2009) Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk

factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol*, 44 (5), 450-456.

55. Bosa, V.L., Mello, E.D., Mocelin, H.T., Benedetti, F.J., Fischer, G.B. (2008) Assessment of nutritional status in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*, 84 (4), 323-330.
56. Gerhardt, S.G., McDyer, J.F., Girgis, R.E., Conte, J.V., Yang, S.C., Orens, J.B. (2003) Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*, 168 (1), 121-125.
57. Yates, B., Murphy, D.M., Forrest, I.A., Ward, C., Rutherford, R.M., Fisher, A.J. ve diğerleri. (2005) Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 172 (6), 772-775.
58. Smith, K.J., Fan, L.L. (2006) Insights into post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Thorax*, 61 (6), 462-463.
59. Sly, P.D., Soto-Quiros, M.E., Landau, L.I., Hudson, I., Newton-John, H. (1984) Factors predisposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. *Arch Dis Child*, 59 (10), 935-939.
60. Hermans, C., Bernard, A. (1999) Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (2), 646-678.
61. Shimizu, Y., Hamada, T., Tanaka, Y., Sasaki, A., Nemoto, T. (2002) Colocalization of CA19-9 and KL-6 to epithelial cells in dilated bronchioles

in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis complicated by diffuse alveolar damage. *Respirology*, 7 (3), 281-284.

62. Matsubayashi, T., Miwa, Y., Saito, I., Matsubayashi, R. (2004) KL-6: marker for pulmonary involvement in Langerhans cell histiocytosis in infants. *J Pediatr Hematol Oncol*, 26 (9), 584-586.

63. Ogihara, T., Hirano, K., Morinobu, T., Ogawa, S., Hiroi, M., Ban, R. ve diğerleri. (2000) KL-6, a mucinous glycoprotein, as an indicator of chronic lung disease of the newborn. *J Pediatr*, 137 (2), 280-282.

64. Ohnishi, H., Yokoyama, A., Yasuhara, Y., Watanabe, A., Naka, T., Hamada, H. ve diğerleri. (2003) Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax*, 58 (10), 872-875.

65. Imai, T., Takase, M., Takeda, S., Kougo, T. (2002) Serum KL-6 levels in pediatric patients: reference values for children and levels in pneumonia, asthma, and measles patients. *Pediatr Pulmonol*, 33 (2), 135-141.

66. Hirasawa, Y., Kohno, N., Yokoyama, A., Inoue, Y., Abe, M., Hiwada, K. (1997) KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 17 (4), 501-507.

67. Ohshimo, S., Yokoyama, A., Hattori, N., Ishikawa, N., Hirasawa, Y., Kohno, N. (2005) KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 338 (4), 1845-1852.

68. Ohshimo, S., Bonella, F., Sommerwerck, U., Teschler, H., Kamler, M., Jakob, H.G. ve diğerleri. (2011) Comparison of serum KL-6 versus bronchoalveolar lavage neutrophilia for the diagnosis of bronchiolitis obliterans in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 30 (12), 1374-1380.



69. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R.O., Burgos, F., Casaburi, R. ve diğeri. (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 26 (5), 948-968.