

771418

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BRONŞİEKTAZİ HASTALARINDA SİSTEMİK İNFLAMATUAR
BELİRLEYİCİLER

Dr. Begüm Ergan Arsava

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Lütfi Çöplü

ANKARA
2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık çalışmam boyunca büyük desteğini gördüğüm, ihtisas hayatım ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Lütfi Çöplü'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanması esnasında benden yardımlarını esirgemeyen tüm Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı personeli arkadaşlarıma, serum örneklerinin hazırlanması ve saklanmasını sağlayan Bülent Çakır'a, serum örneklerinin çalışılmasında her türlü yardımı gösteren Düzen Laboratuvarı çalışanlarından Sayın Dr. Alev Öktem'e teşekkürlerimi sunarım.

Tüm ihtisas hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocalarıma emekleri ve destekleri için içtenlikle teşekkür ederim.

Bütün eğitim ve çalışma hayatım boyunca her türlü desteklerini gördüğüm eşim, ailem ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Ergan Arsava B. Bronşiektazi Hastalarında Sistemik İnflamatuvar Belirleyiciler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006.

Bronşiektazi patolojik olarak bir veya birden fazla bronşta gelişen kalıcı genişleme ile karakterize bir havayolu hastalığıdır. Bronşiektazi her ne kadar geçirilmiş bir hastalığın sekeli olarak görülse de, bazı hastalarda kronik havayolu infeksiyonu ve inflamasyonu nedeni ile ilerleyici karakterdedir. Bu çalışmada bronşiektazi tanısı olan hastalarda sistemik inflamasyonun varlığını araştırmak ve bakteriyel kolonizasyonu olan hasta alt grubunda kolonizasyon ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır. Ocak 2005 ve 2006 tarihleri arasında daha önceden tanısı olan ya da yeni tanı konulan, altta yatan sistemik bir hastalığa ikincil olmayan stabil durumdaki bronşiektazi hastaları (n=50) ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrol grubu (n=30) çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu kan örneklerinde beyaz küre sayısı, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlökin 6, interlökin 8, tümör nekroz faktörü- α ve leptin düzeyleri çalışılmıştır. Demografik özellikler açısından birbirine benzeyen hasta ve kontrol grupları arasında beyaz küre sayısı, CRP, fibrinojen, interlökin 6, interlökin 8, tümör nekroz faktörü- α ve leptin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Ancak balgamda kolonizasyon saptanan hastalar alt grup olarak değerlendirildiğinde serum CRP ve fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada lokal inflamasyon ile seyreden bir hastalık olan bronşiektazide sistemik inflamasyon varlığını destekler bir bulgu saptanmamıştır; ancak kolonizasyonu olan hastalarda serum CRP ve fibrinojen düzeylerinin yüksek saptanması sistemik inflamasyonun erken dönem bulgularının belirli hasta alt gruplarında varolabileceği ihtimalini gündeme getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Bronşiektazi, kolonizasyon, sistemik inflamasyon, interlökin 6, interlökin 8, tümör nekroz faktörü- α , leptin

ABSTRACT

Ergan Arsava B. Systemic Inflammatory Markers In Bronchiectasis Patients, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Chest Diseases, Ankara, 2006.

Bronchiectasis is characterized by permanent abnormal dilatation of bronchial walls. Although bronchiectasis was initially considered a stationary process as a sequel to respiratory infections, recent data suggest that chronic bacterial colonization and inflammation in bronchiectasis causes progressive airway damage due to chronic infection and associated release of inflammatory cytokines. Previous studies have shown the presence of increased cytokine levels in sputum and bronchoalveolar lavage samples due to this ongoing local inflammation. The aim of this study was to determine the level of systemic inflammation that may accompany the local inflammation in bronchiectasis patients and identify its relationship with colonization. Patients with a diagnosis of bronchiectasis not secondary to a systemic disease (n=50), and age and sex matched control patients (n=30) were included into the study between January 2005 and 2006. White blood cell count, serum C-reactive protein (CRP), fibrinogen, interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor- α and leptin levels were determined in each subject following a six weeks of clinically stable period. The differences in the white blood cell count and levels of serum CRP, fibrinogen, interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor- α and leptin were not statistically significant between both study groups. In patients with colonization, the levels of serum CRP and fibrinogen were significantly higher with respect to other patients. Although bronchiectasis is characterized by local inflammation, no evidence supporting the presence of systemic inflammation was identified in this study. The elevation in levels of serum CRP and fibrinogen in patients with colonization may be an early sign of systemic inflammation in certain patient subgroups.

Keywords: Bronchiectasis, colonization, systemic inflammation, interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor- α , leptin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
Bronşiektazi tanımı	3
Epidemiyoloji	4
Semptomlar	4
Tanı	5
Klinik değerlendirme	5
Tedavi	6
Prognoz	7
Bronşiektazide inflamasyon	7
İnflamatuvar sitokinler	10
GEREÇ ve YÖNTEMLER	
Hasta grubu	14
Kontrol grubu	16
Sistemik inflamasyon belirleyicileri	16
İstatistiksel analiz	17
BULGULAR	
Bronşiektazi grubu	18
Kontrol grubu	21
Bronşiektazi ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	22
TARTIŞMA	25
SONUÇ ve ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35
EKLER	
Ek 1. Hacettepe Üniversitesi Biokimya Laboratuvarı normal referans aralıkları	
Ek 2. Deri prick testi paneli	

SİMGELER ve KISALTMALAR

APBA:	Allerjik bronkopulmoner aspergillosis
BAL:	Bronkoalveolar lavaj
CRP:	C reaktif protein
ELISA:	Enzyme linked immuno-sorbent assay
FEV1:	Birinci saniye zorlu ekspiratuar hacim, forced expiratory flow in one second
FVC:	Zorlu vital kapasite, forced vital capacity
HIV:	İnsan immünyetmezlik virüsü, human immunodeficiency virus
ICAM:	İntersellüler adhezyon molekülü, Intercellular adhesion molecule
Ig:	İmmunoglobulin
IL-1:	İnterlökin 1
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
IL-10:	İnterlökin 10
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LTB-4:	Lökotrien B 4
MMP:	Matriks metalloproteinaz
MPO:	Myeloperoksidaz
NF-κB:	Nükleer faktör κ B, nuclear factor- κ B
PAAG:	Posteroanterior akciğer grafisi
PEF:	Zirve ekspiratuar akım, peak expiratory flow
SD:	Standart deviasyon
SFT:	Solunum fonksiyon testleri
DPT:	Deri prick testleri, skin prick tests
TGF-β:	Transforme edici büyüme faktörü β , Transforming growth factor β
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü α , tumor necrosis factor α
YRBT:	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografi
VKİ:	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1: Bronşiektazi patogeneğinde suçlanan kısır döngü hipotezi	8
Şekil 2: Balgam kültüründe izole edilen bakteri dağılımı	21
Şekil 3: Serum leptin seviyesi ile VKİ arasındaki ilişki	24



TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1: Bronşiektazi hastalarında muhtemel etyolojik dağılım	18
Tablo 2: Tüm çalışma gruplarının bazal özellikleri ve inflamatuvar belirleyici düzeyleri	23



GİRİŞ

Bronşiektazi patolojik olarak bir veya birden fazla bronşta gelişen kalıcı genişleme ile karakterize bir havayolu hastalığıdır (1, 2). Her ne kadar gelişmiş ülkelerde az sıklıkta gözlenirse de, gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz ve geçirilen diğer enfeksiyonlar nedeni ile halen önemli bir sağlık sorunudur (3, 4).

Bronşiektazi geçirilmiş pulmoner hastalık ya da altta yatan sistemik hastalık nedeni ile görülebilir (2, 3). Ancak tüm değerlendirmelere rağmen hastaların yaklaşık yarısında etyolojik sebep bulunamamaktadır (4, 5). Bronşiektazinin klinik bulguları akciğerdeki yaygınlığı ile korelasyon göstermektedir; sınırlı bir akciğer alanı tutulumunda hiç semptom saptanmayabilir, yaygın akciğer hasarı olduğunda ise solunum yetmezliğine yol açabilir (6-8). Hastalar genellikle ağız kokusu, bol balgam çıkarma, hemoptizi, hırıltı (wheezing) ve sık enfeksiyon nedeni ile sağlık merkezlerine başvurmaktadır (1-3). Akciğer grafileri ile bronşiektazi lezyonlarını görebilmek bazen mümkün olmayabilir; tanı yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile tipik bulguların (anormal dilate ve kalın duvarlı bronş, taşlı yüzük manzarası, periferik akciğer alanlarında bronş obstrüksiyonuna sekonder hava hapsi gibi) saptanması ile kesinleştirilmektedir (2, 7, 9).

Bronşiektazi her ne kadar geçirilmiş bir hastalığın sekeli olarak görülse de, bazı hastalarda kronik havayolu enfeksiyonu ve inflamasyonu nedeni ile ilerleyici karakterdedir (10). Bronşiektazi patogenezi günümüzde genellikle mikroorganizma kolonizasyonu sonucu inflamatuvar yanıtın oluşması, havayollarına nötrofil hücre göçü, doku hasarı yapabilecek enzim ve oksidan salınımı, mukosilyer aktivitenin bozulması ve bunun sonucunda tekrarlayan kronik bakteriyel kolonizasyon, persistan inflamasyon ve progresif doku hasarı ile oluşan bir kısır döngü şeklinde açıklanmaktadır (11). Bu hastalarda steril olarak kabul edilen trakeobronşial ağaçta kronik kolonizasyon veya enfeksiyon olması hem bronşiektazinin ilerlemesinden hem de solunum fonksiyon testlerinin bozulmasından sorumludur. Hastalarda en sık izole edilen bakteriler

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır (4, 12). Bronşiektazili hastalarda havayolu örnekleri immunhistokimya çalışmalarında havayolunun nötrofiller, T lenfositler ve interlökin 8 (IL-8) pozitif hücreler ile infiltrate olduğu gözlenmiştir (13). Bu infiltrasyon sonucu elastaz ve myeloperoksidaz benzeri toksik enzim ve inflamatuvar sitokinlerin salınımında artış olur (14). Daha önce yapılan çalışmalarda balgamda ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında interlökin 6 (IL-6), IL-8, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve lökotrien B-4 (LTB-4) seviyelerinin artmış olduğu saptanmıştır (10, 11).

Her ne kadar havayolu hastalıkları akciğere lokalize hastalıklar olarak kabul edilmişse de son dönemlerde yapılan çalışmalar astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)nda lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun da olduğunu ve sistemik kan dolaşımında inflamatuvar belirleyicilerin seviyelerinin arttığını göstermektedir (15, 16).

Kronik lokal infeksiyon ve inflamasyon ile karakterize bronşiektazi sürecinde sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı literatürde ayrıntılı olarak tartışılmamıştır. Bu çalışmada amaç bronşiektazi tanısı olan hastalarda sistemik inflamasyonun varlığını araştırmak ve bakteriyel kolonizasyonu olan hasta alt grubunda kolonizasyon ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşiektazi tanımı

Bronşiektazi ilk defa 1819 yılında Laënnec tarafından öksürük ve kronik balgam çıkarma ile karakterize bir hastalık şeklinde tanımlanmıştır (3). Günümüzde de havayollarının anormal genişlemesi ile karakterize kalıcı ve bazı durumlarda ilerleyici suppuratif bir havayolu hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Hastalık kronik ve progresif bir süreçte akciğerin geri dönüşümsüz hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bronşial ağaçta mukosilyer aktiviteyi bozan tetikleyici bir olayı takiben, ilerleyen dönemlerde bakteri kolonizasyonu ile silyer disfonksiyon oluşmakta ve konakçı immun sisteminin de etkisiyle ilerleyici akciğer doku hasarı gelişmektedir (1, 10). Yapılan çalışmalarda hastaların %15-20 kadarında hastalığın progresif seyrettiği saptanmıştır (17, 18).

Bronşiektazi çocukluk dönemi solunum yolu infeksiyonları (adenovirüs, pnömoni, boğmaca, komplike kızamık ve tüberküloz), toksik-irritan madde inhalasyonu, tekrarlayan aspirasyon, bronş obstrüksiyonu, trakeobronkomegali, bronşial kıkırdak eksikliği, bronşial atrezi, bronkopulmoner sekestrasyon, konjenital hastalıklar (α_1 -antitripsin eksikliği, immotil silia sendromu, kistik fibrosiz, Young sendromu, vb), immun yetmezlikler (immunoglobulin ve alttip eksiklikleri, nötrofil adhezyonu ve kemotaksis bozuklukları), allerjik bronkopulmoner aspergillozis, inflamatuvar barsak hastalıkları ve konnektif doku hastalıklarının pulmoner tutulumunda ve son dönem akciğer hastalıklarında (idiopatik pulmoner fibrosis, sarkoidoz vb) görülebilmektedir (1, 2). Ancak tüm bu sebeplere rağmen detaylı araştırmalar yapılsa dahi hastaların %50'sinde etyolojik bir faktör bulunamamaktadır (4, 5).

2.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada bronşiektazi prevalansı ile ilgili kesin rakamlar bilinmemektedir (4). Tüberküloz prevalansında azalma, çocukluk dönemi aşılama programları, pulmoner infeksiyonların erken tanısı ve uygun antibiyotik tedavisi ile bronşiektazi insidansı gelişmiş ülkelerde düşmektedir. Birinci Dünya Savaşı sonrasında influenza ve boğmaca epidemileri nedeni ile sık görülen bir hastalık olmuştur; ancak, o dönemlerde tanı için kullanılmakta olan posteroanterior akciğer grafisi (PAAG)'nin tanı duyarlılığının %37 olduğu göz önüne alınırsa gerçek rakamların daha yüksek olabileceği ihtimali ortaya çıkmaktadır (19). İngiltere'de 1950'li yıllarda görülme sıklığı binde 1.5 civarında iken, bu oran 1960'larda binde 1.0'a düşmüştür ve son yıllarda daha da düşmüş olduğu tahmin edilmektedir (20). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada bronşiektazi nedeni ile hastaneye yatış sıklığının son yirmi yılda yaralandığı saptanmıştır (21). Ancak gelişmekte olan ülkelerde yukarıda belirtilen risk faktörlerinin devam etmesi nedeni ile halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir; bronşiektazinin Avustralya Auckland'lı çocuklarda görülme sıklığı altıbinde bir, Hong Kong'da ise hastane yatışlarının yüzde 16.4'sını oluşturduğu bildirilmiştir (22, 23). Ülkemizde ise bronşiektazi prevalansı ile ilgili bir istatistiksel kesin bir veri yoktur.

2.3. Semptomlar

Bronşiektazi primer olarak bronş ve bronşioleleri tutan, inflamatuvar ve infektif bir havayolu hastalığı olarak kabul edilmektedir. Havayolunun bütünlüğünün bozulması ile mukosilyer aktivite bozulmakta, sekresyonların atılamaması ve birikmesi ile havayolunun tekrar tıkanmasına neden olmaktadır. İnflamasyonun devam etmesi ve tekrarlayan infeksiyon gelişimi kısır bir döngü olarak sürekli devam etmektedir (3, 4, 10). Bronşiektazisi olan hastalar genellikle öksürük, kronik balgam çıkarma ve sık solunum yolu infeksiyonu geçirmekten şikayetçidir. Balgam çoğunlukla mukopürülandır ve infeksiyon dönemlerinde hemoptizi de görülebilir. Bir çok hastada bu semptomlara ek olarak nefes darlığı, göğüs ağrısı ve yorgunluk hali olabilir (24, 25). Bronşiektazide

bazı hastalarda havayolu hiperreaktivitesi vardır (3); ayrıca hastaların %10'unda astım birlikteliği olduğu rapor edilmiştir (26, 27).

2.4. Tanı

Hastaların büyük bir çoğunluğunda akciğer grafisi anormal olsa da, genellikle bulgular spesifik değildir. PAAG'de paralel çizgisel opasiteler, band şeklinde retiküler gölgeler, kistik görünüm olabilir (2, 3). Önceki yıllarda havayoluna opak madde verilerek yapılan bronkografi işlemi yerine günümüzde tanıda en iyi yöntem YRBT olarak kabul edilmektedir. İnce kesitlerde (1mm) havayolu lümeninin dilate görünümü, mukus tıkaçı bulunması, bronşun yanındaki eşlik eden damara göre daha geniş izlenmesi, havayolunun perifer akciğer alanına doğru dallanmasında kalibrasyonunda değişiklik olmaması ve variköz konstrüksiyonların olması, kistik lezyonların bulunması tanıyı doğrulayan bulgulardır (2, 6-9).

Solunum fonksiyon testleri (SFT) değerlendirildiğinde havayollarındaki obstrüksiyona bağlı olarak hava akımı limitasyonu sonucu birinci saniye zorlu ekspiratuar hacminin (forced expiratory volume in one second-FEV1) zorlu vital kapasiteye (forced vital capacity-FVC) oranında azalma gözlenir ve hastaların yaklaşık %40'ında bu limitasyon kısmen geri dönüşümlüdür (1-4, 24).

2.5. Klinik değerlendirme

Bronşiektazi tanısı YRBT ile kesinleşen hastalar etyolojik faktörler açısından değerlendirilmelidir. Bazal testler tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), biokimyasal değerlendirme, serum C-reaktif protein (CRP), immunoglobulin (Ig) G, A, M, E seviyeleri, balgam bakteri ve mikobakteri kültürleridir. Hastanın klinik özelliklerine göre ter testi, transepitelyal nazal potansiyel ölçümleri ve kistik fibrosis gen mutasyonu (kistik fibrosis açısından), Ig G alt sınıfları, insan immünyetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus-HIV) serolojisi ve nötrofil fonksiyon değerlendirmesi

(immün yetmezlik açısından), romatolojik antikörler (konnektif doku hastalıkları açısından), aspergillus presipitin düzeyleri (allerjik bronkopulmoner aspergillosis-ABPA açısından), fertilité durumu, sakkarin testi, siliyer değerlendirme (siliyer diskinezi açısından) ve bronkoskopi (yabancı cisim, tümör açısından) ile ileri değerlendirme yapılabilir (3, 5).

2.6. Tedavi

Günümüzde bronşiektaziye yönelik etkin bir tedavi yoktur. Hastaların izleminde amaç alevlenmelerin engellenmesi ya da azaltılması, hasarın ilerlemesinin engellenmesi ve hayat kalitesinin normal düzeylere getirilmesidir (28, 29). Hastalara genel olarak iyi beslenme, düzenli egzersiz, sigara ve hava kirliliğinden uzak durması gerektiği belirtilmelidir. İleri derecede hastalığı olan kişilerde balgamı daha rahat çıkarmaya yönelik postural drenaj ve fizyoterapi yöntemleri kullanılabilir (3, 4). Bronşiektazide antibiyotik tedavisinin özellikle alevlenmelerde ya da kronik infektif hastalık durumunda kullanılması önerilmektedir. Antibiyotik seçimi sırasında dikkat edilmesi gereken nokta bu hastaların balgamında sıklıkla *P. aeruginosa* ve *H. influenzae* izolasyonu olduğudur. Balgam kültüründe üreme olmasa dahi eğer hastaların balgam miktarında artış, renginde koyulaşma, ve diğer semptomlarda artış varsa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İki haftalık tedaviye rağmen balgam miktarında azalma, renginde açılma yoksa antibiyotik değişikliği gündeme gelmelidir (30).

Kistik fibrosis dışı bronşiektazi hastalarına uzun dönem düşük doz antibiyotik tedavisi verilmesi ise halen tartışmalı bir konudur. Kısmi olarak fayda sağlayabileceği belirtilse de hangi antibiyotikğin hangi dozda ve ne kadar süre ne şekilde (oral- inhale) verileceği bilinmemektedir (30-34).

Cerrahi tedavi ise bir diğer yaklaşımdır ve lokal olarak bronşiektazili akciğer alanının çıkarılmasını hedeflemektedir. Lokal bir akciğer alanında bronşiektazisi olan

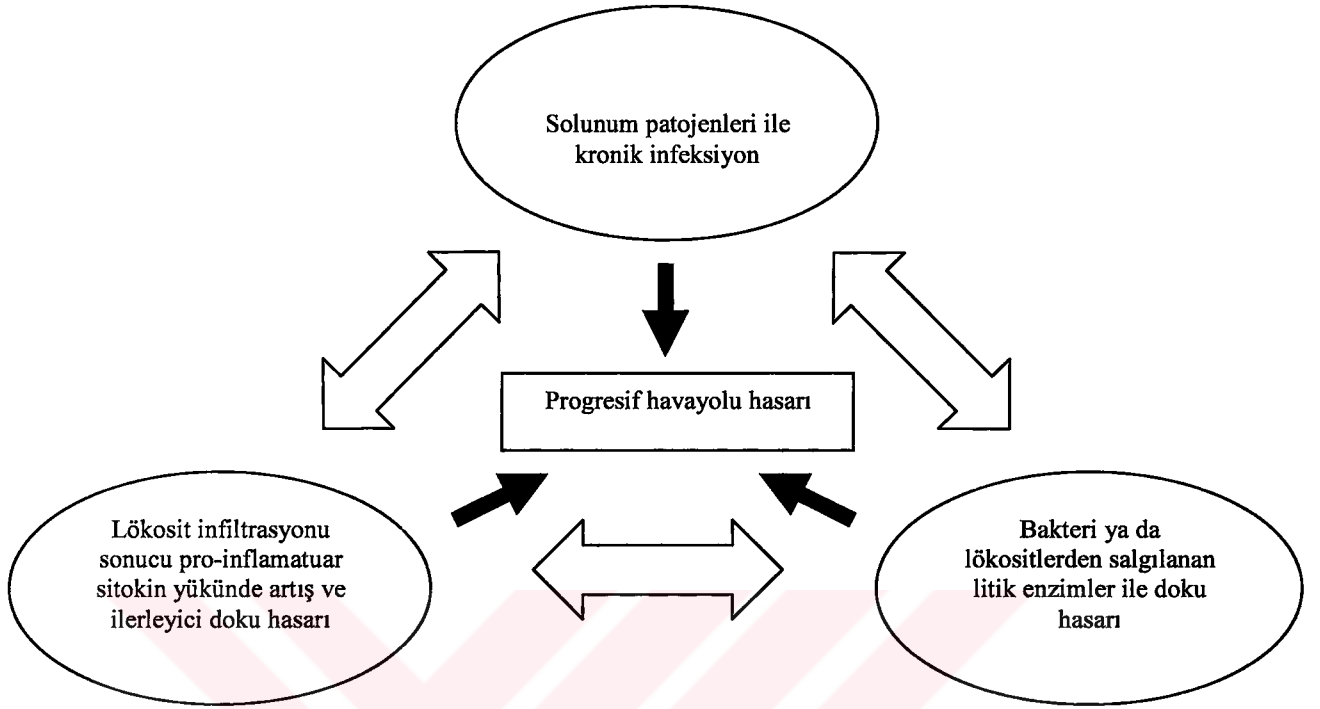
ancak antibiotik ve diğer medikal tedavilere yanıt alınamayan kişilerde uygulanabilen bir yaklaşımdır (3, 4).

2.7. Prognoz

Her ne kadar bronřiektazi stabil bir hastalık olarak dűřünűlse de hastaların yaklařık %20'sinde hem radyolojik hem de fonksiyonel ilerleme saptanmıřtır ve bronřiektazi nedeni ile erken ۆlűm oranının %16, ortalama ۆlűm yařının 53 olduęu bildirilmiřtir (17). İlerleyici tarzda hastalıęın ya da erken ۆlűm riskinin hastaların bařlangıç FEV1 deęerlerinin dűřűk olması ve yıllık FEV1 dűřűřűndeki hız ile korele olduęu saptanmıřtır (18). Hastalardaki fonksiyonel deęiřiklięin en ۆnemli belirleyicisi havayolu duvarındaki kalınlařma olarak bildirilmiřtir (35). Bilateral bronřiektazisi olan hastalarda yoęun bakım sonrası 1 yıllık saękalım oranı %60 olarak saptanmıřtır. *P. aureginosa* ile kolonize olan hastaların klinik ve fonksiyonel olarak daha kۆtű seyrettikleri bilinse de, yoęun bakıma giriř sırasında *P. Aureginosa* izole edilen hastalarda saękalımın dięer bronřiektazi hastaları ile benzer olduęu bulunmuřtur (36).

2.8. Bronşiektazide inflamasyon

Solunum epiteli daha ۆnceleri havayolunda sadece bir bariyer olarak kabul edilmişse de son dۆnemlerde solunum epitelinin bazı havayolu hastalıklarında (astım, KOAH ve pnۆmoni gibi), metabolik olarak oldukça aktif olduğu ve inflamasyonun oluşumunda rol oynadığı saptanmıştır (37, 38). Havayolu inflamasyonunu değerlendiren çalışmalarda pro-inflamatuar medyatۆr salınımının (IL-1, IL-8, TNF- α ve LTB-4) arttığı, havayollarına nۆtrofil gۆcűnűn tetiklendiği ve doku hasarı yaratabilecek enzimatik aktiviteye sahip nۆtrofil kۆkenli enzimlerin (elastaz, myeloperoksidaz-MPO gibi) artması ile inflamasyonun devam ettiği saptanmıştır (39-45). Hasar nedeni ile gelişen siliyer disfonksiyon potansiyel patojenik mikroorganizmalar ile kolonizasyona sebep olmaktadır (şekil 1).



Şekil 1. Bronşiektazi patogenezinde suçlanan kısır döngü hipotezi

Alt havayollarının bakteriyel kolonizasyonu hastalığın gidişatını ve alevlenmeleri belirleyen en önemli faktörlerden biridir (46-49). Hastalarda herhangi bir alevlenme durumu ya da kliniğinde kötüleşme yokken balgamda izole edilen patojen bakteriler sıklıkla *H. influenzae* (%29-42), *P. aeruginosa* (%13-31) ve *S. pneumoniae* (%6-13)'dir (4). *H. parainfluenzae* ise bronşiektazi hastalarının balgamından sık izole edilen bir diğer bakteridir ve patojenik özellikleri halen tartışılmaktadır ancak yapılan bir çalışmada bu bakteriye karşı spesifik immun yanıt oluşturulduğu gösterilmiştir (50, 51). Bu bakterilerin mukus hipersekresyonuna ve direkt epitel hasarına neden olduğu, siliyer vurma hareketini inhibe ettiği gösterilmiştir (4). Endotoksin salgısıyla epitelden IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokin salgılanmasını arttırdıkları in vitro deneyler ile gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada BAL sıvısında potansiyel patojenik mikroorganizmaların izolasyonu ile nötrofil ve TNF- α düzeylerinin korele olduğu görülmüştür. Bakterinin eradikasyonu ya da bakteriyel yükün azaltılması ile inflamasyonda gerileme olacağı kabul edilmektedir (10, 52, 53).

Bronşiektazide alevlenmenin

- i.) yeni bir mikroorganizma ile infeksiyon
- ii.) kolonize bakteride antijenik kayma (antigenic drift)
- iii.) kolonize bakteri yükünde artış
- iv.) inflammatuar bakteri altgrubunda (strain) artış

nedeni ile olabileceği düşünülmektedir. Havayolunda kolonizasyonu olan hastalarının *H. influenzae* örnekleri incelendiğinde birden fazla alt grubun bulunduğu, alevlenme sırasında bakterinin çeşitli özelliklerini değiştirdiği (örneğin dış membran protein geni) ve alt grup değişikliğinin alevlenme ya da antibiotik kullanımı ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (52). Havayolunun sürekli bakteri ile kolonizasyonu nötrofilik ve inflammatuar medyatör yanıtını tetiklemektedir.

P. aeruginosa ile kolonizasyon semptomların süresi, akciğer fonksiyonlarının bozulması ve hastaneye yatış sıklığı ile direkt ilişkilidir. İleri derecede bronşiektazisi olan ve SFT'de obstrüksiyonu bulunan hastalarda çoğunlukla *P. aeruginosa* saptanmaktadır. Bu mikroorganizma geniş spektrumlu antibiotik kullanılsa dahi hava yollarından tam olarak eradike edilememektedir (54-56).

Klinik olarak stabil olan hastalarda dahi kolonizasyon mevcutsa havayolu inflamasyonu devam etmektedir (57). Alt havayollarına kadar ulaşan bakterilere karşı ilk yanıt veren hücreler alveolar makrofajlardır. Bronşiektazide havayolunda makrofaj aktivitesinden sorumlu protein seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (58). Ancak mikrobiyal yükün çok olması ya da virülansın yüksek olması ile alveoler makrofajlara ek olarak vasküler alandan alveole doğru nötrofil göçü ve yoğun sitokin salınımı olur (10, 11, 59, 60). Sitokinler 80kDa'dan daha küçük olan ekstrasellüler sinyal proteinleridir.

Havayolunda artan bakteri yükü ile

- i.) nötrofil sayısında ve MPO seviyesinde artış
- ii.) IL-8 ve LTB-4 gibi nötrofil kemoatraktan sitokin seviyelerinde artış

iii.) aktif lökosit elastaz seviyesinde artış

iv.) vasküler albumin sızıntısında artış

meydana gelir (10-13, 59, 60). TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler patojenlerin makrofajlar tarafından fagositozu ve yok edilmesini aktive eder. Ancak ortamda fazla sitokin olması nedeni ile inflamatuvar yanıtın yanı sıra sistemik inflamatuvar yanıt (sepsis) ortaya çıkar. Bu yanıtın dengelenmesi için interlökin 10 (IL-10) gibi diğer anti-inflamatuvar etkili sitokinler devreye girer. Bakteriyel endotoksine maruz kalan epitel hücrelerinin proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunda artış olduğu, IL-6, IL-8, TNF- α ve ICAM-1'in salınımının arttığı saptanmıştır. Bronşiektazi hastalarının balgam örnekleri incelendiğinde elastaz, IL-8, TNF- α ve prostanooidlerin artmış olduğu saptanmıştır (14).

Yapılan çalışmalarda bronşiektazi hastalarından alınan mukozal forseps biopsilerde total beyaz küre, CD4+ T hücre, nötrofil, makrofaj ve IL8+ hücrelerin kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır (13). İnhalasyon kortikosteroid tedavisi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında T hücre infiltrasyonunda (özellikle CD4+ hücreler) azalma olduğu görülmüştür. Tüm bu sonuçlar ile bronşiektazinin postinfeksiyöz stabil bir durumdan daha çok aktif inflamasyonun devam ettiği progresif bir hastalık olabileceği ihtimali gündeme gelmektedir.

2.9. İnflamatuvar sitokinler

2.9.1 IL-6

IL-6 monositler, makrofajlar, T ve B hücreler, fibroblastlar, havayolu epitel hücreleri ve endotelden salgılanır (61, 62). İnterlökin 1 β (IL-1 β) ve transforme edici büyüme faktörü- β (transforming growth factor, TGF- β) uyarımı ile IL-6 aynı zamanda havayolu düz kas hücresinden de salgılanır. En önemli etkilerinden biri T hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasıdır. Aynı zamanda B hücre farklılaşması ve immunoglobulinleri indüklenme özelliklerine sahiptir. IL-6 proinflamatuvar sitokinlerin

sistemik aktivasyonunun bir belirtecidir ve bronşiektatik havayollarında inflamasyonun yürütülmesinde önemli bir mediatördür. BAL sıvısında yüksek miktarda bulunması bronşial mukoza inflamasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (63). İn vitro çalışmalarda antibiotik uygulaması ile endotoksin sonucu bölgede artmış olan IL-6 seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (64). Başlangıçta pro-inflammatuar bir sitokin olarak görülmüşse de son yapılan çalışmalarda kısmen anti-inflammatuar etkisi olduğu, akut faz proteinlerinin (CRP gibi) salgılanmasını indüklediği gösterilmiştir (61). IL-6 aynı zamanda IL-1 ve TNF- α salgılanmasını suprese ederek, glukokortikoid salgılanmasını indükleyerek akut ve kronik inflammatuar reaksiyonun gerilemesini sağlamaktadır.

2.9.2. IL- 8

IL-8, 16 kDa ağırlığında C-X-C sitokin ailesinin üyesi bir proteindir; monositler, alveoler makrofajlar, pulmoner epitel, havayolu düz kas hücreleri, eozinofil ve fibroblastlardan salgılanır (65-68). TNF- α salgılanmasını arttırmakta ve havayollarına nötrofil kemotaksisini sağlamaktadır. Bir nötrofil ürünü olan MPO ve interlökin 2 (IL-2) seviyeleri ile IL-8 seviyesinin korele bir biçimde artması, IL-8'in nötrofil birikimini sağlayan en önemli sitokin olduğunu düşündürmektedir KOAH ve bronşiektazi hastalarında inflamasyonu yürüten en önemli kemoatraktanların IL-8 ve LTB-4 olduğu, sigara dumanı ve bakteriyel kolonizasyonun IL-8 ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda KOAH'ta IL-8 seviyesinin havayolu örneklerinin yanı sıra serumda da yüksek olduğu saptanmıştır. Akut infeksiyon olmasa dahi IL-8 seviyesinin yüksek olması KOAH'taki nötrofil birikiminden sorumlu tutulmaktadır. Stabil KOAH hastaları değerlendirildiğinde BAL sıvılarında nötrofil, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yüksek olduğu ve bu değerlerin FEV1 değerleri ile ters yönde korele olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda KOAH alevlenme döneminde tedavi öncesi serum IL-8 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmış, tedavi sonrası bu değerlerin belirgin azaldığı saptanmıştır (69).

2.9.3. TNF- α

Bir başka pleitropik sitokin olan TNF- α kanser, konjestif kalp yetmezliği, KOAH gibi hastalıklarda gelişen vücuttaki genel yıkımdan, kas erimesinden ve kaşeksiden sorumlu tutulmuştur. TNF- α lenfosit, aktive makrofaj, mast hücre, diğer inflamatuvar hücreler ve alveol epitel tarafından salgılanır (59, 62). Başlıca görevi hücre migrasyonunu sağlamaktadır. TNF- α aynı zamanda IL-8 salgılanmasını sağlar, vasküler sızıntıyı tetikler. Ayrıca bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)'yi aktive eder (62, 63). Havayolunda TNF- α konsantrasyonunun yüksek olması ve bakteriel kolonizasyon arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (46). İn vitro yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın aynı zamanda IL-6'nın bronş epitel hücrelerinden salgılanmasını indüklediği gösterilmiştir (63). Bronşiektazi hastalarının balgamında ve BAL sıvılarında TNF- α oranı yüksektir; TNF- α 'nın bronşiektatik havayollarında inflamasyonu ve doku hasarını oluşturan kaskadı yürüten en önemli sitokin olduğu düşünülmektedir (12, 37).

2.9.4. Leptin

Leptin adipositlerden salgılanan bir proteohormondur ve vücut enerji metabolizmasında rol oynamaktadır; iştahı azaltan ve enerji harcanmasını düzenleyen yağ dokusundan salgılanan bir sitokin olarak kabul edilmektedir. Serum leptin seviyesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) korelasyon gösterir. Primer etkisi yağ kütlesi üzerine olsa da leptinin aynı zamanda pro-inflamatuvar bir sitokin olduğu gösterilmiştir (70). Leptin TNF- α , IL-6, interlökin 12 (IL-12) salgılanmasını artırır, makrofajları fagositoya yönelik aktive eder.

Leptin reseptörleri akciğerde de gösterilmiş ve bu durum leptinin akciğer fonksiyonları üzerinde etkisi olma ihtimalini gündeme getirmiştir (71). Yapılan in vitro deneylerde leptinin trakeal epitel hücrelerinin proliferasyonunu sağlayan ve havayolunda epitel bariyerinin sağlanmasına yardımcı olan bir faktör olduğu gösterilmiştir (72).

Leptin reseptörleri aynı zamanda nötrofil ve T hücrelerinde de bulunmuştur. Bu nedenle lokal immün yanıt gelişiminde rol oynadığı öne sürülmektedir. Ekzojen leptin uygulaması sonrası fagositoz ve pro-inflamatuar sitokin salınımının arttığı saptanmıştır (70).

Son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda leptinin havayolu hastalıklarında aktif bir sitokin olabileceği ortaya çıkmıştır. KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun olduğu ve bu inflamasyonun serum TNF- α ve leptin düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Akciğer parenkiminde hasar sonucu amfizem ile giden KOAH'lılarda, VKİ'nin düşük olması düşük leptin düzeyi ile açıklanmış ve bu grup hastada mortalitenin artmış olduğu gösterilmiştir (73, 74). Bir başka çalışmada ise alevlenmelerde serum leptin seviyesinin TNF- α seviyesi ile birlikte arttığı saptanmıştır ve inflamasyon kaskadı içinde aktif rol aldığı öne sürülmüştür (75). Aynı zamanda KOAH vakalarında yapılan balgam çalışmalarında leptin artışı saptanmıştır (76). Bu hastaların serum leptin düzeylerinin düşük olduğu görülmüş ve havayolundaki yüksek leptin düzeyinin serum düzeyi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak bronşiektazi artık progresif, inflamatuvar bir havayolu hastalığı olarak kabul edilmektedir. Literatürde daha önceki çalışmalarda havayolundaki lokal inflamasyon gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amaç, bronşiektazide lokal inflamasyonda havayolu örneklerinde arttığı gösterilmiş olan inflamatuvar belirleyicilerin serum düzeylerine bakmak ve sistemik inflamasyon varlığını araştırmak; kolonizasyonu olan bronşiektazi hastalarını bir alt grup olarak değerlendirerek kolonizasyon ile sistemik inflamasyon arasındaki olası bir ilişkiyi saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta grubu

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde 1 Ocak 2005 ve 1 Ocak 2006 tarihleri arasında değerlendirilen, daha önceden tanısı olan ya da yeni tanı konulan, altta yatan ve bronşiektaziye sebep olabilecek sistemik bir hastalığı bulunmayan vücut ağırlığı stabil bronşiektazi (n=48) ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi tarafından tanısı konulmuş olup ve bölümümüzce takip edilen primer siliyer diskinezi (n=2) hastaları bilgilendirilmiş olur formu alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların son altı hafta içerisindeki semptomları ve kullandıkları ilaçlar gözönüne alınarak alevlenmesi olmayan, klinik olarak stabil olan hastalar seçildi. İlk değerlendirme esnasında semptomu olan hastalar uygun tedavi sonrası takip edildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Klinik olarak stabil bronşiektazi, balgam miktarında artış olmaması, balgamın renginde değişiklik olmaması, solunum semptomlarında (öksürük, nefes darlığı, efor dispnesi, hemoptizi, göğüs ağrısı) değişiklik olmaması, sistemik semptom bulunmaması (ateş, çarpıntı, artralji, myalji vb.) ve son altı hafta içerisinde almakta olduğu tedavide herhangi bir değişiklik olmaması kriterlerine göre tanımlandı.

3.1.1. Klinik değerlendirme

Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ), sigara içimi hikayeleri, geliş şikayetleri, semptomların başlangıç zamanı, astım benzeri ve allerjik şikayetlerin varlığı, rinit varlığı, risk faktörleri (ailesel öykü, çocuklukta geçirilmiş boğmaca, pnömoni, kızamık infeksiyonu, tüberküloz öyküsü, sık infeksiyon geçirme öyküsü, fertilité durumu, konnektif doku ya da gastrointestinal sistem hastalığı varlığı), bronşiektazi tanı yılı, PAAG ve YRBT bulguları, SFT'de FEV1 (mutlak ve beklenen değerler), FVC (mutlak ve beklenen değerler), FEV1/FVC oranı kaydedildi. Aynı zamanda obstrüksiyonu olan hastalara reversibilite testi yapıldı. Reversibilite testinde

pozitif yanıt 4 kez kısa etkili beta mimetik ajan (salbutamol) inhalasyonu sonrası solunum fonksiyonlarının ölçülmesinde mutlak değerde 200cc ya da beklenen değerde %12-15'lik artış olarak alındı (77, 78).

3.1.2. Etyolojik Değerlendirme

Tüm hastaların tam kan sayımı, ESH, α_1 -antitripsin düzeyi, CRP, fibrinojen ve Ig G, A, M ve E değerleri kaydedildi. Bu tetkikler Hacettepe Üniversitesi Biokimya Laboratuvarı'nda çalışıldığından laboratuvarın vermiş olduğu normal değerler aralığı referans alınarak değerlendirildi [Ek 1].

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Alerji ünitesinde yapılan deri prick testleri (DPT; aspergillus fumigatus dahil olmak üzere 16 aeroallerjene yönelik panel [Ek 2], ALK-Danimarka) kaydedildi. Erişkin dönemde tanı alan tüm hastalara (n=48) ter testi yapıldı. Siliyer ve nötrofil disfonksiyon değerlendirmesi bu defektlerin erken yaşlarda semptomatik olma ihtimalinin yüksek olması, erişkin yaşta görülme sıklığının bilinmemesi ve klinik yetersizlikler nedeni ile yapılmadı. Bazı hastalarda daha önceden fiberoptik bronkoskopi (hemoptizi değerlendirilmesi, yabancı cisim şüphesi, obstrüksiyon bulguları) yapılmış olduğu saptandı ve bulguları kaydedildi.

3.1.3. Radyolojik Değerlendirme

PAAG incelemesinde paralel çizgi şeklinde opasiteler, band şeklinde retiküler gölgeler, ince duvarlı yüzük şeklinde gölgeler varlığı anormal olarak kabul edildi. YRBT görüntüleri 10 mm aralıklar ile 1 mm kalınlığında alındı ve kesitlerde havayolu lümeninin dilate görünümü, bronşun yanındaki eşlik eden damara göre daha geniş izlenmesi, havayolunun periferik akciğer dokusuna doğru dallandıkça kalibrasyonunda değişiklik olmaması ve variköz konstrüksiyonların olması, kistik lezyonların bulunması ile tanı doğrulandı. Hastalığın yaygınlığı lingula ayrı bir lob sayılarak altı lob üzerinden değerlendirildi (sağ üst lob, sağ orta lob, sağ alt lob, sol üst lob, lingula ve sol alt lob).

3.1.4. Mikrobiyolojik değerlendirme

Tüm hastalardan çalışma süresi boyunca en az iki defa mikrobiyolojik değerlendirme amacı ile balgam örnekleri istendi. Balgam örneği veremeyen ve değerlendirme için uygun olmayan örnekler (balgam standart değerlendirmesi: alan başına <10 epitel hücresi, >25 lökosit) veren kişiler balgam negatif olarak gruplandırıldı. Balgam örnekleri standart mikrobiyolojik değerlendirme (yayma gram boyama, kan ve çukolata agarları) ile değerlendirildi. Balgam kültürü sonuçlarına göre normal flora saptananlar kültür negatif, potansiyel patojenik mikroorganizmalar (koloni sayıları <1x10⁶/ml) izole edilen grup ise kültür pozitif (kolonizasyon pozitif) olarak gruplandırıldı.

3.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu (n=30) aynı tarihler arasında solunum sistemi değerlendirmesi yapılan ve belirgin bir havayolu hastalığı saptanmayan vücut ağırlığı stabil olan kişilerden bilgilendirilmiş olur formu alınarak oluşturuldu. Kişilerin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ), özgeçmişleri, sigara içimi hikayeleri, değerlendirme sırasında yapılan PAAG ve SFT (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC), tam kan sayımı, ESH, CRP, fibrinojen ve biokimya değerleri kaydedildi.

3.3. Sistemik inflamasyon belirleyicileri

Hasta ve kontrol grubundan IL-6, IL-8, TNF- α ve leptin düzeyleri çalışılmak üzere 6-8 saatlik açlığı takiben iki adet EDTA'lı tam kan sayımı tüpüne toplam 6cc kan örneği alındı. Bu örnekler dakikada 3000 devirde (revolutions per minute-rpm) sentrifüj edilerek plazma ayrıldı ve -70⁰C'de saklandı. Plazma IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri solid faz sandviç enzyme linked immuno-sorbent assay (ELISA) yöntemi, leptin düzeyleri ise solid faz enzyme amplified sensitivity immunoassay yöntemi ile saptandı

(BioSource International Inc, California, USA). Tüm örnekler iki defa çalışıldı ve ortalama değerler istatistiksel analize dahil edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, SFT bulguları, radyolojik bulguları ve laboratuvar değerlendirmelerinden elde edilen sonuçları SPSS 11.5 programı kullanılarak analiz edildi. Devamlı değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde dağılımlar hesaplandı. Normal dağılıma uymayan devamlı değişkenlerin (plazma IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyi) dağılımı ortanca (medyan) kullanılarak ifade edildi. Aynı hesaplamalar hasta grubunda balgam veremeyen, kültür negatif ve kültür pozitif alt grupları için tekrarlandı. Grup ortalama değerleri üçlü karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki kare ve gerekli görüldüğü takdirde Fisher exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Son olarak, bağımlı değişkenin plazma leptin düzeyi, bağımsız değişkenlerin cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, bronkodilatör tedavi kullanımı, astım semptom varlığı ve balgam kültür sonuçları olarak tanımlandığı çok değişkenli analiz kullanılarak plazma leptin düzeyine etki eden bağımsız yordayıcılar ortaya konulmaya çalışıldı. Değer olarak $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Bronşiektazi grubu

4.1.1. Demografik ve klinik özellikler

Çalışma grubu YRBT ile bronşiektazi tanısı alan 50 kişi (34 kadın, 16 erkek) ile oluşturuldu. Grubun yaş ortalaması ve standart deviasyonu (SD) 51.68 ± 13.71 yıl; VKİ ortalaması (\pm SD) 26.91 ± 5.81 kg/m^2 olarak bulundu. Hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldıklarında kadın ve erkek hastalar arasında ortalama yaş ve VKİ açısından fark olmadığı gözlemlendi (sırası ile 51.7 ± 14.8 ve 51.5 ± 11.6 ; 26.6 ± 6.2 ve 27.6 ± 4.9 , $p > 0.05$). Sigara içme durumları değerlendirildiğinde kadınlarda sigara içen hasta olmadığı, erkeklerde 8 hastanın (%16) sigara içmeyi bırakmış, 4 hastanın (%8) halen sigara içmekte olduğu görüldü.

Tablo 1’de hastaların anamnezi değerlendirildiğinde muhtemel etyolojik dağılım gösterilmiştir.

Tablo 1. Bronşiektazi hastalarında muhtemel etyolojik dağılım

<i>Etyoloji</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Postinfeksiyöz	11	22
Tüberküloz infeksiyonu	13	26
Primer silier diskinezi	2	4
İdiopatik	24	48

Hastaların özgeçmişleri değerlendirildiğinde 7 hastada hipertansiyon, 5 hastada guatr, 3 hastada hiperlipidemi, 2 hastada koroner arter hastalığı, 2 hastada bronşiektaziye sekonder kor pulmonale ve bir hastada geçirilmiş akciğer ve karaciğer kist hidatik öyküsü mevcuttu.

Hastaların ilk başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre sırasıyla öksürük (%36), nefes darlığı (%34), sık infeksiyon geçirme (%6), bol balgam çıkarma (%2), hemoptizi (%2) ve diğer sebepler (göğüs ağrısı, konsültasyon ve kontrol nedeniyle) (%10) olarak belirlendi. Dört (%8) hastada ise başvuru sırasında tüm semptomlar mevcuttu. Hastalarda ortalama (\pm SD) semptom varlığı süresi 4.6 ± 5.8 yıl (aralık: 0-25yıl); bronşiektazi tanısı ile izlenme süresi 5.0 ± 6.4 yıl (aralık: 0-25 yıl) olarak saptandı; kadın ve erkek cinsiyetler arasında fark olmadığı görüldü. Hastaların %28'i astım benzeri şikayetleri (kadınlarda %41.2, erkeklerde yok), % 22'si rinit semptomları (kadınlarda %23.5, erkeklerde %18.8) olduğunu bildirdiler.

Hastaların medikal verileri değerlendirildiğinde 12 hastaya (%24) bu dönem içerisinde semptomları nedeni (başta hemoptizi olmak üzere) ile fiberoptik bronkoskopi yapıldığı ancak hiçbirinde patolojik bulgu saptanmadığı görüldü.

4.1.2. Radyolojik Değerlendirme

Hastaların PAAG'leri değerlendirildiğinde %66 oranında anormal olduğu saptandı ancak bulgular spesifik olarak kabul edilmedi. Hastaların YRBT incelenmesinde 16 hastada bir lob, 10 hastada iki lob, 11 hastada üç lob, 5 hastada dört lob, 1 hastada 5 lob, 7 hastada altı lob tutulumu olduğu, ortalama lob tutulumunun 2.7 olduğu, yayılım açısından her iki cinsiyet arasında fark olmadığı saptandı.

4.1.3. Laboratuvar değerlendirmesi

Altı hastada tam kan sayımında beyaz küre yüksekliği, 17 hastada ESH yüksekliği, 14 hastada serum CRP yüksekliği, 11 hastada da fibrinojen yüksekliği saptandı. Tüm hastalarda serum Ig G, A ve M düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Ter testi tüm hastalarda normal olarak değerlendirildi. Hastaların %84'ünde α_1 -antitripsin düzeyi yüksek saptandı. Ig E yüksekliği 11 hastada, DPT pozitifliği biri aspergillus karşı olmak üzere 6 hastada bulundu.

4.1.3. Fonksiyonel değerlendirme

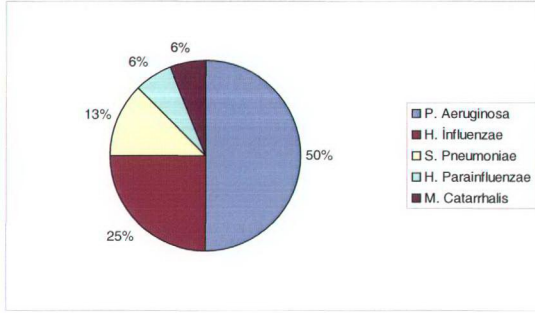
SFT değerlendirmesinde hastaların %50'sinin normal, %38 obstrüktif, %12 restriktif patternde olduğu saptandı. Erken reversibilite testinde bronkodilatör yanıtının kadınlarda %44.1, erkeklerde %18.8 oranında olduğu görüldü. Astım semptomu tarif eden 8 hastada (%16) reversibilite testi pozitif saptandı.

Serum örnekleri alındığı sırada hastaların %60'ı (kadınlar %67.6, erkekler %43.8) herhangi bir bronkodilatör ya da anti-inflamatuar tedavi alıyordu. Tedavi dağılımı 4 hastada bronkodilatör (antikolinergik, beta mimetik ya da metilksantin türevi), 1 hastada inhale kortikosteroid, 25 hastada ise inhale beta mimetik-kortikosteroid kombinasyonu şeklindeydi.

Astım benzeri semptom tarif eden ve reversibilite testi pozitif olan hastalar aynı zamanda allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) açısından değerlendirildi ancak hiçbir hastada tanısal kriterler karşılanmadı.

4.1.4. Mikrobiyolojik değerlendirme

Hastaların balgam örnekleri istendiğinde 12 hastanın çalışma süresi boyunca uygun balgam örneği veremediği, 24 hastanın balgam kültür üremesinde normal flora, 14 hastanın (2 erkek, 12 kadın) balgam kültüründe potansiyel patojenik mikroorganizma izolasyonu saptandı. En sık saptanan mikroorganizmalar *P. aeruginosa* ve *H. influenzae* idi. İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı Şekil 2'de verilmiştir. Hastaların retrospektif değerlendirilmesinde %44'ünün daha önceden balgam kültürü ile değerlendirilmiş olduğu ve beş hastada aynı mikroorganizmaların daha önceki dönemlerde üremiş olduğu (persistan kolonizasyon) saptandı (dört hastada *P. aeruginosa*, bir hastada *H. influenzae*).



Şekil 2. Balgam kültüründe izole edilen bakteri dağılımı

P. aeruginosa izolasyonu saptanan hastalar (n=8) değerlendirildiğinde bu hastaların hepsinin kadın hastalar olduğu, VKİ değerlerinin kültür üremesi olan diğer hastalar ile benzer olduğu ancak daha yaşlı oldukları saptandı (sırası ile 63.5 ± 19.1 ve 48.8 ± 12.4 , $p < 0.05$). Bu hastaların YRBT'de tutulan akciğer alanının daha fazla olduğu (sırası ile 4 lob ve 2 lob) görüldü; ancak SFT değerleri diğer hasta grubu ile karşılaştırıldığında FEV1 ve FVC değerleri daha düşük olmasına rağmen (sırası ile FEV1 için 0.9 ± 0.6 ve 1.9 ± 0.8 , FVC için 1.3 ± 0.7 ve 2.5 ± 1.0 , $p < 0.05$) FEV1/FVC oranında fark saptanmadı.

4.2. Kontrol grubu

18 kadın ve 12 erkekten oluşan kontrol grubunun ortalama (\pm SD) yaşı $50,93 \pm 13.23$ olarak, VKİ 27.05 ± 5.21 olarak saptandı. Oniki kişi halen sigara içiyor iken, dört kişinin bırakmış olduğu görüldü. Hastaların hiçbirinde infeksiyon geçirme öyküsü yoktu. PAAG normal sınırlar içerisinde olup patolojik bulgu saptanmadı. Tam kan sayımında 2 hastada beyaz küre yüksekliği, 6 hastada ESH yüksekliği, 6 kişide CRP yüksekliği, 10 kişide fibrinojen yüksekliği saptandı. Kontrol grubunun SFT

değerlendirmesinde 20 hastada normal sınırlarda, 8 hastada restriktif, 2 hastada obstrüktif patternde olduğu görüldü.

4.3. Bronşiektazi ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

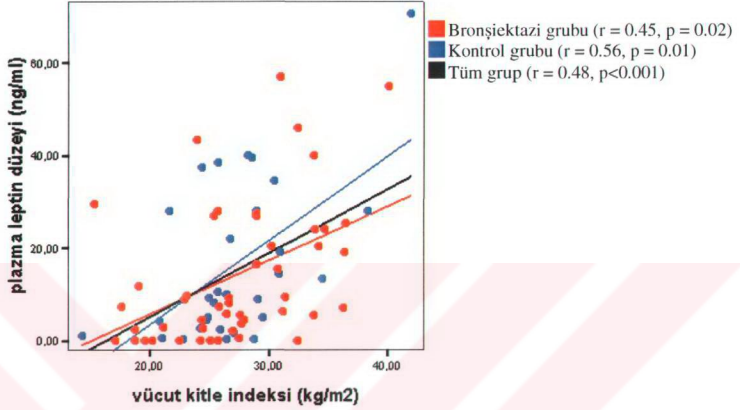
Her iki grup yaş, cinsiyet ve VKİ açısından karşılaştırıldığında benzer özelliklerde olduğu görüldü (Tablo 2). Halen sigara içmeye devam etme oranları kontrol grubunda bronşiektazi hasta grubuna göre daha fazlaydı (sırası ile %40 ve %8). SFT değerlendirildiğinde kontrol grubunun solunum fonksiyonlarının belirgin olarak daha iyi olduğu görüldü ($p<0.05$).

Serum inflamasyon belirleyicilerinin seviyeleri değerlendirildiğinde CRP, fibrinojen, IL-6, IL-8, TNF- α ve leptin seviyeleri açısından her iki grup arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 2). Her iki grupta da leptin seviyeleri VKİ ile korele saptandı (Şekil 3). Ancak VKİ açısından cinsiyetler arası fark yokken, ortalama serum leptin seviyesinin erkeklerde anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($19.4\pm 16.4\text{ng/ml}$ ve $5.4\pm 5.9\text{ng/ml}$, $p=0.002$).

Bronşiektazi hastaları balgam veremeyenler, kültür negatif ve kültür pozitif şeklinde üç alt gruba bölündüğünde, kültür pozitif grubun diğer bronşiektazi hastalarına göre CRP ve fibrinojen seviyelerinin daha yüksek olduğu saptandı; ancak ESH, beyaz küre yüksekliği ve IL-6, IL-8, TNF- α ve leptin seviyeleri arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 2).

	Bronşiektazi grubu					Kontrol grubu	P değeri**
	Balgam veremeyen	Kültür negatif	Kültür pozitif	P değeri*	Toplam		
N	12	24	14		50	30	
Cinsiyet K/E	7/5	15/9	12/2	AD	34/16	18/12	AD
Yaş (yıl)	50.5±7.6	49.3±11.9	56.6±19.1	AD	51.6±13.7	50.9±13.2	AD
Sigara içme durumu (n%)							
• Hiç içmemiş	8 (66.7)	18 (75)	11 (78)		37 (74.0)	14 (46.6)	0.02
• Brakmış	2 (16.7)	5 (21)	2 (14)	AD	9 (18.0)	3 (10.0)	
• Halen içiyor	2 (16.7)	1 (4)	1 (7)		4 (8.0)	13 (43.3)	
VKİ (kg/m ²)	27.1±6.0	26.7±5.3	26.9±6.9	AD	26.9±5.8	27.0±5.21	AD
FEV1 (lt)	1.9±0.8	1.9±0.9	1.3±0.9	AD	1.8±0.9	2.6±0.7	<0.001
FEV1 beklenen yüzdesi	71.8±30.0	71.3±28.0	63.0±29.0	AD	69.1±28.4	89.8±18.8	0.001
FVC lt)	2.4±0.7	2.5±1.1	1.8±1.1	AD	2.29±1.06	3.06±0.93	0.002
FVC beklenen yüzdesi	74.8±23.7	75.5±25.1	67.0±26.3	AD	72.9±24.9	85.5±17.6	0.023
FEV1/FVC	77.9±15.5	77.1±10.2	76.7±12.6	AD	77.2±12.1	87.2±6.5	<0.001
Reversibilite testi pozitifliği (n%)	3 (25.0)	11 (46)	4 (28.5)	AD	18 (36.0)	Yapılmadı	----
PAAG anormallığı (n%)	6 (50.0)	15 (62.5)	12 (85.7)	AD	33 (66.0)	0 (0.0)	<0.001
YRET tutulumu (n%)							
• 1 lob	4 (33.3)	8 (33.3)	4 (28.6)		16 (32.0)	Yapılmadı	----
• 2 lob	2 (16.7)	6 (25.0)	2 (14.3)	AD	10 (20.0)		
• 3 lob	3 (25.0)	7 (29.2)	1 (7.1)		11 (22.0)		
• 4 lob	1 (8.3)	1 (4.2)	3 (21.4)		5 (10.0)		
• 5 lob	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)		1 (2.0)		
• 6 lob	2 (16.7)	2 (8.3)	3 (21.4)		7 (14.0)		
DPT pozitifliği (n%)	1 (8.3)	2 (8.3)	3 (21.4)	AD	6 (12.0)	Yapılmadı	----
Beyaz küre yükseklığı (n%)	2 (16.7)	2 (8.3)	2 (14.3)	AD	6 (12.0)	2 (6.5)	AD
ESH yükseklığı (n%)	4 (33.3)	8 (33.3)	5 (35.7)	AD	17 (34.0)	6 (20.0)	AD
Fibrinojen yükseklığı (n%)	0 (0.0)	4 (16.7)	7 (50)	0.001	11 (22.0)	10 (33.3)	AD
CRP yükseklığı (n%)	1 (8.3)	5 (20.8)	8 (57.1)	0.004	14 (28.0)	6 (20.0)	AD
TNF- α düzeyi (pg/ml) [#]	<1.7	<1.7	<1.7	AD	<1.7	<1.7	AD
IL-6 düzeyi (pg/ml) [#]	<2	<2	<2	AD	<2	<2	AD
IL-8 düzeyi (pg/ml) [#]	<5	<5	<5	AD	<5	<5	AD
Leptin düzeyi (ng/ml)	16.0±18.6	13.5±12.5	14.6±16.4	AD	14.4±14.9	16.2±17.0	AD

Tablo 2. Tüm çalışma gruplarının bazal özellikleri ve inflamatuvar belirleyici düzeyleri, değerler ortalaması±SD olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil, *bronşiektazi alt grupları arasında, ** bronşiektazi ve kontrol grubu arasında, # değerler dağılım normal olmadığı için ortanca olarak verilmiştir.



Şekil 3. Serum leptin seviyesi ile VKİ arasındaki ilişki (korelasyon analizi Pearson testi kullanılarak yapılmıştır)

Bronşiektazi grubunda plazma leptin düzeyine etki eden belirleyicileri saptamak amacıyla lojistik regresyon yöntemi kullanılarak çok değişkenli analiz yapıldı. VKİ, cinsiyet, sigara kullanımı, bronkodilatör tedavi kullanımı, astım semptom varlığı ve balgam kültür sonuçlarının plazma leptin düzeyi üzerine etkilerini araştıran bu analiz sonucunda yüksek VKİ ve kadın cinsiyetin leptin düzeylerini arttıran bağımsız faktörler olarak ön plana çıktığı saptandı.

TARTIŞMA:

Kronik havayolu hastalıkları tüm dünyada halen önemli bir sağlık sorunudur. Astım ve sigara içiminin gelişmekte olan ülkelerde artışı nedeni ile KOAH prevalanslarında yükselme görülmektedir (79, 80). Her ne kadar risk faktörlerinde azalma olsa dahi bronşiektazi de halen önemli bir göğüs hastalıkları problemi olmaya devam etmektedir.

Havayolu hastalıkları son dönemlerde inflamatuvar hastalıklar olarak düşünülmektedir. Havayolu inflamasyonu ile giden hastalıklarda ilk akla gelen bronşial astımdır. Ancak son çalışmalar ile KOAH ve bronşiektazinin de inflamatuvar havayolu hastalıkları olduğu belirlenmiştir ve havayolu inflamasyonu derecesi ile hastaların prognozunun direkt korelasyon gösterdiği saptanmıştır (10, 12, 16, 45). Bronşiektazide immun yanıt pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar medyatörler arasındaki kompleks denge sonucu oluşmaktadır. Kolonizasyon lokal inflamasyonu tetiklediği ve hastalığın gidişatı değiştirdiği için önemlidir (10, 13). Bu çalışmada lokal inflamasyon ile giden bronşiektazide sistemik inflamasyon varlığını ve sistemik inflamasyon ile kolonizasyon ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda bronşiektazi grubunda sigara içmeyen kadın hastaların çoğunlukta olduğu görüldü. Bu bulgu literatürde daha önce yapılan bir çok bronşiektazi çalışması ile benzerdir (5, 7, 25, 30). Cinsiyet dağılım farkının sebebi net olarak bilinmese de kadın cinsiyetin bronşiektazi gelişimi açısından predispoze edici bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (5). Bu çalışmada da kadın ve erkek hastalar değerlendirildiğinde yaş, VKİ, semptom ve tanı süresi, YRBT'deki yaygınlık ve alınan tedaviler açısından fark olmadığı ancak sigara içmemelerine rağmen kadınlarda astım benzeri semptomların daha fazla bildirilmiş olduğu saptanmıştır. Bu durum kadın hastaların bronşiektaziden semptomatik olarak daha fazla etkileniyor olmaları, lokal inflamasyon ve hasarın daha fazla olması ya da altta yatan bronş hiperreaktivitesinin daha belirgin olması ile açıklanabilir.

Çalışmada etyolojik değerlendirme ile %50 hastada altta yatan sebep bulunmuştur ve bu sonuç literatürde daha önce bildirilen değerler ile uyumludur (4, 5). Tüm hastaların öyküleri detaylı bir biçimde değerlendirilmiştir ancak geçirilmiş infeksiyon ve tüberküloz hikayesi hastaların hatırlama düzeyleri ile sınırlıdır. Aynı zamanda erişkin dönemde bronşiektazi tanısı alan hastalarda sadece ter testi, Ig ve α_1 -antitripsin seviyeleri dışında ek değerlendirme yapılamamıştır. Her ne kadar diğer konjenital hastalıklar açısından değerlendirme (siliyer diskinezi, nötrofil fonksiyon defektleri) yapılması gerekiyor olsa da, bu tip hastalıkların erişkin dönemde ortaya çıkma sıklığının çok düşük olduğu bilinmektedir (5).

Astım ve bronşiektazi birlikteliği literatürde %10 olarak bildirilmiştir ancak bronş hiperreaktivitesi görüme sıklığı %40'a kadar çıkabilir (3, 26, 27). Yapılan çalışmalarda astımı olan hastaların YRBT değerlendirmesinde kontrol gruplarına göre belirgin derecede daha fazla bronşial dilatasyon saptanmıştır (81). Bronşial dilatasyon şiddeti ile hava akımı limitasyon derecesi arasında bir korelasyon saptanmasa da, hastaların semptomları ile korele olduğu görülmüştür. Ancak bu durumun patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamamıştır. Bronşial dilatasyonun astımda meydana gelen ağır havayolu inflamasyonu ve matris metalloproteinaz (MMP) salınımına sekonder olabileceği öne sürülmüştür. Bronşiektazide de havayollarında MMP artışı olduğu saptanmış ve MMP seviyesi ile hastalığın şiddeti ilişkili bulunmuştur (82). Astımda bronşial dilatasyon, bronşiektazide bronş hiperreaktivitesi olabilir ya da iki hastalık bir arada seyredebilir. Yapılan bir çalışmada çocuk bronşiektazi hastaları geliş tanılarına göre değerlendirilmiş ve vakaların %49'unun astım tanısı ile refere edildikleri saptanmıştır (83). Ayrıca başka bir çalışmada uygun tedaviye rağmen kontrol edilemeyen astım ve KOAH hastaları değerlendirildiklerinde hastaların önemli bir kısmında bu hastalıklara ek olarak bronşiektazi olduğu saptanmıştır (84-86). Bu çalışmada kadın hastalarda, astım benzeri semptomlar ve bronkodilatör testi pozitifliği oranları yüksek saptanmıştır; semptom ve reversibilite testi pozitifliği ile astım tanısı konulacak olursa %16 hastada bronşiektazi ile birlikte astım mevcuttur. Bronşiektazi ve astım birlikteliği olan hastalar ABPA açısından değerlendirmiş ancak hiçbir hastada tanı

kriterleri (astım, santral bronşiektazi, IgE yüksekliği, eosinofili, aspergillus deri testi pozitifliği ve serum aspergillus presipitin antikor pozitifliği) karşılanmamıştır. Sonuç olarak bronşiektazi ve astım ABPA tanısı dışında da birlikte seyredebilir; klinisyenler bu açıdan dikkat etmelidir.

Daha önceki çalışmalarda balgamın inflamasyonu ve kolonizasyonu değerlendirmek için da fiberoptik bronkoskop ile alınan korumalı fırça örnekleme, BAL ve mukozal forseps biopsi kadar etkin, değerli bir non-invaziv yöntem olduğu saptanmıştır (87). Yeşil renkli balgamın yüksek bakteri yükünü göstermede sensitivitesi %94.4, spesifitesi %77 olarak belirlenmiştir (40, 88). Ancak bazen kolonizasyon olsa dahi balgamda bakteri izolasyonu mümkün olmayabilir. Bu çalışmada hastaların %24'ü çalışma süresi boyunca uygun balgam örneği verememiştir. Her ne kadar bronşiektazide balgam çıkarma önemli bir tanısal semptom olsa da bazı hastalarda izlenmemektedir ve kuru (dry) bronşiektazi şeklinde tanımlanmaktadır (89). Bu hastalarda balgam kültürü çalışması yapılamadığı için kolonizasyon ile ilgili bir tahmin yürütmek mümkün değildir. Ancak diğer hastalar değerlendirildiğinde balgamda izole edilen en sık patojenler (*P. aeruginosa* ve *H. influenzae*) daha önceki literatür bilgileri ile koreledir (4, 12, 22).

Belirli mikroorganizmalar ile kolonize olan hastaların neden daha kötü seyrettiği tartışmalıdır. Daha önceki çalışmalarda balgam kültüründe potansiyel patojenik mikroorganizma izolasyonu ile solunum fonksiyon kaybı ilişkili saptanmıştır (29, 54, 56, 87). Ancak kolonizasyon nedeni ile ortaya çıkan inflamasyonun solunum fonksiyonlarını kötüleştirdiği ya da zaten solunum fonksiyonları bozuk olan bronşiektazi hastalarında kolonizasyon geliştiği tartışmalıdır. *P. aeruginosa* ile kolonizasyon semptomların süresi ve akciğer fonksiyonlarının bozulması, hastaneye yatış sıklığı ile direkt ilişkilidir. İleri derecede bronşiektazisi olan ve solunum fonksiyonlarında obstrüksiyonu bulunan hastalarda çoğunlukla *P. aeruginosa* saptanmaktadır. Bu çalışmada *P. aeruginosa* üremesi sekiz kadın hastada saptanmıştır. Bu hastalar diğer hastalar ile karşılaştırıldığında her ne kadar semptom ile takip süreleri benzer olsa da, yaklaşık 15

yıl daha yaşlı ve bronşiektazi tutulumunun daha fazla olduğu görülmüştür. Solunum fonksiyonları değerlendirildiğinde FEV1 ve FVC değerleri daha kötü olmasına rağmen FEV1/FVC oranının korunmuş olduğu saptanmıştır. Bu sonuç *P. aeruginosa* üremesi olan hastaların daha şiddetli hastalıkları olmasına ve muhtemelen semptomlarının daha erken dönemde başlamış olmasına rağmen kadın olmaları nedeni ile daha geç sağlık kuruluşlarına başvuruyor olmaları ile açıklanabilir. Hastaların almakta oldukları tedaviler değerlendirildiğinde bu hastaların hepsinin SFT'de obstrüksiyon ve reversibilite testine pozitif yanıt olmasa da inhale kortikosteroid tedavisi altında oldukları görülmüştür. Daha önceden literatürde *P. aeruginosa* üremesi olan ancak SFT'de obstrüksiyon bulgusu saptanmayan bronşiektazi hastalarında inhale kortikosteroid tedavisinin 24 saatlik balgam miktarını ve alevlenme sıklığını azalttığı rapor edilmiştir (53). Bu hastalardaki kronik infeksiyonun uzun dönem antibiotik tedavisine yanıt verme ihtimalinin düşük olduğu, anti-inflamatuar tedaviden ise fayda görebilecekleri öne sürülmüştür. Muhtemelen bizim hastalarımızda da inhale kortikosteroid tedavisine subjektif yanıt olması nedeni ile devam edilmektedir.

Her ne kadar astım, KOAH ve bronşiektazi inflamatuvar havayolu hastalıkları sayılsa da, inhale kortikosteroidlerin sadece astımda klinik yarar sağladıkları kanıtlanmıştır (79, 80). KOAH'ta progresyonu değiştirmemesine rağmen ileri evre ve sık atak öyküsü olanlarda önerilmekte; bu tedavi ile semptomların gerilediği, doktor ziyaretlerinin azaldığı ve bronş hiperreaktivitesinin azaldığı öne sürülmektedir. Bronşiektazi hastalarında yapılan 1 yıllık plasebo kontrollü randomize bir çalışmada inhale kortikosteroid tedavisinin solunum fonksiyonları ve alevlenme sıklığı üzerine etkili olmadığı ancak öksürük ve balgam hacmi gibi subjektif yakınmaları anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (53). Bir çalışmada bronşiektazi hastaları havaakımı limitasyonu varlığına göre iki ana gruba ayrılmış ve bu hastaların kullanmakta oldukları bronkodilatör tedavi oranlarının birbirine benzer olduğu saptanmıştır (90). Bunun açıklaması olarak yazarlar her ne kadar hastalarda havayolu obstrüksiyonu bulgusu olmasa da hastaların bu tedaviden subjektif olarak fayda sağladıkları şeklinde görüşlerini bildirmişlerdir. Altı haftalık inhale beklametazon tedavisi ile 24 saatlik balgam

miktarında azalma, PEF ve FEV1 değerlerinde düzelme olduğu görülmüştür (91). Bir başka vaka raporunda idiopatik bilateral bronşiektazisi olan hastada inhale steroid tedavisi ile balgam miktarının ve bronşiektatik akciğer alanının azaldığı saptanmıştır (92). Yapılan çalışmalarda bronşiektazi hastalarından alınan forseps biopsilerde total beyaz küre, CD4+ T hücre, nötrofil, makrofaj ve IL8+ hücrelerin kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı görülmüştür (13). İn hale kortikosteroid tedavisi alan ve almayan hasta grupları karşılaştırıldığında T hücre infiltrasyonunda (özellikle CD4+ hücreler) azalma olduğu saptanmıştır; bu sonuç bronşiektazinin postinfeksiyöz stabil bir durumdan daha çok aktif inflamasyonun devam ettiği progresif bir hastalık olabileceği sorusunu gündeme getirmiştir. Bu çalışmada bronşiektazi hastaları değerlendirildiğinde SFT'de obstrüksiyonu olmasa da hastaların yaklaşık %60'ının bronkodilatör ve/veya anti-inflamatuar tedavi almakta oldukları görüldü. Bu yüksek tedavi oranı hastaların subjektif yanıtı ve klinisyenlerin bronşiektazi hastalarında önerebilecekleri alternatif tedavi olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada bronşiektazi ve kontrol grubu genel olarak akut inflamatuvar yanıt varlığı açısından serum beyaz küre sayımı, ESH, CRP ve fibrinojen plazma düzeyleri ile değerlendirildi ancak her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Aynı zamanda serum IL-6, IL-8, TNF- α ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç birkaç şekilde yorumlanabilir: Birincisi hastaların bir çoğunun bronşiektazi şiddetinin hafif derecede (1-3 lob tutulumu) olması nedeni ile fark saptanamamış olabilir. İkincisi hastaların yaygın bronşiektazisi ya da potansiyel patojenik mikroorganizmalar ile kolonizasyonu olsa dahi inflamasyon lokal olarak devam etmektedir, sistemik inflamasyon mevcut değildir. Üçüncüsü serum örnekleri alındığı sırada hastaların %52'sinin inhale kortikosteroid tedavisi altında olmaları sistemik bir etki yaratmış olabilir. Daha önceden yapılan çalışmalarda steroid tedavisi ile lokal inflamasyonun gerilediği ispat edilmiştir ancak bu ilaçların sistemik inflamasyon üzerine etkisi tartışmalıdır. Dördüncü olarak çalışmaya alınan hasta sayısı sistemik inflamasyonu göstermek açısından güç olarak yetersiz olabilir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri hasta grubunda havayolu inflamasyonunu direkt

gösterecek örneklerinin çalışılmamış olmasıdır. Eğer aynı hasta grubunda lokal inflamasyon gösterilebilmiş olsaydı, sistemik inflamasyonun olmadığı sonucu daha kesinlik kazanabilirdi.

Bu çalışmada gruplar mümkün olduğu kadarı ile VKİ eşleştirilmiş kişilerden oluşturuldu ve her iki grupta leptin seviyeleri VKİ ile korele izlendi; her iki grupta da VKİ değerleri arasında fark yokken, kadınlardaki serum leptin seviyesi belirgin yüksek saptandı. Bu farkın kültür pozitifliği, sigara içme hikayesi, kadınlarda astım benzeri semptomların ve bronkodilatör yanıtın daha fazla olması gibi nedenlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığının saptanması amacıyla çok değişkenli analiz yapılmış ve kadınlarda tüm bu etkenlerden bağımsız bir şekilde leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu literatür bilgileri ile uyuşmaktadır (93).

Bronşiektazi hastaları kültür sonuçlarına göre alt gruplara bölündüklerinde patojenik mikroorganizma izolasyonu olan hastaların fibrinojen ve CRP seviyelerinin yüksek olduğu saptandı. CRP, inflamasyon ya da doku hasarında hepatositlerde salgılanan ve sistemik inflamasyon yükünü gösteren bir akut faz proteindir ve salgılanmasını tetikleyen en önemli sitokin IL-6'dır (61, 94). Wilson ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada bronşiektazide CRP ve ESH yüksekliği yaklaşık hastaların %30'unda saptanmış ancak kültür üremeleri ile bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (95). KOAH hastalarında yapılan çalışmalarda hem stabil durumda hem de alevlenme dönemlerinde CRP düzeylerinin yüksek olduğu ve serum seviyesinin sistemik inflamasyonu gösterebileceği belirtilmiştir (96). Ayrıca bu hastalarda kan oksijen parsiyel basıncı, 6 dakika yürüme testi, SFT değerleri, hasteneye yatış ve mortalite ile serum CRP düzeyi ilişkili saptanmıştır (94). KOAH hastalarında aynı zamanda solunum fonksiyonları ile serum fibrinojen düzeyinin korele olduğu bildirilmiştir (97). İngilizce literatür tarandığında stabil bronşiektazi hastalarında kolonizasyon ve serum CRP, fibrinojen seviyeleri ile ilgili bir makale bulunamamıştır ve bu çalışmada CRP salınımını tetikleyen en önemli sitokin IL-6 da dahil olmak üzere diğer sistemik belirleyiciler yüksek saptanmamıştır. Literatürde serum CRP ve IL-6 düzeylerinde bazen uyumsuzluk

olabileceği bildirilmiştir ancak bu çalışmada yüksek sensitif CRP (highly sensitive CRP) çalışılmadığı için bu sonuç uyumsuzluk olarak kabul edilememektedir (98). Bu hasta grubundaki CRP ve fibrinojen yüksekliği diğer sebeplerden de (hastaların daha yaşlı olması, hastalığın yaygınlığının daha fazla olması, kor pulmonale varlığı gibi) kaynaklanabilir. Ancak tüm bu değerlendirmelere rağmen kolonizasyonu olan hastalardaki CRP ve fibrinojen artışı sistemik inflamasyonun erken dönem işareti olabilir, bu bulgunun ileri çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekir.

KOAH hastalarında TNF- α yüksekliği leptinden bağımsız olarak bulunmuştur (73). Bu nedenle her ne kadar leptin ve TNF- α inflamatuvar süreçte bir arada değerlendirilse de, her iki sitokin sisteminin işleyiş açısından farklı olduğu düşünülmektedir. TNF- α 'ın KOAH'ta artmasına sebep gösterilen iki önemli hipotez vardır: Birincisi sadece inflamasyona bağlı olarak değil hipoksiye bağlı olarak TNF- α salgılanmasının artmasıdır; ikincisi ise hastalar bireysel değerlendirildiklerinde serum ve havayolundaki TNF- α seviyelerinin farklı olması nedeni ile TNF- α 'ın akciğer hastalıklarında sadece akciğerden salgılandığı öne sürülmektedir. Her ne kadar bronşiektazide balgamda TNF- α yükselmiş olsa da, bu çalışmada ağır olgularda dahi serum seviyesinde artış saptanmamıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda TNF- α artışı kalp yetmezliğinde de saptanmış ve KOAH'taki TNF- α artışının kaynağı olarak hastalarda gelişen sağ kalp yetmezliğinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada hasta grubunda bronşiektazi nedeni ile kor pulmonale gelişmiş olan hastalarda dahi TNF- α artışı olmadığı izlendi. Bu sonuçlar gözönüne alındığında bronşiektazide serum TNF- α düzeyinin artmadığı düşünülmektedir.

KOAH'ta yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyinin VKİ ile korele olduğu ancak kontrol gruplarına ile karşılaştırıldığında seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu; alevlenme dönemlerinde ise serum leptin seviyesinin belirgin arttığı saptanmıştır (74, 75). KOAH'ta lokal olarak havayollarında leptinin arttığı gösterilmiştir ve aynı hasta grubunda serum leptin seviyeleri değerlendirildiğinde leptin seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (76). Bu durum akciğerdeki leptin

metabolizmasının sistemik dolaşımdan farklı olarak düzenlendiği fikrini düşündürmektedir. Bu çalışmada da bronşiektazi hastalarının serum leptin seviyesi VKİ ile korele, kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır ancak her iki grup arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonuç hastalarının serum leptin seviyesinde bronşiektazi şiddetine göre bir değişiklik olmadığını düşündürmektedir.

Bir diğer nokta kronik bronşitte olduğu gibi sistemik inflamasyonun sadece alevlenme döneminde belirgin olduğu ihtimalidir. KOAH hastalarında alevlenme sırasında leptinin yanı sıra balgam ve serum IL-8 ve TNF- α seviyelerinin de arttığı görülmüştür ve akut inflamasyon yanıtı olarak kabul edilmiştir (75, 99, 100). Tedavi sonrası bir grup hastada IL-8 seviyesinde düşme gözlenirken bazı hastalarda yüksekliğin devam ettiği görülmüştür. Bu hastalarda tekrar değerlendirildiklerinde IL-8 seviyesi ile havaakımı limitasyonu arasında ters korelasyon mevcut olduğu görülmüştür (42). Bronşiektazi hastalarında da alevlenme dönemlerinde balgam inflamatuvar hücre ve sitokin yükü artmaktadır, stabil dönem yerine alevlenme döneminde sistemik inflamasyon varlığı başka bir çalışma ile değerlendirilebilir.

Havayolundaki inflamasyonun değerlendirilmesi potansiyel terapi olasılıklarını gündeme getirmektedir. Kısa dönem antibiotik kullanımı ile balgam pürülansında ve miktarında azalma olmaktadır fakat bronşiektazide uzun dönem antibiotik tedavisi halen tartışmalıdır. Bronşiektazinin inflamasyonun devam ettiği bir hastalık olduğu düşünülürse uzun dönem antibiotik ya da inhale kortikosteroid tedavisinin faydalı olabileceği gündeme gelmektedir. İnfeksiyonu ve inflamasyonu azaltacak bir girişim ile inflamatuvar hücre akışı ve bu hücrelerin salgıladıkları litik enzimler ve inflamatuvar sitokinler azalacaktır, bunun sonucu olarak hastalık gidişatı olumlu yönde etkileyecektir. Ancak bu yönde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur, bu nedenle bronşiektazi hastalarına uzun dönem antibiotik ya da inhale kortikosteroid tedavisi verilmesi halen tartışmalı bir konudur (10, 29, 33).

Sonuç olarak bu çalışmada lokal havayolu inflamasyonunun devam ettiği ispatlanmış bir hastalık olan bronşiektazide sistemik inflamasyon belirleyicileri serum

seviyeleri kontrol grubu ile benzer çıkmıştır; bu nedenle bronşiektazide sistemik inflamasyona ait bir bulgu saptanmamıştır. Ancak havayolunda kolonizasyon saptanan bronşiektazi hastaları bir alt grup olarak değerlendirildiğinde bu hastaların serum CRP ve fibrinojen düzeyleri diğer bronşiektazi hastalarına göre yüksek olduğu gözlenmiştir ve bu sonucun kolonizasyonu olan hastalardaki sistemik inflamasyonun erken dönem bir bulgusu olabileceği düşünülmektedir.



SONUÇLAR:

Bu çalışma ile elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Bronşiektazi hastalarında sistemik inflamasyonu değerlendirmek amaçlı bakılmış olan kan beyaz küre sayısı, ESH, serum CRP, fibrinojen, IL-6, IL-8, TNF- α ve leptin düzeyleri kontrol grubu ile benzer saptanmıştır.
2. Hastalar balgamda izole edilen bakterilere göre alt gruplandırıldığında patojenik mikroorganizma saptanan hasta grubunun serum CRP ve fibrinojen seviyeleri diğer hasta gruplarına göre yüksek saptanmıştır. Bu sonuç erken dönem inflamasyonun bir bulgusu olabilir ancak ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cole PJ. Bronchiectasis. Ed: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ. Respiratory Medicine. Second edition, WB Saunders, London 1995: 1286-1317.
2. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Bronchiectasis and other bronchial abnormalities. Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest. Fourth edition, Philadelphia, USA 1999: 2265-2286.
3. Barker AF. Bronchiectasis. N Eng J Med 2002; 346: 1383-1393.
4. Angrill J, Agusti C, Torres A. Bronchiectasis. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 193-197.
5. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, Flower CD, Bilton D, Keogan MT. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1277-1284.
6. Edwards EA, Metcalfe R, Milne DG, Thompson J, Byrnes CA. Retrospective review of children presenting with non cystic fibrosis bronchiectasis: HRCT features and clinical relationships. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 87-93.
7. Lee JH, Kim YK, Kwag HJ, Chang JH. Relationships between high-resolution computed tomography, lung function and bacteriology in stable bronchiectasis. J Korean Med Sci 2004; 19: 62-68.
8. Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, Gerend I, Fick R. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. AJR 1999; 173: 53-58.

9. Smith IE, Flower CD. Review article: imaging in bronchiectasis. *Br J Radiol* 1996; 823: 589-593.
10. Tsang KWT, Ho PL, Lam WK, Ip WKL, Chan KN, Ho CS, Ooi CCG, Yeun KY. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 723-727.
11. Cole PJ. Inflammation: a two edged-sword- The model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis* 1986; 147 (Suppl) 6: 6-15.
12. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Filella X, Elena AR, de la Bellacasa JP, Xaubet A, Torres A. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1628-1632.
13. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brein F, Wathen CG, Kay AB, Durham SR. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; 53: 685-691.
14. Tsang KW, Chan K, Ho P, Zheng L, Ooi GC, Ho JCM, Lam W. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest* 2000; 117: 420-426.
15. Frieri M. Inflammatory issues in allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 163-169.
16. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.

17. Munro NC, Han LY, Currie DC, Strickland B, Cole PJ. Radiologic evidence of progression of bronchiectasis. *Respir Med.* 1992; 86: 397-401.
18. Ellis DA, Thornley PE, Wightman AJ, Walker M, Chalmers J, Crofton JW. Present outlook of bronchiectasis: clinical and social study and review of factors affecting prognosis. *Thorax* 1981; 36: 659-664.
19. Currie DJ, Cooke JC, Morgan AD, Kerr IH, Delany D, Strickland B, Cole PJ. Interpretation of bronchograms and chest radiographs in patients with chronic sputum production. *Thorax* 1987; 42: 278-284.
20. Wynn-Williams N. Bronchiectasis: a study centred in Bedford and its environs. *BMJ* 1953; 1: 1194-1199.
21. Säynäjäkangas O, Keistien T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respir Med* 1997; 91: 395-398.
22. Tsang KWT, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 691-702.
23. Chang AB, Grimwood K, Mulholland EK, Torzillo PJ. Bronchiectasis in indigenous children in remote Australian communities. *MJA* 2002; 177: 200-204.
24. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis. *Chest* 1995; 108: 955-961.

25. Palwatwichai A, Chaoprasong C, Vattanathum A, Wongs A, Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiological characterization of bronchiectasis in Thai patients. *Respirology* 2002; 7: 63-66.
26. Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. *Thorax* 1989; 44: 948-951.
27. Ip MS, So SY, Lam WK, Yam L, Liomg E. High prevalence of asthma in atients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J* 1992; 5: 418-423.
28. O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2002; 96: 686-692.
29. Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sachez P, Soler-Cataluna JJ. Quality of life determants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739-745.
30. Currie D. Differential diagnosis of cystic bronchiectasis. www.cysticfibrosismedicine.com.
31. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005; 127: 1420-1426.
32. Evans DJ, Greenstone M. Long-term antibiotics in the management of non-CF bronchiectasis-do they improve outcome? *Respir Med* 2003; 97: 851-858.
33. Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronhiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD0001392.

34. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with pseudomonas aeruginosa. *Chest* 2001; 120: 114s-117s.
35. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, Wilson R, Hansell DM. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2002; 20: 581-587.
36. Dupont M, Gacouin A, Lena H, Lavoue S, Brinchault G, Delaval P, Thomas R. Survival of patients with bronchiectasis after first ICU stay for respiratory failure *Chest* 2004; 125: 1815-1820.
37. Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1996; 9: 1913-1922.
38. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J* 1996; 9: 1523-1530.
39. Wood LG, Garg ML, Simpson JL, Mori TA, Croft KD, Wark PA, Gibson PG. Induced sputum 8-isoprostane concentrations in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 426-430.
40. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 73-80.
41. Osika E, Cavaillon JM, Chadelat K, Boule M, Fitting C, Tourner G, Clement A. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 339-346.

42. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Akihiro F, Tokuyama T, Tsukaguchi K, Narita N. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112: 505-510.
43. Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001; 56: 36-41.
44. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, MacNee W. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60: 293-300.
45. Donaldson GC, Seamungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR, MacCallum PK, Wedzicha JA. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995-2004.
46. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinically stable COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 685-691.
47. Soler N, Ewig S, Torres A, Filella X, Gonzalez J, Zaubet A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015-1022.
48. Gompertz S, O'Brein C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17:1112-1119.
49. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Xaubet A, Gonzalez J, Agusti C, Soler N. Bacterial colonization of distal airways in healthy

- subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137-1144.
50. Middleton AM, Dowling RP, Mitchell JL, Watanabe S, Rutman A, Pritchard K, Tillotson G, Hill SL, Wilson R. *Haemophilus parainfluenzae* infection of respiratory mucosa. *Respir Med.* 2003; 97: 375-381.
51. Mitchell JL, Hill SL. Immune response to *Haemophilus parainfluenzae* in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 25-30.
52. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brein C, Unsal I, Stockley RA. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 680-685.
53. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Oai GC, Ho JC, Mak J, Tipoe GL, Ko C, Yan C, Lam WK, Chan-Yeung M. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005; 60: 239-243.
54. Ho PL, Chang KN, Ip MSM, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, Tsang KWT. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998; 114: 1594-1598.
55. Nagaki M, Shimura S, Tanno Y, Ishibashi T, Sasaki H, Takishima T. Role of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in the development of bronchiectasis. *Chest* 1992; 102: 1464-1469.
56. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9: 1601-1604.

57. Mak JCW, Ho SP, Leung RYH, Ho PL, Ooi C, Tipoe GL, Yan C, Ip MSM, Lam WK, Tsang KW. Elevated levels of transforming growth factor- β_1 in serum of patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005; 99: 1223-1228.
58. Takano Y, Sakamoto O, Suga M, Suda T, Ando M. Elevated levels of macrophage-stimulating protein in induced sputum of patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2000; 94: 784-790.
59. Zheng L, Shum IH, Tipoe GL, Leung R, Lam KW, Ooi GC, Tsang KW. Macrophages, neutrophils and tumour necrosis factor- α in bronchiectatic airways in vivo. *Respir Med* 2001; 95: 792-798.
60. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Ho JCM, Shum I, Ooi GC, Leung R, Tsang KWT. Endothelin-1 in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 2000; 16: 146-149.
61. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18: 428-432.
62. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 34, 50s-59s.
63. Ho JC, Tipoe Gi, Zheng L, Leung TM, Tsang KW, Shum DKY, Lau CS, Mak JCW, Lam WK, Ip MSM. In vitro study of regulation of IL-6 in bronchiectasis. *Respir Med* 2004; 98:334-341.
64. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz NM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1995; 8:1451-1457.

65. Hill A, Gompertz S, Stockley R. Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 970-977.
66. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109: 288-295.
67. Remick GD. Interleukin 8. *Crit Care Med* 2005; 33: 466-467.
68. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin 8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: 566-577.
69. Özol D, Aysan T, Solak ZA, Moğulkoç N, Veral A, Sebik F. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir Med* 2005; 99: 1494-1500.
70. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
71. Bergen HT, Cherlet TC, Manuel P, Scott JE. Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 71-77.
72. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori N. Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol* 1999; 365: 273-279.
73. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1215-1219.

74. Schols AMWJ, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WHM, Wouters EFM. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1220-1226.
75. Creutzberg EC, Wouters EFM, Vanderhoven-Augustin IML, Dentener MA, Schols AMWJ. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1239-1245.
76. Broekhuizen R, Vernooij JHJ, Schols AMWJ, Dentener MA, Wouters EFM. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med* 2005; 99: 70-74.
77. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
78. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.
79. Global initiative for asthma www.ginasthma.com.
80. Global initiative for chronic obstructive lung disease www.copdgold.com.

81. Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K, Mishima M. Bronchial dilatation in asthma relation to clinical and sputum indices. *Chest* 2004; 125: 1352-1358.
82. Sepper R, Kontinen YT, Ding Y, Takagi M, Sorsa T. Human neutrophil collagenase (MMP-8) identified in bronchiectasis BAL fluid, correlates with the severity of disease. *Chest* 1995; 107: 1641-1647.
83. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59:324-327.
84. O'Brein CO, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterization of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635-642.
85. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, Gamble J. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of systemic evaluation protocol. *Thorax* 2003; 58: 561-566.
86. Patel IS, Vhalos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, Reznik RH, Wedzicga JA. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-407.
87. Angrill J, Agustí C, de Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, Xaubet A, Rosriguez-Rosin R. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15-19.

88. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum color: correlation with airways inflammation. *Thorax*; 2001; 56: 366-372.
89. Demir AU. Diğer obstrüktif akciğer hastalıkları. Hacettepe iç hastalıkları kitabı. Ed: Prof. Dr. Ünal Yasavul, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara 2003: 82-86.
90. O'Neill B, Bradley JM, Macmahon J, Elborn S. Subjective benefit of inhaled therapies in patients with bronchiectasis: a questionnaire study. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 441-443.
91. Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992; 86: 121-124.
92. Tsang KW, Lam WK, Sun J, Ooi GC. Regression of bilateral bronchiectasis with inhaled steroid therapy. *Respirology* 2002; 7: 77-81.
93. Woods SC, Gotoh K, Clegg DJ. Gender differences in the control of energy homeostasis. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1175-1180.
94. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, de Fuentes MM, de Garcini AM, Aguirre-Jamie A, Celi BR, Casanova C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; Epub ahead of print.
95. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, Wilson R. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998; 12: 820-824.

96. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celi BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23-28.
97. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard G. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1008-1011.
98. Czarkowska-Paczek B, Bartłomiejczyk I, Gabrys T, Przybylski J, Nowak M, Paczek L. Lack of relationship between interleukin-6 and CRP levels in healthy male athletes. *Immunol Lett* 2005; 99: 136-140.
99. Gerritsen WBM, Asin J, Zanen P, van den Bosch JMM, Haas FJLM. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*; 2005; 99: 84-90.
100. Hacievliyagil SS, Günen H, Mutlu LC, Karabulut AB, Temel İ. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; epub ahead of print.

EKLER**Ek 1. Hacettepe Üniversitesi Biokimya Laboratuvarı normal referans aralıkları**

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| • Tam kan beyaz küre sayımı | 3.6-10.0x10 ³ /uL |
| • Eritrosit sedimentasyon hızı | 0-20 mm/saat |
| • C- reaktif protein | 0-0.8 mg/dl |
| • Fibrinojen | 144-430 mg/dl |
| • α ₁ -antitripsin | 88-174 mg/dl |
| • İmmunoglobulin A | 68-378 mg/dl |
| • İmmunoglobulin G | 700-1600 mg/dl |
| • İmmunoglobulin M | 40-230 mg/dl |
| • İmmunoglobulin E | 1.2-87 mg/dl |

Ek 2. Deri prick testi paneli

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| • Dermatophagoides pteronyssinus | • Köpek |
| • Phleum pratense | • At |
| • Olea europa | • Alternaria alternata |
| • Artemisia vulgaris | • Cladosporum herbarum |
| • Parietaria officinalis | • Aspergillus fumigatus |
| • Corylus avellana | • Lateks |
| • Betula verrucosa | • Apis mellifera |
| • Kedi | • Vesputa species |