

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**OSTEOPOROZ VE BRONŞEKTAZİ TANILI HASTALARDA RESEPTÖR
AKTİVATÖR NÜKLEER KAPPA B LİGAND (RANKL) VE
OSTEOPROTEGERİN (OPG) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KEMAL GÜLEÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**OSTEOPOROZ VE BRONŞEKTAZİ TANILI HASTALARDA RESEPTÖR
AKTİVATÖR NÜKLEER KAPPA B LİGAND (RANKL) VE
OSTEOPROTEGERİN (OPG) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KEMAL GÜLEÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SEVGİ PEKCAN

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan hocam Sayın Prof. Dr. Sevgi Pekcan'a,

Yetişmemde emeği olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezim süresince yardımlarını eksik etmeyen hocam Sevil Kurban'a ve arkadaşım Murat Alışık'a,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, pek çok şey paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen eşim Büşra Güleç'e, annem Nevin Güleç'e, ablalarım Özlem Uygun, Banu Atak ve Öznur Şen'e,

Yakın zamanda aramızdan ayrılan ve kişiliğiyle ailemize örnek olan babam Şazi Güleç'e,

Ailemize yeni katılan ve bütün sıkıntılara katlanmamı sağlayan oğlum Yiğit Kerem Güleç'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kemal Güleç

Ocak 2017

ÖZET

OSTEOPOROZ VE BRONŞEKTAZİ TANILI HASTALARDA RESEPTÖR AKTİVATÖR NÜKLEER KAPPA B LİGAND (RANKL) VE OSTEOPROTEGERİN (OPG) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. KEMAL GÜLEÇ

UZMANLIK TEZİ, 2017

Çalışmamıza Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran DEXA ile osteoporozu olduğu tespit edilen, 5 yaş-18 yaş arası 30 nonkistik fibrozis bronşektazi hastası dahil edildi. Çalışmamızda bu hastalarda gelişen osteoporozun moleküler düzeydeki sebeplerini anlayarak; RANKL, OPG düzeylerinin osteoporozun erken dönemde tanınmasında ve takibinde marker olarak kullanılmasını ve tedavisinde RANKL inhibitörlerinin kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda; RANKL, OPG, bALP, OST, NTX, Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini, spot idrar Ca/Cr düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda DEXA ve QUS, kontrol grubunda sadece QUS ile KMD değerleri tespit edildi. Hasta grubuna sağ el bilek grafisi ile kemik yaşı tayini yapıldı.

Hasta grubunun %56,6'sı (n:17) erkek, %43,4'ü (n:13)'ü kız ve ortalama yaşları 13,3±3,8 (5-18) yılıdır. Kontrol grubundaki 40 hastanın %35'i (n:14) erkek, %65'i (n:26) kız ve ortalama yaşları 11,8±3,5 (5-17) yılıdır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubu arasında RANKL, OPG, RANKL/OPG oranları, bALP, OST, NTX değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Serum Ca ortanca değeri hasta grubunda 9,51(IQC: 0,74) kontrol grubunda 9,75(IQC:0,47) olarak bulunmuştur, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). İmmün yetmezlik alt grubunda serum Ca seviyeleri PSD alt grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırası ile $p=0,014$ ve $p=0,001$). Çalışmamızda spot idrar Ca/Cr oranının ortanca değeri hasta grubunda 0,074 (IQC:0,092), kontrol grubunda 0,029 (IQC:2)

olarak bulunmuştur, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,012$). PSD alt grubunda spot idrar Ca/Cr oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Hasta grubunda QUS z skorları ile DEXA z skorları arasında kuvvetli pozitif korelasyon elde edilmiştir ($p=0,008$). Hasta grubunda kemik yapım yıkım markerları arasında pozitif ve negatif birçok korelasyon tespit edilmiştir, bu durum bronşektazili hastalarda kemik turnoverının yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında gelişen osteoporozun patogenezinde rol alan belirteçleri arasında birçok ilişki saptadık. Nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında RANK/RANKL/OPG sisteminin rolünün daha iyi anlaşılması için daha geniş serilerde çalışmalar yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Nonkistik fibrozis bronşektazi, osteoporoz, RANKL, OPG

ABSTRACT

EVALUATION OF RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR KAPPA B LIGAND (RANKL) AND OSTEOPROTEGERIN (OPG) LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BRONCHIECTASIS AND OSTEOPOROSIS

DR. KEMAL GÜLEÇ

DOCTORAL THESIS, 2017

30 noncystic fibrosis bronchiectasis patients between 5 and 18 years of age who were diagnosed as osteoporosis with DEXA and applied to the Pediatrics Chest Diseases Department of Meram Medical Faculty of Necmettin Erbakan University between June 2015 and June 2016 were included in our study. In our study we aimed to understand the causes of osteoporosis at molecular levels and to investigate the usefulness of RANKL and OPG levels as markers in early diagnosis and follow-up of osteoporosis, RANKL inhibitors in the treatment of osteoporosis.

In the patient group and control group consisting of healthy volunteers; RANKL, OPG, bALP, OST, NTX, Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamines and spot urine Ca / Cr levels were compared. BMD values were determined by DEXA and QUS in the patient group and only QUS in the control group. Bone age was determined with right hand ankle graphy in the patient group.

In the patient group 56.6% (n: 17) were male, 43.4% (n: 13) were female and their mean age was 13.3 ± 3.8 (5-18) years. in the control group, 35% (n: 14) were male, 65% (n: 26) were female and their mean age was 11.8 ± 3.5 (5-17) years. There was no significant difference in age and gender between patient and control groups ($p > 0.05$).

There was no statistically significant difference between RANKL, OPG, RANKL/OPG ratios, BALP, OST, NTX values between the patient and control group ($p > 0.05$). The median serum Ca level was 9.51 (IQC: 0.74) in the patient group and 9.75 (IQC: 0.47) in the control group, there was a statistically significant difference between them ($p = 0.003$). Serum Ca levels were significantly lower in the immunodeficiency subgroup than in

the PSD subgroup and the control group ($p = 0.014$ and $p = 0.001$, respectively). In our study, the median value of spot urinary Ca/Cr ratio was 0.074 (IQC: 0,092) in the patient group and 0.029 (IQC: 2) in the control group, with a statistically significant difference between them ($p = 0.012$). Spot urine Ca/Cr ratios in PSD subgroup were significantly higher than the control group ($p = 0.019$). There was a strong positive correlation between QUS z scores and DEXA z scores in the patient group ($p = 0.008$). In the patient group, many positive and negative correlations were found between markers of bone destruction and formation, suggesting that bone turnover is high in bronchiectasis patients.

In conclusion, in our study, we found many relationships among the markers involved in the pathogenesis of osteoporosis in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. We think that it is appropriate to study in larger series to understand better the role of the RANK / RANKL / OPG system in noncystic fibrosis bronchiectasis patients.

Key words: Noncystic fibrosis bronchiectasis, osteoporosis, RANKL, OPG

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xii
EKLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bronşektazi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Sınıflandırma.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.5. Çocukluk Çağında Görülen Bronşektazi Nedenleri.....	8
2.1.6. Patogenez.....	13
2.1.7. Tanı ve Tanı Testleri.....	17
2.1.7.1. Hikâye.....	17
2.1.7.2. Radyolojik Bulgular.....	17
2.1.7.3. Laboratuvar testleri.....	19
2.1.7.3.1. Serolojik testler.....	19
2.1.7.3.2. Balgam kültürleri.....	19
2.1.7.3.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	19
2.1.7.3.4. Bronkoskopi.....	20
2.1.7.3.5. Diğer tetkikler.....	20
2.1.8. Tedavi.....	21
2.1.9. Prognoz.....	24
2.2. Osteoporoz.....	25
2.2.1. Normal kemiğin fizyolojisi ve fizyopatolojisi.....	25
2.2.2. Kemik yoğunluğunu ve kemik kazanım hızını etkileyen faktörler.....	27
2.2.3. Çocukluk çağında osteoporoz nedenleri.....	30
2.2.3.1. Primer nedenler.....	30
2.2.3.2. Sekonder nedenler.....	31
2.2.4. Tanı.....	34
2.2.4.1. Kemik metabolizmasının radyolojik olarak değerlendirilmesi.....	35
2.2.4.1.1. X-ray.....	35
2.2.4.1.2. Radyografik Absorbsiyometri (RA).....	36
2.2.4.1.3. Kantitatif ultrasonografi (QUS).....	36
2.2.4.1.4. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA).....	36
2.2.4.1.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi-Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi.....	38
2.2.4.2. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Göstergeleri.....	38
2.2.4.2.1. Kemik Yapım Belirteçleri.....	38
2.2.4.2.1.1. Alkalen fosfataz (ALP).....	39
2.2.4.2.1.2. Osteokalsin.....	39
2.2.4.2.1.3. Tip 1 kolajen C terminal propeptid-Tip 1 kolajen N terminal polipeptid.....	40
2.2.4.2.2. Kemik Yıkım Belirteçleri.....	40

2.2.4.2.2.1. Hidroksiprolin.....	40
2.2.4.2.2.2. Hidroksilizin glikozidler.....	40
2.2.4.2.2.3. Kolajen çapraz bağlarının idrarla atılımı (İdrar piridinyum çapraz bağları).....	40
2.2.4.2.2.4. CTX: Tip 1 kolajenin çapraz bağ C telopeptidi.....	41
2.2.4.2.2.5. NTX: Tip 1 kolajenin çapraz bağ N telopeptidi.....	41
2.2.4.2.2.6. Kemik sialoprotein.....	41
2.2.4.2.2.7. Plazma tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP5b)	41
2.2.4.2.2.8. Açlık idrar kalsiyumu	41
2.2.4.2.2.9. Kathepsin K.....	42
2.2.4.2.2.10. Osteositik proteinler.....	42
2.2.4.2.2.11. Reseptör aktivatör nükleer faktör- κ B ligand (RANKL)/Reseptör aktivatör nükleer faktör- κ B (RANK)/Osteoprotegerin(OPG) sistemi.....	42
2.2.4.2.2.11. 1. Osteoprotegerin (OPG).....	43
2.2.4.2.2.11. 2. RANKL.....	45
2.2.4.2.2.11. 3. RANK.....	46
2.2.4.2.2.11. 4. Osteoporozda RANK/RANKL/OPG' nin rolü.....	47
2.2.5. Tedavi.....	48
2.2.5.1 Genel yaklaşım.....	48
2.2.5.2. Korunma.....	49
2.2.5.3. İlaç tedavisi.....	49
2.2.5.3.1. Bifosfonatlar (BP).....	49
2.2.5.3.2. Kalsitonin.....	51
2.2.5.3.3. Anabolik Ajanlar.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3. 1. Çalışma Şekli.....	53
3.2. Numunelerin Toplanması, Saklanması ve Çalışma Metodu.....	53
3.3. Verilerin tanımlanması.....	54
3.4. İstatiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	56
5.TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	73
7. KAYNAKLAR.....	76

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Çocukluk Çağında Görülen Bronşektazi Nedenleri.....	18
Tablo 2.2. Nonkistik fibrozis bronşektazi sıklıkları.....	23
Tablo 2.3. Bronşektazi sıklıkları.....	23
Tablo 2.4. Bronşektazide semptom ve bulgular.....	28
Tablo 2.5. Bronşektazi tanısında ipuçları.....	29
Tablo 2.6. Bronşektazi etiyojisini aydınlatmada temel tetkikler.....	33
Tablo 2.7. Bronşektazi tedavisinde klinik sonuçlar.....	34
Tablo 2.8. Kemik remodellinginde sistemik ve lokal olarak etkili faktörler.....	38
Tablo 2.9. Yaşlara göre alınması önerilen kalsiyum miktarları.....	40
Tablo 2.10. Çocuk ve adolesanlarda osteoporoz nedenleri.....	44
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar ortalama değerleri.....	57
Tablo 4.2. Alt grupların karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.3. Alt grupların üçlü karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin p değerleri.....	59
Tablo 4.4. İmmün yetmezlik, PSD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	60

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Akciğer tomografisinde sakküler, silendirik ve variköz bronşektazi görünümü.....	16
Şekil 2.2. Cole'un Kısır Döngü Hipotezi.....	27
Şekil 2.3. a) RANK, b) RANKL, c) OPG 'nin şematik gösterimleri.....	56
Şekil 2.4. Proinflamatuvar sitokinlerin osteoklastlar üzerindeki etkileri.....	57
Şekil 2.5. RANK sinyal yolları.....	60
Şekil 2.6. Kemik metabolizmasında OPG/RANK/RANKL'in rolü.....	60
Şekil 2.7. Çocukluk çağında osteoporoza yaklaşım.....	64
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları	55
Şekil 4.2. Bronşektazili çocukların etiyolojik dağılımı	56
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubu RANKL ve OPG ortanca değerleri.....	57
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubunda serum Ca, Spot idrarda Ca/Cr ve QUS değerlerinin karşılaştırılması.....	59

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABPA: Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
aKMY: Alansal kemik mineral yoğunluğu
ALP: Alkale Fosfataz
bALP: Bone ALP
BMU: Bone remodelling unit
BO: Bronşiyolitis obliterans
BP: Bifosfonat
CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry
ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FEV1: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FVC: Zorlu vital kapasite
GLA: γ -karboksiglutamikasit
GÖR: Gastroözofagiyel reflü
Grb2: Growth factor receptor-bound protein 2
HSV: Herpes Simpleks Virüsü
IFN: İnterferon
IGF-1: İnsulin-like Growth Factor-1
IGFBP-3: IGF binding protein-3
IL: İnterlökin
IJO: İdiyopatik Juvenil Osteoporoz
KBT: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
KF: Kistik Fibrozis
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
LRP5: Low-density lipoprotein receptor-related protein
MAPKs: Mitogen-activated protein kinases
MHC: Major histocompatibility complex
M-CSF: Macrophage-colony stimulating factor
NTX: N-terminal telopeptid
OCIF: Osteoklastogenez inhibitör faktör
ODAR: Osteoclast or osteoclast differentiation and activation receptor
OI: Osteogenesis Imperfecta

OPG: Osteoprotegerin
OPGL: Osteoprotegerin ligand
OSCAR: Osteoclast associated immunoreceptor
P: Fosfor
PEP: Pozitif ekspiratuvar basınç
PGE₂: Prostaglandin E₂
PICP: Tip 1 kolajen C terminal propeptid
PINP: Tip 1 kolajen N terminal polipeptid
PSD: Primer Silyer Diskinezi
QUS: Kantitatif ultrasonografi
RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
RA: Radyografik Absorbsiyometri
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SP: Serebral Palsi
TGF: Transforming growth factor
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
TNFR: TNF reseptör
TRAF: TNFR ilişkili faktör
TRAIL: TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand
YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisi
ZKK: Zirve kemik kütlesi

EKLER

Ek Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde korelasyonlar

Ek Tablo 2. Hasta grubunda korelasyonlar



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşektazi bronş ağacının geri dönüşümsüz anormal dilatasyonu ve anatomik olarak bozulmasıyla karakterize durumdur (Oren 2016). Reid bronşektaziyi 1950 yılında silenderik, variköz, kistik (sakküler) olarak sınıflandırılmıştır (Barker ve Brody 2015).

Beslenme ve sanitasyon koşullarının düzelmesi, aşılama oranlarının artışı, antibiyotiklerin erken dönemde sık kullanılması gibi nedenlerle bronşektazi sıklığı azalmakla beraber gelişmekte olan ülkelerde hala ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır (Barker ve Brody 2015, Karadağ 2007). Pifferi ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada genel pediyatrik popülasyonda bronşektaziye rastlanma sıklığının 1/6000 olduğu bildirilmiştir (Pifferi ve ark 2004). Ülkemizde bronşektazi sıklığı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır (Kumbasar 2015).

Gelişmiş ülkelerde bronşektazinin en sık nedeni Kistik Fibrozis'dir (KF) (Sethi ve Batra 2000). Gençler'in NEÜ'de yaptığı tez çalışmasında etiyojide %23 enfeksiyonlar, %22 immün yetmezlikler, %13 Primer Silyer Diskinezi (PSD), %9 astım, %6 gastroözofageal reflü (GÖR), %4 KF, %3 Mekonyum Aspirasyon Sendromu, %2 bronkomalazi, %1 yabancı cisim aspirasyonu, %1 bronkopulmoner displazi tespit edilmiştir; %29 hastada etiyojisi saptanmamıştır (Gençer 2012).

KF'li ve nonkistik fibrozis bronşektazi hastaları birçok ortak özellik paylaşırlar. Kronik ve rekürren akciğer enfeksiyonları, kronik inflamasyon, kronik respiratuar asidoz, inaktivite ve akut alevlenmelerde inhale kortikosteroid kullanımı, bronşiyal hiperreaktivite ve beslenme problemleri her iki hastalık grubunun karakteristik özellikleridir (Guran ve ark 2007). KF'li ve nonkistik fibrozis bronşektazi tanılı hastalarda osteoporoz ve osteopeninin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü ve sıklığın yaşla beraber arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (Guran ve ark 2007, Conwell ve Chang 2014, Aris ve ark 2005, Bianchi ve ark 2006).

Osteoporozda tedavide primer yaklaşım osteoporozdan korunmadır. Kemik kütlelerinde puberte süresince yaklaşık %40'lık belirgin bir artış meydana gelmektedir (Gruber ve ark 2008). Günlük yeterli Ca ve D vitamini alınması, yerçekiminin hissedildiği egzersizlerin yapılması ve osteoporozu neden olan ilaçların kullanımında gerekli dikkatin gösterilmesi osteoporozdan korunmak için yapılması gerekenlerin başında gelmektedir (Chesney 2016,

Özkan ve Döneray 2006). Bifosfonatlar (BP), kalsitonin ve anabolik ajanlar tedavide kullanılabilir (Darcan ve ark 2013).

Bu çalışmaya Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran DEXA ile osteoporozu olduğu tespit edilen, 5 yaş-18 yaş arası 30 nonkistik fibrozis bronşektazi hastası dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda; RANKL, OPG, bALP, OST, NTX, Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini, spot idrar Ca/Cr düzeylerinin karşılaştırılması planlandı.

Literatürde bronşektazinin sık görüldüğü KF hastalarında, osteoporozla RANKL/OPG seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar mevcuttur. Ancak nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında osteoporoz ile RANKL/OPG düzeyleri arasında ilişkiyi araştıran yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız osteoporozu olan nonkistik fibroz bronşektazi hastalarında RANKL ve OPG seviyelerini ölçerek kontrol grubuyla karşılaştırmak ve bu parametrelerin diğer kemik yapım ve yıkım parametreleri ile ilişkisini belirlemektir. Çalışmamızda bu hastalarda gelişen osteoporozun moleküler düzeydeki sebeplerini anlayarak; RANKL, OPG düzeylerinin osteoporozun erken dönemde tanınmasında ve takibinde belirteç olarak kullanılmasını ve tedavisinde RANKL inhibitörlerinin kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşektazi

2.1.1. Tanım

Bronşektazi, bronş ağacının geri dönüşümsüz anormal dilatasyonu ve anatomik olarak bozulmasıyla karakterize durumdur (Oren 2016). Bronşektazi ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından tanımlanmış, 1846'da Hasse tarafından bronşektazi ismi verilmiştir (Dağlı 2000, Arıbaş ve Görmüş 2002).

Bronşektazi, kronik öksürük ve bol mukopürülan balgamla karakterize bir hastalıktır. Balgam üretimi sürekli olup öksürük ve ekspektorasyonun arttığı ateşli alevlenmeler ya da rekürrenslerle sonlanan sessiz periyotlar ile seyredebilir (Lichter 2008). Hastalık patogenezinde sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonları takiben bronşiyal ve peribronşiyal dokularda enflamatuvar hasar rol oynamaktadır (Boren ve ark 2008).

2.1.2. Sınıflandırma

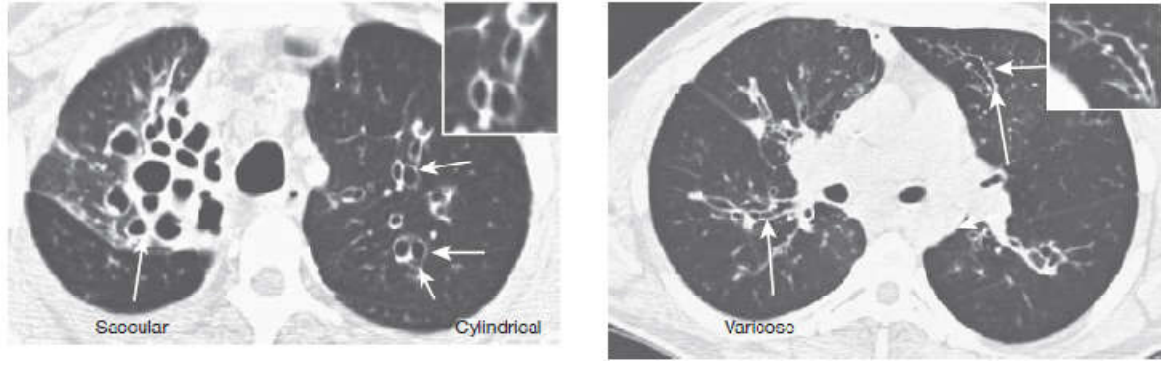
Gelişmiş ülkelerde bronşektazi kistik fibrozis'e (KF) ait nedenler ve nonkistik fibroze ait nedenler olarak sınıflandırılmıştır (Lichter 2008). En çok kullanılan sınıflama Reid'in 1950'de yaptığı anatomik sınıflama olup patolojik bulguları radyolojik bulgularla korele eden bir sınıflamadır.

a) Silendirik bronşektazi: Bronş uniform olarak genişlediğinde kullanılan bir terimdir. Bronş enine kesit çapı artmıştır yani bronş basitçe genişlemiştir, tübüler bronşektazi olarak da isimlendirilir (Barker ve Brody 2015).

b) Variköz bronşektazi: Bronşlardaki irregüler genişlemeyi ifade eder. Bronş "bulging" yaparak genişler. Bronşların bacaklarda görülen varisli damarlar gibi hem genişlemiş hem de duvarları düzensiz hale gelmiştir (Barker ve Brody 2015).

c) Kistik (sakküler) bronşektazi: Bronşlar içi püy dolu kistik yapılar halini almıştır. Bu yapılar üzüm salkımına benzer görünüm yaratabilirler (Marostica ve Fischer 2006). Dilatasyon akciğer periferine doğru artar ve bronşlar balon şeklindeki boşluklarda sonlanırlar. Sakküler bronşektazi ismi de verilir.

Bu sınıflamanın tedavi seçimi konusunda herhangi bir yönlendirici etkisi yoktur.



Şekil 2.1. Akciğer tomografisinde sakküler, silendirik ve variköz bronşektazi görünümü (Barker ve Brody 2015).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya çapında bronşektazinin prevalansının doğru tespiti mümkün değildir. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Prevalans çalışmalarının azlığı, populasyon araştırmalarında kullanılacak basit, güvenilir, non-invazif testlerin olmayışına bağlıdır (Callahan ve Redding 2002, Hansell 1998).

Beslenme ve korunma yöntemlerinin düzenlenmesi, 2 yaşına kadar anne sütünün özendirilmesi, özellikle kızamık ve boğmacaya karşı bağışıklama bilincinde artma, aşılama programlarına *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* aşılarının ilave edilmesi, antibiyotiklerin erken dönemde sık kullanımı, tüberkülozda azalma görülmesi bronşektazi prevalansında azalmaya neden olmuştur. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise bronşektazi halen büyük bir problemdir (Barker ve Brody 2015, Karadağ 2007, Marostica ve Fischer 2006, Sethi ve Batra 2000). Örneğin Alaska'da prevalans 1000'de 11 ile 20,5 arasındadır (Singleton ve ark 2000). Pifferi ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada genel pediatrik populasyonda bronşektaziye rastlanma sıklığının 1/6000 olduğu bildirilmiştir (Pifferi ve ark 2004). Weycker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Amerika'da 18-34 yaş arasında prevalansın 4.2/100.000 ve 75 yaş üzerinde 272/100.000 olduğu rapor edilmiştir. Ancak az gelişmiş ülkelerde prevalansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Weycker ve ark 2005). Türkiye'de bronşektazi sıklığı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır (Kumbasar 2015).

İngiltere'den Eastham ve arkadaşlarının yaptığı Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) ile nonkistik fibrozis bronşektazi tanısı konmuş 93 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada kadın:erkek oranı 1:2 bulunmuştur. Aynı çalışmada semptomların

başlamasıyla tanı konması arasında geçen süre de ortalama 3 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmanın kapsadığı süre içerisinde merkezlerine sevk edilen hastaların %9,6'sında bronşektazi saptamışlardır (Eastham ve ark 2004).

Bronşektazide tanımlayıcı çalışmaların eksikliğinden dolayı mortaliteyi tahmin etmek zordur. İngiltere'de tahmin edilebilen prevalansı %0,1-0,2 dir. Genel prevalans %0,2-0,5'tir ve erkeklerde daha sıktır. Gençlerde %40-42 oranında hayatın ilk 10 yılı, %60-69 oranında hayatın ilk 20 yılında görülmektedir (Babayiğit ve ark 2009).

2.1.4. Etiyoloji

Bronşektazi tanısı, YÇBT'nin kullanıma başlanması ile artan sıklıkla konulmaktadır. Dünya genelinde nonkistik fibrozis bronşektazinin önde gelen nedeni postenfeksiyöz nedenler iken, antibiyotiklerin etkin kullanımı ile tüberküloz ve çocukluk çağı pnömonilerinin prevalanslarının azaldığı bazı bölgelerde bu durum değişmiştir. Aşılama programları boğmaca ve kızamığın bronşektazi gelişimine katkısını azaltmıştır. Az gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerine erişimdeki yetersizlik ve yüksek enfeksiyon oranları nedeniyle halen postenfeksiyöz nedenler etyolojide birinci sırada gelmektedir (Bilton 2008, Goeminne ve Dupont 2010, Fall ve Spencer 2006). Gelişmiş ülkelerde KF, bronşektazinin en sık nedenidir (Sethi ve Batra 2000). Ayrıca Primer Silyer Diskinezi (PSD), yabancı cisim aspirasyonları, sağ orta lob sendromu, immün yetmezlikler ve iyi kontrol edilmemiş bronşiyal astımda bronşektaziyle sonlanabilmektedir (Kumbasar 2015). Yapılan farklı çalışmalarda bronşektazi etyolojisi vakaların %40-63'ünde saptanabilmiştir (Karadağ ve ark 2005, Karakoç ve ark 1997, Arslan 2009). Türkiye'de Karadağ ve arkadaşları, kohort çalışmalarında, bronşektazi etyolojisinin %29.7 postenfeksiyöz nedenlere bağlı olduğunu, bunların %8.1'inin kızamık, %2.7' sinin suçiçeği ve %1.8'inin tüberküloz sonucu ortaya çıktığını saptamışlardır. %15 hastada ise immün yetmezlik bulunmuştur (Karadağ ve ark 2005). Karakoç ve arkadaşları çalışmalarında etyolojide %17 hastada immün yetmezlik, %17 hastada postenfeksiyöz nedenler ve %13 hastada PSD saptamışlardır (Karakoç ve ark 2001). Gençler, Necmettin Erbakan Üniversitesi'nde yaptığı tez çalışmasında etyolojide %23 enfeksiyonlar, %22 immün yetmezlikler, %13 PSD, %9 astım, %6 GÖR, %4 KF, %3 Mekonyum Aspirasyon Sendromu, %2 bronkomalazi, %1 yabancı cisim aspirasyonu, %1 bronkopulmoner displazi tespit edilmiştir; %29 hastada etyoloji saptanmamıştır (Gençer 2012). Çocukluk çağı bronşektazi nedenleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (Mallory ve Hoppin 2016).

Bronşektaziye yatkınlık oluşturuvcu faktörler fokal sürece neden olanlar ve her iki akciğeride tutan, eşlik eden diğcr sinopulmoner hastalıkların olduğu, diffüz hastalığa neden olanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Fokal bronşektazi, daha çok fokal bronşiyal obstrüksiyon yapan nedenler (yabancı cisim aspirasyonu, karsinom, lenfadenopati, mukoid sekresyon) gibi nedenlerle oluşur. Diffüz bronşektazi, daha çok geçirilmiş ciddi pnömoniler, genetik anormallikler (KF ve PSD) ve immün yetmezliklerle ilişkilidir (Marosticave Fischer 2006, Hazinski 2002).

Tablo 2.1. Çocukluk Çağında Görülen Bronşektazi Nedenleri (Mallory ve Hoppin 2016).

Kategori	Spesifik Örnekleri
Konjenital Bronşektazi	
	Kıkırdak yapıda eksiklik (Williams-Campbell Sendromu) Trakeobronkomegali (Mounier-Kuhn Sendromu)
Bronş daralması veya obstrüksiyonu	
Konjenital anormallikler	Trakeomalazi, bronkomalazi, trakeal veya bronşiyal stenoz, bronkojenik kist, trakeal bronş, vasküler ring, pulmoner arter anevrizması veya dilatasyon Bronkopulmoner sekestrasyon (intralober) Kistik adenomatoid malformasyon
Yabancı cisim aspirasyonu	Fıstık, şeker, küçük nesnelcr
Mukus sıkışması	Mukus tıkaçı (ameliyat sonrası, astım, orta lob sendromu) Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) Bronkosentrik granüloatozis
Hiler lenfadenopati	Tüberküloz Histoplazmoz Sarkoidoz
Tümörler	Havayolu adenomu Endobronşiyal teratom
İmmün yetmezlikler	
İmmünoğlobulin eksiklikleri	Konjenital agammaglobulinemi (Bruton hastalığı) Selektif IgG alt sınıfı eksikliği (IgG2, IgG4) Yaygın değişken immün yetmezlik Ataksi-telenjiektazi ile birlikte olan IgA eksikliği Selektif IgA eksikliği (muhtemel ilişki)
Lökosit fonksiyon bozukluğu	Kronik granüloatoz hastalık (NADPH oksidaz

	disfonksiyonu)
Kombine immün yetmezlikler	Ağır kombine immün yetmezlik DiGeorge sendromu Bare lenfosit sendromu (Majör histokompatibilite kompleksi eksikliği nedeniyle oluşan T hücre reseptör defekti) CXCR4 mutasyon (WHIM sendromu) CD40 eksikliği veya CD40 ligand eksikliği (Hiperagamaglobulinemi M sendromu) Diğerleri
Kompleman eksiklikleri	C3 eksikliği, Ficolin-3 eksikliği
Edinsel immün yetmezlikler	Farmakolojik immünosupresyon, HIV enfeksiyonu, yetersiz beslenme, malignite gibi
Sekresyon temizlik anormallikleri	
Anormal sekresyon	Kistik Fibrozis
Silyer disfonksiyon	Primer Silyer Diskinezi
Mekanizması bilinmiyor	Yung Sendromu (Obstruktif azospermi, sinopulmoner hastalık)
Diğer	Merkezi sinir sistemi anomalileri, kas zayıflığı ve zayıf öksürük
Enfeksiyonlar	
Persistent bakteriyel bronşit	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenza</i>
Bakteriyel pnömoni	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Çocukluk çağı enfeksiyonları	Örneğin; boğmaca, kızamık
Viral enfeksiyonlar	Adenovirüs (özellikle tip 7 ve 21), Grip, Herpes Simpleks Virüsü (HSV)
Diğer enfeksiyonlar	Mantar (histoplazmozis) <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , atipik mikobakteri Muhtemelen mikoplazma
Tekrarlayan aspirasyon	Nörolojik bozukluklar Vokal kord paralizi

	Yutma disfonksiyonu Faringeal yarıklar Trakeoözofagiye fistül Gastroözofagiye reflü hastalığı
Çeşitli hastalıklar	
Bronşiolitis obliterans	Postenfeksiyöz Transplantasyon sonrası kronik rejeksiyon (Kemik iliği, akciğer nakli) Interstisyel akciğer hastalığı
Genetik bozukluklar	Sarı tırnak sendromu: Sarı tırnaklar, lenfödem ve plevral efüzyonun eşlik ettiği solunum yolu hastalıkları
Otoimmün ve bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit Skleroderma Nükseden polikondrit Trakeobronşiyal amiloidoz Marfan sendromu
Zehirli duman ve tozların inhalasyonu	Amonyak Nitrojen dioksit Diğer tahriş edici gazlar Sigara dumanı Talk Silikat

2.1.5. Çocukluk Çağında Görülen Bronşektazi Nedenleri

Bronşektazi nedenleri altta yatan patofizyolojiye göre konjenital bronşektaziler, bronş obstrüksiyonuna neden olan durumlar, immün yetmezlikler, sekresyon temizlik anormallikleri, enfeksiyonlar ve diğer hastalıklar olarak sınıflandırılabilir.

a) Konjenital bronşektazi: Trakeobronşiyal yapının rijiditesini bozarak bronşektaziye neden olan iki konjenital hastalık tanımlanmıştır. Williams-Campbell sendromu; subsegmental bronşlardaki kıkırdağın defektif oluşu veya olmayışı ile karakterize, distal havayollarında daralma ve bronşektazi ile sonuçlanan nadir bir konjenital hastalıktır. Öksürük, hırıltı gibi

solunum yolu semptomları ve tekrarlayan pnömoni görülür. Tanıda çok kesitli bilgisayarlı tomografi yöntemi ile elde edilen sanal bronkoskopi görüntüleri kullanılır. Spesifik tedavisi yoktur. Prognoz değişkendir (Aldave ve Saliski 2014). Mounier-Kuhn Sendromu (Trakeobronkomegali) trakea ve ana bronşlardaki kas ve elastik yapıların konjenital atrofisi sonucu bronşlarda belirgin dilatasyon ile karakterize, tekrarlayan pulmoner infeksiyonlarla seyreden, nadir görülen ve etiyojisi kesin olmayan bir hastalıktır. Hastalık çoğunlukla erkeklerde 3. ve 4. dekatta görülebilirse de çocukluk döneminde de tanı konabilir. Bronşektazi genellikle bilateraldir ve sakküler tiptedir (Çiftçi ve ark 2007, Krustins ve ark 2013, Krustins 2014).

b) Bronş daralması veya obstrüksiyonu: Bronş daralması veya obstrüksiyonu sonucu mukosilyer temizlenmede azalma, kronik enfeksiyon ve enflamasyon sonucunda bronşektazi gelişir. Bu durum konjenital ve akkiz nedenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Konjenital nedenler arasında trakeomalazi, bronkomalazi, trakeal veya bronşiyal stenoz, bronkojenik kist, ektopik bronş, bronkopulmoner sekestrasyon, konjenital kistik adenomatoid malformasyon bulunur. Akkiz nedenler arasında yabancı cisim aspirasyonu; mukus tıkaçına neden olan orta lob sendromu, ABPA, bronkosentrik granülomatosis bulunur (Rencken ve ark 1998, Karakoç ve ark 2001, Priftis ve ark 2001, Eaton ve ark 2000, Wark ve Gibson 2001).

c) İmmün yetmezlikler: Konjenital ve akkiz immün yetmezlik hastalıkları tekrarlayan enfeksiyonlara zemin hazırlayarak bronşektaziye neden olabilir. HIV enfeksiyonu, X'e bağlı agamaglobulinemi, IgG subgrup eksiklikleri, yaygın değişken immün yetmezlik, DiGeorge sendromu, ağır kombine immün yetmezlik, kompleman eksiklikleri, kronik granümatöz hastalık, MHC (Major Histocompatibility Complex) eksiklikleri bronşektazi ile ilişkilendirilmiştir. Çocuklarda en sık görülen immün yetmezlik selektif IgA eksikliğidir, bronşektazisi olan birkaç vaka bildirilmiş olmasına rağmen aralarındaki ilişki net değildir (Brower ve ark 2014, Boren ve ark 2008, Doğru ve ark 2007, Pursner ve ark 2000, Özkan ve ark 2005, De Gracia ve ark 1996).

e) Sekresyon temizlik anormallikleri: Sekresyon temizliğinin bozulduğu hastalıklar sinopulmoner enfeksiyonlara eğilimi artırarak bronşektaziye neden olurlar. Bu hastalıklarda havayolunun tamamı etkilendiği için enfeksiyonlar ve bronşektazi yaygın şekilde akciğeri tutar.

Kistik fibrozis gelişmiş ülkerlerde bronşektazinin en sık sebebidir (Sethi ve Batra 2000). Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gendeki mutasyonlar solunum sistemi epitel hücrelerinde anormal iyon ve su transportuna neden olur, böylece yoğun ve kurumuş mukus oluşur. Mukosilyer temizliğin bozulması sonucu havayolu obstrüksiyonu oluşur, bu durum tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara ve uzun vadede devam eden inflamasyon sonucu havayolu hasarına neden olur (Boucher 2004, Baydarian ve Walter 2008, Redding 2011, Smith ve ark 1996).

PSD; siliyalardaki ultrastrüktürel defektler sonucu ortaya çıkan silyer fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların yarısında situs inversus vardır (Kartegener sendromu). Silyer fonksiyonların bozulmasıyla tipik olarak tekrarlayan sinüzit, otitis media ve pnömonilerle prezente olurlar. Bu hastaların çoğunda bronşektazi gelişir (Cowan ve ark 2001).

Young's sendromu; obstrüktif tip azospermi ve sinopulmoner enfeksiyonlarla karakterizedir, fakat herhangi bir silyer disfonksiyon veya yapısal defekt gösterilememiştir. Mukosilyer temizlenme bozulmuştur ve bu hastalarda bronşektazi rapor edilmiştir.

Bazı hastalarda çocukluk çağında civa maruziyeti, bazı raporlanan vakalar atipik KF ve PSD varyantları olabilir (Arya ve ark 2009, Ichioka ve ark 2006).

Musküler distrofi gibi nöromusküler zayıflığa neden olan hastalıklarda; etkin öksürük refleksi olmayışı ve göğüs duvarı deformitelerine bağlı olarak mukus temizliği bozulur. Bu durum tekrarlayan pnömoniler ve bronşektazi ile sonuçlanır (Finder ve ark 2004, Bach ve ark 1997).

e) Enfeksiyon: Gelişmekte olan ülkelerde ve bazı yerli toplumlarda, kronik ve iyi tedavi edilmemiş akciğer enfeksiyonları bronşektazinin sık bir sebebidir (Kumar ve ark 2001, Sethi ve Batra 2000, Karakoç ve ark 2001). Sanitasyon koşullarının düzelmesi, aşılama oranının artması, antibiyotiklerin uygun kullanımı gibi gelişmeler neticesinde etyolojide immün yetmezlikler, PSD, konjenital malformasyonlar gibi intrinsik faktörler daha ön plandayken, yapılan son vaka serilerinde postenfeksiyöz bronşiyal hasarın hala vakaların büyük çoğunluğunu oluşturduğu görülmüştür (Stafler ve Carr 2010). Bakteriyel pnömoni özellikle altta yatan anatomik veya immün defektle ilişkiliyse veya sık tekrarlıyorsa bronşektaziye neden olmaktadır.

f) Diğer hastalıklar: Bronşiyolitis Obliterans (BO) nadir görülen ve çocuklarda genellikle akut alt solunum yolundaki hasarı takiben distal hava yollarının obstrüksiyonu ve yoğun inflamatuvar reaksiyonu ile karakterize ağır bir kronik akciğer hastalığıdır. BO, akciğer transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu, interstisyel akciğer hastalıkları ve enfeksiyonlar sonrasında da görülebilir (Uhlving ve ark 2012, Fischer ve ark 2010, Kurland ve Michelson 2005).

Konnektif doku hastalıklarından özellikle Sistemik Lupus Eritematozus'da (SLE) bronşektazi görülebilir. Erişkin hastaların yaklaşık olarak yarısında alveolitis, interstisyel akciğer hastalığı ya da diyafragma disfonksiyonuna bağlı atelektazi şeklinde torasik tutulum görülebilir. Fenlon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %21'inde bilgisayarlı tomografide bronşektazi tespit edilmişken, Lilleby ve arkadaşlarının 60 SLE'li hasta ile yaptığı çalışmada yalnızca 1 hastada bronşektazi tespit edilmiştir (Kim ve ark 2000, Fenlon ve ark 1996, Lilleby ve ark 2006).

Sarkoidoz etiyolojisi bilinmeyen multisistem granümatöz bir hastalıktır, hastaların %90'ında akciğer tutulumu vardır. İntersisyel akciğer hastalığına neden olarak restriktif değişikliklere aynı zamanda havayollarını etkileyerek obstruktif havayolu hastalığına neden olur (Morgenthau ve Teirstein 2011). Sarkoidozlu adolesan hastalarda minimal bronşektazi tanımlanmıştır (Moffat ve ark 1978). Sarkoidoz ciddi havayolu hastalığı ile sonuçlanabilir. Granümatöz enflamasyon sonucu havayollarında meydana gelen skarlaşma havayolunda obstrüksiyona ve kistik ve/veya traksiyon bronşektazisine neden olur (Judson 2015). Ciddi bronşektazi en sık sarkoidoz hastalarında gelişen son dönem fibrozis ile ilişkilidir. Peribronkovasküler tarzda bronşiyal yapılarda bozulma ve simetrik tutulum sarkoidozda görülen bronşektazinin karakteristik özelliğidir (Milliron ve ark 2015).

Marfan hastalığı konnektif dokunun kalıtsal bir hastalığıdır. 100 hastalık bir seride üç hastada sık alt solunum yolu enfeksiyonu hikâyesi, iki hastada bronşektazi tespit edildi (Wood ve ark 1984). Erişkin 79 Marfan sendromlu hastada yapılan bir çalışmada hastaların %28'inde bilgisayarlı tomografi ile bronşektazi tespit edilmiştir (Hwang ve ark 2014).

İnflamatuvar barsak hastalığında ekstra intestinal tutulum sık görülmektedir (Papanikolaou ve ark 2014). İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili pulmoner hastalıklar erişkinlerde sık görülürken, çocukluk yaş grubunda birliktelik çok nadirdir. Peradzynska ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olan 32 çocuk hastanın sadece birinde bronşektazi tespit edilmiştir (Peradzyńska ve ark 2012).

Tablo 2.2. Nonkistik fibrozis bronşektazi sıklıkları (Brower ve ark 2014).

	Hasta sayısı	Yüzde
İdiyopatik	308	%34
Enfeksiyöz Nedenler	174	%19
Primer İmmün Yetmezlik	158	%17
Aspirasyon/Yabancı Cisim	91	%10
Primer Silyer Diskinezi	66	%7
Konjenital Malformasyon	34	%4
Sekonder İmmün Yetmezlik	29	%3
Astım	16	%2
Bronşiolitis obliterans	12	%1
İskelet hastalıkları	11	%1
Diğer	7	%1

Tablo 2.3. Bronşektazi sıklıkları (Gençer 2012).

	Yüzde
İdiyopatik	%29
Enfeksiyöz Nedenler	%23
-Geçirilmiş pnömoni	%12
-MacLeod Sendromu	%6
-Tüberküloz	%6
-Bronşiolitis obliterans	%3
İmmün Yetmezlikler	%22
Primer Silyer Diskinezi	%13
Astım	%9
Gastroözofagiyel reflü	%6
Kistik fibrozis	%4
Mekonyum Aspirasyon Sendromu	%3
Bronkomalazi	%2

Yabancı cisim aspirasyonu	%1
Bronkopulmoner displazi	%1

2.1.6. Patogenez

Bronşektazi, çoğunluğunda bakterilerin neden olduğu mikroorganizmalarla enfeksiyondan kaynaklanan yoğun havayolu inflamasyonu ile karakterizedir. Mekanizma tam olarak anlaşılammakla beraber hayvan modellerinde havayolu obstrüksiyonu ve mukus stazına kronik enfeksiyon ve bronş duvarı enflamasyonu eklendiğinde bronşektazi gelişimi gözlenmiştir (Karadağ ve ark 2005). Bronşektazi gelişiminde en iyi bilinen model Cole'un 'Kısır Döngü Hipotezi'dir (Cole 1986). Bu hipoteze göre tetiği çeken bir olay (viral enfeksiyon gibi) sonrasında mukosilyer klerens bozularak solunum yolunda enfeksiyon meydana gelir. Enfeksiyöz patojenler inflamasyona neden olarak mukosilyer fonksiyonun daha fazla bozulmasına, böylelikle bakteriyel proliferasyonun ve inflamasyonun artışına neden olur. Bu kısır döngü sonucunda ilerleyici akciğer hasarı oluşur. Bu modelde özellikle mukosilyer klerense vurgu yapılmıştır, ancak son zamanlarda daha geniş bir yaklaşım sergilenmektedir. Solunum yolu enfeksiyonu oluşmasına izin veren herhangi bir immün disfonksiyon durumu progresif akciğer hasarına neden olabilir.

Patofizyoloji iki bölümde ele alınabilir.

- 1) Bakteriyel patojenlerin akciğer üzerindeki etkileri
- 2) Konağın bu patojenlere cevabı

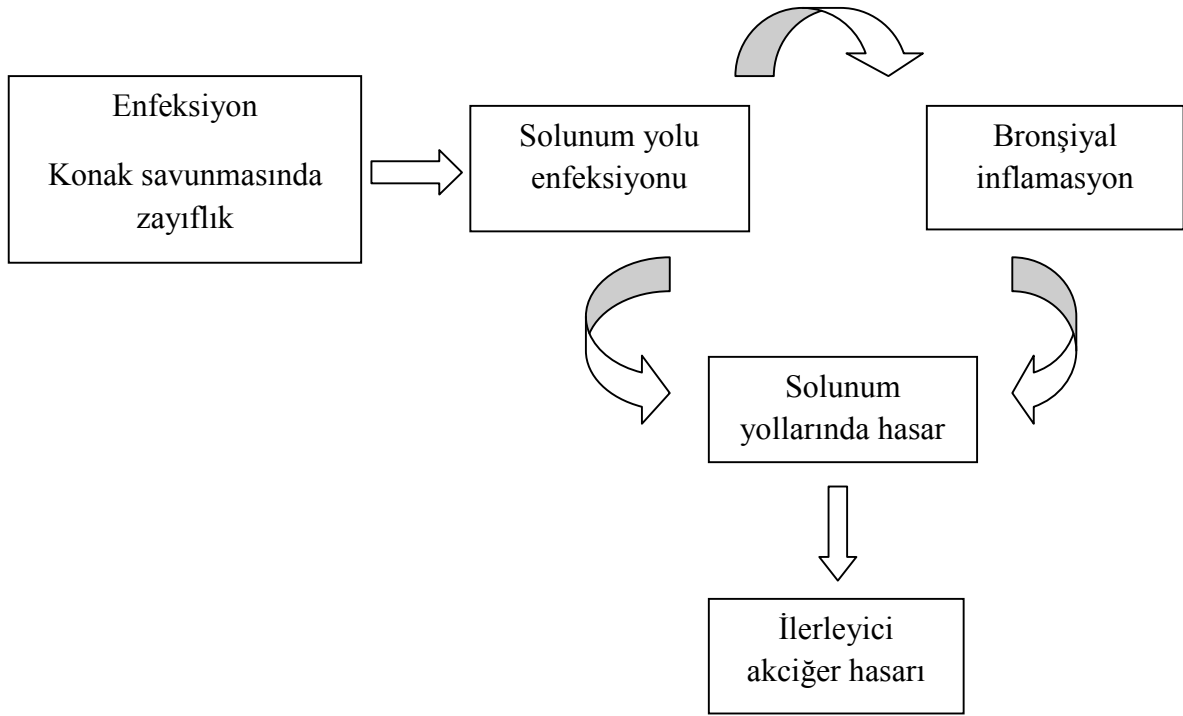
Bakteriyel patojenlerin akciğer üzerindeki en iyi tanımlanmış etkisi mukosilyer klerensi azaltmasıdır (Wilson ve Cole 1998). *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi sık karşılaşılan enfeksiyöz bakteriler salgıladıkları mediatörlerle silyer ve mukus fonksiyonlarını inhibe eder ve direk olarak siliyalı epitelde hasara neden olur. Bakteriler interlökin-8 (IL-8) gibi kemokinler salgılayarak çok sayıda nötrofilin inflamasyon sahasına gelmesine neden olur. *Haemophilus influenzae* mukus üretimini uyararak ve direk olarak havayolu epiteline zarar vererek solunum yolu epitel hücresi içine invaze olabilir (Bandi ve ark 2001). *Pseudomonas aeruginosa* biyofilm oluşturarak immün yanıtı ve antibiyotiklerin etkisinden kurtularak üzerine yerleştiği havayolunda hasara neden olur (King 2011, Whiteley ve ark 2001).

Bronşektazili hastaların balgam ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde tespit edilen ana hücre nötrofillerdir. Nötrofiller ayrıca bronşiyal mukozanın lamina propriyasında yüksek oranda bulunur. Aktive nötrofiller elastaz, metalloproteinaz, reaktif oksijen radikalleri gibi çeşitli mediatörleri üretirler. Bu mediatörler havayolundaki elastini, bazal membran kolajenini ve proteoglikanları yıkararak bronş duvarında zayıflamaya ve dilatasyona sebep olur. Elastaz aynı zamanda epitelyal hücelere zarar vererek goblet hücre hiperplazisi ve aşırı mukus salgımasına neden olur. Bronş duvarları makrofajlar ve lenfositlerle infiltridir. Makrofajlar nötrofil akışını sağlar aynı zamanda proteazlar salgırlar. Lenfositler artmış immünoglobulin seviyeleri ve immün komplekslerle ilişkilidir. Eozinofillerin ve epitelyal hücelerin bronşektazideki inflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Eller ve ark 1994, Simpson ve ark 2007, Lapa ve ark 1989). Başka bir çalışmada bronşektazili hastaların balgamında TNF-alfa (tümör nekrozis faktör alfa), IL-8 ve nötrofil elastaz seviyelerinin yüksek olduğu ve antibiyotik tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir (Watt ve ark 2004).

Bronşektazi hastalarının patolojik preparatlarındaki temel özelliğin inflame, tortiyöz ve sekresyonlarla tıkanmış subsegmental havayollarının dilatasyonu olduğu gösterilmiştir. Bronşiyoller inflamatuvar süreçte yer alır ve fibrozis olabilir. Ayrıca genellikle parankimal akciğer hasarı vardır. Pulmoner arterlerde tromboz ve rekanalizasyon görülebilir fakat vasküler beslenme ana olarak hipertrofik bronşiyal arterlerden sağlanır. Reid bronşektazinin 3 alt tipini tanımlamıştır. Bunlar tübüler, varikoz ve kistikdir (Reid 1950).

Bronşektazinin patolojisi ile ilgili Whitwell'in 200 akciğer rezeksiyonunu inceleyerek yaptığı çalışmada havayolunun inflamatuvar hücelere infiltrasyonu, elastin kaybı ve ciddi vakalarda kartilaj ve kas kaybı olduğu gösterilmiştir. Etkilenmiş bronşiyal yapılara komşu akciğer parankiminde interstisyel pnömoni bulguları gözlenmiştir. Whitwell bronşektaziyi; folliküler, sakküler ve atelektatik olarak 3 gruba ayırmıştır. En sık folliküler tipte bronşektazi saptamıştır, bu da tübüler bronşektaziyle uyumludur. Foliküler bronşektazi, bronş duvarında lenf foliküllerinin varlığıyla karakterizedir. Enflamatuvar olay, küçük hava yollarında başlamaktadır. Küçük hava yollarındaki bu enflamasyon proteazlar gibi mediatörlerin salgımasına yol açarak elastin, kas ve kıkırdak kaybı sonucu büyük hava yollarında genişlemeye sebep olmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle, lenfoid folliküller büyümekte ve küçük hava yollarına hava akımı azalmaktadır. Son olarak enflamasyon hava yolları dışına taşarak interstisyel pnömoniyeye yol açmaktadır (Whitwell 1952, King 2009).

En son yapılan çalışmalarda bronş duvarındaki baskın hücre tipinin T lenfosit ve makrofajlardan oluştuğu, bronş lümeninde ise ana hücre tipinin nötrofiller olduğu ispatlanmıştır. Bronşektazi geliştikten sonraki ilk 10 yılda remodelingin mümkün olduğu gösterilmiştir. Bu durum hastalığın erken dönemlerinde hava yollarındaki inflamasyonu azaltmaya yönelik yaklaşımların geliştirilmesinde teşvik edici rol oynamaktadır (Regamey ve ark 2008).



Şekil 2.2. Cole'un Kısır Döngü Hipotezi (Cole 1986).

Küçük çocuklarda balgam çıkaramadıkları için balgamın olmayışı bronşektaziye ekarte ettirmez (Karakoç ve ark 2001, Clark 1963).

Bazı hastalar akut alevlenmeler ile başvurabilirler, bu hastalarda artmış öksürük ve balgama eşlik eden ateş, plöretik göğüs ağrısı ve dispne olabilir. Bu alevlenmeler tipik olarak antibiyotik tedavisine iyi cevap verirler (Kapur ve ark 2009, Chang ve ark 2012).

Hemoptizi erişkin hastalarda yaygın olmasına rağmen, çocuk hastalarda görülme sıklığı sadece %4-7 oranında bulunmuştur. Hemoptizi pulmoner damarlara komşu inflame havayolunun erozyonu sonucunda oluşmaktadır. Kanama, balgama bulaşmış şekilde az

miktarda olabileceği gibi ana damarlarda tahribat meydana gelirse masif hemoptizi şeklinde de görülebilir (Karakoç ve ark 2001, Clark 1963).

Dispne ve egzersiz intoleransı başlangıçta çok sık görülmemekle beraber hastalık ilerledikçe veya bronşektazinin akut alevlenmeleri sırasında gelişebilir. Ciddi bronşektazisi olan çocuklarda akciğer ventilasyon-perfüzyonunun bozulmasıyla gelişen hipoksemi sonucu siyanoz görülebilir. Hipoksemi ciddiye ve uzamışsa pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir (Akalin ve ark 2003).

Bronşektazili hastalarda altta yatan nedene göre ilk başvuruda ek bulgular görülebilir. Örnek olarak kistik fibrozis ve immün yetmezliği olan hastalarda büyüme geriliği görülebilir. Kronik sinüzit; KF, silyer disfonksiyon hastalıkları ve immün yetmezlik hastalarında sık karşılaşılr. Otorenin eşlik edebileceği kronik kulak enfeksiyonları, silyer disfonksiyon hastalıklarına eşlik eden karakteristik bulgulardan biridir (Afzelius 2006).

Fizik muayenede en önemli bulgu rallerin varlığıdır ve hastaların %60'dan fazlasında görülmektedir. Genellikle bilateral ve alt loblardadır. Bronşektazili çocuklarda göğüs duvarının alt üçte birinin lineer depresyonu, lordoz, yuvarlak omuzlar, yumru karın gibi postür bozukluklarını içeren çeşitli göğüs duvarı deformiteleri tanımlanmıştır (Dağlı 2000). Bronşektazide önemli bir diğer bulgu çomak parmağıdır. Karakoç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %35 oranında görülmüştür (Karakoç ve ark 2001, Sethi ve Batra 2000). Gençler'in Necmettin Erbakan Üniversitesi'nde yaptığı tez çalışmasında hastaların %18'inde tanı anında çomak parmak tespit edilmiştir (Gençer 2012). Çomak parmağın derecesi hastalığın süresi, enfeksiyon ve alevlenmelerin sıklığı ile ilişkilidir. Çomak parmak medikal veya cerrahi tedavi ile geri dönebilir (Dağlı 2000, Karadağ2007). Çomak parmak gelişimi akciğer hasarının derecesiyle korele değildir (Marostica ve Fischer 2006).

Tablo 2.4. Bronşektazide semptom ve bulgular (Fall ve Spencer 2006).

Semptom	Bulgular
<ul style="list-style-type: none">▪ Kronik öksürük▪ Balgam çıkarma (Balgam çıkaramayacak kadar küçük olan çocuklarda devamlı/rekürren yaş öksürük öyküsü)▪ Göğüs ağrısı	<ul style="list-style-type: none">▪ Ral▪ Vizing▪ Kaba solunum sesleri▪ Çomak parmak▪ Göğüs deformitesi▪ Siyanoz

<ul style="list-style-type: none">▪ Vizing▪ Dispne▪ Hemoptizi▪ Büyüme geriliği	
---	--

2.1.7. Tanı ve Tanı Testleri

2.1.7.1. Hikâye

Bronşektazi etyolojisinde birçok hastalık olduğu için yeni tanı alan her hasta değerlendirilirken potansiyel etyolojik faktörleri ortaya çıkarmaya yönelik ayrıntılı bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Birçok hastalık bronşektazi ile ilişkili olabileceğinden hepsi için aynı anda araştırma yapmak uygun olmayacaktır (Quast ve ark 2008).

Tablo 2.5. Bronşektazi tanısında ipuçları (Fall ve Spencer 2006).

<ul style="list-style-type: none">▪ Geçirildiği kanıtlanmış pnömoni▪ Nedeni bilinmeyen yenidoğan dönemi takipnesi (Primer Silyer Diskinezi)▪ Konjenital akciğer hastalığı▪ Gastroözofageal reflü veya yutma disfonksiyonu öyküsü (aspirasyon)▪ Rekürren süperatif otitis media (Primer Silyer Diskinezi)▪ Geçirilmiş veya mevcut olan immün yetmezlik/immün supresyon▪ Astım tedavisine yanıtızsızlık
--

2.1.7.2. Radyolojik Bulgular

Bronşektazide tanıda kullanılan tetkiklerden vazgeçilmezi akciğer grafisidir. Akciğer grafisi ile bronşektazi saptanabilir. Bronşektazi tanısında akciğer grafisinin sensitivitesi %28 olarak bildirilmektedir (Gerçek ve ark 2006). Bronşektazili hastaların akciğer grafilerindeki bulgular özgül değildir. Postero-anterior akciğer grafisinde tipik bulgular; bronkovasküler görünümde silinme, bronşların kalabalıklaşması, bronşlarda genişleme ve bronş duvarında kalınlaşma, akciğer hacminde azalma ve ekmek içi görünümüdür (Karadağ 2007). Daha şiddetli formlarda bazen hava sıvı seviyesi ve bal peteği görünümü şeklinde kistik boşluklar gelişebilir. Etkilenmemiş akciğerde kompensatuar aşırı havalanma görülebilir. Olguların %7-20'sinde akciğer grafisi normal olabilir (Lichter 2008).

Bronşektazinin yayılımı altta yatan hastalığa yönelik ipuçları verebilir. KF'li ve tüberkülozlu hastaların radyografik bulguları üst loblarda yoğunlaşmıştır (Marwah ve Sharma 1995). Üst loblarda ve santralde yerleşimli bronşektaziler ABPA'nın karakteristik bulgusudur (Cockrill ve Hales 1999). Pulmoner sekestrasyonda bronşektazi genellikle tek taraflıdır ve alt loblardadır (Hang ve ark 1996). Akciğer grafisinde trakea ve santral havayollarındaki genişlemeler konjenital trakeobronkomegaliyi, tek taraflı hiperlüsent akciğer Swyer-James sendromunu düşündürür (Daniel ve ark 1984). Fokal bir bronşektazi tespit edildiğinde akla havayolunda yabancı cisim veya konjenital akciğer anomalisi gelmelidir. Rekürren ateletaziler ve sağ orta loblaki ilerleyici bronşektazi özellikle astımlı hastalarda orta lob sendromunda görülür (Denney ve ark 1968).

Eskiden bronşektaziyi göstermek için sık olarak bronkografi kullanılırdı ancak son yıllarda sedasyon gerekmesi ve havayoluna kontrast madde verilmesi nedeniyle bu teknik tercih edilmemektedir. Verilen kontrast maddeler bronşları segmental düzeyde tıkayabilir aynı zamanda alerjik reaksiyonlara da neden olabilmektedir (Karadağ 2007).

YÇBT; bronşektaziyi saptamada en duyarlı yöntemdir ve bronşektazi düşünülen hastada akciğer grafisi bulguları nonspesifikse veya normale çekilmelidir. YÇBT'nin duyarlılığı altın standart olan bronkografi ile karşılaştırıldığında %82-97 arasında değişmektedir (Smith ve Flower 1996).

Bronşektazi tanısında major ve minör kriterler belirlenmiştir. Major kriterler; bronşların anormal genişlemesi (bronş iç çapının komşuluğundaki pulmoner arterden geniş olması, taşlı yüzük belirtisi), bronşların perifer doğru incelen yapısının bozulması, bronş yapılarının akciğerlerin perifer 1-2 cm'lik alanında görülmesidir. Minör kriterler; aşırı bronşiyal kalınlaşma, bronşların mukusla dolu olması, bronşların bir araya toplanmasıdır (King ve ark 2006).

Bronşektazinin genellikle geri dönüşümsüz olduğu düşünülür. Ancak çoğunlukla enfeksiyona bağlı bazı silindirik bronşektazi vakalarında bronşektazinin düzeldiği görülmüştür. YÇBT'nin bronşektazilerde duyarlılığı yüksek olmasına karşın, bronşektazinin nedenini ortaya koymada başarısı görece düşüktür. Fakat bronşektaziye yol açan bazı hastalıkların özgül YÇBT bulguları da bulunmaktadır. Örneğin, Swyer-James sendromu bronşektaziye eşlik eden akciğerin etkilenmiş bölgelerinde arter kalibrelerinde azalma ve lüseni artışı ile tanınabilir. Yaygın silindirik veya variköz bronşektazisi olan olgularda

akciğerin alt zonlarında panasiner amfizem birlikteliği varsa α_1 -antitripsin eksikliği tanısı konabilir (Atasoy 2001).

Bronşektazi hastalarında; üst loblar mukus drenajı daha iyi olduğundan ve yer çekimi sayesinde daha az tutulurken, daha sıklıkla alt loblarda tutulum görülür. Birden fazla lobun tutulumu sıktır, en sık tutulan loblar sol alt lob, lingula ve sağ orta lobdur (Karadağ ve ark 2003).

2.1.7.3. Laboratuvar testleri

2.1.7.3.1. Serolojik testler

Bronşektazi tanısı alan her hastaya tam kan sayımı (lökositoz, lenfopeni, eozinofili, kronik hastalık anemisini değerlendirmek için), tam bir metabolik panel (altta yatan hastalıklarla ilişkili olabilecek böbrek veya karaciğer disfonksiyonunu göstermek için), immünoglobulin seviyeleri (immün yetmezlik hastalıklarını kanıtlamak için), ter testi çalışılmalıdır. Yüksek IgE seviyeleri ABPA'dan şüphelenilmesini sağlar. HIV serolojisi, α_1 -antitripsin seviyeleri, nazal nitrik oksit ölçümü gibi laboratuvar testleri hikâye ve fizik muayene ışığında şüphelenilen hastalığa göre istenilebilir (Stafler ve Carr 2010, Karadağ 2006).

2.1.7.3.2. Balgam kültürleri

Bronşektazili hastalarda viral ve bakteriyolojik inceleme tedaviyi yönlendirmede faydalı olur. Bu nedenle bütün bronşektazi hastalarına bakteriyel, fungal ve tüberküloza yönelik balgam kültürleri yapılmalıdır (Quast ve ark 2008). En sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Haemophilus influenza* tespit edilmiştir (Pasteur ve ark 2000). *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonizasyon semptomların süresi, akciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk ile kuvvetli korelasyon sergiler (Evans ve ark 1996). Kültürlerde *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın izole edilmesi KF şüphesini akla getirmelidir (Pasteur ve ark 2000). *Aspergillus fumigatus*'un balgam kültüründe üretilmesi ABPA tanısını desteklemektedir (Vlahakis ve Aksanit 2001).

2.1.7.3.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Bronşektazi ağırlık derecesini göstermek için solunum fonksiyon testleri hassas bir yöntem değildir fakat hastaların takibi için kullanılabilir. Bronşektazi havayolu obstrüksiyonu

ile karakterizedir. Bronşektazideki havayolu obstrüksiyonuna neden olan mekanizma küçük havayollarının enflamasyonudur. Azalmış bir zorlu vital kapasite, havayollarının mukusla tıkanıldığını, zorlu bir ekshalasyonla kollabe olduğunu ya da akciğerde konsolidasyon olduğunu gösterebilir. Havayolu obstrüksiyonunun şiddeti genellikle orta düzeydedir. Bronşektazide havayolu hiperreaktivitesi gözlenebilir. Havayolu hiperreaktivitesi muhtemelen kronik bronşiyal enflamasyonun etkilerine bağlıdır (King ve ark 2006).

Bronşektazili hastaların çoğunda, özellikle ağır olmayanlarda 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri sıklıkla düşüktür. FEV1/FVC değerinin %70 ve altında olması bronşektazide tipiktir. Ağır hastalık derecelerinde restriktif ve obstrüktif pattern birlikte gözlenir (Ip ve ark 1991).

2.1.7.3.4. Bronkoskopi

Bronşektazi tanısı koymak için bronkoskopi yapılması gerekli değildir ancak belirli şartlarda bronkoskopi faydalı bilgiler verebilir. YÇBT' de lobar veya segmental bronşektazi görüldüğünde bronşların distalinde obstrüktif bir lezyonun varlığını göstermek için bronkoskopi endikasyonu vardır. Bunun spesifik bir örneği bronşektazi, atelektazi veya bronşiyolitinin sağ orta lob veya lingulaya sınırlı olduğu orta lob sendromudur. Aynı zamanda tekrarlayan hemoptiziye neden olan bronkopulmoner segmentin gösterilmesinde bronkoskopi faydalı bir yöntemdir. Bronkoskopi aynı zamanda yabancı cisim olasılığını dışlamak ve endobronşiyal anatomiye tanımlamak için çok faydalı bir yöntemdir (Pizzutto ve ark 2013, Quast ve ark 2008, Karadağ ve ark 2003).

2.1.7.3.5. Diğer tetkikler

Bronşektazili hastalarda birinci basamak yapılacak testlerin ardından şüphelenilen hastalığa göre tetkikler planlanmalıdır. İmmün yetmezlikten şüphelenilirse ek olarak IgG subgrupları gerekirse nötrofil fonksiyon testleri (NBT, opsonizasyon ve kemotaksis), tetanoz, *Haemophilus influenzae* tip b ve *Streptococcus pneumoniae* aşılara karşı spesifik antikor yanıtları, lenfosit alt grupları, antijen/mitojen stimülasyon testleri, stafilokok ve candida öldürme testleri yapılmalıdır.

Ek olarak HIV taraması, KF açısından ter testi, tüberküloz açısından tüberkülin deri testi, açlık mide suyu tüberküloz kültürü, aspirasyon açısından 24 saatlik pH monitörizasyonu, silia disfonksiyonunu saptamak için nazal biyopsi örnekleri, nazal nitrik oksit düzeyi α_1 -

antitripsin eksikliğine yönelik α_1 -antitripsin düzeyi incelenmelidir. Bronşektazi araştırırken sık kullanılan tetkikler Tablo 2.6’da listelenmiştir.

Tablo 2.6. Bronşektazi etiolojisini aydınlatmada temel tetkikler (Stafler ve Carr 2010).

Tetkik	Gereke
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ter testi/Kistik Fibrozis Gen Mutasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kistik Fibrozis/Non-Klasik Kistik Fibrozis
<ul style="list-style-type: none"> ▪ İmmünite <ul style="list-style-type: none"> - Lökosit sayımı - Total immünoglobulinler, IgG subgrupları - Aşılarla karşı antikor yanıtları (tetanoz, pnömokok, <i>Haemophilus influenza</i> tip b) - Mannoza bağlayıcı lektin, C3, C4 - Periferik lenfosit alt grup oranları, izohemaglutinin titresi 	<ul style="list-style-type: none"> - Lökosit hücre dağılımı - Hipogamaglobulinemiler - Kompleman yolunda bozukluk
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 saatlik pH monitorizasyonu ▪ Baryumlu özofagografi ▪ Empedans pH-Metre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastroözofageal Reflü
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Videofloroskopi ▪ Fleksibl bronkoskopi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspirasyon ▪ Yabancı Cisim Aspirasyonu, Malazi, Anatomik bozukluk
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronkoalveolar lavaj 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mikrobiyolojik araştırma, lipid yüklü makrofajlar, hemosiderin yüklü makrofajlar, galaktomannan tayini
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nazal NO±Silyer biyopsi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primer Silyer Diskinezi

2.1.8. Tedavi

Bronşektazide başlangıç tedavisi medikal tedavidir ve amacı havayolu obstrüksiyonunu azaltmak ve enfeksiyonu kontrol etmektir. Göğüs fizyoterapisi (postür drenaj), antibiyotikler ve bronkodilatatörler başlıca tedavilerdir (Oren 2016).

Bronşektazisi olan çocuklarda ateş, artmış öksürük ve balgam çıkarmaya eşlik edebilen akciğer grafisindeki infiltrasyon ile karakterize tekrarlayıcı akut alevlenmeler görülür. Akut alevlenmelerin tedavisi hastalık anındaki balgam kültürlerine göre belirlenir ve intravenöz antibiyotik, oksijen desteği ve agresif havayolu temizliği gerektirebilir (Kapur ve ark 2009).

Bronşektazinin çocuklarda kronik tedavisiyle ilgili az sayıda randomize kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır. Tedavi KF’li çocuk bronşektazi hastalarında veya nonkistik

fibrozis erişkin bronşektazi hastalarında yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayalı tahminlerle şekillenmektedir.

Bronşektazi çocukluk çağının kronik bir akciğer hastalığıdır ve tedaviler kısa ve uzun vadeli klinik sonuçları iyileştirmeye yöneliktir. Tablo 2.7’de nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarının aldıkları tedavilerin etkisini belirlemede kullanılan klinik sonuçlar listelenmiştir (Redding 2011).

Tablo 2.7. Bronşektazi tedavisinde klinik sonuçlar (Redding 2011).

Kısa süreli klinik sonuçlar
Günlük semptomlar (öksürük, balgam çıkarma) Yaşam kalitesi skorları ve kayıp okul-iş gün sayısı Spirometri: Zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) Tedavi başlangıcından sonraki ilk akut alevlenmeye kadar geçen süre Akciğer problemleri yüzünden hastanede yatış süresi Balgam hacmi ve pürülansı Balgamın reolojik özellikleri Havayolu reaktivitesi (metakolin duyarlılığı) Balgam nötrofil ve sitokin seviyeleri Balgamda bakteri yoğunluğu
Uzun süreli klinik sonuçlar
Yıllık FEV1 düşüş hızı Oral antibiyotik kullanım sayısı Bir yıldaki akut alevlenme sayısı Kilo alma hızı YÇBT’deki radyolojik değişikliklerde düzelme

Antibiyotikler çoğunlukla akut alevlenmeler sırasında kullanılmaktadır. Akut alevlenme demek için bir majör kriter (72 saatten uzun süren prodüktif öksürük, son 72 saatte öksürük sıklığında artış) ve 1 laboratuvar bulgusu (C-reaktif protein>3 mg/L, serum IL-6>2 ng/L, serum amiloid A>5 mg/L, nötrofil yüzdesinde artma), 2 majör kriter veya 1 majör kritere ek olarak 2 minör kriter (balgam renginde değişiklik, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kreptan raller, hışıltı) bulunmalıdır. Akut alevlenme sırasında 2-4 haftalık parenteral antibiyotik tedavisi genellikle yeterli olmaktadır. Antibiyotik seçimi balgam kültürü (spontan veya indüklenmiş) veya bronkoalveolar lavaj kültürüne göre yapılır (Oren 2016).

Bronşektazi hastalarında en sık izole edilen organizmalar *Streptococcus pneumoniae*, Tip b dışı *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Mycoplasma pneumoniae*’dir. Kültür sonucu olmayan durumlarda bu mikroorganizmaları kapsayacak şekilde antibiyotik

başlanması gerekir. Amoksisilin/klavulanik asit (22.5 mg/kg/doz, günde iki defa) akut alevlenmelerin çoğunu tedavi etmede son derece başarılıdır (Oren 2016). Kapur ve arkadaşların Avusturalya’da yaptığı bir çalışmada tanı anında bronşektazi hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısından yapılan kültürlerin %47’sinde *Haemophilus influenzae* tespit edilirken *Pseudomonas aeruginosa* hastaların sadece %6’sında bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %63’ünde birden fazla patojen tespit edilmiştir (Kapur ve ark 2012). Son zamanlarda viral enfeksiyonların rolünü belirlemek üzere yapılan çalışmalardan birinde, 69 nonkistik fibrozis bronşektazi hastasının %48’inde akut alevlenme sırasında en az bir solunum yolu virüsü izole edilmiştir. En çok saptanan virüsler %26 sıklıkla rinovirüs ve %8 sıklıkla parainfluenza virüstür. Virüslerin pozitif olarak bulunduğu akut alevlenmelerde korizal semptomlarla birlikte ateş, hipoksemi, kreptan raller, hışıltı ve hastaneye yatış daha çok görülmektedir. Bu bulgular virüslerin akut alevlenmelerin patogeneğinde önemli oranda rol oynadığını gösterse de hala viral-bakteriyel etkileşimlerin rolü kesinleşmiş değildir. Bu konuda daha fazla bilgi edinilene kadar; bu bulgular, antibiyotik tedavisi için geçerli öneriler değişmeyecektir (Kapur ve ark 2014).

Uzun dönem profilaktik oral (makrolidler) veya nebülize (tobramisin, kolistin, aztreonam) antibiyotik tedavisi faydalı olabilir. Nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında kronik antibiyotik kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Sık akut alevlenmesi olan ve akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma gösteren hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı, siklik olarak antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan dönemlerin birbirini takip ettiği bir tedavi rejimi şeklinde bazı merkezler tarafından önerilmektedir. Antibiyotik kültür sonuçlarına göre değil ampirik olarak başlanmaktadır. Bu durum KF’li hastalarda yapılan çalışmalarda öne sürüldüğü gibi antibiyotik direnci açısından sorun oluşturmaktadır (Hnin ve ark 2015, Hill ve ark 2010, Smyth ve Walters 2014).

Kronik öksürüğü olan ve/veya mukus plakları saptanan her bronşektazili hastaya solunum fizyoterapisi yapılması gerekmektedir. Solunum fizyoterapisi, kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalıklarında uygulanan konvansiyonel göğüs fizyoterapi yöntemlerini, yerçekimi yardımıyla drenaj pozisyonlarında yapılan manuel perküsyon, vibrasyon ve öksürmeyi kapsar. Yapılan kontrollü çalışmalarda konvansiyonel solunum fizyoterapisi yöntemlerinin ekspektore edilen balgam miktarını ve alveoler ventilasyonu artırıcı; enfeksiyon sıklığını azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (Savcı ve İnce 2001). Postural drenaj, aktif solunum teknikleri döngüsü, pozitif ekspiratuvar basınç (PEP), osilatörlü PEP cihazları ve yüksek frekanslı göğüs duvarı perküsyonu solunum fizyoterapisinde kullanılan

tekniklerin bazılarıdır. Birkaç havayolu temizliği metodunun aynı anda uygulanması başarı oranını arttırmaktadır. Nebülize hipertonic salin solüsyonu, mukolitik ajanlar ve bronkodilatörler bu amaçla kullanılmaktadır (McCool ve Rosen 2006). Murray ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osilatörlü PEP kullanılan ve kullanmayan hastaları içeren 20 vakalık bir çalışmada balgam miktarı, öksürük, egzersiz kapasitesi, spirometri ve alevlenme sıklığındaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Osilatörlü PEP kullanan vakalarda öksürük ve balgam miktarında belirgin azalma, egzersiz kapasitesinde anlamlı artış saptanmıştır (Murray ve ark 2009). Thompson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aktif solunum teknikleri döngüsüne postural drenajın eklenmesinin, osilatörlü PEP kadar etkin olduğu bildirilmiştir (Thompson ve ark 2002).

KF'li çocuk hastalarda DNase tedavisi havayolu temizliği için kullanılmaktadır. Fakat bir erişkin çalışmasında idiyopatik bronşektazi hastalarında DNase kullanımının zararlı etkileri gösterilmiştir. Bu yüzden nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında DNase rutin kullanımı önerilmemektedir (O'Donnell ve ark 1998, Yang ve ark 2016).

Lokalize bronşektazi zamanla kötüleşirse veya medikal tedaviye yanıtı kötüyse lobar veya segmental rezeksiyon gündeme gelebilir. Daha ileri vakalarda akciğer transplantasyonu yapılabilir (Oren 2016). Bronşektazi nedeniyle rezeksiyon yapılan 84 hastanın 10 yıllık takibinde hastaların %39'unda belirgin semptom yoktur ve rezidüel bronşektazi saptanmamıştır. %36'sında radyolojik olarak rezidüel bronşektazi devam etmesine rağmen semptomlarında belirgin iyileşme görülmüştür. Hastaların %11'inde atelektazi, pnömotoraks, bronkopulmoner fistül gibi komplikasyonlar görülmüştür (Wilson ve Decker 1982).

Erişkin hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmaların ele alındığı bir derlemede inhale kortikosteroid kullanımının rutin kullanımı ile ilgili kuvvetli kanıt bulunamamıştır (Kapur ve ark 2009). Buna rağmen bazı çalışmalarda yaşam kalitesini arttırdığı ve akut alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışma olmamasına rağmen tipik havayolu patojenlerine (influenza, pnömokok) karşı aşılama genelde önerilmektedir (Oren 2016).

2.1.9. Prognoz

Bronşektazili çocuk hastalar genellikle kayıp okul günleri, büyüme geriliği, osteopeni ve osteoporozdan muzdariplerdir. Son yıllarda hastaların prognozu iyiye gitmiştir. Erken tanı,

predispozan koşulların önlenmesi, daha geniş spektrumlu ve güçlü antibiyotikler ve cerrahi sonuçların iyileşmesi bu durumun muhtemel nedenleridir.

2.2. Osteoporoz

Osteoporoz, azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemiğin iç mimarisinin bozulması ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır. Osteoporoz erişkinlerde en sık görülen kemik hastalığıdır, çocuk yaş grubunda bu grup hastalık tanılarının arttığı görülmektedir. Osteomalazi mineralizasyonda azalma ve normal kemik hacmi ile karakterizeyken; osteoporozun bütün formlarında mineralizasyon miktarı normalken, özellikle trabeküler kemikte azalmış kemik hacmi dikkat çekmektedir. Aynı zamanda osteoporozda trabeküler kemik döngüsünde azalma vardır. Osteoporozda tanım olarak azalmış kemik dokusu (osteopeni) vardır ve travmatik olmayan (patolojik) kırıklarla ilişkilidir (Darcan ve ark 2013, Chesney 2016).

2.2.1. Normal kemiğin fizyolojisi ve fizyopatolojisi

Kemik dokusu; sürekli olarak modelling ve remodelling süreci gösteren aktif bir dokudur. Remodelling işlemi kemiğin 'Bone Remodelling Unit'inde (BMU) olur. Eski kemik dokusu ile yeni kemik dokusunun yer değiştirmesi; mineralizasyonu tamamlanmış bölgenin osteoklastlar tarafından yıkılıp, sonradan bölgeye gelen osteoblastların yeni kemik dokusunu oluşturması ile gerçekleşir (Darcan ve ark 2013).

Olgun kemik dokusunun %99'u mineralize ekstrasellüler yapıdan oluşur. Bu yapının %30 oranında büyük bölümünü tip 1 kolajenin oluşturduğu organik matriks (osteoid), %70'ini hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfor oluşturur (Hartman ve ark 2003).

Kemik hücreleri osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlardır. Osteositler hem 'woven' olarak adlandırılan yeni kemik yapımının gerektiği dönemlerde oluşan immatür kemik dokusunda hem de 'lameller kemik' olarak adlandırılan katmanlar halinde kolajen liflerin oluşturduğu erişkin kemik dokusunda bulunan hücrelerdir. Osteositler, osteoblastların farklılaşması ile oluşurlar ve kemik yapımında güce duyarlı olarak görev yaparlar. Osteoblastlar yeni kemik yapımında görev alan hücrelerdir, mineralize matriks üzerinde bulunurlar, çoğunlukla tip 1 kolajen salgırlar. Matriks oluşumunu tamamlayan osteoblastlar apoptozise uğrarlar. Osteoblastlar woven kemik üzerinde 1-2 mikron/g lamellar kemik oluştururlar ve osteoid ortalama kalınlığı 10 mikronudur. Osteoklastlar, kemik yıkımından

sorumlu olan hücrelerdir, kemik döngüsünün fazla olduğu metafizde bulunurlar. Katepsin K, metalloproteinaz ve hidrojen iyonu gibi maddeler salgılayarak proteolitik etki gösterirler (Darcan ve ark 2013).

Kortikal kemikte yıkım trabeküler kemiğe oranla daha hızlıdır. Büyümenin durmasından sonra kemik yapım ve yıkımı arasındaki denge kemik kütlelerinin devamlılığını sağlar. Yaşlılarda yıkım hızı yapım hızından fazladır. Çocuk ve adolesan dönemde kemikte biçimlenme daha yoğundur. Kemikte biçimlenme periostal yüzeyde büyüme plağındaki kartilaj dokunun kalsifikasyonu şeklinde meydana gelir. Mevcut mineralize dokunun yeniden biçimlenmesi, büyümekte olan çocukta devam eden bir olaydır (Darcan ve ark 2013).

Remodelling; hormonlar ve bölgesel olarak üretilen büyüme faktörleri tarafından yürütülür. Etkili olan sistemik ve bölgesel faktörler Tablo 2.8’de özetlenmiştir (Hartman ve ark 2003).

Tablo 2.8. Kemik remodellinginde sistemik ve lokal olarak etkili faktörler (Hartman ve ark 2003).

Sistemik faktörler

- Paratiroid hormon
- Vitamin D
- Kalsitonin
- Tiroid hormonları
- Büyüme hormonu ve IGF-1
- Gonadal ve adrenal seks steroidleri
- İnsülin
- Leptin

Lokal faktörler

- Sitokinler
- İnterlökinler (IL-1, IL-6, IL-11, IL18)
- Tümör nekrozis faktör (TNF- α)
- Transforming growth factor (TGF β , FGF)
- Koloni uyarıcı faktörler (M-CSF)
- İnsülin-benzeri büyüme faktörleri
- Prostaglandinler (PG E₂)

- Nitrik oksit

2.2.2. Kemik yoğunluğunu ve kemik kazanım hızını etkileyen faktörler

Zirve kemik kütlelerinin (ZKK) oluşmasında %70-80 oranında genetik faktörler, %20-30 oranında çevresel faktörler rol alır. Etkili olduğu düşünülen aday genler; vitamin D reseptör geni, östrojen reseptör geni, TGF β geni, tip 1 kolajen genleridir. Etnik kökene göre kemik yoğunluğunda etkilenmeler meydana gelmektedir, bunun başta gelen nedenleri kemik büyüklüğündeki değişiklikler ve kalsiyum alımındaki farklılıklar nedeniyledir (Bartl ve Frisch 2009, Haeney ve ark 2000).

Kemik kütle ve yoğunluğunun etkilenmesinde cinsiyet önemli bir faktördür. Bütün yaş gruplarında, erkeklerdeki kemik kütlesi kızlara göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki cinsiyette de puberte süresince kemik kütlelerinde yaklaşık %40'lık belirgin bir artış meydana gelmektedir. Puberte gelişimi problemi olanlarda osteopeni saptanması pubertedeki hormonal değişikliklerin kemik kütlelerini etkilediği yöndeki görüşleri doğrulamaktadır (Gruber ve ark 2008, Bachrach 2001).

Seks steroidlerinin eksikliğinde osteoblastogenesis ve osteoklastogenesis aynı anda artar ancak net oluşan etki kemik yıkımı yönündedir. Bu yüzden yeni oluşan kemik elemanları daha gevşektir ve kortikal kemik kaybı görülmektedir. Östrojen makrofaj koloni stimulan faktör, IL-1, IL-6, TNF- α ve RANKL etkisini artırırken osteoprotegerinin etkisini azaltarak etki etmektedir. Büyüme hormonu direkt olarak kemik mineralizasyonunu artırır ve IGF-1 (İnsulin-like Growth Factor-1) ve IGFBP-3 (IGF binding protein-3) aracılığı ile osteoblast fonksiyonlarını olumlu yönde etkiler. Tiroid hormonları hem osteoblastik hem osteoklastik aktiviteyi artırır ancak baskın olan etki kemik yıkımı yönündedir. Bu yüzden hipertiroidi olan hastalarda kemik kütlesi azalır. Glukokortikoidler çocukluk yaş grubunda birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olup, kullanım süresi ve doza bağlı olarak osteoporozu neden olmaktadır. Erişkinlerde toplam 5 g inhale steroid dozunun vertebral kemik mineral yoğunluğunda 1 SD kayba yol açtığı gösterilmiştir. Glukokortikoidler uzun süre kullanıldığında osteoblastların yaşam süresi kısalmış ve aktivitesi azalmış, osteoklastların ise yaşam süresi uzamıştır. Trabeküler kemik kalınlığı azalmışken asıl kayıp kortikal kemikte gözlenir. Uzun süreli kullanımda osteonekroz gelişebilmektedir. Glukokortikoidlerin bir diğer etkisi gastrointestinal sistem ve renal kalsiyum kaybına bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidi sonucu gözlenir. Kemik kütlelerindeki kayıp ilk birkaç ayda çok hızlı gelişir, %10-20 kayıp

gerçekleşir. Sonraki aylarda kayıp hızı yavaşlar ve aylık ortalama %2-5 kayıp görülür (Darcan ve ark 2013).

Kemik kütlelerinin uygun miktarda kazanımı için çeşitli nutrisyonel faktörlere gereksinim vardır. Bunlar arasında en önemlisi günlük uygun miktarlardaki kalsiyum ve D vitamini'dir. Yaşamın erken dönemlerinden itibaren gerekli miktarda kalsiyum alındığında yaşamın ileri dönemlerinde daha fazla kemik kütlesi oluşacaktır (Darcan ve ark 2013). Yaşa göre günlük alınması gereken kalsiyum miktarları Tablo 2.9'da belirtilmiştir (Greer ve Krebs 2006).

Tablo 2.9. Yaşlara göre alınması önerilen kalsiyum miktarları (Greer ve Krebs 2006).

Yaş aralığı	Önerilen kalsiyum miktarı (mg/gün)
0-6 ay	210
7-12 ay	270
1-3 yaş	500
4-8 yaş	800
9-18 yaş	1300

1,25 (OH)₂D vitamini, vitamin D reseptörleri aracılığı ile kemik dengesinde önemli rol alır. Temel patoloji osteoid dokunun mineralizasyonunda yetersizlik ve mineralize olamayan osteoid dokunun yoğunluğudur. Hipokalsemiye bağlı sekonder hipoparatiroidizm ve sonuçta kemik yıkımında artış meydana gelir. Oyun çocuğu ve puberte döneminde D vitamini yetersizliği kemik kütlelerinde kayba neden olarak osteopeni ile sonuçlanabilir. Adolesan dönemde yetersiz D vitamini alımı raşitizm ve boy uzamasında duraklamaya neden olabilir (Darcan ve ark 2013). Çocuklarda nutrisyonel rikets ve osteomalaziye önlemek için günlük D vitamini gereksinim miktarları ile ilgili fikir birliği; ilk 12 ayda 400 IU/gün , daha sonraki çocukluk çağı ve erişkin dönemde en az 600 IU/gün D vitamini alınması şeklindedir (Munns ve ark 2016).

Böbreklerde proksimal tübülde sodyum ve kalsiyum aynı transport sistemi kullandığından dolayı sodyum alımındaki artışın kalsiyum atılımına neden olduğu bilinmektedir. Ancak eldeki veriler ışığında doyum alımının kısıtlanması ile osteoporozun engellenebileceği söylenemez (Gruber ve ark 2008).

Yeterli günlük enerji ve protein alınması kemik sağlığını olumlu yönde etkilemektedir. Proteinler gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırır. Yüksek miktarlardaki protein alımının kalsiüriye neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Protein alım miktarı ve kemik kütlesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (Gruber ve ark 2008, Bartl ve Frisch 2009).

Çinkonun parathormonun osteoklastlar üzerindeki etkilerini engellediğini, böylelikle kemik yoğunluğunu artırdığını gösteren deneysel düzeyde çalışma mevcuttur (Darcan ve ark 2013). Bakır ve çinko kemik matriksinin birçok bileşiminin sentezinde görev almaktadır, paradoksik olarak kalsiyum replasmanı intestinal bakır emilimini azaltmaktadır (Lowe ve ark 2002).

Yüksek miktarlarda fosfor alımı ve kemiklerde yüksek fosfor/kalsiyum oranının kemik kaybına neden olduğunu gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur. Yüksek fosfor içerikli kola tipi gazlı içecekler ZKK'da kayba neden olabilir. Yapılan çalışmalarla fosfor içeriği yüksek olan içeceklerin; fosfor içeriğinden ziyade süt ve süt ürünlerinin yerini alarak kemik kütlesinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (Darcan ve ark 2013).

Kemiğin yapım ve yıkımında metabolik faktörlerin yanısıra mekanik faktörler de devreye girmektedir. Frost'un mekanostat teorisine göre fiziksel aktivite minimum etkin gerginliği sağlarsa kemik kütlesi korunacaktır. Eğer fiziksel aktivite gerekli olan minimum etkin gerginlikten daha düşük olursa yapım-yıkım arasındaki denge kemik yıkımı yönünde değişecek; minimum etkin gerginliğin üzerinde olursa kemik yapımı artacaktır. Aşırı miktardaki fiziksel aktivite organize olmayan yeni kemik oluşumuna neden olur (Tyrovolva ve ark 2015, Darcan ve ark 2013). Çocuklar ve genç erişkinlerde vücut ağırlığının hissedildiği egzersizleri (yürüyüş, koşu, dans, futbol gibi) yapanlar yapmayanlara göre belirgin olarak yüksek KMY'ye ve hacimsel kemik yoğunluğuna sahiptirler. Egzersizin tipinin zamanı, çeşidi ve ölçüm yeri kemik kütlesi kazanımı açısından önemlidir. Jimnastik, uzun mesafe koşusu, halter gibi egzersizler kemiğe yüklenmeyi artırdığı için kemik mineral dansitesini artırmaktadır. Vücut ağırlığının hissedilmediği yüzme sporu ile ilgilenenlerle kontrol grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı kemik mineral dansitesi farkı saptanmamıştır. Fiziksel aktivitenin etkileri bölgeye özgüdür, örneğin bir dansçıda proksimal femurdaki KMY kontrol grubuna göre artmışken, kafatasından yapılan ölçümde farklılık yoktur. Fiziksel aktivitenin kemik sağlığı üzerindeki etkisi puberte öncesi ve puberte çağında erişkinlere oranla daha yüksektir. Erken yaşlarda kazanılan KMY erişkin yaşta da devam eder. Çocuk

jimnastikçilerin, koşucuların ve dansçıların spor yapmayı bıraktıktan yıllar sonra KMY, aynı yaştaki kontrolleri ile karşılaştırıldığında %8-12 kadar daha yüksek bulunmuştur (Bachrach 2001).

2.2.3. Çocukluk çağında osteoporoz nedenleri

Çocuklarda osteoporoz primer veya sekonder nedenlere bağlı olabilir. Çocuk ve adolesan çağdaki osteoporoz nedenleri Tablo 2.10'da özetlenmiştir (Darcan ve ark 2013).

2.2.3.1. Primer nedenler

Primer osteoporoz nedenleri osteogenezis imperfekta (OI), Bruck sendromu, Osteoporoz-psödoglioma sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, homosistinüri ve IJO gibi genetik bağ dokusu hastalıkları vardır. Primer nedenler sekonder nedenlere göre daha nadir görülür (Chesney 2016).

OI tip 1 kolajen yapımındaki defekt nedeniyle kemik matriks kompozisyonunun bozulması sonucu gelişen nadir genetik geçişli bir hastalıktır. Tahmini insidansı 1/10000-20000'dir. OI'lı hastalarda değişik derecelerde kemik kırıkları, mavi sklera, dentiogenesis imperfecta, ligaman laksitesi ve işitme problemi görülür. Biyopside kortikal ve süngerimsi kemik kütlelerinde kayıp gösterilmiştir. COL1A1 ve COL1A2 genlerindeki mutasyonlar OI'lı hastaların %95'inde gösterilmiştir. OI'nın orijinal klasifikasyonu David Sillence tarafından fenotipik özelliklere göre belirlenmiştir. Tip 1 OI en sık görülen; çocuklukta tekrarlayan kemik kırıklarının olduğu adolesan çağda kırık riskinin azaldığı, mavi sklera, kemik kompozisyonunda değişken derecelerde bozukluğun görüldüğü, kırıkların deformite bırakmadan iyileştiği formdur. Tip 2 OI en ağır formdur, intrauterin veya doğumda multiple fraktürlerin görüldüğü ve genellikle göğüs deformitesine bağlı solunum sıkıntısının görüldüğü formdur. Tip 2 OI'lı hastalar genelde yenidoğan döneminde kaybedilirler. Tip 3 OI bir diğer ağır tiptir, fraktürler doğumda veya erken yaşlarda görülür. Kırıklar deformite bırakarak iyileşir, bu yüzden genelde yürüyemezler ve tekerlekli sandalyeye bağımlıdırlar. Belirgin kısa boyludurlar ve dentiogenesis imperfekta sık görülür. Tip 4 OI orta derecede ağır tiptir, değişik derecelerde fraktürler ve kemik deformitesi görülür. Bu tipte boy normaldir ve sklera beyaz renklidir (Ma ve Gordon 2012, Shaw 2008).

Bu dört tipte tip 1 kolajen sentezindeki anormallik miktar olarak azalma (Tip 1) veya kalitesindeki azalma (Tip 2-3-4) şeklindedir. Bazı hastaların bu dört tipten birine tam olarak uymadığı gösterilmiştir. Son yıllarda fenotipik özellikler ve kemiğin histokimyasal özellikleri

kombinlenerek yeni tipler belirlenmiştir. Tip 5 OI'da fraktürü takiben aşırı hipertrofik kallus formasyonu ve direk grafide radius ve ulna arasındaki intraossöz membranda kalsifikasyon görülür. Tip 6 OI'da histolojik olarak balık pulu şeklinde lameller görülür. Tip 7 OI'da rizomeli, coxa vara ve otozomal dominant kalıtım gözlenir (Shaw 2008).

İdiyopatik Juvenil Osteoporoz (IJO) nadir bir primer osteoporoz nedenidir ve dışlama tanısıdır. IJO puberteden önce başlar, karakteristik özellikleri kemik ağrısı, yürüme zorluğu ve metafizyel ve vertebral kompresyon kırıklardır. Tahmini insidansı 1/100000'dir. Kesin etiyojisi bilinmemekle beraber histolojik olarak azalmış kemik yapımı mevcuttur. Bazı hastalarda spontan remisyona görülmekle beraber diğerleri yürüme yeteneğini kaybedebilir. Kesin bir genetik neden henüz tanımlanmamıştır. Bir çalışmada IJO'lu 20 hastanın 3'ünde low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP5)'de heterozigot mutasyonlar tespit edilmiştir (Ma ve Gordon 2012, Shaw 2008).

Osteoporoz-psödoglioma sendromu nadir görülen osteoporoz, vertebral kompresyon fraktürleri ve konjenital körlüğün beraber görüldüğü bir durumdur. Bu hastalarda LRP5 geninde homozigot mutasyon gösterilmiştir (Ma ve Gordon 2012, Shaw 2008, Zhang ve ark 2012).

2.2.3.2. Sekonder nedenler

Sekonder osteoporoz nedenleri çocukluk ve adolesan yaş grubunda endokrin, kronik hastalıklar ve bazı hastalıkların tedavisine bağlı ortaya çıkabilir. Çocukluk yaş grubundaki osteoporoz nedenleri Tablo 2.10'da özetlenmiştir (Darcan ve ark 2013).

Tablo 2.10. Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz nedenleri (Darcan ve ark 2013).

Primer nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Osteogenezis imperfekta (OI)• Kemiklerde dansite artışı ile birlikte doğumsal kırılğan kemikler (piknodizostoz vb)• Osteogenezis imperfektaya benzer sendromlar (Rizomelili doğumsal kırılğan kemikler, abartılı kallus gösteren doğumsal kırılğan kemikler, osteoporoz-psödoglioma sendromu, mikrosefali ve katarakt gösteren doğumsal kırılğan kemikler, Cole-Carpanter sendromu, Bruck sendromu)• İdiopatik juvenil osteoporoz
Sekonder nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Endokrin nedenler (Tip 1 DM, Cushing sendromu, Anoreksiya nervoza, D vitamini eksikliği, Turner sendromu, hiperprolaktinemi, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm)• Gastroenterolojik nedenler (malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalığı, total parenteral beslenme, kistik fibrozis)• Doğumsal metabolizma hastalıkları (Galaktozemi, lizinürik protein intoleransı, Gaucher hastalığı, Fenilketonüri)• Nörolojik nedenler (Serebral palsy, spina bifida, musküler distrofi)• Renal nedenler (Renal osteodistrofi, Fanconi sendrom, Renal tübüler asidoz)• Bağ dokusu hastalıkları (Marfan sendromu, Romatoid artrit, Ehler-Danlos sendromu)• İlaçlar/Toksinler (Kortikosteroid, antikonvülziyonlar, alüminyum içeren antiasidler, rifampisin, kadmiyum, kurşun, heparin, LT4, metotreksat, siklosporin, medroksiprogesteron asetat, HIV/antiretroviral tedavi)• Hematolojik nedenler (Multipl myelom, lösemi, lenfoma, hemolitik anemi)• Diğer nedenler (Uzamış immobilizasyon, malignite, tümöre bağlı osteomalazi, epidermal nevüs sendromu, nörofibromatozis, yanıklar)

Kemiklerin güçlenmesi için mekanik uyarı her yaşta en önemli etken olduğu için immobilizasyon osteoporozun en sık nedenidir. Mekanostat teorisine göre osteositleri uyaran en önemli faktörler yer çekimi ve bölgesel kasların kontraksiyonudur. Mekanik uyarının azalması kemik kütlesi dengesini yıkım yönünde bozarak kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kullanmama osteoporozuna yol açar. Sağlıklı kişilerde kas kitlesi ile kemik kitlesi yakından ilişkilidir (Darcan ve ark 2013).

Nöromusküler hastalıklarda görülen osteoporozun temel nedeni aktivite kaybıdır. En sık görülen neden serebral palsidir (SP). Bu hastalarda görülen büyüme ve beslenme problemleri osteoporozu artırıcı etki yapar. SP'li çocuklarda yapılan bir çalışmada; periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi tekniği kullanılarak tibiadaki yaşla beraber normal periosteal kalınlıktaki artışın olmadığı gösterilmiştir (Binkley ve ark 2005). SP'li hastalarda kırıklar tipik olarak distal femur veya proksimal tibiada görülür. Stevenson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SP'li hastalarda yıllık fraktür insidansı %4 olarak bulunmuştur (Stevenson ve ark 2006). Duchenne musküler distrofisi olan ve steroid kullanan hastalarda üçüncü yılın sonunda vertebra kırıkları başlar ve 8. yılın sonunda %75 olguda osteoporoz saptanır (Darcan ve ark 2013, Shaw 2008).

Renal hastalıklarda kronik metabolik asidoz, kalsiyum ve fosfor kaybı, steroid kullanımı ve transplantasyon gibi durumlarda osteoporoz görülür (Darcan ve ark 2013).

Çeşitli endokrin hastalıklarda osteoporoz görülmektedir. Tip 1 diabetes mellitus hastalarında kemik dansitesi düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda trabeküler kemik dansitesi HbA1c düzeyi ve hastalığın süresi ile, total kemik dansitesi HbA1c ile ilişkili bulunmuştur (Darcan ve ark 2013).

Cinsiyet hormonları osteoblastlar üzerine mineralizasyon, farklılaşma, proliferasyon ve gen ekspresyonu yönünde etkilere sahip olduğu için çeşitli hipogonadal durumlarda osteoporoz görülmektedir. Yapısal puberte gecikmesi olan çocuklarda puberte başlangıç yaşı ileri olduğu için doruk kemik kitlesine ulaşma yaşı gecikmekte, bu dönem için geçici olarak osteopeni/osteoporoz riski oluşmaktadır. Turner sendromunda östrojen azlığı, genç atletlerde GnRH aksı bozuklukları, Prader Willi Sendromunda yüksek kemik döngüsü, büyüme hormonu eksikliğinde kemik kitle yapısındaki eksiklik temel nedendir (Darcan ve ark 2013).

Anoreksiya nervoza, anoreksiya bulimia, vitamin (C, K, D) ve bakır eksiklikleri, total parenteral nutrisyon, vücut kitle indeksi düşüklüğü, çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi nutrisyonel problemlerle ilişkili durumlar düşük kemik mineral yoğunluğuna neden olur. Beslenme problemleri düşük IGF-1 düzeyleri ile ilişkilidir ve kemik oluşumu azalmaktadır (Darcan ve ark 2013).

Kronik hastalıklar osteoporoz ile ilişkilidir. Juvenil romatoid artritli hastalarda osteoklast aktivitesinde artış sonucu kemik rezorpsiyonu olur. KF'de K vitamini ve D

vitamini eksikliđinin osteoporozla iliřkili olduđu dűřünűlmektedir. Antiepileptik ilaçların karaciđerde mikrozomal enzim indűksiyonu yaparak D vitamini metabolizmasını hızlandırarak inaktif formuna dűnűşmesine neden olmaktadır. Kronik hastalıđa bađlı sık hastaneye yatanlarda ve imműnsupresif tedavi alanlarda kapalı ortamda kalarak gűneř iřıđından yararlanma oranı azalmakta ve D vitamini eksikliđi meydana gelmektedir (Darcan ve ark 2013, Ma ve Gordon 2012).

Birçok ilaç osteoporozu neden olabilir. En çok suçlanan ilaçların bařında steroidler gelir. Sistemik steroid kullanımı osteoblast ve osteoklastların apoptozu, osteoklast gen ekspresyonunda azalma, osteoblastogenesiste azalma, intestinal ve renal kalsiyum absorpsiyonunda azalma, RANK-RANKL-OPG sistemini de etkileyerek kemik rezorpsiyonuna neden olur. Sistemik steroid kullanımı hakkındaki genel gűrűş dűřűk KMY'ye ve morfometrik fraktűlere neden olduđudur (Hansen ve ark 2014). Ancak steroidler genellikle inflamatuvar durumlarda kullanıldıklarından bu hastalıkların kendileri de artmış kırık riskiyle karakterizedir. Leonard ve arkadaşlarının steroid sensitif nefrotik sendromlu hastalarda yaptıđı bir çalıřmada 0.65 mg/kg dozunda prednizolon 53 ay boyunca kullanılmış, tűm vűcut ve lomber vertebraların mineral içeriđinde kontrol grubuna gűre farklılık saptanmamıştır (Leonard ve ark 2004). Metotreksat osteoblastlardaki protein sentezini ve C vitamini metabolizmasını etkileyerek osteoporozu neden olur. Uzun sűreli heparin kullanımı sonucu kolajen sentezinde inhibisyon ve kemik rezorpsiyonunda artış meydana gelir. Kemoterapi ve radyoterapi osteotoksiktir ve endokrinopatiler açısından risk faktűrűdűr (Darcan ve ark 2013, Ma ve Gordon 2012).

İntrauterin kemik mineralizasyonunun %80'i son trimesterde gerçekleřmektedir. Prematűre osteopenisi postnatal dűnemde gereken miktarı karřılayamayan kalsiyum ve fosfor alımına bađlıdır. Kilo alımındaki yetersizlik ve çevresel faktűrler bu duruma katkıda bulunur (Darcan ve ark 2013).

2.2.4. Tanı

Çocukluk ađında osteoporoz nadir bir sorun olmasına rađmen ađrı, kırık ve hareket kısıtlılıđı gibi kűtű sonuçları olabilir. Çocukluk ađında osteoporoz multiple fraktűrler meydana geldikten sonra veya kronik bir hastalıđın deđerlendirilmesi sırasında akla gelmektedir. Çocukluk ađındaki osteoporoz hakkındaki farkındalıđın artması eriřkinlerdeki kadar űnemlidir űnkű çocukluk ađında KMY'deki azalma eriřkin dűnemde osteoporoz

riskini artırmaktadır. Osteoporoz çocukluk çağında pratik olarak kemik mineral yoğunluğunun <-2 SDS olması ve patolojik kemik kırığı sayısına dayandırılarak yapılmaktadır (Darcan ve ark 2013). Bir çocuk veya gençte bir veya daha fazla vertebral kompresyon kırığı kemik hastalığı veya ciddi travma olmadan meydana geldiyse osteoporoz kriterini karşılamaktadır. Alternatif olarak osteoporoz düşük KMY (z skoru <-2) ve önemli kemik kırığı (10 yaşa kadar 2 veya daha fazla uzun kemik kırığı ya da 19 yaşından önce 3 veya daha fazla kemik kırığı) birlikteliği olarak tanımlanabilir (Bachrach 2014).

Osteoporoz tanısında iyi bir öykü almak önemlidir. Osteoporozlu çocuklar, genellikle minimal travmadan sonra meydana gelen kırık veya herhangi bir nedenle çektilen direk grafide osteopeniden şüphe edilerek teşhis edilmektedirler. Bu vakalar çocuğun boyundan daha az olan bir yükseklikten düşmesi ile oluşan, atravmatik olarak adlandırılan kırıklar nedeniyle başvuru yapabilirler. Çocukluk çağında lineer büyümenin azalması, aktivite ile oluşan ekstremiteler veya sırt ağrısı, zorlu yürüme ve sırtta deformite osteoporozu akla getirmelidir. Osteoporozdan şüphelenilen hastada sekonder osteoporoz nedenleri açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır. Akriba evliliği, ailede kırık veya osteoporoz öyküsü, bebeğin doğum şekli, nutrisyonel durumu (kafein, yüksek fosfor, sodyum ve protein ağırlıklı diyet, düşük kalsiyum içeren diyet, kalori durumu), sedanter yaşam, sigara-alkol kullanımı, puberte gecikmesi, kronik ilaç kullanımı öyküde sorgulanmalıdır (Özkan ve Döneray 2006).

2.2.4.1. Kemik metabolizmasının radyolojik olarak değerlendirilmesi

KMY; dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT) ve kantitatif ultrasonografi (QUS) kullanılarak değerlendirilir. Her yöntemin kendine has uygulamaları, avantajları ve zorlukları vardır. İdeal yöntem ucuz, hızlı, hassas olmalı; tüm vücut ölçüleri için doğru ölçüm yapabilmeli, düşük iyonize radyasyon içermeli, yaygın olarak kullanılabilir olmalıdır. Bu yöntemler ilk olarak erişkinlerde kullanılmak için üretilmiştir, son 10-15 yılda uygulanmaları ve yorumlanmalarındaki gelişmeler ile çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır (Estrada ve ark 2014).

2.2.4.1.1. X-ray

KMY'deki azalmanın X-ray ile gösterilebilmesi kemik kütledeki kaybın %20-50 oranında olmasıyla mümkündür. X-ray'de kemik mineralizasyonundaki kayıpla beraber

vertebralarda bikonkavitede artma ve deformiteler görülür. Osteoporoz taraması ve tedavinin izlemi için X-ray uygun bir yöntem değildir (Bartl ve Frisch 2009).

2.2.4.1.2. Radyografik Absorbsiyometri (RA)

Eskiden kullanılan bu yöntem bilgisayar programlarının modernleşmesi ile çocuklar ve erişkinlerde tekrar kullanılmaya başlanmıştır fakat normal değerleri henüz gösterilememiştir. Bu yöntemde ileride gelişecek kırık riskinin belirlenmesinde kısıtlılıklar vardır (Gruber ve ark 2008).

2.2.4.1.3. Kantitatif ultrasonografi (QUS)

QUS; sesin hızını ve farklı yoğunluktaki maddelerden geçen ses dalgalarındaki zayıflamayı ölçer. Bu endeksler kemiğin elastikiyetini ve sertlik indeksini hesaplamayı sağlar. Analiz için en sık kullanılan yerler falankslar, kalkeneus, radius, humerus ve tibiadır.

QUS yapılması kolay, taşınabilir, ucuz ve en önemlisi radyasyon içermeyen bir yöntemdir. Bu yöntemle KMY yanında kemiğin yapısı ve mekanik özellikleri hakkında bilgi edinilir. Ancak sonuçlar cihazı kullanan kişinin tecrübesinden ve ölçüm yapılan bölgeden etkilenir. Özellikle obez hastalarda ölçüm yapmak zordur. Ölçümler ayrıca lokal ödemden ve sıcaklıktan etkilenir.

QUS çocuklarda klinik kullanım için onaylanmamıştır, fakat farklı bölgeler için geçerli referans değerler vardır. Bazı çalışmalarda QUS ve DEXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterilmişken bazı çalışmalarda da tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Klinik çalışmalarla QUS'un güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği ispatlanmadığı için DEXA'nın yerini alması pek mümkün değildir (Estrada ve ark 2014).

2.2.4.1.4. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

DEXA farklı enerjisi olan iki foton ışınının yumuşak doku ve kemikten geçerken zayıflamasını tespit ederek pediatrik veritabanına sahiptir (Estrada ve ark 2014, Darcan ve ark 2013).

Çocukların yaklaşık yarısı 18 yaşına kadar bir kırık deneyimi yaşar (Jones ve ark 2002). Clark ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir prospektif kohort çalışmada kemik mineral

içeriğini belirlemeye yarayan radyolojik bir metoddur. DEXA metoduyla yapılan ölçümler alansal kemik mineral yoğunluğunu vermektedir (aKMY) ve hesaplanan değer birimi g/cm^2 'dir. Dünyada KMY ölçmek için en sık kullanılan, çocuk ve ergenlerde KMY ölçümü için önerilen metoddur.

Sağlıklı çocuklarda düşük kemik kütlesi ile fraktür riski karşılaştırılmış, DEXA ile ölçülen aKMY'deki her bir SDS azalma ile fraktür riskinde %89 artış saptanmıştır (Clark ve ark 2006). Uluslararası Klinik Dansitometri topluluğunun (International Society for Clinical Densitometry) yayınladığı 2013 tarihli kılavuzunda kemik dansitometrisinin; 10 yaşına kadar 2 veya daha fazla uzun kemik fraktürü, 19 yaşına kadar 3 veya daha fazla uzun kemik fraktürü ya da hafif veya orta derecede travma sonucu tek bir vertebral kompresyon kırığı oluşması durumunda uygulanmasını önermektedir. Kırık hikayesi olan sağlıklı çocukların aksine primer kemik hastalıklarında ve potansiyel olarak kemik sorunu geliştirebilecek olan kişilere DEXA uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda çocuklarda kırık riskinin en iyi belirleyicisi total KMY ölçümü olarak bulunmuştur (Bishop ve ark 2014).

DEXA trabeküler ve kortikal kemiği ayıramadığı için entegre KMY hakkında bilgi verir. Çekim hangi bölgeden yapılıyorsa o bölgenin KMY'si hakkında bilgi verir. Trabeküler kemiğin fazla olduğu lomber vertebra ve kalça kırılmaya müsait bölgelerdir. Baş dahil olmadan tüm vücut KMY ölçümü daha çok kortikal kemiği yansıtmaktadır. Metal implantlar, eklem kontraktürü, ağır skolyoz gibi durumlarda bu bölgelerden doğru ölçümler yapılamayacaksa lateral distal femur alternatif bir ölçüm bölgesidir. Ölçüm yapılan bölgede kırık, osteofit ve arteriyal kalsifikasyon bulunması durumunda yanlış olarak yüksek KMY sonuçlarına neden olur (Estrada ve ark 2014, Darcan ve ark 2013).

DEXA ile ölçülen KMY değerleri Z ve T skorları ile ifade edilir. Ölçülen kemik kütlesinin yaş ve cinsiyete göre referans değer ile kıyaslanması ile standart sapma olarak tanımlanması Z skorudur. Kemik kütlesinin genç erişkin referans populasyonun ortalama kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapması ise T skorudur. Post menopozal kadınlarda omurgada -1 SD ile -2.5 SD arasındaki T skoru osteopeni ve -2.5 SD'den daha düşük T skoru osteoporoz olarak değerlendirilmektedir. Çocuklarda ise ölçülen KMY Z skoru ile değerlendirilir. Çocuklarda DEXA yöntemi ile elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi için hastanın boyu, pubertal evresi, iskelet maturasyonu, ırk ve vücut kompozisyonu yanında ölçüm yapılan kemiğin uzunluğu da dikkate alınmalıdır (Özkan ve Döneray 2006).

2.2.4.1.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi-Periferal Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

KBT kortikal ve trabeküler kemikte ayrı ayrı volumetrik KMY ve geometrik olarak değerlendirilmesinde kullanılan, 3 boyutlu görüntüleme yapan bir yöntemdir. Gerçek kemik yoğunluğunu g/cm^3 olarak ölçer. KBT ölçümleri, DEXA'nın yorumlanmasında büyük bir problem yaratan ölçüm yapılan kemiğin boyutlarından etkilenmez. En güvenilir sonuçlar bu yöntemle elde edilmektedir. Ancak yüksek radyasyon içerir ve pahalıdır. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda kullanımı sınırlıdır. Radyasyon miktarını en aza indirmek için tibia ve distal ön koldan ölçüm yapan periferal KBT geliştirilmiştir. Ancak sağlıklı çocuklarda yaşa uygun referans değerleri yoktur. Periferal KBT ölçümü yapılan alanlar büyümeye göre seçilmelidir, çünkü sık kullanılan bölgeler genellikle büyüme plağının mineralize kısmını içermekte ve yanlış yüksek sonuçlara yol açmaktadır. Periferal KBT kesitsel görüntüleme yapan hassas bir yöntem olduğu için küçük çocuklarda hareket etme ve pozisyonel değişiklikler sorun oluşturmaktadır. Bu dezavantajlarından dolayı KBT primer olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır (Estrada ve ark 2014, Darcan ve ark 2013, Özkan ve Döneray 2006).

2.2.4.2. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Göstergeleri

Biyokimyasal belirleyiciler, hastalıkların tanısı ve tedavilerin izlenmesinde yer almaktadır. Bu belirleyiciler yapım ve yıkım belirleyicileri olarak iki gruba ayrılırlar. İdrar ve serumda ölçülürler. İdrarda ölçülebilen belirleyiciler 24 saatlik idrarda veya idrar kreatinin değerine göre değerlendirilmelidir. Çocukluklarda büyüme hızına bağlı olarak kemik yapım ve yıkım belirteçleri erişkinlere göre daha yüksektir. İdrar ve serumdaki belirteçler iskeletten salınım hızının yanısıra karaciğer ve böbrekten atılım hızı ile de orantılıdır. Dikkat edilmesi gereken; idrarda kreatinin atılımının kas kütlesi ile ilişkili olduğu ve birçok klinik durumda anormal olabileceğidir. Kemik belirteçlerinin kreatinine oranındaki yükseklik yalnızca kemik veya kolajen yapımındaki artışı göstermez, aynı zamandan azalmış kas kütlesi ile ilişkili olabilir (Darcan ve ark 2013).

2.2.4.2.1. Kemik Yapım Belirteçleri

Yeni kemik osteoblastlar tarafından yapıldığı için kemik yapım belirteçleri osteoblast aktivitesini yansıtmaktadır. Pediatrikte en sık kullanılan belirteçler ALP (Alkalen fosfataz) ve onun izoformlarıdır.

2.2.4.2.1.1. Alkalen fosfataz (ALP)

ALP'ler birçok dokuda bulunur. İnsan serumunda kemik ve karaciğere spesifik iki ana izoformu bulunur. İzofomları aynı ALP geni tarafından kodlandığından birbirinden ayırmak güçtür. Farklı dokulardaki posttranslasyonel glikolizasyonu farklıdır. Monoklonal antikolar yardımıyla kemiğe spesifik formu olan bone ALP (bALP) ölçülebilir ancak monoklonal antikolar karaciğer izoformu ile çapraz reaksiyona girebilir. bALP'de trabeküler ve kortikal kemiğe spesifik izoformlarına ayrılabilir. Osteoblastlar tarafından tetramer olarak üretilir. ALP'nin primer görevi iskelet kalsifikasyonu ve kemik oluşumudur. Aktif olarak kemik yapımının ve kemik büyümesinin olduğu pubertede artış gösterir.

Kemik dokudaki görevi tam anlayamamıştır, ancak mineralizasyonda görev alır. ALP'nin yokluğu ciddi ve genellikle ölümcül olan mineralizasyon bozukluğu ile karakterize hipofosfatazyaya neden olur. Viral enfeksiyonlar sırasında serumdan ALP'nin temizlenmesi etkilenebilir (transient hiperfosfatemisi) ve serumda yüksek ALP seviyelerine neden olur. Bu durumun tespit edilmiş kötü bir sonucu yoktur. Rikets ve demineralizasyon hastalıklarında ALP en ucuz tanı belirteçidir, tedavi ile düzelir.

2.2.4.2.1.2. Osteokalsin

Osteokalsin veya kemik Gla (γ -carboxyglutamic acid-containing) 5.8 kDa'luk non kolajenöz yapıda osteoblastlar ve kondrositler tarafından tamamen kemikte yapılan, 49 aminoasitlik bir proteindir. Hücre içi γ -karboksilasyonu için K vitamini gereklidir. Salgılanıp organik kemik matriksinin yapısına katılması mineralizasyon fazında gerçekleşir. Yeni sentezlenen osteokalsinin bir miktarı bu yapıya girmekten kaçır ve kana karışır.

Teorik olarak osteokalsin, osteoblast aktivitesinin en önemli belirteci olmalıdır ancak oda sıcaklığında örneklerin labil olması ve diurnal değişiklikler nedeniyle klinik kullanımında problemler yaşanmaktadır. Temel olarak yıkımı böbreklerde meydana gelir, idrarda birçok osteokalsin fragmanı tespit edilebilir.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda osteokalsinin kardiyovasküler sağlığın bir göstergesi olduğu, insülin sekresyonunda görev aldığı ve muhtemelen vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük serum total osteokalsin değerleri diabetes mellitus ve metabolik sendromla ters ilişkilidir.

2.2.4.2.1.3. Tip 1 kolajen C terminal propeptid-Tip 1 kolajen N terminal polipeptid (PICP-PINP)

Tip 1 kolajen osteoblastlar tarafından en çok sentezlenen proteindir. Fibroblast ve osteoblastlarda sentezlenen prokolajen tip 1 kemik yapısındaki Tip 1 kolajenin öncülüdür. N ve C terminaller Tip 1 prokolajenin yapısından bulunur ve ekstrasellüler alana salgılandıktan sonra proteazlarla Tip 1 kolajene dönüşüm sırasında ayrılırlar. Bu uzantılara PICP ve PINP denilir. PICP trimerik globüler yapıda, yaklaşık 100 kDa ağırlığında çözünebilir bir proteindir. Glomerüler filtrasyona uğramaz, karaciğer endotel hücreleri tarafından alınarak intrasellüler olarak yıkılır. PINP de benzer şekilde karaciğerde yıkılır.

Tip 1 kolajen sentezi esas olarak kemikte gerçekleştiğinden kemiğe özgü belirleyiciler olarak kullanılır, deri ve diğer yumuşak dokulardan dolaşıma katılan miktarlar ihmal edilebilecek kadar azdır.

2.2.4.2.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

En sık kullanılan kemik yıkım belirteçleri kolajen yıkım ürünleri ve osteoklastik enzimlerdir.

2.2.4.2.2.1. Hidroksiprolin

Kolajende bulunur ancak kemiğe spesifik değildir. İdrarda total hidroksiprolin ölçümü yapılır, kolajen metabolizmasının ancak %10'unu yansıtır.

2.2.4.2.2.2. Hidroksilizin glikozidler

Kemik ve kolajen yıkımının göstergesidir. Glikozil-galaktozil hidroksilizin kemiğe spesifiktir, hidroksiprolinden daha iyi bir göstergedir. Sadece HPLC yöntemi ile tespit edilebildiği için daha az ilgi görmüştür.

2.2.4.2.2.3. Kolajen çapraz bağlarının idrarla atılımı (İdrar piridinyum çapraz bağları)

Kemik dokudaki kolajen yapının rijiditesi ve bütünlüğü kolajen lifleri arasındaki çapraz bağlarla sağlanmaktadır. Çapraz bağlar lizil oksidaz enzimi ile ekstrasellüler olarak gerçekleşir, sonuçta pridolin ve deoksidridolin bağları kurulur. Pridolin kemikte daha yaygın olan çapraz bağdır ancak kartilaj ve bağ dokusunda da bulunur. Deoksidridolin kemiğe spesifiktir. Çocukların serumunda serbest haldeki miktarları yaklaşık %16-18 iken gerisi

proteinlere bağıdır. İdrarda bu oran % 40 olduğundan idrar örnekleri ölçüm yapmak için daha uygundur.

Pridolin ve deoksipridolin sadece kolajen yıkımı sırasında açığa çıktıklarından ve nutrisyonel kolajen alımlarından etkilenmedikleri için kolajen yıkımının en spesifik göstergeleridir. İdrarda pridolin ve deoksipridolin için pediyatrik referans değerleri bulunmaktadır.

2.2.4.2.2.4. CTX: Tip 1 kolajenin çapraz bağlı C telopeptidi

Osteoklast aktivitesi ile açığa çıkar ve idrarla atılır. Antirezortif tedavilerin izlenmesinde faydalıdır.

2.2.4.2.2.5. NTX: Tip 1 kolajenin çapraz bağlı N telopeptidi

Kemik dokusundaki kolajenin osteoklastlarla proteolitik olarak yıkımı esnasında ortaya çıkar. Büyük oranda kemik dokuda bulunur. Kemik rezorpsiyonunun önemli bir göstergesidir.

2.2.4.2.2.6. Kemik sialoprotein

Kemik döngüsüne duyarlı olan nonkolajen protein yapısındadır.

2.2.4.2.2.7. Plazma tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP5b)

Enzimatik özellikler açısından alkali fosfataza benzer ve birçok dokuda bulunur. Kemik izoenzim formu yalnızca osteoklastlar tarafından üretilir. Paget hastalığı ve kemik metastazlarında düzeyi artmaktadır.

2.2.4.2.2.8. Açlık idrar kalsiyumu

İdrar kalsiyum atılımının ölçümü, kemik yıkımı sırasında salınan kalsiyumu yansıtır ve ucuz bir metoddur. Diyetle alınan kalsiyum miktarı ve kalsiyum düzenleyici hormonlardan etkilenir. 24 saatlik idrarda ve sabah açlıkta Ca/Cr oranı ölçülebilir. Sabah ilk idrardaki Ca/Cr oranı yapım ve yıkım arasındaki farkı göstermektedir. Sensitivitesi düşük bir metoddur.

2.2.4.2.2.9. Kathepsin K

Kathepsin K, osteoklastlarda bulunan lizozomal sistein proteazdır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu için gerekli olan asidik ortamın sağlanması için gereklidir. Bu enzimin eksikliğinde piknodizostozis hastalığı oluşur, bu durum kısa boyla karakterizedir. ELISA yöntemi ile serum kathepsin K düzeyleri ölçülebilir. Osteoporoz tedavisi için bu enzime yönelik ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır.

2.2.4.2.2.10. Osteositik proteinler

Sklerostin, sklerostin geninin ürünü ve Dickkopf 1 (DKK-1) temel olarak osteositlerde sentezlenen protein yapıda maddelerdir. Bu proteinler Wnt sinyal yolağını inhibe ederek kemik yapımını engellerler. Farelerde mekanik yüklenme arttığında sklerostin seviyeleri düşmekte ve daha fazla kemik yapımı olmaktadır. Aksine insanlardaki immobilizasyon sklerostin seviyelerini artırarak kemik dokusu kaybına neden olmaktadır. Sklerostinin osteositik mekanoreseptörlerle osteoblastik kemik yapımı arasında önemli bir bağlantı oluşturduğu düşünülmektedir. Serumda ELISA yöntemi ile ölçülebilir. Sklerostin antikorları osteoporoz tedavisinde kullanılabilir.

Kemik döngünün yapım ve yıkım belirteçleri kemik metabolizması ile ilgili hastalıkları anlamamıza yardımcı olur ancak hiçbiri ideal belirteç özelliğini taşımamaktadır. Kemik belirteçlerini çocukluk çağıda değerlendirmek zordur. Tanıdan ziyade tedavinin izlenmesinde ve düzenlenmesinde faydalıdır. ALP halen pediatriye kullanımı en yaygın olan belirteçtir. Prematürite osteopenisi, rikets, fibroz displazide kullanılabilir. OI'lı hastalarda kolajen döngüsünün belirteçleri, Ehler-Danlos hastalığı tanısında deokspiridolin kullanılabilir (Darcan ve ark 2013, Lewiecki 2010, Shaw ve Högl 2012, Hlaing ve Compston 2014, Szulc ve Bauer 2013).

2.2.4.2.2.11. Reseptör aktivatör nükleer faktör- κ B ligand (RANKL)/Reseptör aktivatör nükleer faktör- κ B (RANK)/Osteoprotegerin(OPG) sistemi

Kemik biyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda son 20 yılda önemli ilerlemeler kaydedildi. 1997 yılında bağımsız iki araştırma grubu tarafından OPG olarak adlandırılan, kemik yıkımını engelleyen yeni bir protein keşfedilmiştir. Latince os kemik, protegere korumak manası taşımaktadır. Bu konuda yapılan ileri çalışmalar ile fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden yeni iki protein bulunmuştur. Bunlar, osteoklastlarda

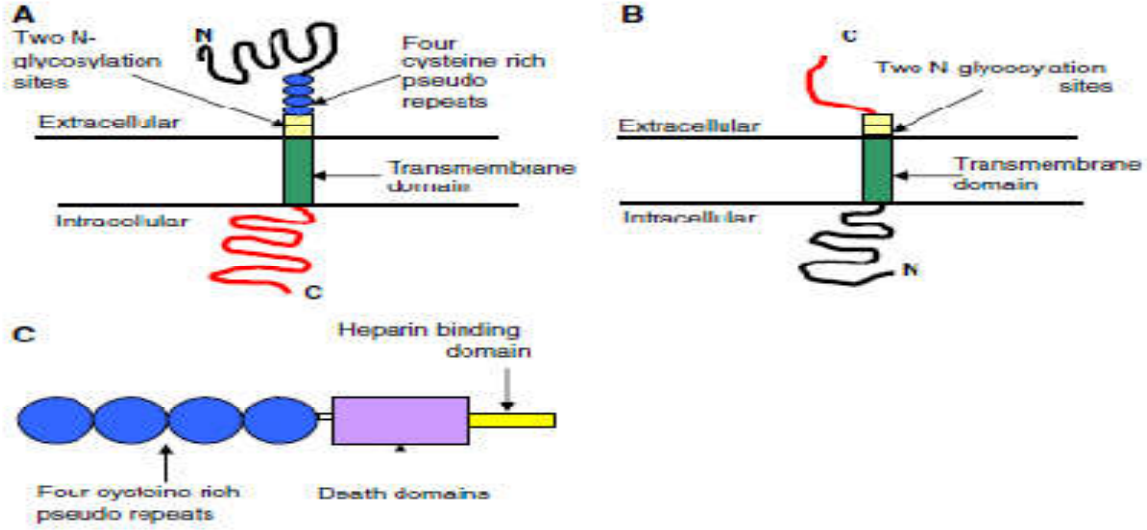
bulunan RANK ve bu reseptörü uyaran RANKL'dır (Kurban ve Mehmetoğlu 2007, Wright ve ark 2009).

2.2.4.2.2.11. 1. Osteoprotegerin (OPG)

Simonet ve arkadaşları, transjenik farelerde çeşitli TNF reseptörleriyle ilgili yaptıkları çalışmalarda OPG'yi keşfettiler. OPG genini aşırı eksprese eden farelerde osteoklastların sayıca azalmasına bağlı osteopetrozis geliştiğini ortaya çıkardılar. Böylece OPG'nin osteoklastogenezte önemli bir rolü olduğu anlaşıldı. Neredeyse aynı anda, Rodan ve Martin Japonya'da aynı molekülü bağımsız olarak bildirdiler. Ancak onlar aynı molekülü alternatif bir yaklaşımla tanımladılar. Rodan ve Martin'in hipotezlerinde, osteoblastların osteoklast yapımını düzenlediğini, osteoblastlar tarafından salgılanan faktörlerin kemik rezorpsiyonu stimülatörlerine yanıt olarak üretildiğini savundular. İleriki çalışmalar bu hipotezi destekler yöndeydi, fakat osteoklastogenesi kontrol eden spesifik faktörler anlaşılamamıştı. Rodan ve Martin araştırmalarına devam ettiler ve osteoklastogenezi inhibe eden bir molekül buldular. Bu molekül Simonet ve arkadaşlarının bulduğu molekülün aynısıydı. OPG'nin bulunması ile osteoklastogenezte mekanizması ile ilgili yeni çalışmaların önü açılmış oldu (Liu ve Zhang 2015).

OPG, TNF reseptör (TNFR) süper ailesinin bir üyesidir, aynı zamanda TNFRS11B olarak da bilinir. Diğer bir ismi osteoklastogenezte inhibitör faktördür (osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF)). Orijinal OPG molekülü 401 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir, 21 aminoasitlik propeptid kısmının ayrılmasıyla 380 aminoasitlik olgun protein oluşur. TNFR süper ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanıp RANKL için tuzak reseptör olarak işlev görür. OPG yedi yapısal bölgeden oluşmaktadır. 1. ve 4. bölgeleri osteoklastogenezte inhibe eder. OPG'nin 5. ve 6. bölgelerinde ölüm bölgeleri bulunmaktadır. Bu tip ölüm bölgeleri TNFR-1, DR3, CD95/Fas ve TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand (TRAIL) gibi apoptozis mediyatörlerinin sitoplazmik bölgesinde bulunur. OPG'nin 4., 5. ve 6. bölgeleri apoptotik sinyal iletimi ile ilişkilidir ve OPG TRAIL'e bağlanarak TRAIL'le indüklenen apoptozisi inhibe edebileceği bilinmektedir. OPG'nin 7. bölgesinin heparin bağlama özelliği vardır, böylece transmembran proteoglikan olan sindekan-1'e bağlanarak hücre içine alınır ve kısmen lizozomlarda parçalanır. OPG'nin akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, timus, lenf nodları, kemik iliği, osteoblastlar, vasküler düz kas hücreleri, B lenfositler ve artiküler kondrositler gibi

birçok dokuda eksprese edildiği bilinmektedir (Liu ve Zhang 2015, Kurban ve Mehmetoglu 2007).



Şekil 2.3. a) RANK, b) RANKL, c) OPG'nin şematik gösterimleri (Wright ve ark 2009).

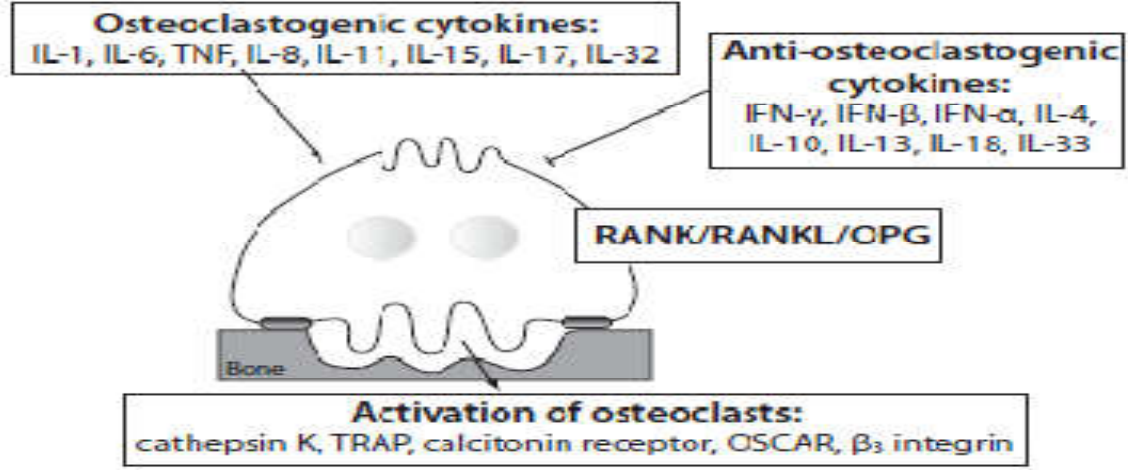
Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total kemik iliği OPG üretiminin %64'ünden B lenfositlerin sorumlu olduğu ve B lenfositleri olmayan farelerde osteoporoz geliştiği gösterilmiştir (Li ve ark 2007).

OPG ekspresyonu pozitif olarak (örneğin TGF- β , IL-1, TNF, östrojen, Wnt ligandları) ve negatif olarak (örneğin PGE₂, kortikosteroidler) çoğunluğu kemik homeostazı ile ilişkili birçok faktörle kontrol edilmektedir (Walsh ve Choi 2016).

OPG'yi aşırı eksprese eden transjenik farelerde osteopetrozis gelişirken, OPG eksikliği olan farelerde osteoporoz gelişmiştir (Caetano-Lopes ve ark 2006). OPG'nin osteoprotektif rolü, juvenil Paget hastalığında OPG geninde (kromozom 8q24.2) 100kb'lik homozigot delesyon ve idiyopatik hiperfosfatazyada OPG'nin 3. ekzonunda delesyon olduğunun gösterilmesi ile doğrulanmıştır (Boyce ve Xing 2007, Zhang ve ark 2012).

Farelerde yapılan çalışmalarda OPG'nin büyük damarları mediyal kalsifikasyondan koruduğu ve aterosklerotik plağın kalsifikasyonunu sınırlandırdığı gösterilmiştir. Ancak OPG ve RANKL'ın kardiyovasküler hastalıklardaki rolü hala tartışmalıdır. Örneğin hipertansiyonu, kronik böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği olan hastalarda serum OPG seviyeleri yüksek bulunmuş ve osteoporotik hastalarda kardiyovasküler hastalık daha sık gözlemlenmiştir. Bu

konuyu aydınlığa kavuşturmak için ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (Boyce ve Xing 2008).



Şekil 2.4. Proinflamatuvar sitokinlerin osteoklastlar üzerindeki etkileri (Zupan ve ark 2013).

2.2.4.2.2.11. 2. RANKL

Birbirinden bağımsız dört farklı grup tarafından tanımlanmıştır; TRANCE, ODF, osteoprotegerin ligand (OPGL) ve TNFSF11 olarak isimlendirilmiştir.

RANKL, TNF ailesinin bir üyesidir ve türler arasında yüksek oranda korunmuştur. Human RANKL, TRAIL ve Fas ligand ile benzerlik gösterir, sırasıyla %34 ve %28 sekans homolojisine sahiptir.

RANKL geni kromozom 13q14'de lokalizedir ve 6 ekzondan içerir. 40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşmuş 317 aminoasitlik bir peptiddir.

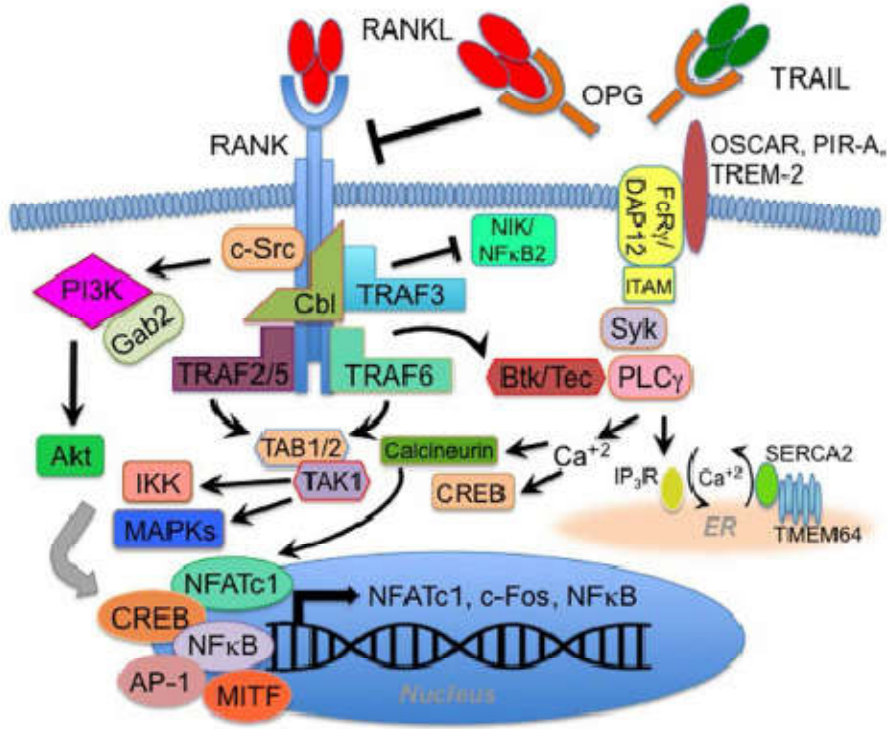
RANKL birçok dokuda eksprese olur; kemik, kemik iliği, lenfoid dokular (lenf nodları, timus, dalak, fetal karaciğer, Peyer plakları), meme dokusu ve beyin. RANKL ekspresyonu glukokortikoidler, vitamin D, IL-1, TNF-α, TGF-β, Wnt ligandları gibi birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir.

RANKL osteoklastogenezde anahtar düzenleyicidir ve RANKL'ı olmayan farelerde osteoklast eksikliğine bağlı osteopetroz gelişmiştir. RANKL ve macrophage-colony stimulating factor'ün (M-CSF) ortamda bulunması osteoklast öncüllerinin matür

osteoklastlara dönüşümü için gerekli ve yeterlidir. Sinoviyal hücreler tarafından RANKL'in sentezlenmesi ve aktive T hücreleri romatoid artrit hastalığının karakteristik bulguları olan kemik kaybına ve eklemlerde inflamasyona katkıda bulunur. Bu yüzden romatoid artritte yeni tedavilerin geliştirilmesinde RANKL potansiyel bir hedefdir (Liu ve Zhang 2015, Walsh ve Choi 2016).

2.2.4.2.2.11. 3. RANK

RANKL reseptörü RANK olarak tanımlanmıştır. Diğer isimleri TNF-related activation-induced cytokine receptor (TRANCE-R) veya osteoclast differentiation and activation receptor (ODAR)'dür. RANK Hücre dışı kısmı 28 aminoasitlik sinyal peptid olan RANK, 21 aminoasitlik kısa transmembran ve geniş sitoplazmik kısımları ile toplam 616 aminoasitlik bir transmembran proteindir. RANK'ı kodlayan *Tnfrsf11a* geni kromozom 18q22.1'de lokalizedir. RANK esas olarak; preosteoklastik hücreler, T ve B hücreler, dendritik hücreler ve fibroblastlar gibi makrofaj/monosit serisi hücrelerde sentezlenir. Özellikle osteoklastik prekürsör hücreler üzerindeki RANK M-CSF tarafından uyarılır. TNFR süper ailesinin diğer üyeleri gibi, RANK intrinsik kinaz aktivitesine sahip değildir ve sinyal yollarını aktive etmek için adaptör faktörlere ihtiyacı vardır. RANKL'in RANK'a bağlanması ile en az yedi farklı hücre içi sinyal yolağı uyarılır. Bunlardan dördü (NF-κB inhibitörü/NF-κB, c-jun aminoterminal kinaz/aktivatör protein-1, c-myc ve kalsinörin/uyarılmış T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT)c1) doğrudan osteoklastogeneze aracılık eder. Diğer üçü ise osteoklast aktivasyonuna (src ve MKK6/p38/MITF) ve canlılığını sürdürmesine (src ve hücre dışı sinyal-düzenleyici kinaz) aracılık eder. RANKL, RANK'a bağlandıktan sonra oluşacak sinyallerden ilki TNFR ilişkili faktör (TRAF)'lerin RANK'ın sitoplazmik kısmındaki kendine özgü bölüme bağlanmasıdır. TRAF 6, mitogen-activated protein kinases (MAPKs) p38, JNK ve NF-κB yollarının aktivasyonunda kritik öneme sahiptir. TRAF6 eksik farede osteopetrozis gelişmektedir. Adaptör moleküllerden bir diğeri olan growth factor receptor-bound protein 2 (Grb2) kaybı osteoklast farklılaşması, kemik rezorpsiyonunun azalması ve sonuçta ciddi osteopetrozis ile sonuçlanır (Liu ve Zhang 2015, Kurban ve Mehmetoglu 2007, Walsh ve Choi 2016).



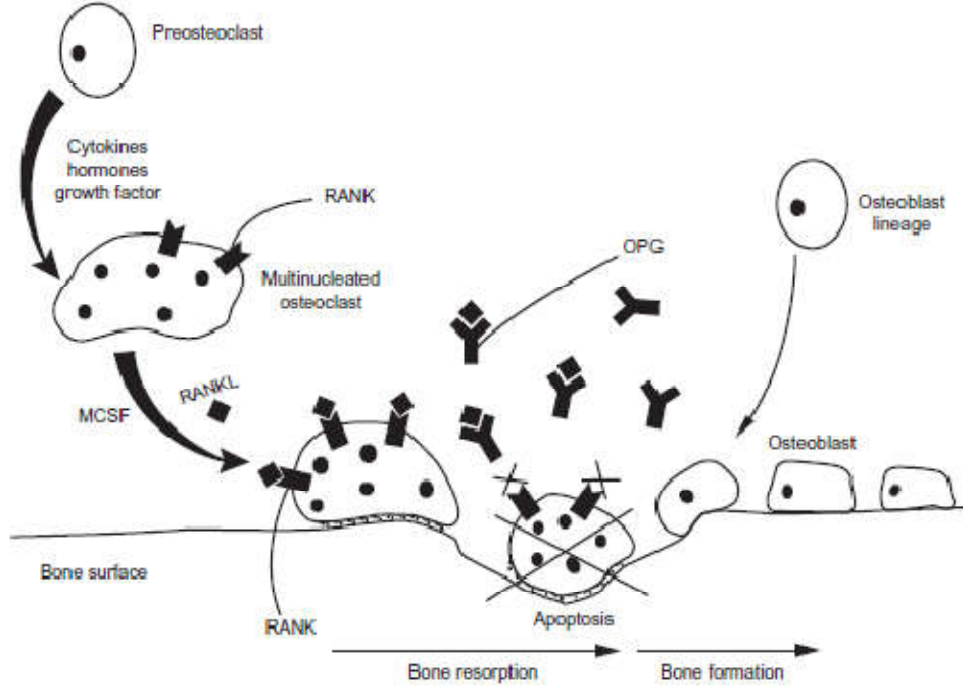
Şekil 2.5. RANK sinyal yolları (Walsh ve Choi 2016).

RANK ile aktive olan genler hücre çeşidine göre farklılık gösterir, genellikle NFATc1, c-fos ve NF-κB ilişkili genler eksprese olur.

2.2.4.2.2.11.4. Osteoporozda RANK/RANKL/OPG' nin rolü

Osteoporoz yaşlılar arasında, özellikle postmenopozal kadınlar ve glukokortikoid tedavisi alanlarda sık görülmektedir. Postmenopozal kadınların osteoporozda yatkın olmalarındaki temel sebep kemik yoğunluğunun sağlanmasında önemli bir rolü olan östrojenin eksik olmasıdır. Yapılan çalışmalarda RANK ve RANKL'ın osteoporozda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Osteoporozdaki kemik kaybı miktarı aktive olan osteoklast sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Tedavi almayan ve hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınların kemik iliği hücreleri karşılaştırıldığında, tedavi almayan grupta daha yüksek RANKL seviyeleri tespit edilmiştir (Cummings ve ark 2009).

Glukokortikoid ilişkili osteoporozda; glukokortikoidlerin osteoklastlardaki RANKL ekspresyonunu stimüle ettiği ve OPG sentezini inhibe ettiği, böylece osteoklast diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu arttırdığı bilinmektedir (Vega ve ark 2007).



Şekil 2.6. Kemik metabolizmasında OPG/RANK/RANKL'in rolü (Trouvin ve Goeb 2010).

Osteoklast öncülleri sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi birçok faktörün etkisiyle multinükleer hücreye dönüşürler. Bu hücreler MCSF ve RANKL varlığında aktive osteoklastlara farklılaşırlar. Bir defa farklılaştıklarında osteoklastlar kemik yüzeyini laküna oluşturacak şekilde yıkmaya başlarlar. OPG, RANKL'in tuzak reseptörü, RANKL'in RANK'a sürekli olarak bağlanması inhibe ederek osteoklastların apoptoza uğramalarına neden olur. Sonrasında preosteoblastların yeni kemik yapımı için osteoblastlara dönüşümü gerçekleşir.

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Genel yaklaşım

Çocukluk çağındaki osteoporoz ve kırıklar ciddi morbidite ve hayat kalitesinde düşüklüğe sebep olabilir. Osteoporoz tedavisinin primer hedefi kemik kütlelerinin artırılarak kırıkların önlenmesidir. Diğer hedefler ağrının önlenmesi, deformitelerin önlenmesi, hareket yeteneğinin artırılması, normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır. Osteoporoz tedavisinin bir diğer hedefi vertebranın şeklinin korunmasıdır. Vertebra kırıkları bel ağrısı, kifoz, immobilité ve boy kaybına neden olabilir.

OI gibi nadir görülen hastalıkların 3. basamak merkezlerde multidisipliner olarak takip edilmesi gerekir. Sekonder osteoporozda altta yatan hastalığın tedavisi ile kemik kütlelerinde kazanım sağlanır. Büyüme hormonu eksikliği, Cushing hastalığı, hipertiroidinin tedavisi ile kemik kütleleri artmakta bazen tamamen normale dönmektedir. Zayıf atletler gibi

hipogonadizm vakaları hormon replasmanı ile tedavi edilmelidir (Saraff ve Högler 2015, Özkan ve Döneray 2006).

2.2.5.2. Korunma

Çocukluk çağında meydana gelen olaylar doruk kemik kütleini etkiler ve geç adolesan dönemi kemik mineral birikiminin hızlı olduğu bir dönemdir. Doruk kemik kütleini 20-35 yaşları arasında elde edilir. Çocukluk çağında günlük D vitamini (400-800 IU) alımı, kalsiyum alımı (adolesanlarda >1200 mg/gün), ve vücut ağırlığının hissedildiği egzersiz türlerinin yapılması doruk kemik kütleini etkiler. İskelet sisteminde direnç oluşturan ve yerçekimine karşı yapılan egzersiz türleri (ip atlama, basketbol, ağırlık kaldırma) kemik erimesini azaltırken kemik yapımını artırmaktadır. Yüksek protein, sodyum, fitat, kafein ve karbonat içerikli besinlerin tüketimi, alkol ve sigara içimi doruk kemik kütleini olumsuz yönde etkilemektedir. Süt ürünleri kalsiyum içeriği açısından başlıca kaynaklardır, aynı zamanda kemikli balıklar, yeşil sebzeler ve kalsiyum takviyesi içeren içecekler kalsiyum kaynaklarıdır. Laktoz eksikliği olan çocuklarda yoğurt ve peynir kullanılabilir.

Glukokortikoid ilişkili osteoporozda hastalığın türüne göre; hastalığı kontrol altında tutacak en düşük doz kullanılmalı, mümkünse sistemik etkileri az olan topikal ve inhaler preparatlar tercih edilmelidir. Kortikosteroidler barsaktan kalsiyum alımını azaltıp böbreklerden kalsiyum atılımını artırır, bu nedenle steroid tedavisi alan hastalara uygun kalsiyum ve D vitamini alımı önerilmelidir.

Erişkin yaşta ortaya çıkan osteoporoz birçok genetik faktörün karmaşık etkileşimleri sonucu geliştiğinden, çocukluk çağında özel müdahalelerle bu durumu engellemek mümkün değildir. Erişkinlerde çölyak hastalığı osteoporoz ile prezente olabilir, bu hastalar osteoporoz açısından taranmalıdır (Chesney 2016, Özkan ve Döneray 2006).

2.2.5.3. İlaç tedavisi

Bifosfonatlar, kalsitonin ve östrojen çocukluk çağında kullanılan antirezorptif ajanlardır. Östrojen hipogonadal yetmezlik, puberte gecikmesi ve puberte duraklamasında kullanılmaktadır.

2.2.5.3.1. Bifosfonatlar (BP)

BP'lar sentetik pirofosfat analoglarıdır, primer ve sekonder osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Primer fonksiyonları osteoklastları inaktive etmektir. Kemik

rezorpsiyonunun inhibe edilmesi ile kemik yapımı ve büyümesi devam eder böylelikle kortikal ve trabeküler kemikte kalınlaşma sonucu daha kuvvetli, geniş kemikler oluşur. Çeşitli oral ve parenteral BP preparatları mevcuttur. İntravenöz pamidronat çocukluk çağında en sık kullanılan preparattır. Çocukluk çağı hastalıklarından OI, malign hiperkalsemi, talesemi majör, sekonder osteoporoz, IJO, fibröz displazi tedavisinde kullanılmaktadır. En sık kullanılan protokol her 3 ayda bir 3 gün, günlük dozu 0.5-1 mg/kg/gün olacak şekilde uygulanmaktadır. İntravenöz zalindronat 0.025-0.05 mg/kg/gün olacak şekilde her 6 ayda bir uygulanmaktadır. Benzer şekilde intravenöz neridronat dozu 2 mg/kg/gün olacak şekilde 6 ayda bir uygulanmaktadır. Bu iki ilacın kullanımı ile kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir.

Bifosfonatlarla en sık görülen yan etki ilk dozu aldıktan sonra çocukların %85'inde görülen; ateş, halsizlik, diyare, bulantı ve miyalji ile karakterize akut faz reaksiyonudur. Genellikle infüzyondan sonraki ilk 72 saat içinde, nadiren sonraki dozlarda gelişir. İlk dozdan önce oral steroid kullanımı ilk faz reaksiyonunun derecesini azaltabilir. Geçici hipokalsemi, hipofosfatemi ve CRP yüksekliği görülebilir, klinik önemi yoktur. Ancak BP tedavisine başlamadan önce varolan D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi ve ilk infüzyondan önce ve sonra kalsiyum desteği önerilmektedir. BP tedavisinin faydaları tartışmasızken, uzun süreli ve devamlı BP tedavisinin geç yan etkileri endişe kaynağı olmayı sürdürmektedir. BP'ların antirezorptif etkileri remodellingi inhibe ettikleri için; çocuklarda artmış kemik sertliği, mikroçatlaklar, osteotomi iyileşmesinde gecikme, erişkinlerde atipik femur kırığı riski mevcuttur. BP'lar büyüme plaklarını etkilediklerinden anormal geniş ve uzun metafiz plağı oluşmasına neden olabilir. Potansiyel geç yan etkilerden dolayı, BP'ların kullanımında ara verilmesi, tedaviden daha az sıklıkla infüzyonların yapıldığı idameye geçilmesi veya oral BP kullanımı remodellingin baskılanmasını engelleyebilir.

Erişkinlerde yakın zamanda gösterilen yan etkiler çenede osteonekroz, böbrek yetmezliğidir. Ancak şimdiye kadar çocuklarda bu yan etkiler bildirilmemiştir. Gebelerde kullanımı önerilmemektedir, ancak kasıtsız kullanımı sonucu ciddi yan etki görülmemiştir.

Son çalışmalarla OI'lı çocuk hastalarda oral risedronat ve olpadronat kullanımı ile kırık riskinin azaldığı ve KMY arttığı kanıtlanmıştır. Vertebra kırığı olmayan hafif OI hastalarında ve intravenöz tedavi almak istmeyen hastalarda oral BP tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. En sık gösterilen yan etkileri gastrointestinal yan etkilerdir.

Doğuştaki kırığı, uzun kemiklerinde deformitesi ve iskelet grafilerinde demineralizasyonu olan yenidoğan ve süt çocukları ile toplamda >3 kırığı veya bir yıl

içerisinde >2 kırığı olan ve z skoru < -2 olan büyük çocuklarda BP tedavisi uygulanabilir. Tedavinin süresi ve tamamlanma zamanı hakkında net bilgiler olmamakla beraber büyüme tamamlanmadan tedavinin aniden kesilmesi önerilmemektedir. Bazı merkezlerde düşük doz idame tedavisi büyüme kıkırdakları kapandıktan 2-4 sene sonrasına kadar devam ettirilmektedir (Saraff ve Högler 2015, Darcan ve ark 2013).

2.2.5.3.2. Kalsitonin

Kalsitoninin özelliği doğrudan osteoklastik aktiviteyi inhibe etmesidir. Osteoporoz tedavisinde kalsitonin kemik kaybını önlemektedir ancak kırık sıklığı üzerine etkisi tartışmalıdır. Uzun yıllardır tedavide kullanılmaktadır, uzun dönem yan etkileri olmadığı bilinmektedir. Kalsitonin kullanımı ile ilgili en büyük sorun etkisiyle ilgilidir. Kalsitoninin KMY üzerine etkisi kısıtlı ve sürelidir. Kalsitonin ile kazanılan KMY artışı ikinci ve üçüncü yıllarda durur. Ayrıca analjezik etkisi vardır, bu özelliği ile mobilizasyon artışını sağlayabilir. BP'lerin kullanılmadığı böbrek ve karaciğer hastalıklarında tercih edilmektedir (Darcan ve ark 2013, Özkan ve Döneray 2006).

2.2.5.3.3. Anabolik Ajanlar

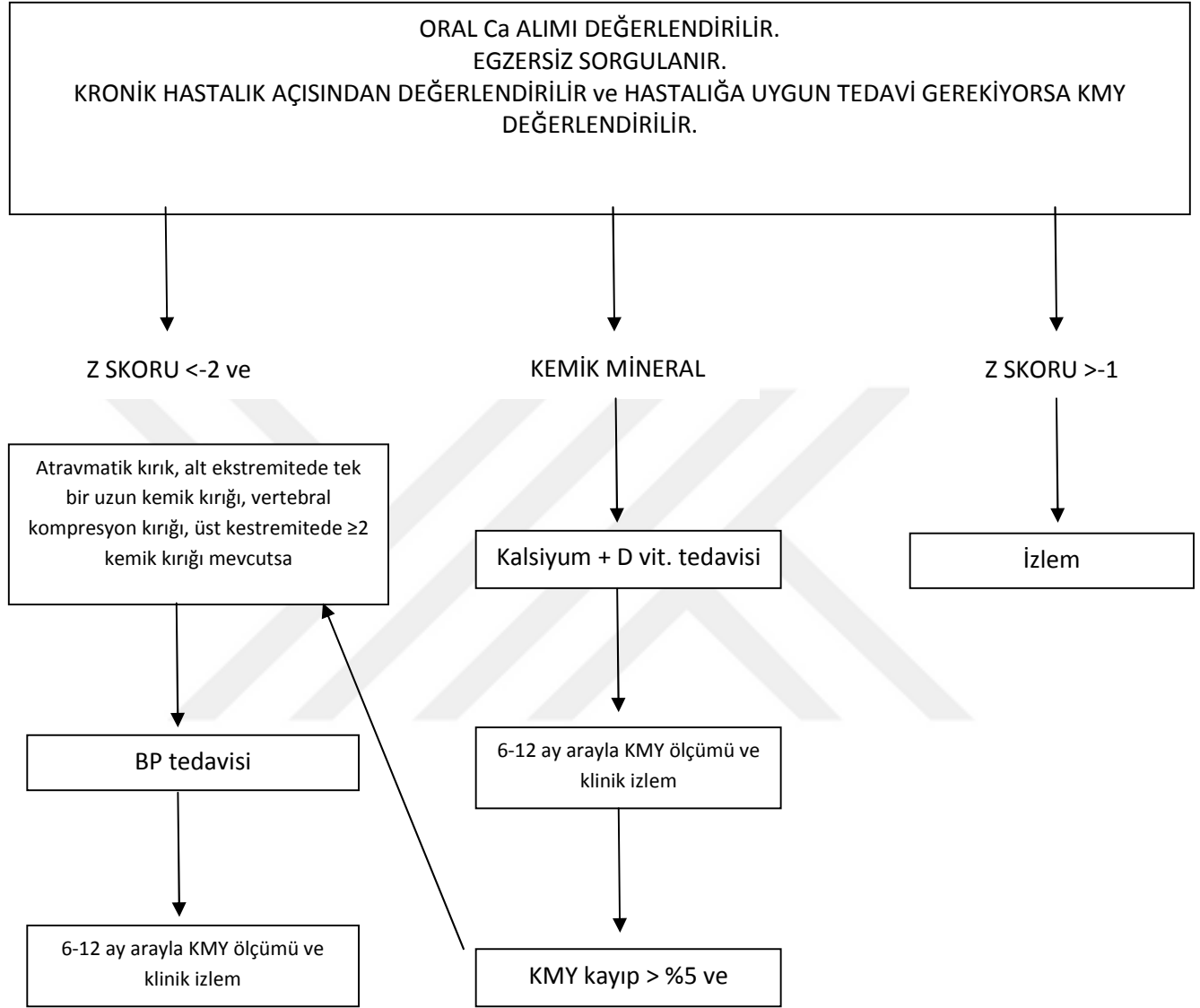
Sentetik paratiroid erişkinlerde kemik formasyonunu stimüle etmek için kullanılmaktadır ancak çocuklarda osteosarkoma neden olabileceği kemirgen modellerinde gösterildiği için kontrendikedir.

Büyüme hormonu ve IGF-1 kortikal kalınlığı ve kas kütleini artırmaktadır, böylelikle anabolik ajan olarak kullanılmaktadır. OI'lı hastalarda büyüme hormonu ve BP kombine edildiğinde sadece BP ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında daha yüksek KMY elde edildiği gösterilmiştir. Ancak kırık riskinde farklılık saptanmamıştır.

Na florür, kemik yapımını uyarmaktadır fakat oluşan yeni kemik dokusu normal kemik dokusundan daha zayıf yapıdadır. Son çalışmalarla düşük doz ve uzun salınım preparatların vertebra kırıklarını engelledikleri fakat tedavi dozu ile toksik doz çok yakın olduğu için Kanada ve Amerika'da çocukluk çağı osteoporozu için tedavi onayı almamıştır (Saraff ve Högler 2015, Darcan ve ark 2013).

Anoreksiya nervozalı adolesan kızlar ve bayan atletlerde oral kontraseptifler kemik kütleini artırmak adına etkinliği kanıtlanmış olmamasına rağmen sık olarak reçete

edilmektedir. Prospektif kohort çalışmalarda ve randomize kontrolü çalışmalarda böyle bir etkinin olmadığı kanıtlanmıştır (Golden ve ark 2014).



Şekil 2.7. Çocukluk çağında osteoporoz yaklaşım (Darcan ve ark 2013).

Özetle çocukluk çağında osteoporozun tedavisinde ve izleminde OI hastaları hariç diğer hastalarda Şekil 2.7'deki akış şeması uygulanabilir. OI'da tedavide ilk seçenek bifosfonatlardır. Primer ve sekonder osteoporoz tedavisinde herhangi bir ilaçla birlikte Ca ve D vitamini desteği verilmelidir. İdrar Ca değerlerine göre tedavi izlemi yapılabilir. Osteoporozda ilaç tedavisinin yanında fizik tedavi ve ortopedi ile birlikte multidisipliner yaklaşım gereklidir (Saraff ve Högler 2015, Darcan ve ark 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Şekli

Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran bronşektazi tanısı ile izlenen ve osteoporozu olan 5 yaş-18 yaş arası hastalardan ve genel pediatri polikliniğine rutin kontrol için başvuran, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinde RANKL, OPG, bALP, OST, NTX düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından 08.01.2016 tarih ve 2016/399 numaralı karar ile tez projemiz onaylandı. Daha sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16158008 numaralı proje olarak desteklenmesine karar verildi ve çalışmaya başlandı. Çalışmamıza katılan hastalara projenin amacı ve kapsamı açıkça anlatıldıktan sonra, kendilerinden bilgilendirilmiş onay formu alındı.

3.2. Numunelerin Toplanması, Saklanması ve Çalışma Metodu

Haziran 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran bronşektazi tanısı ile izlenen ve osteoporozu olan 5 yaş-18 yaş arası hastalardan ve genel pediatri polikliniğine rutin kontrol için başvuran, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri, Hettich Rotina 46R (*Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya*) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Parametreler çalışılincaya kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında -80°C'de serum örnekleri saklandı. Serum örneklerinde; İnsan RANKL (Biovendor Research and Diagnostic Products Karasek, Çek Cumhuriyeti), OPG Biovendor Research and Diagnostic Products Karasek, Çek Cumhuriyeti), bALP (Quidel Corporation, San Diego, ABD), OST (Biovendor Research and Diagnostic Products Karasek, Çek Cumhuriyeti), NTX (Alere Scarborough, Scarborough, ABD) kitleri kullanılarak Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

BioteK ELX 50 mikropIate yıkayıcı (*BioTek Instruments, Vermont, ABD*) ve Bio-rad MikropIate absorbans okuyucu xMark (*Bio-rad Laboratories, California, ABD*) sistemi kullanılarak absorbans konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre sonuçlar hesaplandı.

3.3. Verilerin tanımlanması

Bu çalışma prospektif düzende tasarlanmış olup bronşektazi tanısı ile izlenen ve osteoporozu olan hastaların ölçülen çeşitli kan ve biyokimya bulguları ile kontrol hastalarının değerlerinin karşılaştırılması amacıyla hazırlanmıştır. Uzmanlık tezi nedeni ile yapılan bir çalışma olduğundan gruplar için belirlenen hasta sayıları ile ilgili örneklem belirleme yöntemi uygulanmamıştır. Belirli bir süre içerisinde bilgilerin toplanması gerektiğinden ve osteoporozu olan, nonkistik fibrozis bronşektazi tanılı hasta sayısının fazla sayıda olmamasından dolayı, üzerinde çalışma yapılacak hasta grubu için 30 hasta belirlenmiştir. Oransal ölçek değerleri ile karşılaştırma yapılacağından ölçümlere ait dağılımların parametrik şartları sağlayacağı düşünülmektedir. Veri kümesinin oluşturulması amacıyla 01.06.2015 ile 01.06.2016 tarihleri arasında 30 nonkistik fibrozis bronşektazi hastasından herhangi bir zamanda, 40 sağlıklı gönüllüden alınan kan örnekleri ve bilgiler toplam 14 değişken şeklinde MS Office Excel programına veri girişi yapılarak analize hazır hale getirilmiştir.

3.4. İstatiksel Analiz

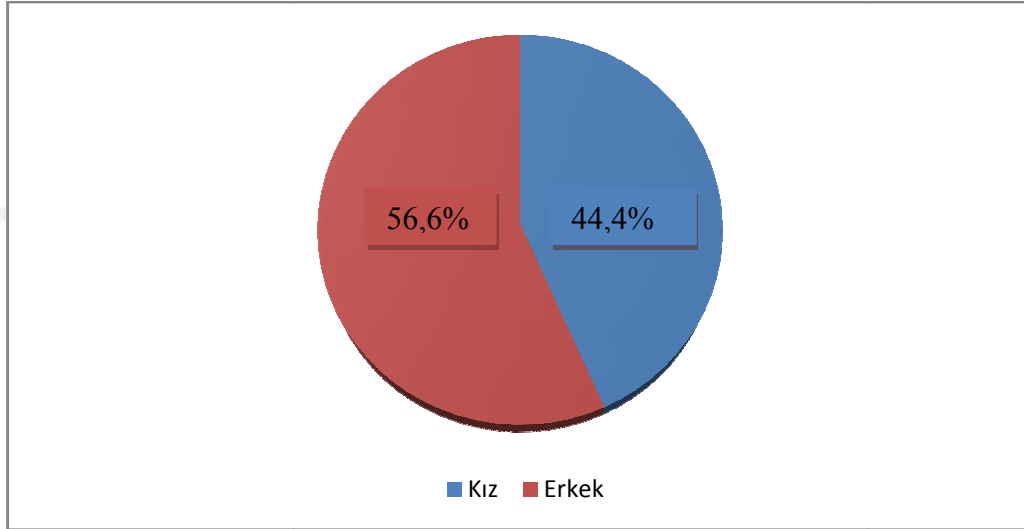
Çalışmanın tüm analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İsimsel ölçekli (kategorik) değişkenler sıklık (frekans) ve yüzde oranı; oransal ölçekli (sayısal) değişkenler normal dağılım gösterirlerse ortalama±SS, normal dağılım göstermeyen parametreler median (çeyrekler arası açıklık) şeklinde tablo ve grafikler kullanılarak sunuldu. Oransal ölçek değişkenlerinin tamamı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk analiz yöntemleri kullanılarak normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildi. Yaş, bALP, QUS KMD, Mg değerlerinin gruplar içerisinde normal dağıldığı ($p>0,05$), diğerlerinin ise normal dağılıma uymadığı ve çarpıklık değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle, parametrik şartların sağlandığı için yaş, bALP, QUS KMD, Mg parametrelerinde bağımsız iki grup karşılaştırması durumunda Student t-testi, parametrik şartların sağlanmadığı değişkenler için Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin anlamlılığının tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare analizi; sayısal değişkenler arasındaki ilişki düzeyinin ortaya konulması amacıyla eğer her iki parametre normal dağılım gösteriyorsa Pearson korelasyon katsayısı, herhangi biri normal dağılım göstermiyorsa Spearman's Rho

korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizlerin tamamında tip-I hata düzeyi %5 kabul edilerek $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



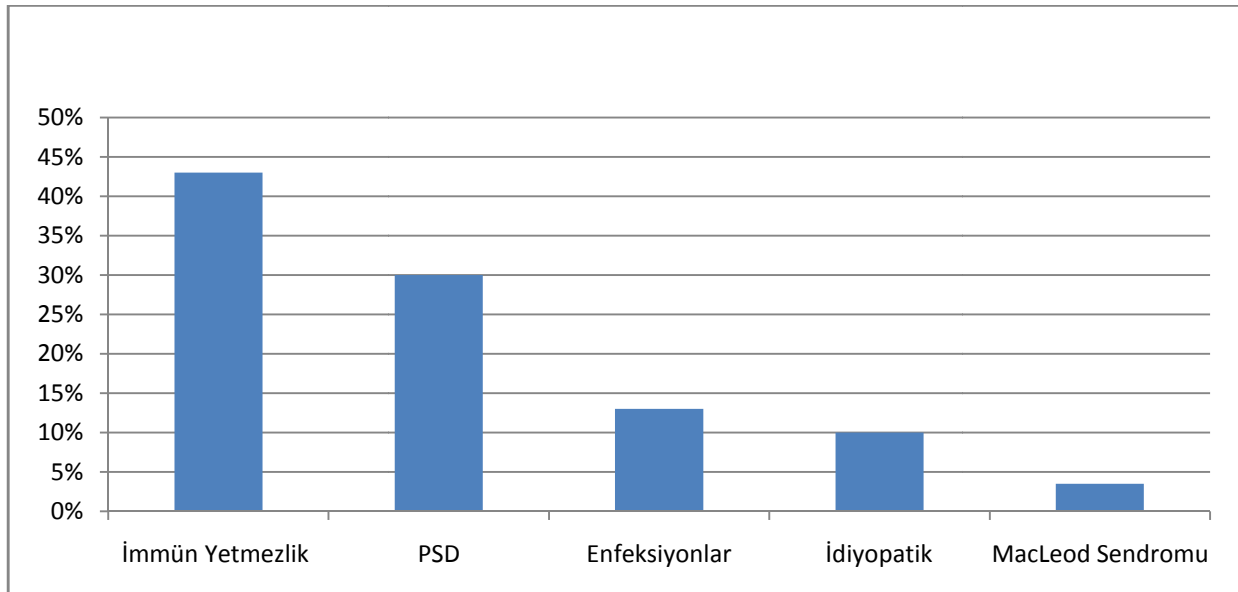
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastanın %56,6'sı (n:17) erkek, %43,4'ü (n:13)'ü kız ve ortalama yaşları $13,3 \pm 3,8$ (5-18) yılıdır. Kontrol grubundaki 40 hastanın %35'i (n:14) erkek, %65'i (n:26) kız ve ortalama yaşları $11,8 \pm 3,5$ (5-17) yılıdır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları

Çalışma grubundaki hastalarda altta yatan neden araştırıldığında; 13'ü immün yetmezlik, 9'u PSD, 4'ü enfeksiyonlar, 3'ü idiyopatik, 1'i MacLeod Sendromu olarak bulundu.



Şekil 4.2. Bronşektazili çocukların etiyolojik dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda RANKL, Osteoprotegerin, Osteokalsin, NTX, bALP, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, Alkalen Fosfataz, Parathormon, D Vitamini, spot idrarda Ca/Cr oranı ve QUS ölçümleri yapılmıştır. Hasta grubunda ayrıca DEXA ile KMD ölçümü, sol el bilek grafisi ile kemik yaşı tayini yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

		Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=40)	P değeri
RANKL	pmol/L	373,9 (312)	458,5 (345,3)	0,069
OPG	pmol/L	3,694 (0,566)	3,714 (0,794)	0,451
RANKL/OPG		98,68 (112,88)	117,91 (84,99)	0,065
OST	ng/mL	20637 (46821)	27635,5 (48685)	0,222
NTX	nM BCE	82,09 (85,9)	64,60 (61,409)	0,549
KMD	z skoru	-2,4 (0,8)		
Ca	mg/dL	9,51 (0,74)	9,75 (0,47)	0,003*
ALP	u/L	200 (98,5)	196,5 (112,3)	0,943
PTH	pg/mL	36,6 (29,5)	39,6 (26,2)	0,962
D Vit	ng/mL	15 (15,3)	15,5 (12)	0,938
İdrar Ca/Cr		0,074 (0,092)	0,029 (2,0)	0,012*
bALP	u/L	89,11 ± 38,15	95,87 ± 41,53	0,488
QUS		-1,88 ± 1,05	-0,86 ± 0,67	<0,001*
P	mg/dL	4,35 ± 0,72	4,57 ± 0,62	0,176
Mg	mg/dL	1,97 ± 0,23	1,98 ± 0,16	0,835

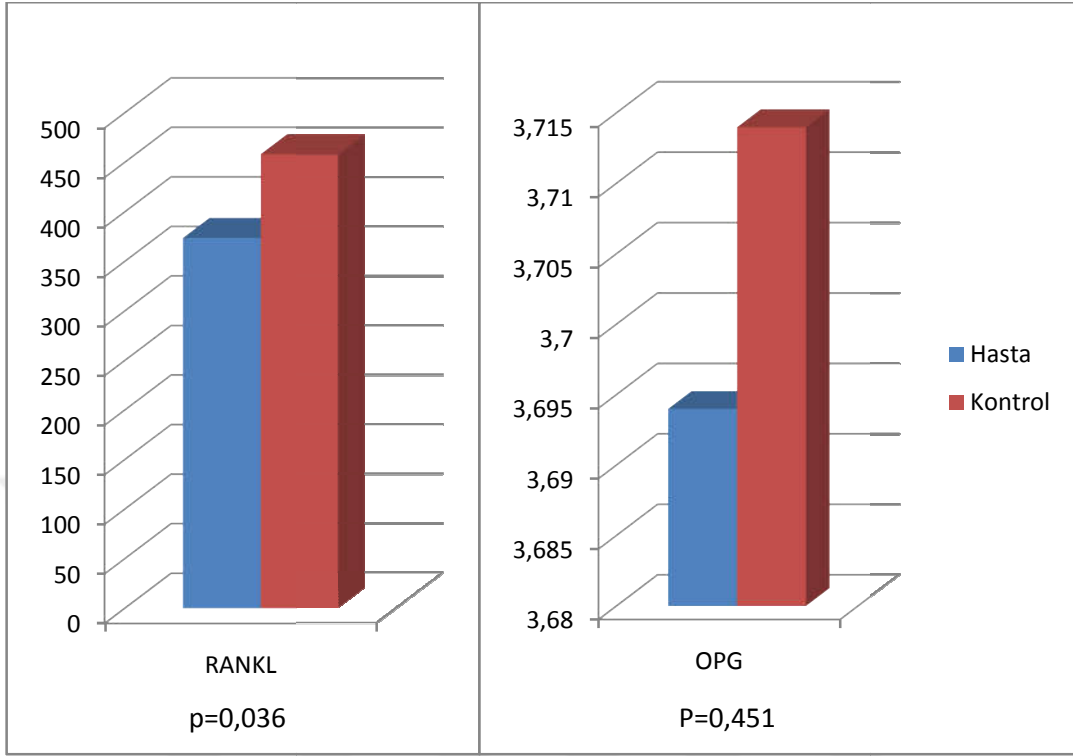
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar ortalama değerleri

*Non parametrik değerler ortanca ve IQC (parantez içinde) olarak ifade edilmiştir.

**Parametrik değerler Ortalama ± Standart Sapma (parantez içinde) olarak ifade edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki serum RANKL düzeyleri ortanca sırası ile sırası ile 373,9 (IQC:312) ve 458,5 (IQC:345,3) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,069). Hasta ve kontrol grubundaki serum OPG düzeyleri ortanca sırası ile 3,694 (IQC:0,566) ve 3,714 (IQC:0,794) olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,451). Hasta ve kontrol grubunda RANKL/OPG oranı ortanca değerleri sırası ile 98,68

(IQC:112,88) ve 117,91 (IQC:84,99) olup istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,065$) (Şekil 4.3).

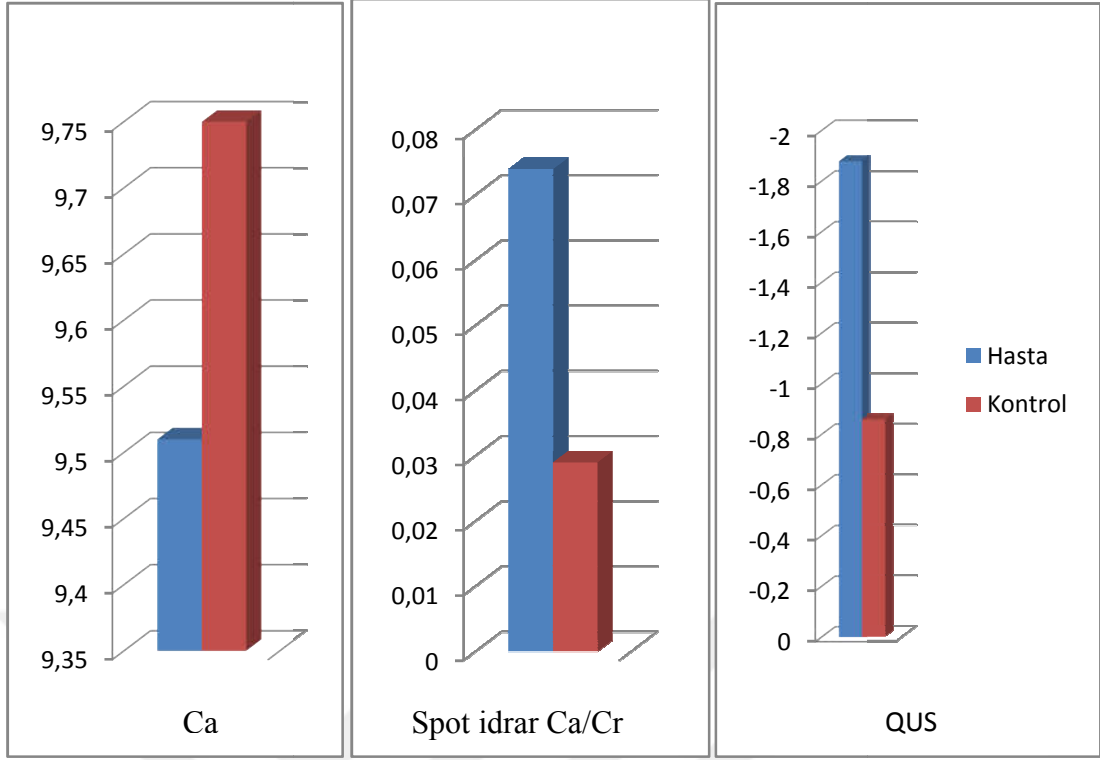


Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubu RANKL ve OPG ortanca değerleri

Hasta ve kontrol grubundaki serum Ca düzeyleri ortancası sırası ile 9,51 (IQC:0,74) ve 9,75 (IQC:0,47) olup hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,003$). Hasta ve kontrol grubundaki idrar Ca/Cr düzeyleri ortancası sırası ile 0,074 (IQC:0,092) ve 0,029 (IQC:2,0) olup aralarında istatikselsel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,012$). Yine benzer şekilde hasta ve kontrol grubunda QUS ile yapılan z skoru ölçümleri sırasıyla $-1,88\pm 1,05$ ve $-0,86\pm 0,67$ olup hasta grubunda anlamlı olarak düşük ölçüldü ($p<0,001$). Hasta grubunda DEXA z skoru ortanca değeri -2,4 idi (Şekil 4.4).

Hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyleri normal popülasyona göre düşük olup ortancası sırası ile 15 (IQC:15,3) ve 15,5 (IQC:12) olup aralarında istatikselsel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,938$).

Hem hasta hem kontrol grubunda çalışılan diğer parametrelerden OST, NTX, ALP, bALP, PTH, P, Mg düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubunda serum Ca, Spot idrarda Ca/Cr ve QUS değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunu oluşturan temel iki hastalık grubu olan immün yetmezlik ve PSD hastaları ve kontrol grubu arasında 3'lü karşılaştırma yapıldığında QUS, Ca, D vitamini, spot idrar Ca/Cr değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

		İmmün yetmezlik	PSD	Kontrol	p değeri
Yaş		13,1 (3,91)	15,1 (8,25)	12,5 (6,02)	0,673
RANKL	pmol/L	368,1 (313,4)	432 (303,2)	458,5 (345,3)	0,075
OPG	pmol/L	3,743 (0,569)	3,344 (0,575)	3,714 (0,794)	0,135
OST	ng/mL	18390 (30165)	22092 (40216)	27635,5 (48685)	0,219
NTX	nM BCE	72,464 (90,087)	88,774 (168,77)	64,607 (61,409)	0,919
bALP	u/L	95,517 (53,696)	73,761 (44,127)	93,0405 (60,899)	0,28
KMD	z skoru	-2,4 (0,8)	-2,3 (0,3)		0,647
QUS		-2 (1,15)	-1,9 (0,75)	-0,8 (0,7)	<0,001*
Ca	mg/dL	9,47 (0,85)	9,95 (0,79)	9,755 (0,47)	0,002*
P	mg/dL	4,350 (0,85)	4,5 (0,90)	4,56(0,90)	0,288
Mg	mg/dL	2,08 (0,27)	2 (0,26)	1,99 (0,17)	0,361

ALP	u/L	203 (108)	167 (106)	196,5 (112,3)	0,543
PTH	pg/mL	36,5 (29,8)	36 (22,8)	39,6 (26,2)	0,79
D Vit.	ng/mL	8,5 (5,1)	18 (8,5)	15,5 (12)	0,029*
Spot idrar Ca/Cr		0,077 (0,124)	0,072 (0,118)	0,029 (0,043)	0,043*

Tablo 4.2. Alt grupların karşılaştırılması

*Non parametrik değerler ortanca ve çeyrekler arasındaki açıklık (parantez içinde) olarak ifade edilmiştir.

	İmmün yetmezlik-PSD	İmmün yetmezlik-Kontrol	PSD-Kontrol
QUS	1	<0,001*	0,003*
Ca	0,021*	0,003*	1
D vit.	0,038*	0,084	0,92
Spot idrar Ca/Cr	1	0,311	0,027*

Tablo 4.3. Alt grupların üçlü karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin p değerleri

Üçlü karşılaştırmada QUS değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur, bu farklılığın immün yetmezlik ve PSD hastaları ile kontrol grubu arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görülmüştür (sırası ile $p < 0,001$ ve $p = 0,003$). Üçlü karşılaştırmada Ca değerleri arasında farklılık immün yetmezlik ile PSD grubu ve immün yetmezlik ve kontrol grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanmıştır (sırası ile $p = 0,021$ ve $p = 0,003$). Üçlü karşılaştırmada D vitamini düzeyleri arasındaki anlamlı farklılığın immün yetmezlik ve PSD grubu arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görülmüştür ($p = 0,038$). Spot idrarda Ca/Cr değerlerinin üçlü grup karşılaştırmasında görülen istatistiksel olarak anlamlı farklılığın PSD ve kontrol grubu arasındaki farklılıktan kaynaklandığı gösterilmiştir ($p = 0,027$).

	RANKL	OPG	OST	NTX	bALP	KMD	QUS	Ca	P	Mg	ALP	PTH	D Vit	Spot İdrar Ca/Cr	Δ Kemikyaşı
İmmün yetmezlik-PSD	0,357	0,036	0,471	0,845	0,11	0,647	0,209	0,014*	0,324	0,744	0,292	0,556	0,015*	0,744	0,014

İmmün yetmezlik-Kontrol	0,026*	0,796	0,09	0,992	0,82		<0,001*	0,001*	0,121	0,176	0,45	0,694	0,027*	0,126	
PSD-Kontrol	0,408	0,086	0,517	0,675	0,17		<0,001*	0,713	0,829	0,484	0,55	0,62	0,313	0,019*	

Tablo 4.4. İmmün yetmezlik, PSD ve kontrol gruplarının karşılaştırması

İmmün yetmezlik ve PSD hastaları karşılaştırıldığında Ca değerleri PSD hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırası ile ortanca değerleri 9,47 ve 9,95; $p=0,014$). İmmün yetmezlik hastalarında D vitamini düzeyleri ortanca değeri 8,5 (IQC:5,1), PSD hastalarında 18 (IQC:8,5) olarak bulunmuştur ve bu iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,015$). İmmün yetmezlik hastaları ve kontrol grubu kıyaslandığında kontrol grubunda RANKL değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (ortanca değeri sırası ile 368,1 ve 458,5; $p=0,026$). İmmün yetmezlik ve kontrol grubu kıyaslandığında Ca ve D vitamini düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). PSD ve kontrol grubu aralarında karşılaştırıldığında spot idrar Ca/Cr ortanca değerleri sırası ile 0,072 ve 0,029 bulunmuş olup PSD grubunda Ca atılımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,019$).

Hasta grubunda RANKL ile ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($r_s=-0,391$, $p=0,04$). Hasta ve kontrol grubunda RANKL seviyeleri ile QUS z değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r_s=0,239$, $p=0,048$).

Hasta ve kontrol grubunda serum OPG ile KMD değerleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubunda OPG ve OST arasında güçlü negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r_s=-0,499$; $p=0,005$).

Hasta ve kontrol grubunda OST ile bALP, ALP, NTX ile kuvvetli pozitif ve Ca ile pozitif korelasyon bulunmuştur (sırası ile $r_s=0,565$, $p<0,001$; $r_s=0,364$, $p=0,002$; $r_s=0,546$, $p<0,001$; $r_s=0,237$, $p=0,048$).

Hasta grubu kendi içinde ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde NTX ile bALP arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r_s=0,492$, $p=0,006$ ve $r_s=0,599$;

$p<0,001$). Hasta grubunda NTX ile spot idrarda Ca/Cr ve bALP oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r_s=0,377$; $p=0,04$ ve $r_s=0,492$; $p=0,006$). Hasta grubu ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde NTX ile P (Fosfor) ve ALP arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu (sırası ile $r_s=0,42$; $p<0,001$ ve $r_s=0,379$; $p=0,001$).

Hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde bALP ile P ve ALP arasında pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r=0,238$; $p=0,047$ ve $r=0,614$; $p<0,001$).

Hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde DEXA ile elde edilen KMD değerleri ile QUS ile elde edilen değerler arasında güçlü korelasyon saptandı ($r_s=0,476$, $p=0,008$).

Hasta ile kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde QUS değerleri ile serum Ca değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r_s=0,309$, $p=0,009$).

Hasta ile kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde serum PTH ile D vitamini ve Mg seviyeleri arasında negatif korelasyon mevcuttu (sırası ile $r_s= -0,422$, $p<0,001$ ve $r_s= -0,265$, $p<0,027$).

Hasta ile kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde takvim yaşı ile serum NTX, ALP, bALP, P, Mg arasında negatif korelasyon bulunmuştur (sırası ile $r_s= -0,293$, $p=0,014$; $r_s= -0,346$, $p=0,003$; $r_s= -0,341$, $p=0,004$; $r_s= -0,423$, $p<0,001$; $r_s= -0,28$, $p=0,019$).

5. TARTIŞMA

Bronşektazi bronş ağacının geri dönüşümsüz anormal dilatasyonu ve anatomik olarak bozulmasıyla karakterize durumdur. Bronşektazi ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından tanımlanmış, 1846'da Hasse tarafından bronşektazi ismi verilmiştir (Dağlı 2000, Arıbaş ve Görmüş 2002, Oren 2016).

Bronşektazi, kronik öksürük ve bol mukopürülan balgamla karakterizedir. Balgam üretimi sürekli olup öksürük ve ekspektorasyonun arttığı ateşli alevlenmeler ya da rekürrenslerle sonlanan sessiz periyodlar ile seyredebilir (Lichter 2008). Hastalık patogeneğinde sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonları takiben bronşiyal ve peribronşiyal dokularda inflamatuvar hasar rol oynamaktadır (Boren ve ark 2008).

Bronşektazinin sınıflandırılmasında en çok kullanılan Reid'in 1950 yılında yaptığı anatomik sınıflandırmadır. Bronşektazi silenderik, variköz, kistik (sakküler) bronşektazi olarak sınıflandırılmıştır (Barker ve Brody 2015).

Beslenme ve korunma yöntemlerinin düzenlenmesi, 2 yaşına kadar anne sütünün özendirilmesi, aşılama programlarının iyileşmesi, antibiyotiklerin erken dönemde sık kullanımı, tüberkülozda azalma görülmesi bronşektazi prevalansında azalmaya neden olmuştur. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise bronşektazi halen büyük bir problemdir (Barker ve Brody 2015, Karadağ 2007, Marostica ve Fischer 2006, Sethi ve Batra 2000). Yapılan çalışmalarda çeşitli sıklıklar bulunmuştur. Örneğin Alaska'da prevalans 1000'de 11 ile 20,5 arasındadır (Singleton ve ark 2000). Pifferi ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada genel pediatrik populasyonda bronşektaziye rastlanma sıklığının 1/6000 olduğu bildirilmiştir (Pifferi ve ark 2004). Weycker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Amerika'da 18-34 yaş arasında prevalansın 4.2/100.000 ve 75 yaş üzerinde 272/100.000 olduğu rapor edilmiştir. Ancak az gelişmiş ülkelerde prevalansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Weycker ve ark 2005). Ülkemizde bronşektazi sıklığı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır (Kumbasar 2015). Bronşektaziye yatkınlık oluşturuca faktörler fokal sürece ve diffüz hastalığa neden olanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Fokal bronşektazi, daha çok fokal bronşiyal obstrüksiyon yapan nedenler (yabancı cisim aspirasyonu, karsinom, lenfadenopati, mukoid sekresyon) ile oluşurken; diffüz bronşektazi, daha çok geçirilmiş ciddi pnömoniler, genetik anormallikler (KF ve PSD) ve immün yetmezliklerle ilişkilidir (Marostica ve Fischer 2006, Hazinski 2002).

Gelişmiş ülkelerde KF, bronşektazinin en sık nedenidir (Sethi ve Batra 2000). Yapılan farklı çalışmalarda bronşektazi etiyojisi vakaların %40-63'ünde saptanabilmiştir (Karadağ ve ark 2005, Karakoc ve ark 1997, Arslan 2009). Gençler'in NEÜ'de yaptığı tez çalışmasında etiyojide %23 enfeksiyonlar, %22 immün yetmezlikler, %13 Primer Silyer Diskinezi (PSD), %9 astım, %6 gastroözofageyal reflü (GÖR), %4 KF, %3 Mekonyum Aspirasyon Sendromu, %2 bronkomalazi, %1 yabancı cisim aspirasyonu, %1 bronkopulmoner displazi tespit edilmiştir; %29 hastada etiyojisi saptanmamıştır (Gençer 2012). Biz çalışmamıza nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarını dahil ettik. Bu hastalarda altta yatan neden araştırıldığında; 13'ü (%43) immün yetmezlik, 9'u (%30) PSD, 4'ü (%13) enfeksiyonlar, 3'ü (%10) idiyopatik, 1'i (%4) MacLeod Sendromu olarak bulundu. Bizim çalışmamıza katılan hastaların %53'ünün immün yetmezlikli ve %26'sının PSD'li hastalardan oluşmasının nedeni NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmünoloji Ana Bilim Dalı'nın immün yetmezlik ve NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın PSD için bir referans merkezi olmasıdır.

OPG, TNF reseptör (TNFR) süper ailesinin bir üyesidir, aynı zamanda TNFRS11B olarak da bilinir. Hücre dışına çözünür bir glikoprotein olarak salgılanıp RANKL için tuzak reseptör olarak işlev görür (Liu ve Zhang 2015). OPG'yi aşırı eksprese eden transjenik farelerde osteopetrozis gelişirken, OPG eksikliği olan farelerde osteoporoz gelişmiştir (Caetano-Lopesve ark 2006). OPG'nin osteoprotektif rolü, juvenil Paget hastalığında OPG geninde (kromozom 8q24.2) 100kb'lik homozigot delesyon ve idiyopatik hiperfosfatazyada OPG'nin 3. ekzonunda delesyon olduğunun gösterilmesi ile doğrulanmıştır (Boyce ve Xing 2007, Zhang ve ark 2012). RANKL geni kromozom 13q14'de lokalizedir ve 6 ekzondan içerir. 40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşmuş 317 aminoasitlik bir peptiddir. RANKL osteoklastogenezde anahtar düzenleyicidir ve RANKL'ı olmayan farelerde osteoklast eksikliğine bağlı osteopetroz gelişmiştir. RANKL ve M-CSF'nin ortamda bulunması osteoklast öncüllerinin matür osteoklastlara dönüşümü için gerekli ve yeterlidir (Liu ve Zhang 2015, Walsh ve Choi 2016). RANKL reseptörü RANK olarak tanımlanmıştır. RANK, 21 aminoasitlik kısa transmembran ve geniş sitoplazmik kısımları ile toplam 616 aminoasitlik bir transmembran proteindir (Liu ve Zhang 2015, Kurban ve Mehmetoglu 2007, Walsh ve Choi 2016).

Osteoklast öncülleri sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi birçok faktörün etkisiyle multinükleer hücreye dönüşürler. Bu hücreler MCSF ve RANKL varlığında aktive osteoklastlara farklılaşırlar. Bir defa farklılaştıklarında osteoklastlar kemik yüzeyini laküna oluşturacak şekilde yıkmaya başlarlar. OPG, RANKL'ın tuzak reseptörü, RANKL'ın

RANK'a sürekli olarak bağlanması inhibe ederek osteoklastların apoptoza uğramalarına neden olur. Sonrasında preosteoblastların yeni kemik yapımı için osteoblastlara dönüşümü gerçekleşir (Trouvin ve Goeb 2010).

Bronşektazisi olan hastalarda osteoporozun sık görüldüğü bilinmektedir. KF hastalarında bu duruma yol açan nedenler arasında malnütrisyon, pankreatik yetmezlik, kalsiyum malabsorpsiyonu, vitamin D ve vitamin K eksikliği, uzun süreli sistemik veya inhaler steroid tedavisi kullanılması, gecikmiş puberte, kronik respiratuar asidoz, osteoklast aktivasyonunu artıran sitokinler ve azalmış seks steroidleri gibi durumlar sorumlu tutulmakla beraber rol alan moleküler mekanizmalar henüz netleşmemiştir. Putman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KF'li hastaların takibindeki yeniliklerle solunum fonksiyonlarındaki iyileşmeler ve D vitamini desteğine rağmen; genç erişkinlerin vertebra ve distal radiuslarındaki ortalama KMD değerlerinin KF'li hastalarda her zaman düşük olduğu ve 15 yıllık takipte bu durumun değişmediği görülmüştür. Osteoporoz gelişimindeki mekanizmaların anlaşılması ile yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilir (Haslam ve ark 2001, Stalvey ve Clines 2013, Javier ve Jacquot 2011, Putman ve ark 2015, Jacquot ve ark 2015).

KF'li ve nonkistik fibrozis bronşektazi hastaları birçok ortak özellik paylaşırlar. Kronik ve rekürren akciğer enfeksiyonları, kronik inflamasyon, kronik respiratuar asidoz, inaktivite ve akut alevlenmelerde inhale kortikosteroid kullanımı, bronşiyal hiperreaktivite ve beslenme problemleri her iki hastalık grubunun karakteristik özellikleridir (Guran ve ark 2007). KF'li hastalarda yaşla beraber osteoporoz sıklığının arttığını gösteren birçok yayın mevcuttur (Conwell ve Chang 2014, Aris ve ark 2005, Bianchi ve ark 2006). Benzer nitelikte nonkistik fibrozis bronşektazi tanılı hastalarda osteoporoz ve osteopeninin normal popülasyona göre daha sık görüldüğünü ve sıklığın yaşla beraber arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (Guran ve ark 2007). Bizim çalışmamızda hasta grubuna bronşektazisi olan 5 yaş ve üzeri DEXA ile osteoporozu tespit edilen hastalar dahil edildi. Hasta grubunun ortalama yaşları $11,8 \pm 3,5$ (5-17) yıldır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 3 tanesinin yaşı 8,5 yaş ve altındaydı, bunun nedeni olarak bu hastalarda osteoporoz gelişmesi için gerekli süreyle ilişkili olabileceğini düşündük. Aynı zamanda literatürde 6 yaş kadar erken çağlarda; normal nutrisyonel statüde olan kistik fibrozis hastalarında düşük KMD değerlerinin görülmesi bu durumun kemik metabolizması ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (Sermet-Gaudelus ve ark 2007).

Literatürde kistik fibrozisli hastalarda osteoporozun gelişiminde RANK/RANKL/OPG sisteminin etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Nonkistik fibrozis bronşektazi

hastalarında görülen osteoporozda RANK/RAKL/OPG sistemi ile ilişkisini gösterecek çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu alanda çocukluk yaş grubunda nonkistik fibrozis bronşektazisi ve osteoporozu olan hastalarda, osteoporoz ile RANK/RANKL/OPG sistemi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. KF'si olan ve olmayan bronşektazi hastalarının birçok ortak özellikleri bulunması nedeniyle çalışmamızda nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında görülen osteoporozun RANK/RANKL/OPG ile ilişkisini incelemek istedik. Çalışmamızda hasta grubunda RANKL düzeyleri ortanca değeri 373,9 (IQC:312), kontrol grubunda ortanca değeri 458,5 (IQC:345,3) olarak saptandı, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,069$). Hasta grubunda bulunan immün yetmezlik hastaları, PSD hastaları ve kontrol grubu üçlü olarak karşılaştırıldığında ve immün yetmezlik ve PSD hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında serum RANKL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). RANKL ortanca değeri immün yetmezlik alt grubunda 368,1 (IQC:313,4), kontrol grubunda 458,5 (IQC:345,3) olarak bulunmuş olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,026$). RANKL ekspresyonu glukokortikoidler, vitamin D, IL-1 gibi birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir. immün yetmezlikli hastalarda RANKL seviyelerinin düşük olması, bu hastalarda D vitamini seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olması ile ilişkili olabilir ($p=0,027$).

Çalışmamızda hasta grubunda OPG düzeyleri ortanca değeri 3,694 (IQC:0,566), kontrol grubunda 3,714 (IQC:0,794) olarak bulundu. OPG düzeyleri hasta grubunda düşük bulunmasına rağmen, hasta ve kontrol grubu arasında OPG düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,451$). PSD hastalarında OPG ortanca değeri kontrol grubu ve immün yetmezlik grubu ortanca değerine göre düşük bulunmuştur (sırası ile 3,334, IQC:0,575; 3,714, IQC:0,794 ve 3,743, IQC:0,569) ancak aralarında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,086$). İmmün yetmezlik hastaları, PSD hastaları ve kontrol grubu beraber ve immün yetmezlik ve PSD hastaları birlikte analiz edildiğinde serum OPG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). OPG akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, gibi birçok dokuda eksprese edilmektedir (Liu ve Zhang 2015). PSD hastalarında görülen osteoporozun, akciğer dokusundaki OPG ekspresyonunun azalmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Benzer şekilde hasta ve kontrol grubu RANKL/OPG oranları açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,065$); sırası ile hasta ve kontrol grubundaki oranların ortanca değerleri 98,68 (IQC:112,88) ve 117,91 (IQC:84,99) idi.

Çalışmamızda serum RANKL ve OPG seviyeleri ile DEXA z skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Shead ve arkadaşlarının erişkin KF hastalarında yaptığı çalışmada; hastalardan klinik olarak stabil oldukları dönemde, akut alevlenmenin antibiyotik başlanmadan önceki ilk gününde ve intravenöz antibiyotik tedavisinin tamamlandığı 14. gününde serum RANKL düzeylerine bakılmış. Bu çalışmada hastaların stabil oldukları dönemde bakılan RANKL düzeyleri kontrol grubuyla anlamlı farklılık oluşturmamış ancak akut alevlenmenin 14. gününde alınan RANKL düzeyleri stabil döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiş. Serum OPG düzeyleri KF hastalarında stabil oldukları dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, akut alevlenmenin 14. gününde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Shead ve ark 2010). Ambroszkiewicz ve arkadaşlarının KF'li hastalarda yaptıkları çalışmada kontrol grubuna akciğer enfeksiyonu bulgusu olmayan, kortikosteroid tedavisi almayan klinik olarak stabil hastalar dahil edilmiş. Bu çalışmada hasta grubundaki serum RANKL değerleri kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat yüksek, OPG ve OPG/RANKL düzeyleri düşük tespit edilmiştir ($p<0,05$). (Ambroszkiewicz ve ark 2013). Gensgurber ve arkadaşlarının erişkin KF hastaları ile yaptığı çalışmada; hastalardan stabil oldukları dönemde, akut alevlenmenin 14. gününde ve akut alevlenme bittikten 14 gün sonra serum örnekleri alınarak serum RANKL ve OPG düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Akut alevlenme dönemi stabil dönemle kıyaslandığında serum RANKL ve OPG düzeylerinde orta düzeyde bir artış tespit edilmiş ancak sadece OPG düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde RANKL/OPG oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Gensgurber ve ark 2016). Çalışmamızda RANKL, OPG, RANKL/OPG düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmayışının nedeni olarak; hastalardan serum örneklerinin hastaların stabil oldukları dönemde alınmasına ve akut alevlenme dönemi ile kıyas yapılmayışına bağlı olabileceğini düşündük.

Literatürde OPG/RANKL sisteminin bazı kronik hastalıklarda meydana gelen osteoporozdaki rolünü araştıran yayınlar mevcuttur. Angelopoulos ve arkadaşlarının talesemi majorlül erişkin hastalarla yaptığı çalışmada, hasta grubunda düşük OPG ve yüksek RANKL seviyeleri tespit edilmiştir (Angelopoulos ve ark 2007). Franchimont ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Crohn hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre serum RANKL ve OPG düzeylerinin yüksek olduğu, bu hastalardan yapılan kolon biyopsi materyalinde kontrol biyopsilere göre artmış RANK ekspresyonu tespit edilmiştir (Franchimont ve ark 2004). Franck ve arkadaşlarının Ankilozan spondilitli hastalarda yaptıkları çalışmada serum OPG düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (Franck ve ark 2004).

Galluzzi ve arkadaşlarının Tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocuk hastalarla yaptığı çalışmada, diyabetik hastalarda serum OPG düzeylerini belirgin olarak yüksek tespit etmişlerdir, ayrıca bu çalışmada QUS ile OPG ve HbA1c seviyeleri arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur (Galluzzi ve ark 2005). Honsawek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada biliyer atrezili hastalarda OPG seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek ve düşük KMD değerleri ile korele saptanmıştır (Honsawek ve ark 2009). Rouster-Stevens ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Juvenil dermatomiyozitli hastalarda tanı anında yüksek serum RANKL/OPG oranı ve DEXA z skoru $<-1,5$ olanlarda $>-1,5$ olanlara göre RANKL/OPG oranı yüksek tespit edilmiştir (Rouster-Stevens ve ark 2007). Sarma ve arkadaşları Juvenil İdiopatik Artritli hastalarda yaptıkları çalışmada RANKL, OPG, RANKL/OPG oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Sarma ve ark 2008). Spelling ve arkadaşları poliartiküler Juvenil İdiopatik Artritli hastalarda yaptığı çalışmada kemik erozyonu olan hastalarda yüksek serum RANKL seviyeleri ve düşük OPG/RANKL oranı bulmuşlardır (Spelling ve ark 2008). Kronik hastalıklarda meydana gelen osteoporozun patogenezinde RANK/RANKL/OPG sistemindeki değişiklikler kronik enflamasyonla ilişkili olabilir. Bronşektazi hastalarında meydana gelen osteoporozun patogenezinde de kronik enflamasyonun etkili olabileceğini düşündük.

Serum OPG ve RANKL seviyelerini tespit etmek birçok nedenden dolayı zordur. Dolaşımda bulunan RANKL'in kana salındığı birçok kaynak vardır ve birçok formda bulunabilir. Serumda RANKL serbest olarak ve büyük kısmı OPG ile bağlanmış şekilde bulunur ve her iki molekül sirkadiyen ritme sahiptir Bu sebeplerden dolaşımda ölçülen değerlerin kemik mikro çevrede etkilerini tam olarak yansıtmayabilir (Boyce ve Xing 2008, Findlay ve Atkins 2011, Buzi ve ark 2004). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundan serum örnekleri alınırken sabah saatlerini tercih ettik, ancak çalışma sonuçlarımız sirkadiyen ritimden etkilenmiş olabilir.

İnhale ve sistemik kortikosteroid kullanımının kemik sağlığı üzerindeki etkileri üzerine çok çalışılmış bir konudur, kortikosteroid RANK-RANKL-OPG sistemini de etkileyerek kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olur. Erişkinlerde toplam 5 g inhale steroid dozunun vertebral KMY'de 1 SD kayba yol açtığı gösterilmiştir (Darcan ve ark 2013). Sistemik steroid kullanımı hakkındaki genel görüş, düşük KMY'ye ve morfometrik fraktülere neden olduğudur (Hansen ve ark 2014). Wasilewska ve arkadaşlarının steroid kullanan nefrotik sendromlu hastalarda yaptığı çalışmada; kortikosteroid kullanımının doz bağımlı olarak RANKL ve RANKL/OPG oranlarını yükselttiğini tespit etmişlerdir (Wasilewska ve

ark 2010). Çalışmamızdaki hasta grubunu oluşturan bronşektazili hastalarda çoğunlukla inhaler kortikosteroidler olmak üzere kortikosteroidler sık kullanılmaktadır. Hasta grubunu dizayn ederken kortikosteroid kullanımını gözardı ettik. Steroid kullanımının çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz.

Son yıllarda KF hastalarında osteoporoz ve RANKL/OPG, CFTR gen mutasyonu arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan invitro çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar CFTR gen mutasyonunun kronik inflamasyona bağlı kemik rezorpsiyonunu artırdığını destekler niteliktedir (Le Heron ve ark 2010, Stavley ve ark 2013, Delion ve ark 2016). Çalışmamızda; KF hastalarında görülen osteoporozun RANKL/OPG sistemi ile ilişkisini gösteren çalışmalar ışığında, nonkistik fibrozis bronşektazili hastalarda osteoporozda RANKL/OPG sisteminin etkisini araştırmayı hedefledik. İleride yapılacak olan çalışmalar ile CFTR gen mutasyonu ve RANKL/OPG sistemi arasındaki ilişki netleşirse, kontrol grubumuz ve nonkistik fibrozis hastalarından oluşan hasta grubumuz arasında anlamlı ilişki bulunmayışı açıklığa kavuşabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında kemik yapımının iyi bir göstergesi olan serum osteokalsin düzeyleri ortanca değerleri sırası ile 20637 (IQC:46821) ve 27635,5 (IQC:48685) olup hasta grubunda düşük saptanmıştır, ancak aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,222$). İmmün yetmezlik ve PSD alt grupları kendi aralarında kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,471$). Rossini ve arkadaşlarının vertebral kırığı olan KF'li erişkin hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %36'sında osteokalsin düzeyleri düşük olarak bulmuşlardır (Rossini ve ark 2004). Ambroszkiewicz ve arkadaşlarının KF'li hastalarda yaptığı çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre kıyasla düşük osteokalsin düzeyler ve artmış RANKL/OPG oranı tespit edilmiştir, bu durum kemik yıkımındaki artışı ve kemik yapımındaki azaltmayı yansıtmaktadır (Ambroszkiewicz ve ark 2013). Gensgurber ve arkadaşlarının erişkin KF hastaları ile yaptığı çalışmada; hastaların klinik olarak stabil dönemde alınan serum osteokalsin düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur ve akut alevlenme döneminde değişiklik göstermemiştir (Gensgurber ve ark 2016). Çalışmamızda osteokalsin seviyelerinin hasta ve kontrol grubunda farklı olmayışını hastaların klinik açıdan stabil olmalarına ve kemik yapım-yıkım arasında dengenin sağlanmış olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Hasta grubunda serum osteokalsin ve OPG düzeyleri arasında güçlü negatif korelasyon saptandı ($r_s=-0,499$; $p=0,005$). Oh ve arkadaşlarının 42-70 yaş arası 80 Kore'li erkekte yaptığı çalışmada serum OPG seviyesi ile KMD ve osteokalsin seviyesi arasında ters

yönde ilişki bulunmuştur (Oh ve ark 2005). Fahrleitner-Pammer ve arkadaşlarının çalışmasında osteoporozu olan kadınlarda OPG ve osteokalsin arasında kuvvetli pozitif yönde ilişki saptamışlardır ve düşük OPG seviyelerinin vertebral kırıklarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Fahrleitner-Pammer ve ark 2003)

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda D vitamini seviyeleri sırası ile ortanca değerleri 15 ng/mL ve 15,5 ng/mL olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,938$). Sağlıklı kontrol grubunda D vitamini düzeylerinin düşük olmasının nedeninin, yapılan çalışmalar ışığında Türkiye’de D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin sık görülmesine bağlı olabileceğini düşündük. Doğru ve Süleyman’ın yaptığı çalışmada kontrol grubunu oluşturan çocuk hastaların yalnızca %12,3’ünde D vitamini seviyesi normal (>30 ng/mL) olarak bulunmuştur (Doğru ve Süleyman 2016). Türkeli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerden oluşan sağlıklı kontrol grubunun %48’inde D vitamini eksikliği ve yetersizliği tespit edilmiştir (Türkeli ve ark 2016). Erol ve arkadaşlarının İstanbul’da yaptıkları çalışmaya dahil ettikleri sağlıklı çocukların kış dönemi sonunda %80,3’ünde D vitamini eksikliği, %11,7’sinde D vitamini yetersizliği bulunmuştur (Erol ve ark 2015). D vitamini düzeyleri immün yetmezlikli hastalar alt grubunda, PSD ve kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı olarak düşük olarak bulundu (sırası ile $p=0,015$ ve $p=0,017$). İmmün yetmezlik ve kontrol grubu kıyaslandığında Ca, P düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumun klinik pratikte PSD hastalarında osteoporoz ve osteopeninin sık görülmesine bağlı olarak rutin olarak osteoporoz açısından gerekli tetkiklerin yapılıp, osteoporoz tespit edilenlere D vitamini ve Ca preparatlarının önerilmesi ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda serum Ca değerleri ortancası hasta grubunda 9,51 (IQC:0,74), kontrol grubunda 9,75 (IQC:0,47) olarak bulunmuştur, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). İmmün yetmezlik alt grubunda serum Ca seviyeleri PSD alt grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırası ile $p=0,014$ ve $p=0,001$). Ambroszkiewicz ve arkadaşlarının KF’li hastalarda yaptıkları çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında serum Ca değerleri açısından anlamlı farklılık bulmamışlardır (Ambroszkiewicz ve ark 2013). Çalışmamızdaki bu sonuçların kontrol grubunda ve immün yetmezlik alt grubunda D vitamini seviyesindeki düşüklükle ilgili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda spot idrar Ca/Cr oranının ortanca değeri hasta grubunda 0,074 (IQC:0,092), kontrol grubunda 0,029 (IQC:2) olarak bulunmuştur, aralarında istatistiksel olarak

anlamli farklilik saptanmistir (p=0,012). PSD alt grubunda spot idrar Ca/Cr oranlari kontrol grubuna göre anlamli olarak yüksek bulunmuştur (p=0,019). Çalışmamızda kalsiriyi OPG/RANKL ile ilişkilendirecek pozitif sonuçlar tespit edemedik fakat bu durumun osteoklastik aktivitede ve sonuç olarak kemik rezorbsiyonunda artışna neden olan diğer faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündük.

Hasta grubunda QUS z skorlari ile DEXA KMD z skorlari arasında kuvvetli pozitif korelasyon elde edilmiştir (p=0,008). Literatürde QUS ile ilgili genel kanı DEXA'nın yerini alamayacağı ancak tarama yöntemi olarak kullanılabileceği ile ilgilidir. Williams ve arkadaşları KF'li ve obez hastalarla yaptıkları çalışmada QUS ile DEXA arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır, ancak QUS'nin özellikle obez hastalarda DEXA'nın yerine kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır (Williams ve ark 2012). Schepper ve arkadaşlarının erişkin KF hastalarında yaptığı çalışmada QUS, DEXA ve Periferik KBT karşılaştırmıştır. Bu alışmada QUS'nin DEXA'nın yerini alamayacağı ancak normal kemik kütlesi olan hastaların taramasında kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (De Schepper ve ark 2012). Benzer şekilde Flohr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada QUS'nin DEXA'nın yerini alacak kadar yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmadığı kanıtlanmıştır (Flohr ve ark 2002). Bizim alışmamızda da literatüre paralel olarak hasta grubunda QUS ve DEXA değerleri arasında korelasyon saptandı. Bu durum bronşektazi hastalarında KMY lmlerinde DEXA'ya göre kolay uygulanması ve radyasyon içermemesi gibi avantajları olan QUS'nin tarama testi olarak kullanılabileceğini destekler niteliktedir.

Hasta grubunda serum RANKL düzeyleri ile ALP arasında negatif korelasyon saptandı. Hasta grubu kendi içinde ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde NTX ile bALP arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r_s=0,492$, $p=0,006$ ve $r_s=0,599$; $p<0,001$). Hasta grubunda NTX ile spot idrarda Ca/Cr arasında istatikselsel olarak anlamli pozitif korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r_s=0,377$; $p=0,04$). Hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde serum osteokalsin ile bALP, ALP, NTX, Ca arasında istatikselsel olarak anlamli pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırası ile $r_s=0,565$, $p=<0,001$; $r_s=0,364$, $p=0,002$; $r_s=0,546$, $p=<0,001$; $r_s=0,237$, $p=0,048$). Çalışmamızda hasta grubunda kemik yapım yıkım belirteçleri arasında pozitif ve negatif birçok korelasyon tespit edilmiştir, bu durum bronşektazili hastalarda kemik turnover'nın yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında gelişen osteoporozun patogenezinde rol alan belirteçleri arasında birçok ilişki saptadık. Nonkistik

fibrozis bronşektazi hastalarında RANK/RANKL/OPG sisteminin rolünün daha iyi anlaşılması için daha geniş serilerde çalışmalar yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 30 hastanın %56,6'sı (n:17) erkek, %43,4'ü (n:13)'ü kız ve ortalama yaşları $13,3 \pm 3,8$ (5-18) yılıdır. Kontrol grubundaki 40 hastanın %35'i (n:14) erkek, %65'i (n:26) kız ve ortalama yaşları $11,8 \pm 3,5$ (5-17) yılıdır. Hasta grubundaki bronşektazi hastalarında altta yatan neden araştırıldığında; 13'ü (%43) immün yetmezlik, 9'u (%30) PSD, 4'ü (%13) enfeksiyonlar, 3'ü (%10) idiyopatik, 1'i (%4) MacLeod Sendromu olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

2. Hasta ve kontrol grubundaki serum RANKL düzeyleri ortancası sırası ile 373,9 (312) ve 458,5 (345,3) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,069$).

3. Hasta ve kontrol grubundaki serum OPG düzeyleri ortancası sırası ile 3,694 (0,566) ve 3,714 (0,794) olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,451$).

4. Hasta ve kontrol grubunda RANKL/OPG oranı ortanca değerleri sırası ile 98,68 (112,88) ve 117,91 (84,99) olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,065$).

5. Hasta ve kontrol grubundaki serum Ca düzeyleri ortancası sırası ile 9,51 (0,74) ve 9,75 (0,47) olup hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,003$).

6. Hasta ve kontrol grubundaki idrar Ca/Cr düzeyleri ortancası sırası ile sırası ile 0,074 (0,092) ve 0,029 (2,0) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,012$).

7. Hasta ve kontrol grubunda QUS ile yapılam KMD z skoru ölçümleri sırasıyla $-1,88 \pm 1,05$ ve $-0,86 \pm 0,67$ olup hasta grubunda anlamlı olarak düşük ölçüldü ($p < 0,001$).

8. Hasta grubunda DEXA ile bakılan ortanca KMD değeri -2,4 idi.

9. Hem hasta hem kontrol grubunda çalışılan diğer parametrelerden OST, NTX, ALP, bALP, PTH, P, Mg düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

10. Hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyleri normal popülasyona göre düşük olup ortancası sırası ile 15 (15,3) ve 15,5 (12) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p = 0,938$).

11. İmmün yetmezlik ve PSD hastaları karşılaştırıldığında Ca değerleri PSD hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırası ile ortanca değerleri 9,47 ve 9,95; $p = 0,014$).

12. İmmün yetmezlik hastalarında D vitamini düzeyleri ortanca değeri 8,5 (5,1), PSD hastalarında 18 (8,5) olarak bulunmuştur ve bu iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,015$).

13. İmmün yetmezlik ve kontrol grubu kıyaslandığında Ca ve D vitamini düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

14. PSD ve kontrol grubu karşılaştırıldığında spot idrar Ca/Cr ortanca değerleri sırası ile 0,072 ve 0,029 bulunmuş olup PSD grubunda Ca atılımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,019$).

15. Hasta grubunda RANKL ile ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($r_s=-0,391$, $p=0,04$).

16. Hasta ve kontrol grubunda serum OPG ile KMD değerleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

17. Hasta grubunda OPG ve OST arasında güçlü negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r_s=-0,499$; $p=0,005$).

18. Hasta ve kontrol grubunda OST ile bALP, ALP, NTX ile kuvvetli pozitif ve Ca ile pozitif korelasyon bulunmuştur (sırası ile $r_s=0,565$, $p<0,001$; $r_s=0,364$, $p=0,002$; $r_s=0,546$, $p<0,001$; $r_s=0,237$, $p=0,048$).

19. Hasta grubu kendi içinde ve kontrol grubu ile beraber değerlendirildiğinde NTX ile bALP arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r_s=0,492$, $p=0,006$ ve $r_s=0,599$; $p<0,001$).

20. Hasta grubunda NTX ile spot idrarda Ca/Cr arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırası ile $r_s=0,377$; $p=0,04$).

21. Hasta grubu ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde NTX ile P ve ALP arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu (sırası ile $r_s=0,42$; $p<0,001$ ve $r_s=0,379$; $p=0,001$).

22. Hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde bALP ile P ve ALP arasında pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r=0,238$; $p=0,047$ ve $r=0,614$; $p<0,001$).

23. Hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde DEXA ile elde edilen KMD değerleri ile QUS ile edilen değerler arasında gcl korelasyon saptandı ($r_s=0,476$, $p=0,008$).

24. Hasta ile kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde QUS değerleri ile serum Ca değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r_s=0,309$, $p=0,009$).

25. Hasta ile kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde serum PTH ile D vitamini ve Mg seviyeleri arasında negatif korelasyon mevcuttu (sırası ile $r_s=-0,422$, $p<0,001$ ve $r_s=-0,265$, $p<0,027$).

26. Hasta ile kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde takvim yaşı ile serum NTX, ALP, bALP, P, Mg arasında negatif korelasyon bulunmuştur (sırası ile $r_s=-0,293$, $p=0,014$; $r_s=-0,346$, $p=0,003$; $r_s=-0,341$, $p=0,004$; $r_s=-0,423$, $p<0,001$; $r_s=-0,28$, $p=0,019$).

7. KAYNAKLAR

- Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol* 2006; 50(6):571-573.
- Akalin F, Koroglu TF, Bakac S, Dagli E. Effects of childhood bronchiectasis on cardiac functions. *Pediatrics international* 2003, 45(2): 169-174.
- Aldave APN, Saliski DW. The clinical manifestations, diagnosis and management of williams-campbell syndrome. *North American journal of medical sciences* 2014; 6(9): 429.
- Ambroszkiewicz J, Sands D, Gajewska J, Chelchowska M, Laskowska-Klita T. Bone turnover markers, osteoprotegerin and RANKL cytokines in children with cystic fibrosis. *Advances in medical sciences* 2013;58(2): 338-343.
- Angelopoulos NG, Goula A, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, Tolis G. Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF- κ B ligand system in patients with β -thalassemia major. *Journal of bone and mineral metabolism* 2007; 25(1): 60-67.
- Arıbaş OK, Grmş N. Bronşektazi: Cerrahi Uygulanan 39 Olgunun Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2002; 22(1): 24-30.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Joseph PM. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(3):1888-1896.
- Arslan S. Bronşektazi: demografi, risk faktörleri ve lokalizasyonları. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2009; 31(2):140–144.
- Arya AK, Beer HL, Benton J, Lewis-Jones I, Swift AC. Does Young's syndrome exist? *J Laryngol Otol* 2009; 123(05):477.
- Atasoy . Radyoloji Dersleri 4: Bronşiektazide Yüksek Rezolsyonlu BilgisayarlıTomografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49(4): 540-544.
- Babayiğit A, Olmez D, Uzuner N, Cakmakci H, Tuncel T, Karaman O. A neglected problem ofdeveloping countries: Noncystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Thoracic Medicine* 2009;4(1):21–24.
- Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997; 112(4):1024-1028.
- Bachrach L. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinology and Metabolism* 2001;12(1):22-28

- Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2014; 2(6): 454-460.
- Bandi V, Apicella MA, Mason E, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the Lower Respiratory Tract of Patients with Chronic Bronchitis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164(11):2114–19.
- Barker AF, Brody SL. Bronchiectasis. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5rd ed. New York: McGraw-Hill, 2015: 800-808.
- Bartl R, Frisch B. Biology of Bone. In: Bartl R, Frisch B editors. *Osteoporosis Diagnosis, Prevention, Therapy*. Berlin: Springer Verlag, 2009: 18-37.
- Baydarian M, Walter RN. Bronchiectasis: introduction, etiology, and clinical features. *Disease-a-Month* 2008; 54(8): 516-526.
- Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *Journal of bone and mineral research* 2006; 21(3): 388-396.
- Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008; 14(6):595–599.
- Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Specker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. *The Journal of pediatrics* 2005;147(6): 791-796.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Shaw N. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* 2014; 17(2):275-280.
- Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of non-cystic fibrosis pediatric bronchiectasis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2008; 34(2): 260-73.
- Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *European Respiratory Journal* 2004; 23(1):146.
- Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis research & therapy* 2007; 9(1):1.
- Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of biochemistry and biophysics* 2008; 473(2):139-146.
- Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in Childhood: a systematic review of 989 subjects. *BMC pediatrics* 2014; 14(1): 1.

- Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta reumatológica portuguesa* 2006; 32(2): 103-110.
- Callahan CW, Redding GJ. Bronchiectasis in children: orphan disease or persistent problem? *Pediatric Pulmonology* 2002; 33(6): 492–496.
- Chang AB, Grimwood K, Robertson CF, Wilson AC, van Asperen PP, O’Grady KAF, Masters IB. Antibiotics for bronchiectasis exacerbations in children: rationale and study protocol for a randomised placebo-controlled trial 2012; *Trials*, 13(1): 1.
- Chesney RW. Osteoporosis. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme III JW, Schor NF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier, 2016: 3395-6.
- Clark NS. Bronchiectasis in childhood. *Br Med J* 1963; 1:80-88.
- Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *Journal of bone and mineral research* 2006; 21(9): 1489-95.
- Cockrill BA, Hales CA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annual Review of Medicine* 1999; 50(1):303.
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *European journal of respiratory diseases. Supplement* 1986; 147:6–15.
- Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database* 2014; *Syst Rev* 3:CD002010
- Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility *The American journal of the medical sciences* 2001; 321(1):3-10.
- Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Kutilek S. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(8):756-765.
- Çiftçi B, Yılmaz A, Erdoğan Y, Biber Ç, Turay ÜY, Ergun P. Mounier-Kuhn Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2007; 18:79-83.
- Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Paediatric respiratory reviews* 2000; 1(1), 64- 70.
- Daniel TL, Woodring JH, Vandiviere HM, Wilson HD. Swyer-James syndrome-unilateral hyperlucent lung syndrome. A case report and review. *Clinical Pediatrics* 1984; 23(7):393-397.
- Darcan Ş, Dizdärer C, Gökşen D. Çocukluk çağında osteoporoz. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B.N, Abacı A, Akçay T editors. *Çocuk Endokrinolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013:617-31

- De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ, Bofill, JM. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996; 153(2), 650-655.
- Denney MK, Berkas EM, Snider TH, Nedwicki EG. Foreign body bronchiectasis. *Diseases of the Chest* 1968; 53(5):613-616.
- Doğru D, Ozbaş Gerçeker F, Yalçın E, Çobanoğlu N, Pekcan S, Özçelik U, Özgüç M. The role of TAP1 and TAP2 gene polymorphism in idiopathic bronchiectasis in children. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42(3):237-241.
- Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine noncystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59(4): 324-327.
- Eaton T, Garrett J, Milne D, Frankel A, Wells AU. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic. A prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest Journal* 2000;118(1):66-72.
- Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, Lode H, Cole PJ. Cells and cytokines in chronic bronchial infection. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994;725(1): 331-45.
- Estrada A, Ramnitz MS, Gafni RI. Bone densitometry in children and adolescents. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2014; 26(5): 339-346.
- Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *European Respiratory Journal* 1996;9(8): 1601-4.
- Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C, Bonelli C, Dimai HP, Leb G, Obermayer-Pietsch B. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2003; 115(9): 291-297.
- Fall A, Spencer D. Paediatric bronchiectasis in Europe: what now and where next? *Paediatric respiratory reviews* 2006;7(4): 268-74.
- Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR. American journal of roentgenology* 1996; 166(2): 301-307.
- Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004; 170(4):456.

- Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatric respiratory reviews* 2010; 11(4): 233-239.
- Franchimont N, Reenaers C, Lambert C, Belaiche J, Bours V, Malaise M, Louis E. Increased expression of receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL), its receptor RANK and its decoy receptor osteoprotegerin in the colon of Crohn's disease patients. *Clinical & Experimental Immunology* 2004; 138(3): 491-498.
- Gençer YT. Bronşektazi tanısı alan hastaların değerlendirilmesi (doctoralthesis). Konya. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi. 2012.
- Gerçek H, Can D, Altınöz S, Bilgili G, Gülle S, Kalkan S, Gerçek PA, Bak M. Bronşektazili 50 pediatrik olgunun değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2006; 7(2): 101-104.
- Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgraduate Medical Journal* 2010;86(1018):493-501.
- Golden NH, Abrams SA, Daniels SR, Corkins MR, de Ferranti SD, Magge SN, Schwarzenberg SJ. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1229-e1243.
- Greer FR, Krebs NF. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, adolescents. *Pediatrics* 2006; 117(2):578-85
- Gruber R, Pietschmann P, Peterlik M. Introduction to bone development, remodelling and repair. In: Grampp S editors. *Radiology of osteoporosis*. Berlin: Springer Verlag, 2008: 1-25.
- Guran T, Turan S, Karadag B, Ersu R, Karakoc F, Bereket A, Dagli E. Bone mineral density in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration* 2007; 75(4): 432-436.
- Haeney RP, Abrams S, Hughes DB, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporosis International* 2000; 11(12): 985-1009.
- Hang JD, Guo QY, Chen CX, Chen LY. Imaging approach to the diagnosis of pulmonary sequestration. *Acta Radiologica* 1996; 37: 883-88.
- Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiologic Clinics of North America* 1998; 36(1): 107-128.
- Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2014. p. 47-54.
- Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. *IMAJ-RAMAT GAN* 2003; 5(7): 509-515.

- Haslam RHM, Borovnicar D J, Stroud DB, Strauss BJG, Bines JE. Correlates of prepubertal bone mineral density in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood* 2001;85(2): 166-171.
- Hazinski TA. Bronchiectasis. In: Rudolph CD, Rudolph AM editors. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. USA: Mcgraw Hill, 2002: 1948–1949.
- Hill RL, Kearns AM, Nash J, North SE, Pike R, Newson T, Livermore DM. Linezolid-resistant ST36 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with prolonged linezolid treatment in two paediatric cystic fibrosis patients. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010; 65(3):442-445.
- Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover—uses and limitations. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine* 2014, 0004563213515190.
- Hnin K, Nguyen C, Carson KV, Evans DJ, Greenstone M, Smith BJ. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:CD001392.
- Hwang HS, Yi CA, Yoo H, Yang JH, Kim DK, Koh WJ. The prevalence of bronchiectasis in patients with Marfan syndrome. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2014; 18(8), 995-997.
- Ichioka K, Kohei N, Okubo K, Nishiyama H, Terai A. Obstructive azoospermia associated with chronic sinopulmonary infection and situs inversus totalis. *Urology* 2006; 68(1): 204-e5.
- Ip M, Lam WK, SO SY, Liong E, Chan CY, Tse KM. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to metacholine in bronchiectasis. *Lung* 1991; 169(1): 43-51.
- Jacquot J, Delion M, Gangloff S, Braux J, Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporosis International* 2015; 27(4): 1401-1412.
- Javier RM, Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: what's new? *Joint Bone Spine* 2011; 78: 445–450
- Jones IE, Williams SM, Dow N, Goulding A. How many children remain fracture-free during growth? A longitudinal study of children and adolescents participating in the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study. *Osteoporosis International* 2002, 13(12): 990-995.
- Judson MA. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2015; 49(1), 63-78.

- Kapur N, Grimwood K, Masters IB, Morris PS, Chang AB. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis. *Pediatric Pulmonology* 2012; 47(3): 300-307.
- Kapur N, Mackay IM, Sloots TP, Masters IB, Chang AB. Respiratory viruses in exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *Archives of disease in childhood* 2014; 99(8): 749-753.
- Kapur N, Masters IB, Chang AB. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. *Respiratory Medicine* 2009; 103(11):1681-7.
- Karadağ B. Bronşektazi ve bronşiolitis obliterans. In: Dağlı E, Karakoç F editors. *Çocuk göğüs hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2007: 197–202.
- Karadağ B. Çocukluk Döneminde Bronşektazi: Tanı ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences* 2006; 2(3): 15-19.
- Karadağ B, Karakoç F, Kut A, Ersu R, Dağlı E. Çocuklarda Kistik Fibrozis Dışı Bronşektazi. *Klinik Pediatri*; 2003(2):11-16.
- Karadağ B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-Cystic-FibrosisBronchiectasis in Children: A Persisting Problem in Developing Countries. *Respiration* 2005; 72(3): 233-238.
- Karakoc F, Dagli E, Günay I, Bakac S, Yuksel M, Kiyani G et al. The outcome and longterm follow-up of children with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997; 10: 338.
- Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG, Bronchiectasis: Still a problem. *Pediatric Pulmonology* 2001;32(2):175-8.
- Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *Journal of computer assisted tomography* 2000; 24(1): 9-18.
- King P. Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatric respiratory reviews* 2011; 12(2): 104-110.
- King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Internal Medicine Journal* 2006; 36(11): 729-737.
- King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *International Journal of COPD* 2009; 4: 411-419
- Krustins E, Kravale Z, Buls A. Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: a literature review. *Respiratory medicine* 2013; 107(12): 1822-1828.
- Krustins E. Mounier-Kuhn syndrome: a systematic analysis of 128 cases published within last 25 years. *The clinical respiratory journal* 2014.

- Kumar NA, Nguyen B, Maki D. Bronchiectasis: current clinical and imaging concepts. In: Seminars in roentgenology. WB Saunders, 2001: p. 41-50.
- Kumbasar ÖÖ. Tanım, Tarihçe, Epidemiyoloji Ve Prognoz. In: Müsellim B, Karadağ B. Editors. Bronşektazi. Ankara: Toraks kitapları, 2015:1-4.
- Kurban S, Mehmetoglu I. Osteoprotegerin, RANK and RANK ligand. Türk Biyokimya Dergisi 2007; 32(4): 178-184.
- Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. Pediatric Pulmonology 2005; 39(3):193-208.
- Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, Poulter LW, Cole PJ. Immunopathology of experimental bronchiectasis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 1989; 1: 297–304.
- Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. New England Journal of Medicine 2004; 351(9):868-875.
- Lewiecki EM. Benefits and limitations of bone mineral density and bone turnover markers to monitor patients treated for osteoporosis. Current osteoporosis reports 2010; 8(1):15-22.
- Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian WP, Weitzmann MN. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. Blood 2007; 109(9):3839-3848.
- Lichter JP. Bronşektazi. In: Bardow RA, Ries AL, Morris TA editors. Göğüs hastalıklarında klinik problemler el kitabı. İstanbul: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 306-313.
- Lilleby V, Aaløkken TM, Johansen B, Førre Ø. Pediatric rheumatology Pulmonary involvement in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. Clinical and experimental rheumatology 2006; 24: 203-208.
- Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (Review). Molecular medicine reports 2015; 11(5): 3212-3218.
- Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis?. Proceedings of the Nutrition Society 2002; 61(02): 181-185.
- Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now?. The Journal of pediatrics 2012; 161(6): 983-990.

- Mallory GB, Hoppin AG. Causes of bronchiectasis in children. Erişim adresi: <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-bronchiectasis-inchildren?source=searchresult&search=bronchiectasis&selectedTitle=1~150>. Erişim tarihi: Temmuz 2016.
- Marostica PJC, Fischer GB. Non cystic-fibrosis bronchiectasis: a perspective from South America. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7(4): 275–280.
- Marwah OS, Sharma OP. Bronchiectasis. How to identify, treat, and prevent. *Postgraduate Medicine* 1995; 97(2):149-150.
- McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic Airway Clearance Therapies: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest Journal* 2006;129(1_suppl):250S-259S.
- Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: mechanisms and imaging clues of associated common and uncommon diseases. *RadioGraphics* 2015; 35(4): 1011-1030.
- Moffat RE, Sobonya RE, Chang CH. Childhood sarcoidosis with fatal cor pulmonale. *Pediatric Radiology* 1978; 7(3):180-182.
- Morgenthau AS, Teirstein AS. Sarcoidosis of the upper and lower airways. *Expert review of respiratory medicine* 2011; 5(6): 823-833.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL., Thacher TD, Ozono K, Ramos-Abad L. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Hormone research in paediatrics* 2016; 85(2):83-106.
- Murray MP, Pentland JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 2009; 34(5): 1086-92.
- O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; 113(5): 1329.
- Oh KW, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Baek KH, Kang MI, Yoo HJ. Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF- κ B ligand system are associated with bone metabolism in middle-aged males. *Clinical endocrinology* 2005; 62(1): 92-98.
- Oren JL. Bronchiectasis. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme III JW, Schor NF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2016: 2094-6.
- Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(1): 69-74.

- Ozkan B, Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences* 2006; 2(10): 32-39.
- Papanikolaou I, Kagouridis K, Papiris SA. Patterns of airway involvement in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2014; 5(4): 560.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SH, et al. An investigation into the causative factors in patients with bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162(4):1277-84.
- Peradzyńska J, Krenke K, Lange J, Banaszkiwicz A, Łazowska-Przeorek I, Radzikowski A, Kulus M. Low prevalence of pulmonary involvement in children with inflammatory bowel disease. *Respiratory medicine* 2012; 106(7): 1048-1054.
- Pifferi M, Caramella D, Bulleri A, Baldi S, Peroni D, Pietrobelli A, Boner AL. Pediatric bronchiectasis: correlation of HRCT, ventilation and perfusion 72 scintigraphy, and pulmonary function testing. *Pediatr pulmonol* 2004; 38(4): 298–303.
- Pizzutto SJ, Grimwood K, Bauert P, Schutz KL, Yerkovich ST, Upham JW, Chang AB. Bronchoscopy contributes to the clinical management of indigenous children newly diagnosed with bronchiectasis. *Pediatric pulmonology* 2013; 48(1): 67-73.
- Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, Anthracopoulos MB, Vaos G, Nicolaidou P. The role of timely intervention in middle lobe syndrome in children. *Chest Journal* 2005; 128(4):2504-10.
- Pursner M, Haller JO, Berdon WE. Imaging features of Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) in children with AIDS. *Pediatric Radiology* 2000; 30(6):426-429.
- Putman MS, Baker JF, Uluer A, Herlyn K, Lapey A, Sicilian L, Tillotson AP, Gordon CM, Merkel PA, Finkelstein JS. Trends in bone mineral density in young adults with cystic fibrosis over a 15-year period. *Journal of Cystic Fibrosis* 2015; 14(4): 526-532.
- Quast TM, Self AR, Browning RF. Diagnostic Evaluation of Bronchiectasis. *Disease a Month* 2008;54(8):527-539.
- Redding GJ. Update on treatment of childhood bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews* 2011; 12(2):119-123.
- Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, Mühlfeld C, Cornish N, Fleming L, Davies JC. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008; 177: 837–43.
- Reid L. Reduction in bronchial subdivisions in bronchiectasis. *Thorax* 1950;5(3): 223–47.

- Rencken I, Patton WL, Brasch RC. Airway obstruction in pediatric patients. From croup to BOOP. *Radiologic Clinics of North America* 1998; 36(1):175-187.
- Saraff V, Höglér W. Endocrinology and adolescence: osteoporosis in children: diagnosis and management. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173(6):R185-R197.
- Savcı S, İnce Dİ. Stabil Bronşektazili Hastalarda Farklı Göğüs Fizyoterapisi Uygulamalarının Etkinliği. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 118-122.
- Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, Lenoir G. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 175(9): 951-957.
- Sethi GR, Batra V. Bronchiectasis: Causes and management. *Indian Journal of Pediatrics* 2000;67(2):133-139.
- Shaw N, Höglér W. Biochemical Markers of Bone Metabolism. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H editors. *Pediatric Bone Biology and Diseases*. San Diego: Elsevier 2012; 361-81.
- Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *European Journal of Endocrinology* 2008, 159(suppl 1): S33-S39.
- Shed EF, Haworth CS, Barker H, Bilton D, Compston JE. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2010; 9(2): 93-98.
- Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax* 2007;62(3):211-218.
- Singleton R, Morris A, Redding G, Poll J, Holck P, Martinez P. Bronchiectasis in Alaska native children: causes and clinical courses. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 182–187.
- Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85(2):229.
- Smith IE, Flower CD. Review article: imaging in bronchiectasis. *British Journal of Radiology* 1996; 69(823):589-593.
- Smyth AR, Walters S. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD001912.
- Stafler P, Carr SB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management. *Archives of disease in childhood-Education & practice edition* 2010; 95(3):73–82.

- Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2013;20(6): 547.
- Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, Cuthill SL, Worley G, Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatric rehabilitation* 2006, 9(4):396-403.
- Szulc P, Bauer DC. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Dempster DW, Luckey, Cauley JA editors. *Osteoporosis*. Waltham: Elsevier 2013: 1573-610.
- Thompson CS, Harrison S, Ashley J, Day K, Smith DL. Randomised crossover study of the flutter device and the active cycle of breathing technique in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2002;57(5):446-8.
- Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 345-354.
- Tyrovola JB, Joanna B, Odont XX. The “mechanostat theory” of frost and the OPG/Rankl/RANK system. *Journal of cellular biochemistry* 2015; 116(12): 2724-2729.
- Uhlving HH, Buchvald F, Heilmann CJ, Nielsen KG, Gormsen M, Müller KG. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone marrow transplantation* 2012; 47(8), 1020-1029.
- Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(12):4514-4521.
- Vlahakis NI, Aksanit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clinic Proceedings* 2001;76(9):930-8.
- Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond. *Regulation of Tissue Responses: The TWEAK/Fn14 Pathway and other TNF/TNFR Superfamily Members that Activate Noncanonical NF κ B Signaling* 2016; 191.
- Wark PA, Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: new concepts of pathogenesis and treatment. *Respirology* 2001; 6(1):1-7.
- Watt AP, Brown V, Courtney J, Kelly M, Garske L, Elborn JS, Ennis M. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004; 59(3): 231–236.
- Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine* 2005; 12(4): 205–209.

- Whiteley M, Bangera MG, Bumgarner RE, Parsek MR, Teitzel GM, Lory S, Greenberg EP. Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature* 2001;413(6858): 860-864.
- Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax* 1952;7(3): 213-9.
- Wilson JF, Decker AM. The surgical management of childhood bronchiectasis. A review of 96 consecutive pulmonary resections in children with nontuberculous bronchiectasis. *Ann Surg* 1982; 195:354.
- Wilson R, Cole PJ. The effect of bacterial products on ciliary function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 49–53.
- Wood JR, Bellamy D, Child AH, Citron KM. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984; 39(10):780-784.
- Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Current reviews in musculoskeletal medicine* 2009; 2(1):56-64.
- Zhang C, Liu Z, Klein GL. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(3):174-182.
- Zupan J, Jeras M, Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochimica medica* 2013; 23(1): 43-63.

Ek Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu beraber değerlendirildiğinde korelasyonlar

		RANKL	YAŞ	OPG	OST	NTX	BALP	KMD	QUS	Ca	P	Mg	ALP	PTH	D Vit.
YAŞ	rs	-0,21													
	p	0,085													
OPG	rs	0,124	-0,196												
	p	0,315	0,104												
OST	rs	-0,054	-0,218	-0,118											
	p	0,661	0,069	0,33											
NTX	rs	0,039	-0,293	0,146	0,546**										
	p	0,751	0,014	0,228	<,001										
BALP	rs	0,127	-0,341**	0,176	0,565**	0,599**									
	p	0,303	0,004	0,146	<,001	<,001									
KMD	rs	0,068	-0,332	-0,059	0,102	0,044	0,01								
	p	0,73	0,073	0,758	0,592	0,819	0,957								
QUS	rs	0,274*	-0,245*	0,146	-0,084	-0,133	0,037	0,476**							
	p	0,024	0,041	0,228	0,489	0,271	0,761	0,008							
Ca	rs	0,18	-0,201	0,07	0,237*	0,223	0,228	0,102	0,309**						
	p	0,143	0,095	0,562	0,048	0,064	0,058	0,592	0,009						
P	rs	0,134	-0,423**	0,103	0,217	0,420**	0,238*	0,458*	0,075	0,076					
	p	0,276	<,001	0,398	0,071	<,001	0,047	0,011	0,537	0,531					
MG	rs	-0,101	-0,280*	0,065	-0,085	-0,166	0,025	-0,1	0,129	0,047	0,04				
	p	0,412	0,019	0,592	0,485	0,169	0,836	0,597	0,289	0,702	0,74				
ALP	rs	-0,04	-0,346**	0,169	0,364**	0,379**	0,614**	-0,052	-0,109	0,165	0,171	-0,013			
	p	0,745	0,003	0,163	0,002	0,001	<,001	0,787	0,367	0,172	0,158	0,915			
PTH	rs	-0,137	0,121	-0,069	0,07	0,073	0,112	-0,238	-0,072	-0,185	-0,049	-0,265*	0,129		
	p	0,265	0,319	0,569	0,563	0,547	0,358	0,206	0,555	0,125	0,689	0,027	0,288		
D Vit	rs	0,224	-0,099	0,148	0,128	0,145	0,043	0,301	0,129	0,187	0,23	-0,08	0,06	-0,422**	
	p	0,067	0,414	0,222	0,293	0,232	0,723	0,107	0,289	0,12	0,056	0,509	0,624	<,001	
Ca/Cr	rs	0,167	-0,001	0,207	-0,116	0,211	0,092	-0,117	-0,219	0,015	-0,056	-0,139	0,118	0,028	0,081
	p	0,172	0,99	0,086	0,34	0,08	0,45	0,538	0,068	0,902	0,646	0,251	0,331	0,819	0,506

*Açık renkli olanlar r değeri diğerleri r_s değeri

Ek Tablo 2. Hasta grubunda korelasyonlar

		RANKL	OPG	OST	NTX	KMD	Ca	ALP	PTH	D Vit.	Ca/Kre	YAŞ	bALP	QUS	P
OPG	rs	-0,179													
	p	0,362													
OST	rs	-0,151	-0,499**												
	p	0,445	0,005												
NTX	rs	-0,033	0,038	0,383*											
	p	0,866	0,843	0,037											
KMD	rs	0,068	-0,059	0,102	0,044										
	p	0,73	0,758	0,592	0,819										
CA	rs	0,164	-0,326	0,269	0,284	0,102									
	p	0,404	0,079	0,15	0,128	0,592									
ALP	rs	-0,391*	0,04	0,307	0,258	-0,052	-0,135								
	p	0,04	0,834	0,098	0,169	0,787	0,478								
PTH	rs	-0,223	-0,095	0,138	0,016	-0,238	-0,204	0,228							
	p	0,255	0,618	0,467	0,934	0,206	0,279	0,226							
D VİT	rs	0,285	-0,146	0,176	0,039	0,301	0,206	-0,284	-0,400*						
	p	0,142	0,441	0,353	0,84	0,107	0,275	0,128	0,028						
Ca/Cr	rs	0,249	-0,051	-0,135	0,377*	-0,117	0,103	0,012	-0,009	-0,082					
	p	0,202	0,79	0,477	0,04	0,538	0,589	0,951	0,964	0,665					
YAŞ	rs	-0,023	-0,111	-0,052	-0,364*	-0,332	-0,144	-0,311	-0,009	0,165	-0,156				
	p	0,906	0,56	0,785	0,048	0,073	0,449	0,095	0,961	0,384	0,41				
BALP	rs	0,053	0,039	0,370*	0,492**	0,01	0,103	0,374*	0,279	-0,212	0,208	-0,415*			
	p	0,788	0,838	0,044	0,006	0,957	0,587	0,042	0,136	0,261	0,27	0,023			
QUS	rs	0,216	-0,011	0,246	0,049	0,476**	0,148	-0,333	-0,081	0,263	-0,154	-0,256	0,043		
	p	0,269	0,952	0,189	0,798	0,008	0,435	0,072	0,67	0,16	0,415	0,172	0,82		
P	rs	0,24	0,202	0,029	0,332	0,458*	0,241	-0,056	-0,261	0,255	0,071	-0,359	0,229	0,125	
	p	0,219	0,285	0,878	0,073	0,011	0,199	0,768	0,163	0,174	0,709	0,051	0,224	0,511	
Mg	rs	-0,214	0,29	-0,11	-0,089	-0,1	0,108	0,166	0,045	-0,217	-0,159	-0,483**	0,184	0,192	0,022
	p	0,275	0,12	0,562	0,641	0,597	0,57	0,381	0,813	0,25	0,402	0,007	0,331	0,31	0,909
Kemik Yaş	rs	-0,001	-0,182	0,002	-0,296	-0,218	-0,036	-0,297	-0,025	0,26	-0,055		-0,428*	-0,339	-0,480**
	p	0,998	0,337	0,993	0,112	0,248	0,851	0,111	0,895	0,165	0,775		0,018	0,066	0,007

*Açık renkli olanlar r değeri diğerleri r_s değeri